

Gli effetti avversi alle vaccinazioni. Elementi derivanti dal sistema di sorveglianza nazionale

LOREDANA VELLUCCI

I vaccini, come tutti i farmaci e come tutti i prodotti biologici, possono essere responsabili di reazioni avverse: alcune di queste sono attese mentre altre invece si manifestano in modo inatteso. I vaccini sono, tra i farmaci quelli che forse subiscono i maggiori controlli sia nella fase precedente la registrazione che in quella successiva, sotto forma di una sorveglianza post marketing.

Nel corso delle sperimentazioni cliniche di prima, seconda e terza fase vengono registrati gli eventi avversi che si manifestano dopo la somministrazione del vaccino: le informazioni ottenute in queste fasi per ciò che concerne frequenza e caratteristiche degli eventi compariranno poi nelle schede tecniche e nei foglietti illustrativi che accompagnano le confezioni in commercio.

Tab. 1. Reattogenicità

La capacità di un vaccino di indurre effetti collaterali e reazioni indesiderate può essere legata a:

- antigene immunizzante
- altri componenti del vaccino
- errori nella somministrazione
- caratteristiche del ricevente

Pur essendo prodotti biologici scrupolosamente controllati e sicuri, i vaccini possono tuttavia provocare delle reazioni indesiderate: queste possono essere legate ad uno qualsiasi dei componenti del vaccino stesso, dall'antigene immunizzante, agli eccipienti, agli stabilizzanti, ai conservanti.

Per l'OMS, la sorveglianza degli eventi avversi a vaccino è parte integrante

di tutti i programmi di vaccinazione, insieme con la sorveglianza epidemiologica delle malattie bersaglio.

La vaccinazione è un intervento che si prefigge lo scopo di migliorare lo stato di salute di chi la riceve, viene somministrata a soggetti sani e richiede un accurato bilancio tra il beneficio che si vuole ottenere (controllo, eliminazione, eradicazione della malattia, o prevenzione delle sue complicazioni) ed i suoi possibili rischi, alla luce delle conoscenze scientifiche.

Monitorare attentamente gli eventi avversi serve anche per poter dare alla popolazione un'informazione corretta e serena sulla frequenza e sulla gravità degli effetti indesiderati dovuti alle vaccinazioni.

Evento avverso è considerato qualsiasi situazione peggiorativa dello stato di salute dell'individuo legato alla somministrazione di un vaccino (o di un farmaco) da un rapporto di causa-effetto oppure da un semplice rapporto cronologico.

Lo scopo del sistema di monitoraggio degli eventi avversi a vaccino è anche quello di stabilire, raccogliendo dati epidemiologici in quantità sufficiente, quando esista effettivamente un reale rapporto causa-effetto, ovvero quando il rapporto con la pregressa vaccinazione sia semplicemente temporale.

Secondo la classificazione dell'OMS gli eventi avversi a vaccinazioni possono essere dovuti ad errori programmatici, legati alla preparazione vaccinale in se stessa, precipitati dal vaccino (in soggetti con condizioni predisponenti, coincidenti (legati dal solo rapporto cronologico); possono infine derivare da cause sconosciute.

Tab.2. Possibili cause di eventi avversi a vaccinazione (secondo OMS)

- da errore programmatico
- indotte da vaccino
- precipitate da vaccino
- da eventi coincidenti
- sconosciute

Gli errori programmatici sono quelli che si verificano nelle procedure di somministrazione del vaccino, in conseguenza dei quali si possono avere reazioni locali particolarmente estese e dolorose (quando si somministra un vaccino come qualsiasi altro farmaco è lecito attendersi un certo grado di reazione locale, ma queste possono essere accentuate da inoculazioni non corrette o dall'impiego di vaccino conservato in maniera non

appropriata), accessi nel punto di inoculo del vaccino, linfadeniti suppurative per disseminazione dal punto di inoculazione fino alle stazioni linfonodali prossimali, infezioni generalizzate fino alla morte per sepsi. Errori programmatici sono considerati anche quelli dovuti a scambio di farmaci, e quelli conseguenti alla somministrazione di preparazioni vaccinali non indicate per presenza di controindicazioni o semplicemente per l'età.

Tra gli eventi avversi che l'OMS definisce in semplice correlazione temporale con una pregressa vaccinazione vengono citate le pneumopatie ed altre forme infettive, la sindrome da morte improvvisa in culla (SIDS) e le encefalopatie, con alcune eccezioni che saranno meglio descritte in seguito.

Tra quelli indotti da vaccino, cioè dovuti alle caratteristiche proprie delle preparazioni vaccinali, l'OMS distingue gli eventi in lievi e comuni ed in poco comuni e gravi: lievi reazioni locali, febbre, irritabilità, manifestazioni in forma attenuata della malattia che si intende prevenire come ad esempio il morbillo o la parotite in forma attenuata o l'esantema rubeolico.

Gli eventi poco comuni e di una certa gravità comprendono le linfadeniti suppurative, non necessariamente dovute ad errori di procedura, e la sindrome da ipotonia-iporesponsività (shock-collasso), che si osserva soprattutto in seguito a somministrazione del vaccino DTP.

Tra le manifestazioni rare e gravi legate a vaccinazione, l'OMS mette al primo posto la polio paralitica associata a vaccino, l'osteite da BCG e, seppure in forma dubitativa, le encefaliti e le encefalopatie.

Esempio classico delle reazioni precipitate da vaccino sono le convulsioni febbrili in soggetti predisposti, i quali manifesterebbero lo stesso tipo di problema in occasione di un qualsiasi rialzo febbrile.

Per potere stabilire un rapporto causa-effetto tra vaccinazione ed evento avverso è necessario disporre di elementi di tipo epidemiologico, di tipo temporale e di tipo patogenetico.

Nel caso della polio paralitica associata a vaccino, il criterio patogenetico è evidente: si tratta della riacquisizione da parte dei ceppi vaccinali di neurovirulenza nel corso della loro replicazione all'interno del nostro organismo.

In base al criterio epidemiologico è possibile stabilire se un determinato evento si manifesta con maggiore frequenza tra i vaccinati rispetto ai non vaccinati. Quando la copertura vaccinale aumenta può essere difficile trovare gruppi di controllo con cui effettuare il confronto: in questi casi il confronto potrebbe essere effettuato sugli stessi soggetti in età diverse, prima e dopo le vaccinazioni.

Sul criterio temporale, le idee ancora adesso sono controverse: la legislazione statunitense, che prevede l'indennizzo per danni da vaccinazione, prende a riferimento alcuni criteri, quali la comparsa di shock anafilattico entro 4 ore dalla somministrazione di un vaccino, o di neurite

brachiale o altre forme di neuropatia periferica tra 2 e 28 giorni. Per le encefaliti e le encefalopatie legate ai vaccini contenenti antigeni pertossici (cellulari) viene considerata attendibile l'insorgenza entro un periodo di 72 ore dalla pregressa somministrazione.

La polio paralitica in soggetti riceventi immunocompetenti è considerata compatibile con la pregressa somministrazione di vaccino antipolio orale se la sintomatologia paralitica si manifesta in un periodo compreso tra 4 e 30 giorni da questa. Nei soggetti immunocompromessi, in cui la replicazione dei virus vaccinali può prolungarsi nel tempo, il periodo di compatibilità è notevolmente più lungo.

Il monitoraggio degli eventi avversi deve costituire, secondo l'OMS, parte integrante di qualsiasi programma di vaccinazione, al pari della sorveglianza della malattia bersaglio.

Mentre quest'ultima non pone particolari problemi, anche con sistemi di tipo passivo, la sorveglianza degli eventi avversi si presenta invece molto più problematica.

Il sistema italiano di monitoraggio è, attualmente, di tipo passivo né, credo, potrebbe essere realizzabile su scala nazionale un sistema di tipo attivo, a meno che non si intenda farlo nell'ambito di progetti particolari come accaduto per il Progetto Pertosse.

Nel caso di questo trial clinico per la messa a confronto dell'efficacia e della sicurezza di diversi tipi di vaccini antidiftotetanopertosse acellulari e a cellule intere, i bambini arruolati sono stati seguiti per un lungo periodo di tempo per mezzo di interviste telefoniche e visite delle assistenti sanitarie. E' evidente come la sorveglianza attiva sia molto onerosa e di difficile attuazione a livello nazionale; potrebbe invece essere di realizzazione più facile a livello locale, quanto meno nel periodo immediatamente successivo alla somministrazione dei vaccini, che è poi quello in cui si manifesta la maggior parte degli eventi avversi.

Gli elementi fondamentali di un sistema di sorveglianza degli eventi avversi a vaccinazione possono essere riassunti in 5 punti: individuazione e notifica, indagini, analisi dei dati, valutazione, azioni correttive. Riguardo queste ultime, a livello nazionale, si può arrivare anche alla sospensione di un lotto di una preparazione vaccinale e, in casi estremi, anche alla sospensione delle raccomandazioni per l'uso di un vaccino.

E' esemplare in questo senso il caso del vaccino anti-rotavirus, raccomandato dall'Advisory Committee on Immunization Practices degli Stati Uniti nella scorsa primavera e, dopo un periodo relativamente breve di uso di questo vaccino, sospeso in seguito all'osservazione di un numero nettamente superiore all'atteso di invaginazioni intestinali; tali eventi erano stati osservati anche nella fase di sperimentazione clinica pre-marketing, con frequenza nei soggetti esaminati simile a quella riscontrabile nei non vaccinati.

La circolare n. 400.2/26V/1961 del 23 marzo 1995, con la quale è stato proposto l'aggiornamento del sistema di sorveglianza delle reazioni avverse a vaccino, è stata redatta seguendo le indicazioni dell'OMS per ciò che concerne le caratteristiche degli eventi da segnalare.

Alla segnalazione devono seguire indagini ed accertamenti necessari per arrivare ad un corretto inquadramento diagnostico e stabilire la correlazione di un evento medico con la vaccinazione oppure per chiarire le effettive cause dell'evento stesso.

A volte si osserva la tendenza ad attribuire alla vaccinazioni tutti gli eventi morbosi cui un bambino va incontro nei primi mesi di vita. Se si considera il numero di somministrazioni a cui un bambino è sottoposto nel primo anno di vita, la probabilità che uno di questi di eventi, di tipo infettivo, metabolico, tossico, si manifesti in un periodo immediatamente successivo ad una vaccinazione è molto alta.

E' necessario però non fermarsi alla semplice coincidenza temporale, trascurando altre ipotesi che potrebbero più correttamente indirizzare verso la diagnosi.

Lo scopo delle indagini è anche quello di appurare l'appropriatezza del vaccino utilizzato in relazione al tipo di soggetto, la correttezza delle procedure di somministrazione, fino ad arrivare all'esame degli aspetti operativi dell'attività vaccinale quali la corretta gestione della catena del freddo. Se i vaccini a base di virus viventi attenuati possono perdere di efficacia, anche in tempi molto rapidi, se esposti ad alte temperature, altri vaccini quali l'antidiftotetnico, l'antiepatite B e l'antinfluenzale se congelati favoriscono anche la comparsa di reazioni indesiderate particolarmente importanti in sede locale.

Nella Circolare del 1995, si proponeva un flusso di notifica che prevedesse la segnalazione immediata dei decessi e degli eventi gravi e la segnalazione mensile degli altri eventi, sulla falsa riga del flusso di notifica delle malattie infettive di classe I e II del D.M. 15 dicembre 1990.

Come già accennato, il maggior limite del nostro sistema di sorveglianza risiede nel fatto che si tratta di un sistema passivo. Come e più del sistema di notifica delle malattie infettive, esso non viene applicato con la stessa scrupolosità in tutte le Regioni; anche per questo motivo è difficile avere denominatori e quindi indicazioni precise sulla frequenza degli eventi avversi con correlazione convincente con la pregressa vaccinazione.

Tuttavia, con tutti i suoi limiti, il sistema di sorveglianza ha fornito dati interessanti per ciò che concerne le caratteristiche degli eventi segnalati con maggiore frequenza e la loro associazione con determinati tipi di vaccini.

Vengono di seguito illustrati i dati relativi al periodo 1991-1995, da cui risulta che il maggior numero di segnalazioni riguardi i vaccini antidiftotetanopertosse, seguiti dall'antiepatite B e a decrescere poi da altre

preparazioni vaccinali sia in forma monovalente che in forma combinata.

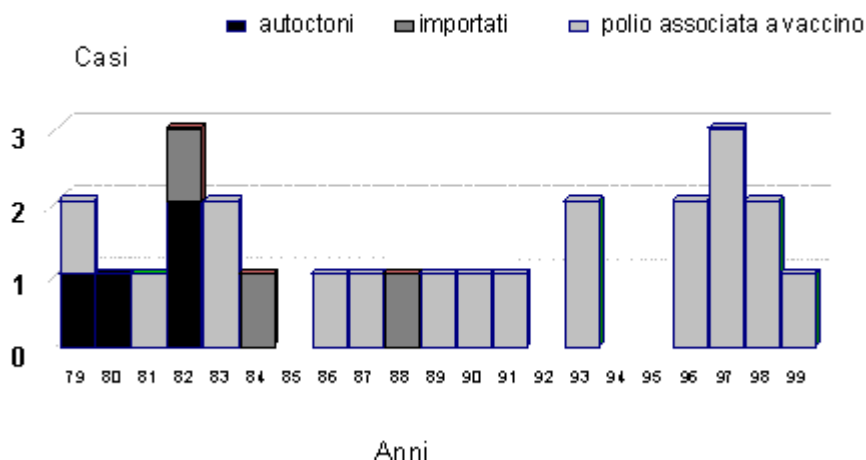
Va notato come il numero delle segnalazioni sia andato progressivamente crescendo, soprattutto dopo l'entrata in vigore della Legge 25 febbraio 1992, n. 210, che oltre a dare disposizioni per l'indennizzo di soggetti danneggiati in modo permanente da complicanze di vaccinazioni, impone alle Aziende Unità Sanitarie Locali l'obbligo della segnalazione degli eventi avversi a vaccino e della informazione alla popolazione.

Nel periodo '96-'98, i cui dati non sono ancora stati elaborati, la situazione cambia di pochissimo; anche se nuovi vaccini, quali l'antihaemophilus, sono entrati nell'uso.

Anche al fine di rassicurare la popolazione, va rimarcato come nel 99% dei casi le reazioni segnalate si siano risolte con la totale restituzione ad integrum; uno 0.6% di casi era ancora in fase di trattamento al momento della segnalazione dell'evento. Gli eventi più gravi, a cui sono residuati esiti permanenti, sono le polio paralitiche associate a somministrazione di vaccino antipolio orale.

I casi di polio associata a vaccino segnalati al Ministero della Sanità ed indagati dall'ISS sono stati, nel periodo che va dal 1979 al 1999, una ventina, per una frequenza di circa un caso ogni 500.000 soggetti vaccinati (frequenza non dissimile da quella riscontrata in altri Paesi). Tutti i casi di polio associata a vaccino riguardano, tranne uno, la prima dose; la frequenza di tali effetti è infatti inversamente proporzionale all'ordine delle dosi, ed è quindi maggiore nella prima.

Fig. 1. Casi di poliometite in Italia 1979 - 1999



I dati forniti dal sistema di sorveglianza degli eventi avversi hanno permesso di modificare il calendario della vaccinazione antipolio, con l'introduzione della vaccinazione sequenziale che, oltre ad essere più adeguata all'attuale situazione epidemiologica nazionale e globale, si prefigge di ridurre quanto più possibile la frequenza della polio paralitica nei riceventi. La frequenza dei casi di polio associata a vaccino nei contatti è poco modificabile anche con le schedule di tipo sequenziale; tuttavia nell'ambito di una popolazione ben vaccinata come quella italiana l'evento è rarissimo come testimonia l'unico caso (in un bambino che nonostante avesse quasi un anno non aveva ricevuto neanche una dose di vaccino) verificatosi nei 21 anni di sorveglianza.

D'altra parte, l'impiego del vaccino antipolio orale ha permesso di raggiungere, in tempi relativi brevi, risultati importantissimi sotto il punto di vista della sanità pubblica portando, nell'arco di circa 40 anni alla totale eradicazione di una malattia che era responsabile di un alto numero di decessi e di gravissima invalidità.

Un accenno particolare va dedicato alle reazioni avverse alla vaccinazione contro l'epatite virale B, che è stata l'ultima vaccinazione in ordine di tempo per cui è stata emanata una norma per renderne universale l'impiego.

Le conseguenze, sul piano clinico, delle infezioni da virus dell'epatite sono ben note: la malattia cronicizza con frequenza inversamente proporzionale all'età in cui è stata contratta l'infezione e può, a distanza di tempo, evolvere in insufficienza epatica, cirrosi, carcinoma epatocellulare.

A fronte di queste conseguenze, le segnalazioni di possibili reazioni avverse a vaccinazione antiepatite B sono state, nel 1996, circa 80; si è trattato per lo più di reazioni locali o febbrili non associate ad altri sintomi. Seguono le reazioni a carattere di ipersensibilità immediata, sotto forma di orticaria oppure rinite e congiuntivite.

Per quanto riguarda il coinvolgimento del SNC e di quello periferico, tra il 1991 e il 1996 sono state segnalate complessivamente 19 reazioni su un totale di 550 (pari a circa il 3% delle segnalazioni).

Tra queste figurano due casi di sindrome di Guillain-Barré, un caso di sindrome di Miller-Fisher, due casi di paralisi del facciale (su queste ultime va detto che la vaccinazione era stata effettuata in inverno ed in regioni dal clima particolarmente rigido, per cui non sarebbe da escludere una coincidenza temporale con una paralisi a frigore). In una donna affetta da sclerosi multipla ed appartenente ad una delle categorie a rischio di infezione, è stata osservata una riacutizzazione della sintomatologia.

Per questi eventi di tipo neurologico il rapporto causa effetto non è stato provato in modo definitivo; essi sono stati comunque segnalati all'Associazione Italiana Sclerosi Multipla che sta studiando la possibile correlazione tra malattie demielinizzanti e vaccinazione antiepatite B, correlazione peraltro fino ad oggi smentita sulla base di elementi derivanti da diversi sistemi di sorveglianza sugli eventi avversi a vaccini (oltre a quello

italiano, anche lo statunitense ed il canadese) che poi hanno portato l'OMS a prendere posizione riguardo la decisione delle Autorità sanitarie francesi di sospendere l'effettuazione della vaccinazione antiepatite B degli adolescenti nelle scuole.

La posizione dell'OMS è stata ripresa dalla Commissione Nazionale Vaccini in un proprio documento, disponibile sul sito Internet del Ministero della Sanità (www.sanita.it/malinf) ed inviato agli Assessorati regionali alla sanità per una capillare diffusione agli operatori sanitari coinvolti in prima persona nelle attività di informazioni al pubblico.