

Un canale dedicato alla prevenzione e sorveglianza degli eventi avversi a vaccini

I vaccini attualmente disponibili per la prevenzione delle malattie infettive hanno un elevato grado di sicurezza ed efficacia; essi possono tuttavia dar luogo a reazioni avverse che sono generalmente di modesta entità ma che, raramente, possono produrre manifestazioni cliniche più gravi. Molti di questi eventi sono prevenibili attraverso un'accurata anamnesi familiare e personale, altri invece sono imprevedibili. Risulta così necessaria un'attenta sorveglianza delle reazioni avverse a vaccini, attività che richiede una tempestiva notifica dell'evento osservato e competenze specialistiche per la valutazione.

La Regione Veneto, per rispondere all'aumentata domanda di sicurezza dei vaccini, nel 1993 ha istituito un servizio per la prevenzione, la valutazione e la sorveglianza delle reazioni avverse a vaccini, denominato Canale Verde, presso la Sezione di Immunologia del Dipartimento di Patologia dell'Università di Verona. Inizialmente attivato come Progetto a cadenza triennale, nel 2005 il Canale Verde è stato strutturato come Centro Regionale di Riferimento di Consulenza Prevaccinale e Sorveglianza degli eventi avversi a vaccinazione presso il Servizio di Immunologia Clinica del Policlinico dell'Azienda Ospedaliera di Verona. Il Centro, oltre a compiti di consulenza specialistica prevaccinale (a) e sorveglianza degli eventi avversi a vaccinazione (b), svolge anche attività scientifica e formativa, collaborando con la Direzione Regionale per la Prevenzione all'aggiornamento del personale in tema di sicurezza delle vaccinazioni^{1,2}. Recentemente infine, il Canale Verde è stato incluso nel coordinamento del pacchetto di lavoro sullo sviluppo di modelli per il monitoraggio, la prevenzione e la gestione degli eventi avversi a vaccini del progetto europeo VENICE (*Vaccine European New Integrated Collaborative Effort*), ideato per creare una rete europea per le vaccinazioni³.

Verranno di seguito descritte in dettaglio le due principali attività e il riepilogo dei dati ottenuti nel periodo 1992-2008.

a) Attività di consulenza specialistica pre- e post-vaccinale del "Canale Verde"

La consulenza viene effettuata per l'ammissibilità alla vaccinazione di persone con particolari problemi di salute o in caso di sospette reazioni avverse a vaccini. Si tratta di bambini e adulti, che alla raccolta dell'anamnesi prevaccinale standardizzata effettuata prima di ogni vac-



Giovanna Zanoni¹
 Fabiola Micheletti²
 Ilaria Lucchi¹
 Giovanna Frison³
 Francesca Russo^{3,4}
 Giuseppe Tridente¹

¹Servizio di Immunologia Clinica, Policlinico G.B. Rossi, Azienda Ospedaliera di Verona; ²Centro per la Ricerca e Valutazione dei Prodotti Immunobiologici, Istituto Superiore di Sanità, Roma; ³Direzione per la Prevenzione della Regione Veneto; ⁴Servizio Sanità Pubblica e Screening della Regione Veneto, Venezia

giovanna.zanoni@univr.it

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto all'argomento trattato nell'articolo.

cinazione, hanno mostrato potenziali rischi di eventi avversi o sospette controindicazioni alla vaccinazione da approfondire a livello specialistico presso il Centro. I pazienti vengono selezionati dagli operatori dei Distretti e segnalati al Medico Referente della relativa ULSS, incaricato dell'interazione diretta con il Centro e della formulazione della richiesta al Canale Verde per la valutazione della presunta controindicazione e/o reazione avversa a vaccino.

Il personale del Canale Verde seleziona quindi i casi da convocare presso il Centro per la visita ambulatoriale; per alcuni pazienti, il parere specialistico viene erogato sulla base della documentazione clinica inviata, in particolare per coloro che risiedono in zone distanti dal Centro. Per tutti i casi viene stilata una relazione conclusiva con le specifiche indicazioni sulle vaccinazioni. La visita di consulenza pre/post vaccinale e le eventuali prestazioni correlate (esami diagnostici, visite specialistiche) si effettuano in regime di esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria con impegnativa del servizio sanitario nazionale, come stabilito dalla Regione Veneto.

Il servizio di consulenza è volto sia a chiarire situazioni clinicamente importanti, per mezzo di un adeguato approfondimento dell'entità reale delle controindicazioni, sia a assicurare fasce di utenza particolarmente sensibili a rischi, reali o presunti, legati alle vaccinazioni. La consulenza è svolta da un medico strutturato specialista in Allergologia e Immunologia e in Igiene e Medicina Preventiva, coadiuvato da un medico borsista e si basa su un'anamnesi approfondita e su eventuali accertamenti, compresi test allergologici e immunologici mirati, in vivo o in vitro, e/o visite o indagini specialistiche di altre discipline, quando ne sussistano le indicazioni. A iter completato, in una relazione conclusiva vengono riportate le indicazioni per la vaccinazione secondo routine o in sicurezza (day hospital, premedicazione), oppure la sospensione temporanea o l'esonero.

Nel caso si renda necessaria la vaccinazione in ambiente protetto, il personale del Canale Verde effettua direttamente la vaccinazione dei residenti a Verona presso la Clinica Pedia-

trica o la Rianimazione del Policlinico, mentre i pazienti di altre province vengono gestiti localmente negli ospedali territoriali di competenza secondo le indicazioni del Centro. Raramente, per casi particolarmente complessi o insoliti, il Centro si avvale del parere dei collaboratori internazionali esperti nella sicurezza dei vaccini, con i quali vengono discussi i dati clinici e il nesso causale tra vaccinazione e insorgenza di patologia.

Nel periodo 1992-2008 sono state effettuate 1280 consulenze prevaccinali per la valutazione di idoneità al proseguimento della vaccinazione dopo un evento avverso locale o sistemico (658 casi - 51,4%), o per l'accertamento di controindicazioni generali o specifiche a uno o più vaccini (622 casi - 48,6%). Di questi, 983 (77%) hanno riguardato la fascia d'età fino a 13 anni.

Una consulenza allergologica è stata effettuata in 415 casi (32%), limitando l'esecuzione dei test cutanei a lettura immediata o ritardata e/o del dosaggio delle IgE specifiche a 203, come prescritto dalle linee guida vigenti⁴⁵. Nel Box 1 viene riportato l'esempio di un caso gestito presso il Centro.

Complessivamente, un giudizio di idoneità alla vaccinazione è stato espresso in 998/1280 (78%) casi, specificando l'indicazione alla vaccinazione di routine o in ambiente protetto, con premedicazione o con preparato alternativo. L'esonero dalla somministrazione di uno o più vaccini è stato consigliato in 74 casi (5,8%) e la sospensione temporanea in 80 (6,3%).

Dei 699 vaccinati, 52 (7,4%) soggetti hanno riportato lievi reazioni locali o sistemiche alla rivaccinazione, regredite completamente entro qualche giorno con o senza terapia sintomatica. I rimanenti casi di idoneità che non risultano ancora vaccinati includono 121 rifiuti, 67 in attesa di vaccinazione, 30 sospensioni nonostante il parere favorevole del Centro, 81 mancanti del riscontro.

Il Centro offre anche un'attività di consulenza rapida, per quesiti generali o specifici riguardanti eventi avversi a vaccini e controindicazioni. L'attività viene attualmente erogata a mezzo telefax o e-mail per gli operatori sanitari e gli utenti. Dal 1992 sono stati complessivamente forniti 3010 pareri, alcuni a carattere

BOX 1. ALLERGIA AL VACCINO DIFTOTETANICO.

- GS: 17 anni, maschio, nato in Italia, adottato
- Buona salute, anamnesi personale negativa per allergie
- Vaccinato con ciclo completo di difterite-tetano, polio, MPR senza presentare reazioni avverse
- Dose di richiamo DT a 5 anni: dopo 30 minuti comparsa di orticaria generalizzata e angioedema al volto, regrediti spontaneamente in 1,5 ore senza alcuna terapia
- A 12 anni vaccinazione anti epatite B sotto osservazione per un'ora: nessuna reazione avversa
- A 18 anni IgE totali: 428kU/L; IgE specifiche per tossoide tetanico: 0,7kU/L
- Poiché il ragazzo intendeva iniziare il lavoro di meccanico, categoria a rischio di infezione tetanica, dopo ottenimento del consenso informato scritto, è stato ospedalizzato per l'esecuzione dei test cutanei e della vaccinazione
- Con accesso venoso aperto, è stato sottoposto a prick test con vaccino DT, risultato negativo, e test intradermico con il vaccino diluito 1:100, risultato positivo
- Data la positività del test, si è resa necessaria la desensibilizzazione con vaccino DT, somministrando progressivamente intramuscolo ogni 15 minuti:

0,01 ml del vaccino diluito 1:100

0,01 ml della diluizione 1:10 e in seguito

0,01 ml, 0,1 ml, 0,15 ml, 0,20 ml del vaccino indiluito

- Tutte le somministrazioni sono state tollerate e non si sono manifestate reazioni avverse.

di urgenza, di cui 2614 su singoli casi clinici e 396 su argomenti generali.

b) Sorveglianza degli eventi avversi a vaccini

Questa attività svolta, per tutto l'ambito regionale dal 1993, consiste in:

- gestione della banca dati di tutti gli eventi avversi a vaccinazione segnalati in Veneto;
- raccolta e analisi delle segnalazioni;
- monitoraggio degli esiti delle reazioni avverse alle vaccinazioni che non risultino risolte;
- sorveglianza attiva di particolari eventi avversi a vaccinazione, sulla base di segnali di allarme emersi dai medici segnalatori o dall'analisi della banca dati;
- redazione di rapporti annuali sulla suddetta attività.

Le schede di segnalazione di sospetta reazione avversa che, secondo il flusso regolato dal Decreto Legislativo 95/2003⁶, dal D.M. 12 dicembre 2003⁷ e dal Decreto Legislativo 219/2006⁸, sono trasmesse al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza e inserite in rete nella Banca dati Nazionale dell'Agenzia Italiana del Farmaco, vengono inviate in copia cartacea al Centro di Riferimento Regionale sul Farmaco dell'Unità di Farmacovigilanza dell'Università di Verona, e attraverso quest'ultimo al Canale Verde. Qui le schede vengono esaminate e classificate singolarmente con l'approfondimento dei casi gravi, dubbi o di particolare interesse. L'analisi ha lo scopo di verificare l'entità delle reazioni stesse in termini numerici e di gravità, effettuare un controllo sull'effettiva correlazione tra immunizzazione e rea-

zioni, classificare gli eventi segnalati, valutare l'opportunità di procedere ad un'eventuale sospensione della vaccinazione ed effettuare un monitoraggio nel tempo delle manifestazioni gravi, contattando periodicamente il medico che ha effettuato la segnalazione per verificare la guarigione.

Utilizzando un archivio predisposto nel database di ACCESS, annualmente viene effettuato un calcolo delle frequenze, delle notifiche per ULSS di appartenenza, tipo di vaccino somministrato, età dei soggetti, numero di dose, intervallo temporale tra somministrazione e insorgenza della reazione, tipo e localizzazione della manifestazione. La relazione causale tra vaccinazione e evento avverso viene classificata secondo quattro categorie con grado di causalità decrescente: attribuibile, probabile, possibile, non attribuibile, applicando criteri maggiori (temporale, biologico, statistico-epidemiologico, accertamento di altre cause non correlate) e criteri minori (clinico, bibliografico, individuazione di altre condizioni scatenanti). In caso di dati carenti l'evento è assegnato alla categoria "non classificabile". L'attività si basa sulle indicazioni riportate nelle linee guida emanate dall'OMS⁹ e sul modello di altri sistemi di sorveglianza degli eventi avversi, come quelli americano e canadese. Annualmente vengono pubblicate le relazioni sull'attività complessiva di consulenza e sorveglianza, al fine di fornire agli operatori informazioni di ritorno utili per la pratica vaccinale.

Il sistema di sorveglianza regionale, ad integrazione di quello nazionale, rappresenta un'importante fonte di dati per il monitoraggio della sicurezza dei vaccini, in particolare quelli di nuova introduzione. In caso di segnali di allarme su particolari vaccini o sindromi da approfondire, il Centro effettua analisi mirate dei dati, suggerendo alla Direzione Regionale le azioni necessarie.

Nell'ambito della sorveglianza regionale degli eventi avversi, nel periodo 1993-2008 sono state valutate e classificate 5006 schede di notifica. Il tasso di segnalazione medio è stato pari a 7 notifiche per 100.000 abitanti, anche se è presente una certa disparità nel numero delle notifiche pervenute dalle diverse ULSS, dato verosimilmente legato non a diversità di fre-

TAB. I.

Frequenza delle notifiche per classe di età dei soggetti.

Classi d'età	N.	%
< 1 anno	1119	22,3%
1-5 anni	1397	27,9%
6-13 anni	814	16,3%
> 13 anni	1602	32%
Non riportata	74	1,5%
Totale	5006	100%

quenza degli eventi avversi, bensì ad una variabile attenzione alla segnalazione da parte del personale vaccinatore. Complessivamente nell'intero periodo la frequenza maggiore di schede riguarda la fascia d'età superiore a 13 anni con il 32% di notifiche, seguita dalla fascia d'età tra 1 e 5 anni con il 27,9% (Tab. I). La Tabella II mostra la distribuzione complessiva delle dosi di vaccino riportate nelle notifiche, indipendentemente dalle co-somministrazioni. Dei 5907 vaccini, somministrati singolarmente o in associazione, la maggioranza delle segnalazioni riguarda nell'ordine l'esavalente, seguito dai tossoidi tetanico e difto-tetanico, dal vaccino anti epatite B e dal morbillo-parotite-rosolia (MPR). La frequenza complessiva delle segnalazioni ha risentito tuttavia delle modifiche del calendario vaccinale e delle modalità di vaccinazione nel corso degli anni. La tipologia degli eventi più frequentemente segnalati, singoli o associati, nelle 5006 schede di notifica è elencata nella Tabella III. Nell'intero periodo sono stati segnalati 9596 eventi, anche se non tutti correlabili causalmente ai vaccini somministrati. Le segnalazioni più numerose riguardano le reazioni locali nella sede di iniezione (26%), seguite dalla febbre, prevalentemente < 39,5°C, cefalea, orticaria, pianto persistente, irritabilità, esantema e artralgia.

Le manifestazioni segnalate nelle schede ritenute causalmente correlabili (4719 - 94,3%) sono state classificate in base al grado di severità in lievi (3006), rilevanti (1446) e gravi (267). Queste ultime, includevano 71 reazioni locali (ascessi o cellulite) e 196 eventi sistemici, nella maggior parte neurologici (Tab. IV). Di tutte le reazioni gravi, 253 (94,7%) si sono

TAB. II.
Vaccini somministrati singolarmente o in associazione.

Vaccino	N. %	
Esavalente	775	13,12
Tetano	687	11,63
DT	669	11,33
HB	574	9,72
MPR	566	9,58
DTaP	466	7,89
DTP	327	5,54
INF	233	3,94
Men C	199	3,37
PCV	194	3,28
DTaPHB	176	2,98
OPV	163	2,76
Hib	147	2,49
PV 23valente	118	2
IPV	115	1,95
Varicella	110	1,86
MPRV	74	1,25
Febbre gialla	43	0,73
Tifo orale	35	0,59
HPV	31	0,52
HA	30	0,51
aP	25	0,42
BCG	23	0,39
Morbillo	22	0,37
Tifo iniettabile	21	0,36
DTaPHibIPV	18	0,30
HA-HB	14	0,24
Rosolia	14	0,24
Altri	38	0,6
Totale	5907	100

Note: aP: antipertosse acellulare; BCG: vaccino antitubercolare; DT: vaccino antidiftotetnico; DTP: vaccino antidiftotetnico-antipertosse; DTaP: vaccino antidiftotetnico-antipertosse acellulare; DTaPHB: vaccino antidiftotetnico - antipertosse acellulare - antiepatite B; DTaPHibIPV: vaccino antidiftotetnico - antipertosse acellulare - anti-haemophilus influenzae tipo b - antipolio inattivato; Esavalente: vaccino antidiftotetnico - antipertosse acellulare - antiepatite B - antipolio inattivato - antihaemophilus influenzae tipo b; HA: vaccino antiepatite A; HB: vaccino antiepatite B; Hib: vaccino antihaemophilus influenzae tipo b; HPV: vaccino anti-papillomavirus; INF: influenza; IPV: vaccino antipolio inattivato; MEN C: vaccino antimeningococcico coniugato; MPR: vaccino antimorbillo-parotite-rosolia; MPRV: vaccino antimorbillo-parotite-rosolia-varicella; OPV: vaccino antipolio orale; PCV: vaccino antipneumococcico coniugato; PV 23valente: vaccino antipneumococci 23valente; Tetano: vaccino antitetnico.

TAB. III.
Frequenza degli eventi riportati nelle schede di notifica.

Evento	N. %	
Reazione nella sede di iniezione	2498	26,03
Febbre < 39,5°C	1139	11,87
Febbre > 39,5°C	498	5,19
Cefalea	322	3,36
Orticaria	310	3,23
Pianto persistente	281	2,93
Irritabilità	276	2,88
Esantema	259	2,70
Artralgia	227	2,37
Prurito	184	1,92
Vomito	183	1,91
Eritema	156	1,63
Episodio ipototonico-iporesponsivo	138	1,44
Pallore	123	1,28
Astenia	118	1,23
Linfadenopatia	105	1,09
Diarrea	100	1,04
Nausea	91	0,95
Debolezza muscolare	87	0,91
Febbre non specificata	82	0,85
Sonnolenza	78	0,81
Anoressia	76	0,79
Ipotonia	73	0,76
Convulsioni febbrili	65	0,68
Vertigini	62	0,65
Malessere	61	0,64
Megalia della protide	61	0,64
Dolore addominale	58	0,60
Eruzione cutanea	57	0,59
Mialgia	49	0,51
Cianosi	48	0,50
Iperemia	45	0,47
Pre-sincope	44	0,46
Pianto acuto	42	0,44
Tosse	41	0,43
Altri (<40)	1559	16,25
Totale	9596	100

risolte con completa restituito ad integrum; sei soggetti con sintomatologia neurologica presentano sequele a distanza, 4 ulteriori casi risultano tuttora in terapia. Il Centro non ha ancora ricevuto le informazioni aggiornate su 4 casi, di cui perciò non si conosce l'esito. In base ai dati inviati, 287 segnalazioni (5,7%) sono state ritenute non correlabili causalmente alle vaccinazioni.

Sulla base del numero di dosi totali di vaccini somministrate nella Regione Veneto, l'incidenza media complessiva di eventi avversi segnalati nel periodo 1995-2008 è stata pari a 2,3/10.000 dosi somministrate.

TAB. IV.

Frequenza degli eventi avversi gravi riportati nelle schede correlabili.

Evento	N.	%
Reazioni locali:		
Ascesso	58	21,7
Cellulite	13	4,9
Reazioni Sistemiche:		
Convulsioni febbrili	62	23,2
Convulsioni afebrili	26	9,7
Disturbi atassici	19	7,1
Piastrinopenia	18	6,7
Shock anafilattico	11	4,1
Encefalopatia	7	2,6
Paralisi del VII nervo cranico	7	2,6
Vasculite	5	1,9
Sindrome di Guillain Barrè	4	1,1
ADEM	2	0,7
Artrite	2	0,7
Herpes zoster	2	0,7
Ipertono	2	0,7
Malattia da siero	2	0,7
Meningite/ Meningoencefalite a liquor limpido	2	0,7
Miopia	2	0,7
Neurite brachiale/periferica	2	0,7
Porpora di Schoenlein-Henoch	2	0,7
Strabismo	2	0,7
Uveite	2	0,7
Altri (1 solo evento per tipo)	15	5,6
Totale	267	100

Note: ADEM: encefalomielite acuta disseminata

CONCLUSIONI

La valutazione specialistica del Canale Verde di soggetti a presunto rischio di reazioni avverse ha consentito di selezionare i casi per i quali la vaccinazione è stata ritenuta prioritaria, a fronte del rischio potenziale di presentare ulteriori reazioni. La quota di soggetti per i quali la prosecuzione del ciclo vaccinale poteva costituire un rischio superiore al beneficio derivante dalla completa protezione o risultava temporaneamente non indispensabile, è stata esonerata o sospesa dalla vaccinazione.

La sorveglianza delle sospette reazioni avverse a vaccino, attraverso una tempestiva e oggettiva valutazione delle schede di notifica, ha fornito un quadro dettagliato della reale entità e distribuzione degli eventi avversi nella regione Veneto. Tale attività ha consentito di ricavare dati obiettivi, che hanno costituito un elemento di razionalizzazione e di trasparenza nei confronti della popolazione assistita, non di rado preoccupata degli effetti indesiderati delle procedure vaccinali spesso paventate sulla base di singole segnalazioni. Ha inoltre fornito dati utili per la consulenza sui singoli casi e per il monitoraggio della sicurezza dei vaccini, in particolare di nuova introduzione o di ampliato utilizzo in virtù delle campagne vaccinali.

Il Canale Verde è unico in Italia su base regionale e tra i pochi in Europa ad agire in senso preventivo mediante un Servizio di consulenza pre-vaccinale per soggetti a rischio di reazione avversa a vaccino, oltre che ad espletare controlli post-vaccinali in caso di comparsa di reazioni avverse, operando un approfondimento sulle stesse e provvedendo alla loro corretta classificazione e alla diffusione periodica dei dati raccolti al personale vaccinatore.

L'esperienza pluriennale del Centro Regionale Veneto e i risultati conseguiti a costo contenuto, hanno portato l'autorità sanitaria regionale a proporre l'istituzione di analoghi centri nelle altre regioni, con la prospettiva di costituire una rete di strutture e di esperti in grado di condividere analisi e iniziative, al fine di potenziare l'attività di prevenzione e di sorveglianza degli eventi correlati alle procedure vaccinali.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Zanoni G, Nguyen TMD, Valsecchi M, Gallo G, Tridente G. *Prevention and Monitoring of adverse events following immunization: the "Green Channel" of the Veneto Region in Italy*. *Vaccine* 2003;22:194-201.
- ² Zanoni G, Ferro A, Valsecchi M, Tridente G. *The "Green Channel" of the Veneto Region as a model for vaccine safety monitoring in Italy*. *Vaccine* 2005;23:2354-8.
- ³ VENICE. *Vaccine European New Integrated Collaboration Effort* [available from: <http://venice.cineca.org/>].
- ⁴ Network Italiano dei Servizi di Vaccinazione. *Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni*, 4ª edizione, 2008. http://www.epicentro.iss.it/focus/piano_prevenzione/niv.asp
- ⁵ Wood RA, Berger M, Dreskin SC, Setse R, Engler RJM, Dekker CL, et al. *An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines*. *Pediatrics* 2008;122:e771-7.
- ⁶ Decreto Legislativo 8 aprile 2003, n.95. *Attuazione della direttiva 2000/38/CE relativa alle specialità medicinali*. *Gazzetta Ufficiale* n. 101 del 3 maggio 2003.
- ⁷ Decreto Ministero della Salute 12 dicembre 2003. *Nuovo modello di segnalazione di reazione avversa a farmaci e vaccini*. *Gazzetta Ufficiale* n. 36 del 13 febbraio 2004.
- ⁸ Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219. *Attuazione della direttiva 2001//83CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE*. *Gazzetta Ufficiale* n. 142 del 21 giugno 2006.
- ⁹ *Immunization Safety Surveillance: guidelines for managers of immunization programmes on reporting and investigating adverse events following immunization*. WPRO/EPI/99.01. Manila: WHO Regional Office for the Western Pacific; 1999.



Un canale dedicato alla prevenzione e sorveglianza degli eventi avversi a vaccini