

***Impatto sulla salute delle vaccinazioni pediatriche
in Regione Emilia-Romagna
Rapporto 2001***

LUGLIO 2003

***Impatto sulla salute delle vaccinazioni pediatriche
in Regione Emilia-Romagna
Rapporto 2001***

A cura di:

Luisella Grandori, Alessia Furini, Alba Carola Finarelli - Servizio Sanità Pubblica, Regione Emilia-Romagna

Con la collaborazione di: Pietro Ragni, Anna Cappelletti, Cristina Ancarani, Bianca Maria Borrini, Lucia Droghini, Roberto Rangoni - Servizio Sanità Pubblica, Regione Emilia-Romagna

Prefazione

L'adesione alle vaccinazioni pediatriche nella nostra regione è sempre stata molto elevata, tra le più alte in Italia. Ciò fa dedurre che la maggior parte dei medici e dei genitori sia consapevole dei benefici che si ottengono vaccinando.

Occorre tuttavia mantenere un alto livello di impegno di tutti gli operatori coinvolti nell'attuazione dei programmi vaccinali perché è solo attraverso il lavoro costante e qualificato di molti che è possibile garantire i risultati raggiunti.

Con questa convinzione, si è ritenuto utile mettere a disposizione di tutti i professionisti interessati nell'attività vaccinale l'analisi dei risultati di salute ottenuti in Emilia-Romagna, per consentire loro una verifica sul campo del lavoro svolto e rafforzare la conoscenza con "le prove di efficacia" a livello locale.

E' sembrato inoltre doveroso restituire l'elaborazione dei dati a chi li ha forniti, consapevoli dell'impegno che questo richiede.

Ci si augura infine che il contenuto di questo rapporto possa supportare adeguatamente l'informazione offerta ai cittadini (anche i più dubbiosi) per l'acquisizione di un reale consenso nella decisione di vaccinare i propri figli.

Pierluigi Macini

Indice

1. Premessa.....	1
2. Andamento delle malattie infettive prevenibili con le vaccinazioni.....	2
2 a. Poliomielite	3
2 b. Difterite	5
2 c. Tetano.....	6
2 d. Epatite B	8
2 e. Pertosse.....	9
2 f. Morbillo	11
2 g. Haemophilus influenzae tipo b (Hib).....	13
2 h. Rosolia.....	15
3. Coperture vaccinali	18
4. L'obiezione alle vaccinazioni.....	19
5. Le reazioni avverse	20
6. Bibliografia	28

1. Premessa

I risultati di salute ottenuti con le vaccinazioni sono rappresentati dalla notevole riduzione di incidenza - dal contenimento fino all'eradicazione - delle malattie infettive contro le quali si vaccina e delle loro complicanze, talvolta mortali.

L'obiettivo sotteso alle campagne vaccinali è quindi di grande valore: la diminuzione della sofferenza causata dalla malattia, e in particolare dalle sue conseguenze più gravi.

Per ottenere buoni risultati è indispensabile immunizzare ampi strati di popolazione e monitorare la diffusione delle vaccinazioni con alcuni indicatori, tra i quali le percentuali di vaccinati a determinate età (coperture vaccinali).

Una corretta analisi dei risultati deve includere anche la valutazione delle reazioni avverse, in funzione della loro gravità e della frequenza di segnalazione. I dati attualmente a disposizione ottenuti attraverso i sistemi di sorveglianza nazionali e internazionali confermano il rapporto ampiamente favorevole fra i benefici e i rischi delle vaccinazioni raccomandate in Italia.

Vengono inoltre riportati in questa relazione i dati relativi all'obiezione all'obbligo vaccinale dell'infanzia, presente anche nella nostra regione con movimenti organizzati, come del resto in altre aree del Nord e Centro Italia e in altri paesi industrializzati.

2. Andamento delle malattie infettive prevenibili con le vaccinazioni

Si esamina di seguito l'andamento sul territorio regionale delle malattie prevenibili con le vaccinazioni previste dal calendario regionale e nazionale, in relazione alle coperture vaccinali:

- poliomielite;
- difterite;
- tetano;
- epatite B;
- pertosse;
- morbillo;
- haemophilus influenzae;
- rosolia.

L'incidenza di alcune di esse, divenute rare o addirittura assenti nei paesi dove si vaccina da tempo in modo consistente, deve essere considerata a livello non solo nazionale ma più ampio, europeo o mondiale.

2 a. Poliomielite

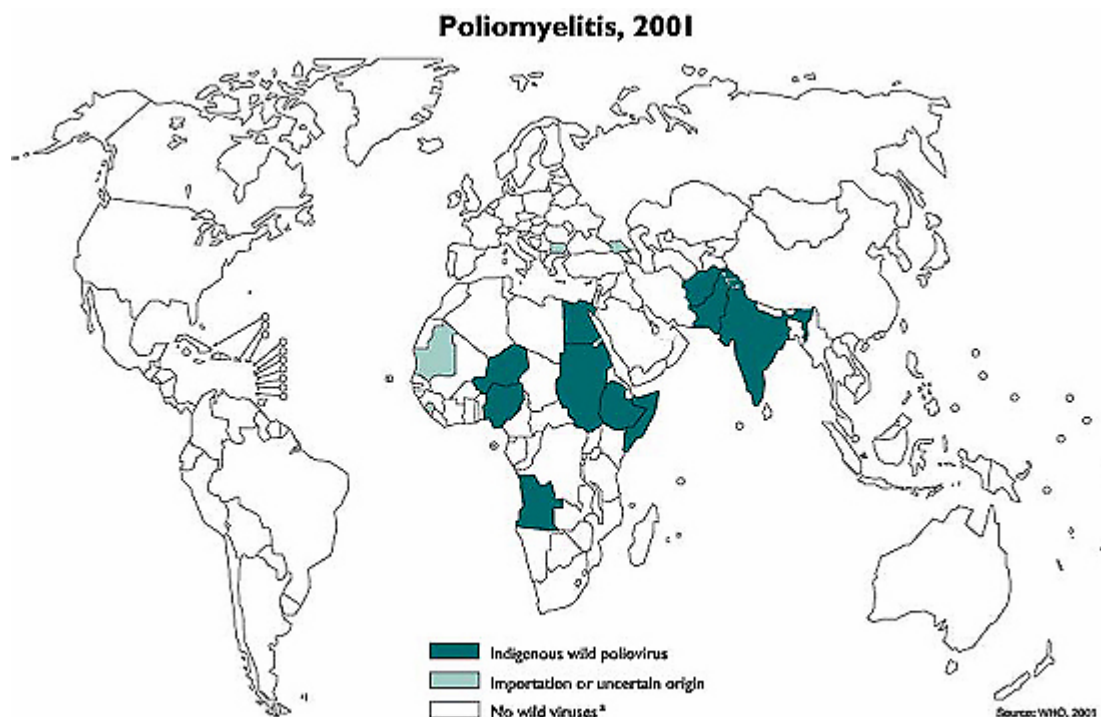
L'ultimo caso autoctono di poliomielite in Italia è stato segnalato nella provincia di Napoli nel 1983. Nella nostra regione la malattia è assente da tempi molto remoti, grazie a coperture vaccinali costantemente elevate (>95%) e all'adozione della vaccinazione estesa in anni precedenti l'obbligo vaccinale (1966).

La Regione Europea è stata "certificata" libera da polio dall'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) nel giugno 2002¹: i tre casi segnalati nel 2001 (due in Bulgaria e uno in Georgia) sono stati infatti considerati di importazione poiché causati da virus selvaggi tipo 1, il cui genoma ha mostrato una stretta omologia con un ceppo proveniente dall'India settentrionale. L'ultimo caso autoctono nella Regione Europea è quindi quello osservato in Turchia nel 1998. In precedenza erano state certificate libere da polio anche le Regioni Americhe (1994) e del Pacifico Occidentale (2000).

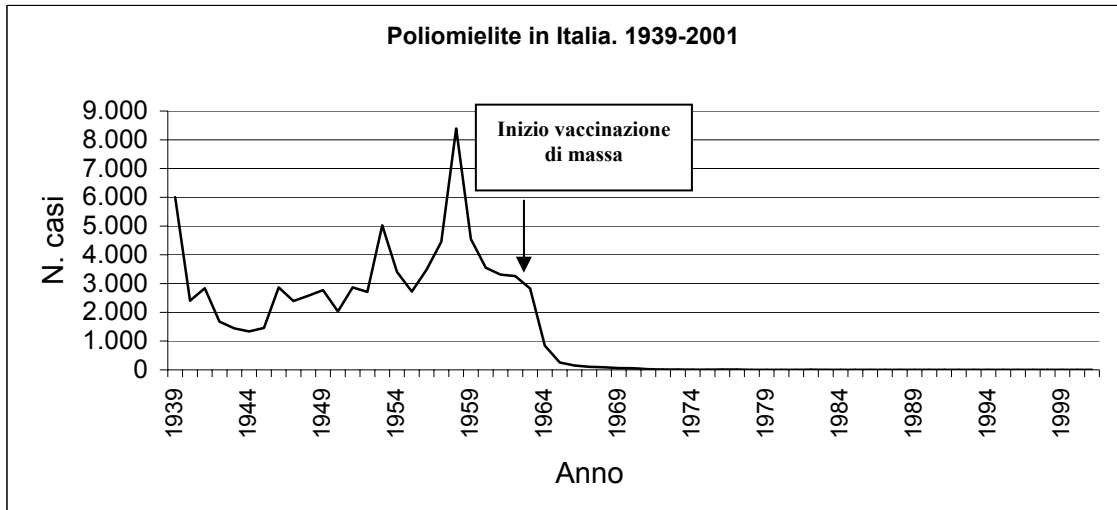
La malattia è però ancora presente in alcuni paesi del mondo in forma epidemica, anche se in costante diminuzione. Nel 2001 il numero dei paesi endemici si è ridotto a 9, contro i 20 del 2000, mentre i casi di polio paralitica registrati nel mondo nel 2001 sono stati 497 contro i 2.979 del 2000 (dati OMS). I serbatoi di virus selvaggi appaiono confinati in poche aree dell'Africa centrale e del Sub-continente Indiano. Questo renderà forse possibile l'eradicazione globale della poliomielite prima del 2005. Nel 2002 si è assistito ad un aumento dei casi sostenuto prevalentemente dall'India, che quindi è stata oggetto di un'importante campagna vaccinale nel corso del 2003^{2,3}.

La vaccinazione di massa deve quindi proseguire fino a che non si sarà giunti all'eradicazione della malattia a livello mondiale, tenuto conto anche della forte tendenza alla mobilità delle persone tra i diversi continenti caratteristica dei nostri tempi.

In questi ultimi anni, sono stati oggetto di particolare attenzione tre piccoli focolai epidemici causati da poliovirus retromutati dal virus vaccino Sabin nella Repubblica Dominicana, ad Haiti e nelle Filippine^{4,5}. In tutti i casi ci si trovava di fronte a coperture vaccinali molto basse e a popolazioni in condizioni igieniche scadenti, con facile circolazione dei patogeni a trasmissione feco-orale. Questi episodi hanno confermato la necessità di mantenere elevate coperture e hanno fatto ipotizzare l'opportunità di un passaggio alla vaccinazione con solo vaccino inattivato, come ad esempio è avvenuto nel nostro Paese.



² Countries bordering an area where wild poliovirus transmission occurs should be considered to pose a risk for travellers. The Democratic Republic of the Congo should be considered as continuing to pose a risk, although no virus has been detected in that country for over a year.



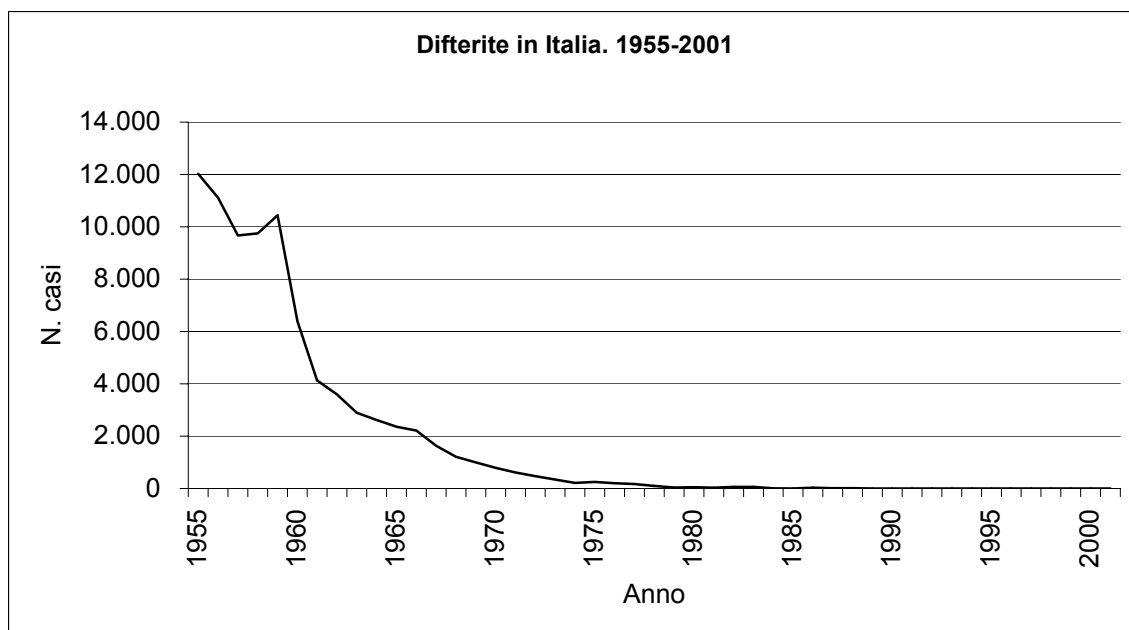
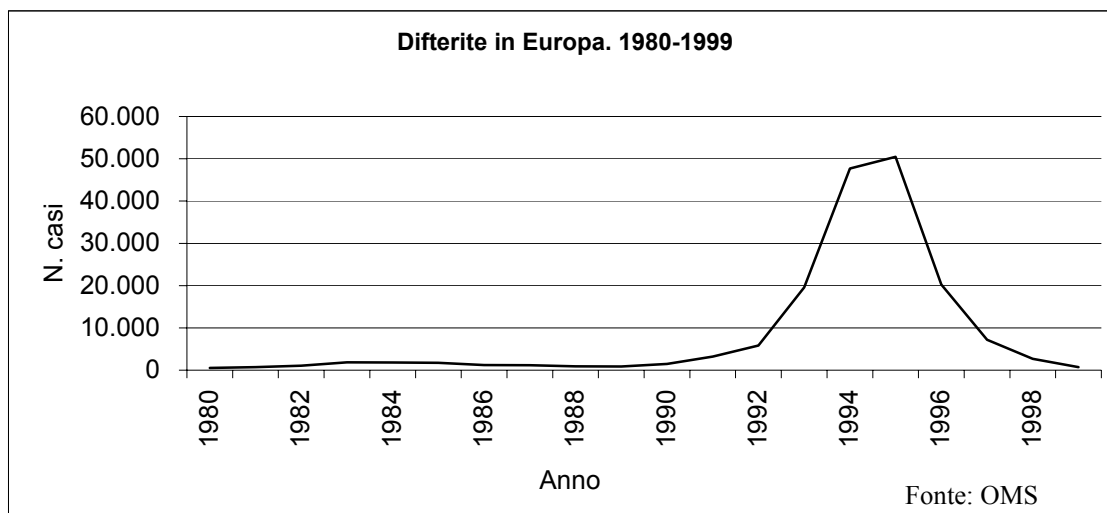
2 b. Difterite

La difterite è pressoché scomparsa nei paesi dove si è vaccinato in modo costante raggiungendo elevate coperture. A livello nazionale si riscontrano tassi di copertura medi a 24 mesi di età (tre dosi di vaccino anti-difto-tetano) intorno al 96% (stima Ministero della Salute, 2001) ⁶; in Emilia-Romagna il valore è da molti anni intorno al 98%.

Dal 1990 al 1995, sono stati segnalati in Italia 3 casi sporadici autoctoni di difterite confermati con accertamento colturale ⁷. Nessuno di questi si è verificato nella nostra regione.

La nota e grave epidemia di difterite che si è verificata nei Nuovi Stati Indipendenti (ex URSS) negli anni '90, con circa 160.000 casi notificati e 4.000 decessi ^{8,9}, non si è diffusa nei paesi confinanti nei quali le coperture vaccinali erano stabilmente elevate da lungo tempo.

Nel dicembre 2001 si è verificato un caso di difterite in Finlandia¹⁰ che ha causato il decesso di un bambino di soli 3 mesi non ancora vaccinato, esposto ad un contatto stretto con persone provenienti dalla Russia, dove la difterite è tuttora presente (771 casi notificati nel 2000 e 642 da gennaio a settembre 2001). Vi sono quindi buoni motivi per pensare ad una circolazione del *C. diphtheriae* in Europa aumentata rispetto al passato e di conseguenza per confermare la raccomandazione della vaccinazione di massa.



2 c. Tetano

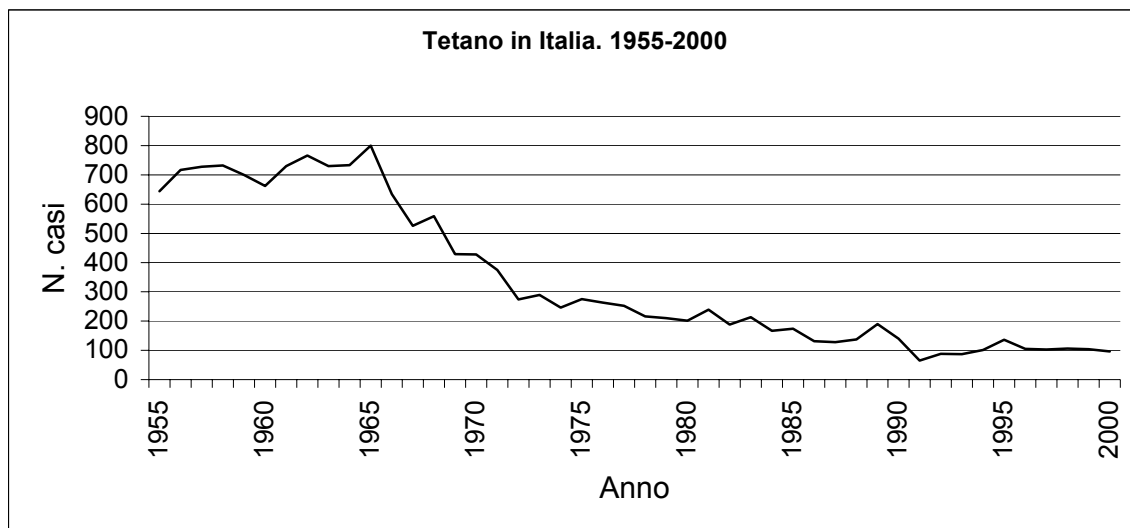
In Italia, dall'inizio degli anni '90, vengono segnalati circa 100 casi di tetano all'anno. Osservando l'andamento della malattia dal 1955 (anno dal quale il tetano è soggetto a notifica obbligatoria) al 2000¹¹, si nota un drastico calo a partire dagli anni '70, in corrispondenza dell'introduzione della vaccinazione obbligatoria nel 1° anno di vita (1968). In precedenza (1938) l'obbligo vaccinale aveva interessato i militari e poi (1963) i bambini nel 2° anno di vita oltre ad alcune categorie professionali considerate più esposte al rischio di infezione. Anche se i risultati dell'intervento vaccinale sono evidenti, l'incidenza del tetano in Italia negli anni '90 risulta circa 10 volte quella europea e statunitense¹¹.

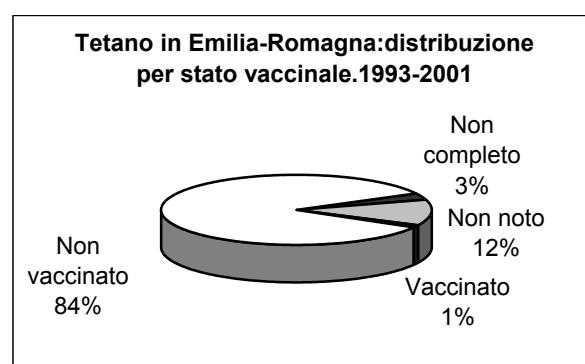
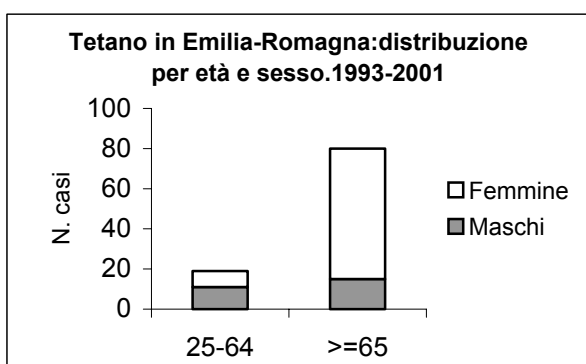
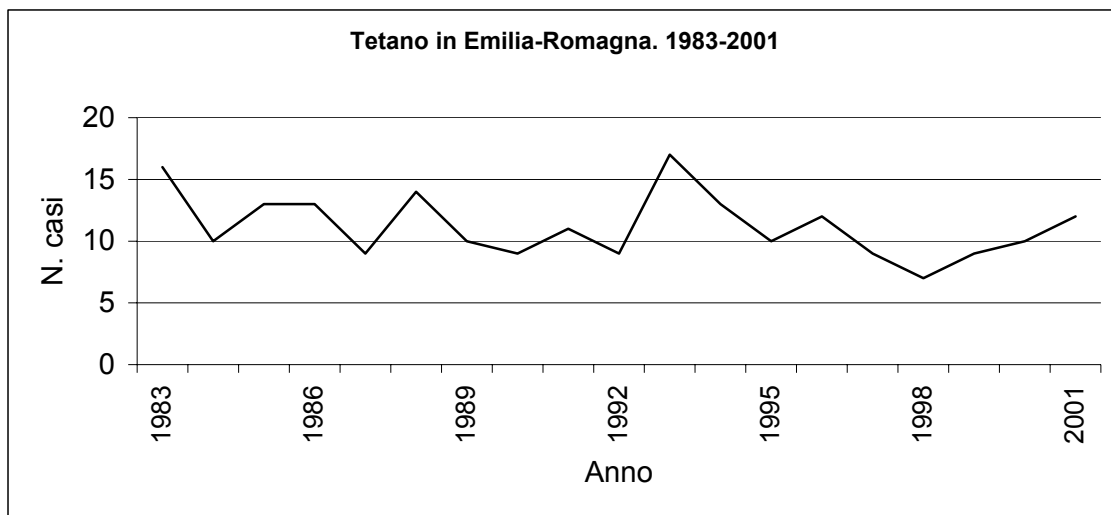
Nella nostra regione, i dati disponibili dal 1983 mostrano fino al 2001, un numero pressoché costante di casi che oscillano intorno ai 10 -15 all'anno. Le persone colpite dalla malattia, sia a livello nazionale che regionale, risultano per la maggior parte di sesso femminile e di età superiore ai 65 anni, non vaccinate o incompletamente vaccinate.

Al sistema di sorveglianza regionale del tetano, dal 1993 al 2001 sono stati segnalati 99 casi. In due casi la malattia ha colpito persone regolarmente vaccinate; uno dei due (un uomo di 32 anni) ha manifestato la malattia in forma lieve, mentre l'altro (una donna di 72 anni) è deceduto. In entrambi i casi erano stati effettuati anche regolari richiami dopo il ciclo primario di 3 dosi (2 richiami a distanza di 5-6 anni dal ciclo primario nel primo caso ed un richiamo a distanza di 5 anni dopo il ciclo primario, nel secondo). Non sono stati segnalati altri casi in persone vaccinate con pregresso ciclo di base completo, con o senza richiami periodici.

I decessi sono stati 18, con un tasso di letalità del 18%, nettamente inferiore al 40% registrato a livello nazionale negli anni '90. Uno dei motivi della differenza è probabilmente da ascrivere alla sottonotifica dei casi non letali più marcata in alcune regioni, e forse anche ad una diversa disponibilità di risorse assistenziali: rapidità della diagnosi e della terapia, accessibilità ad ospedali con reparti di rianimazione, ecc.

La percentuale elevata di casi in cui si conosce lo stato vaccinale dei malati di tetano (88%) testimonia un'elevata qualità della sorveglianza di questa malattia nella nostra regione. In Italia tale quota è pari al 67% (dati Ministero della Salute 1992-1995).



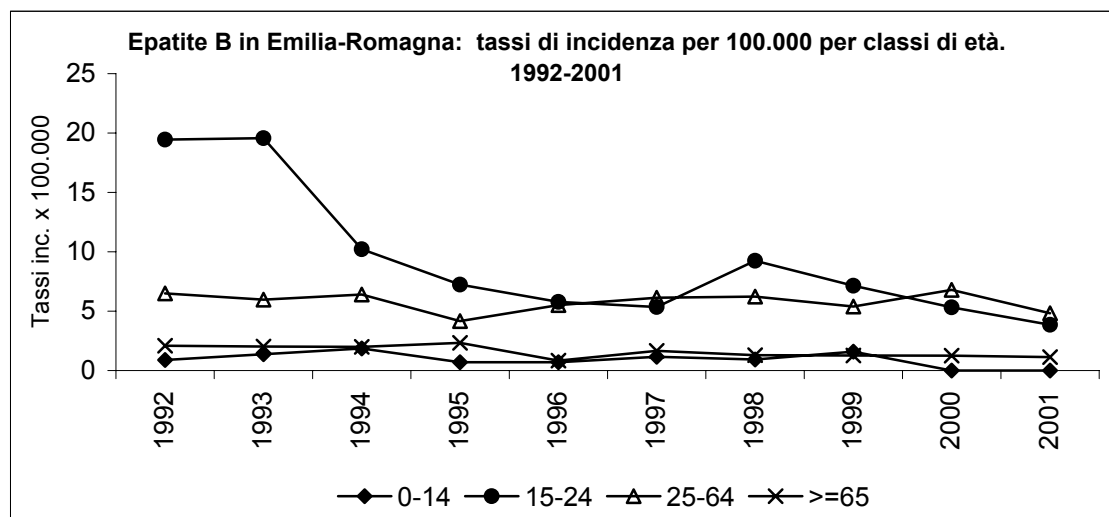
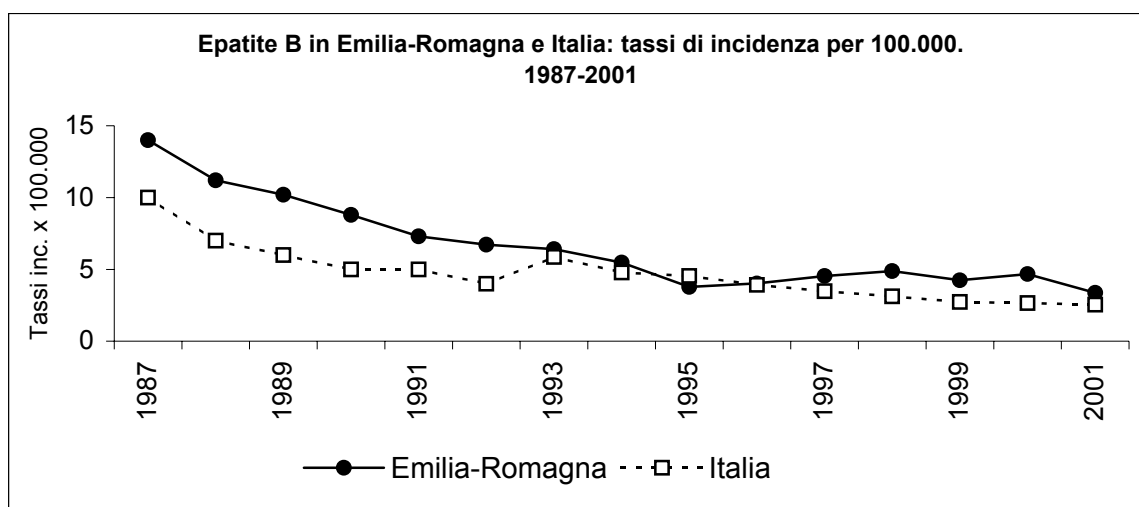


2 d. Epatite B

Il tasso di incidenza dell'epatite acuta B nella nostra regione, desunto dalle notifiche di malattia infettiva raccolte a livello regionale, oscilla tra 4 e 5 per 100.000 dalla seconda metà degli anni '90. Non si hanno elementi per valutare se il tasso costantemente più elevato in Emilia-Romagna rispetto a quello nazionale corrisponda ad una reale maggiore incidenza o dipenda dall'accuratezza della sorveglianza. Quasi tutti i casi riguardano persone di età superiore ai 15 anni (96-100%). Ciò è legato a due motivi: principalmente al fatto che quasi tutta la popolazione di età inferiore ai 24 anni è stata ormai vaccinata, e in secondo luogo alla bassa esposizione al rischio delle persone fino a circa 15 anni di età.

Va anche ricordato che il principale serbatoio dell'HBV, costituito dai portatori cronici, decresce molto più lentamente rispetto all'incidenza della malattia acuta, e anche per questo motivo è importante proseguire le campagne di vaccinazione per i prossimi decenni.

L'impatto della vaccinazione, resa obbligatoria dal 1991, appare più evidente nella fascia d'età 15-24 anni, dove si riscontrava la maggiore incidenza della malattia. Il fenomeno, registrato anche a livello nazionale, è visibile nella tabella che mostra l'andamento regionale per classi di età.



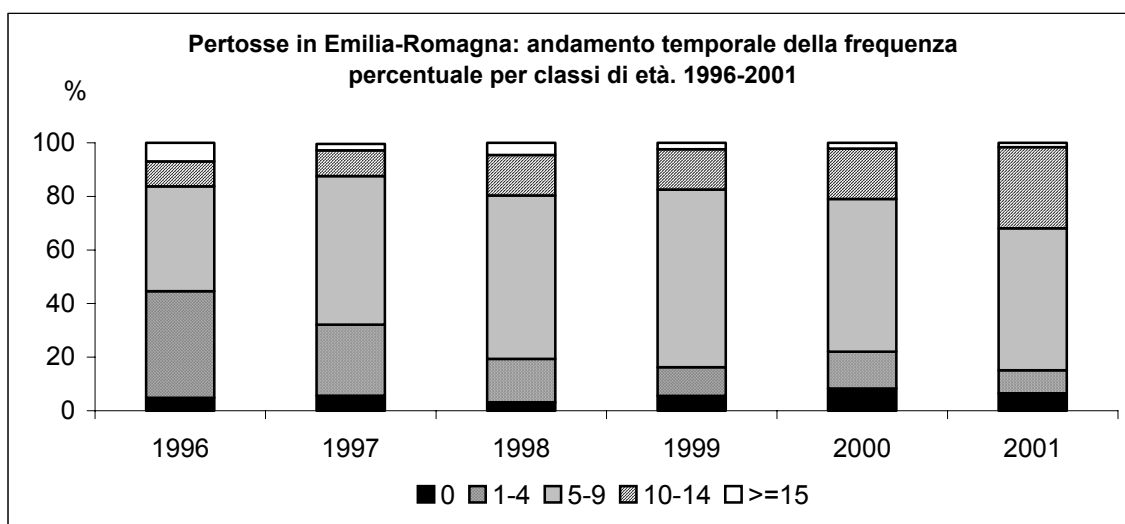
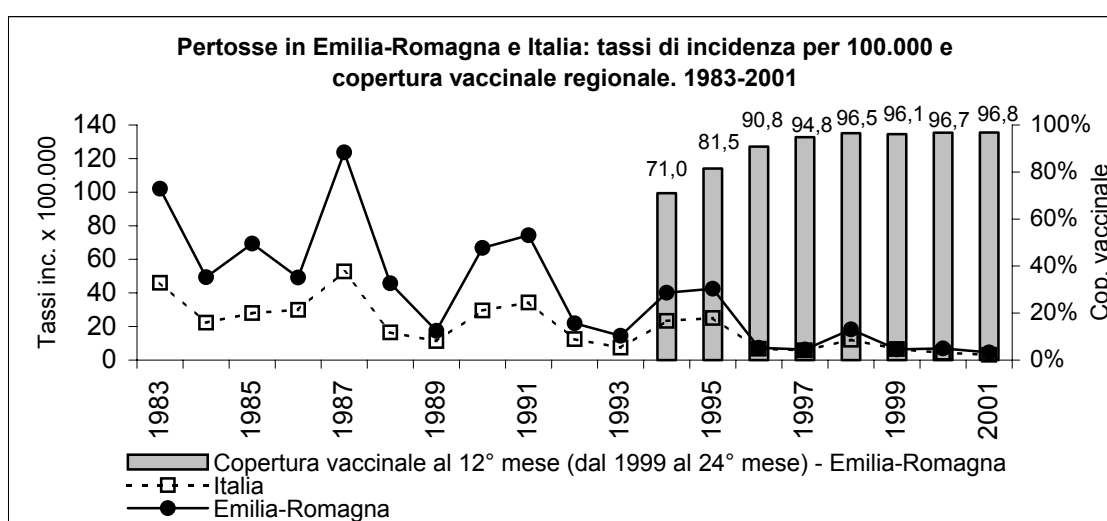
Epatite B in Emilia-Romagna: distribuzione per classi di età. 1992-2001

	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
0-14	4	6	8	3	3	5	4	7	0	0
15-24	102	99	50	34	26	23	38	28	20	14
25-64	141	131	141	92	122	137	140	122	155	111
>=65	16	16	16	19	7	14	11	11	11	10
Totale	263	252	215	148	158	179	193	178	186	135

2 e. Pertosse

La pertosse presenta ancora nella nostra regione un andamento endemo-epidemico, come del resto accade a livello nazionale, ma con una sensibile riduzione dell'ampiezza delle ondate epidemiche, in evidente correlazione con l'aumento della copertura vaccinale. Questa passa dal 90,8% del 1996 al 97,3% del 2001 al 12° mese (almeno due dosi), mentre al 24° mese (tre dosi) si attesta attorno al 96-97% nel triennio 1999-2001. L'evidente incremento di queste ultime a partire dal 1995 è stato certamente favorito dalla disponibilità del vaccino acellulare e dall'offerta gratuita dell'antipertosse decisa nel 1996 dalla Regione.

L'ultimo picco epidemico di pertosse in Emilia-Romagna si è verificato nel 1998 con 723 casi notificati, ben inferiori rispetto ai 1.670 casi del 1995 o ai 4.855 del 1987 (precedenti anni epidemici). La distribuzione per età, nel periodo compreso dal 1996 al 2001, mostra il contributo maggiore della fascia 5-9 anni. È possibile inoltre notare una frequenza di circa 5% a carico dei bambini sotto l'anno di vita, una diminuzione nel tempo della proporzione dei casi nella fascia 1-4 anni (39,8% nel 1996, 8,6% nel 2001) e un progressivo aumento nella classe di età compresa tra i 5 e i 14 anni, più evidente e costante nelle età tra i 10 e i 14 (9,3% nel 1996, 30,3% nel 2001).



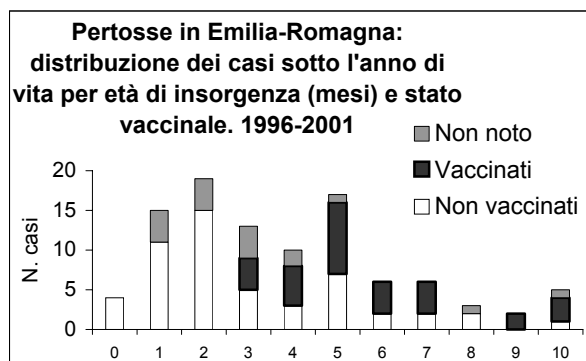
Nella fascia di età bersaglio della vaccinazione (< 12 mesi), i dati disponibili evidenziano un numero molto contenuto di casi: 101 dal 1996 al 2001, che rappresentano, come già sottolineato, circa il 5% di tutti i casi di pertosse notificati nello stesso periodo in tutte le età.

La distribuzione per età in mesi evidenzia che un discreto numero di notifiche riguardano bambini nei primi mesi di vita. A questo proposito non è possibile fare un confronto con l'epoca

pre-vaccinale poiché, per gli anni precedenti, le fasce d'età sono aggregate in modo più ampio. Non sono disponibili informazioni sulle possibili fonti di contagio.

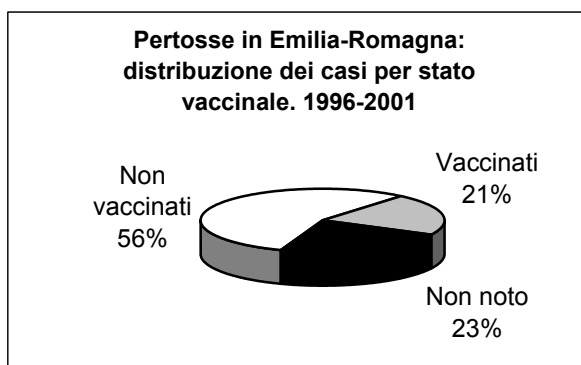
Pertosse in Emilia-Romagna: distribuzione dei casi sotto l'anno di vita. 1996-2001

	Età < 12 mesi	Tutte le età	
1996	N. casi	14	289
	% sul totale	5%	
1997	N. casi	15	249
	% sul totale	6%	
1998	N. casi	23	723
	% sul totale	3%	
1999	N. casi	14	252
	% sul totale	6%	
2000	N. casi	23	277
	% sul totale	8%	
2001	N. casi	12	185
	% sul totale	6%	
1996-2001	N. casi	101	1.975
	% sul totale	5%	



Analizzando nuovamente i casi registrati nel periodo 1996-2001, si calcola che la percentuale maggiore dei casi di pertosse (56%), come atteso, risulta a carico di persone non vaccinate; è difficile valutare il significato della quota di vaccinati (21%) in cui si è verificata la malattia, poiché non si dispone del dato relativo al numero di dosi di vaccino eseguite dai bambini che si sono ammalati. D'altra parte, com'era già noto dalla lunga esperienza statunitense, nelle aree a vaccinazione estensiva l'efficacia della vaccinazione antipertossica si manifesta essenzialmente con una riduzione complessiva e rilevante della morbosità, piuttosto che con notevoli differenze fra vaccinati e non vaccinati, specie in età successive all'infanzia.

Nella nostra regione, la percentuale di situazioni vaccinali non note appare elevata (23%); si rende indispensabile, per il futuro, un maggiore impegno dei Servizi nel recuperare questa informazione che risulta spesso assente non solo per la pertosse ma anche per tutte le malattie infettive prevenibili con le vaccinazioni descritte di seguito.



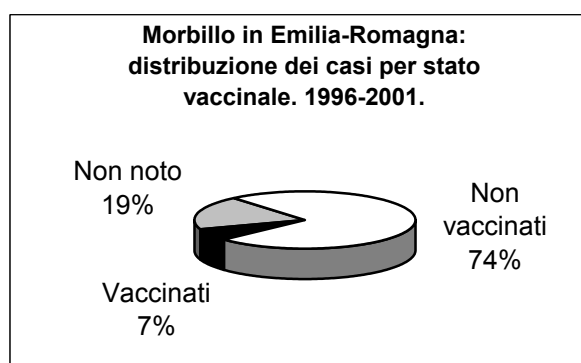
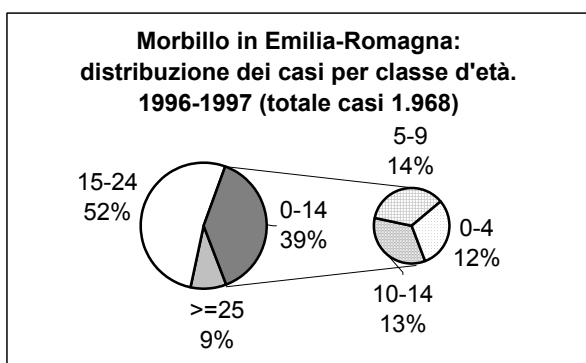
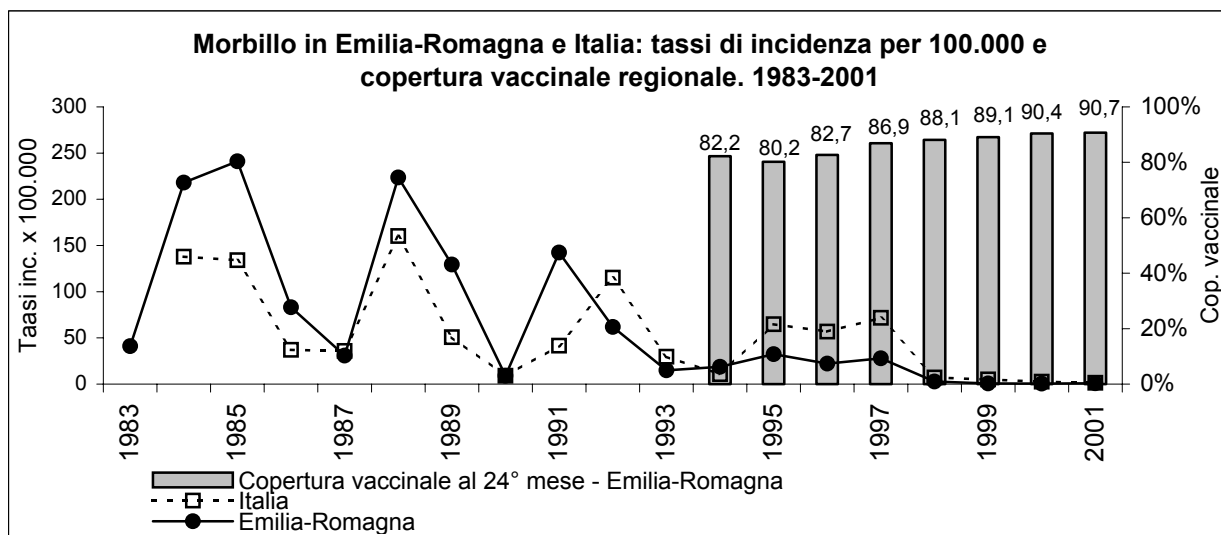
In Italia, nel periodo dal 1989 al 2000 sono stati segnalati 22 decessi per complicanze di pertosse (fonte ISTAT); 1 di questi era un bambino residente nella nostra regione (Reggio Emilia), di età compresa tra 5 e 9 anni, deceduto nel 1990 (dati ISTAT dal 1989 al 1994, dati del registro di mortalità regionale dal 1995 al 2000).

Nel complesso, appare quindi evidente l'effetto della diffusione della vaccinazione sul numero totale di casi, che registra un forte decremento; è necessario tuttavia individuare strumenti adeguati per monitorare con maggior precisione la ricaduta sulla classe di età bersaglio (< 12 mesi) in termini di ricoveri e possibili sequele. Al contempo sarà utile acquisire informazioni sulla possibile fonte di contagio (fratelli, altri conviventi, comunità) per valutare l'eventuale opportunità di diverse strategie vaccinali.

2 f. Morbillo

Il forte contenimento dei casi di morbillo nella nostra regione, evidente già dal 1993, mostra un'ulteriore consistente riduzione dopo il 1998 (soltanto 20-30 casi/anno) in corrispondenza del costante incremento delle coperture vaccinali. I dati disponibili mostrano valori di copertura contro il morbillo per la 1^a dose al 24° mese già superiori all'80% nel 1995 ed un loro continuo aumento fino a raggiungere il 90,7% nel 2001. Contemporaneamente, l'età di maggior frequenza della malattia si è spostata verso l'alto, tra i 15 e i 24 anni, come risulta evidente dalla distribuzione per età durante l'epidemia del 1996-1997.

I dati di mortalità per morbillo, nazionali e regionali, relativi all'ultimo decennio stanno a ricordare che anche nei paesi industrializzati la letalità del morbillo non è trascurabile: dal 1989 al 2000 i decessi per complicanze di questa malattia sono stati 63 in Italia (fonte ISTAT) di cui 4 in Emilia-Romagna (dati ISTAT dal 1989 al 1994, dati del registro di mortalità regionale dal 1995 al 2000). In base a questa fonte, gli ultimi due decessi per morbillo nella nostra regione si sono verificati nel 1996: una ragazza di 14 anni residente nell'Azienda USL di Ferrara e un uomo di 77 anni residente nell'Azienda USL di Reggio Emilia. Tuttavia, ad un approfondimento clinico-epidemiologico, in quest'ultimo caso la causa di morte è risultata non riconducibile direttamente al morbillo.



Analizzando il periodo 1996-2001, emerge che la maggior parte dei casi di morbillo risulta a carico di soggetti non vaccinati (74%), il 7% in vaccinati e per il 19% non era indicato lo stato vaccinale.

Recenti indicazioni dell'OMS ribadiscono per le aree a bassissima incidenza di morbillo (come è attualmente la nostra regione), la necessità di confermare la diagnosi di tutti i casi con accertamenti di laboratorio per evitare i falsi positivi, che su base clinica possono superare abbondantemente il 50%.

Dopo anni di temporaneo calo della morbosità in tutta Italia, nella primavera del 2002 si è assistito all'insorgere di una grave epidemia originata in regioni a bassa copertura vaccinale (<50%) che ha provocato complessivamente decine di migliaia di casi, almeno 7 decessi e 14 casi di encefalite. Anche sul territorio regionale si è registrato un discreto numero di casi (circa 200 nel periodo gennaio-luglio 2002) prevalentemente "importati" dalle regioni maggiormente interessate (in special modo la Campania) e a carico di persone non vaccinate. Risulta evidente dal confronto con quanto accaduto in altre regioni, che l'elevata percentuale di vaccinati ha rappresentato in Emilia-Romagna un'efficace barriera protettiva su tutta la comunità (per maggiori dettagli si veda il "Rapporto sulla situazione epidemiologica del morbillo in Emilia-Romagna al 31 luglio 2002")¹².

Analogamente, nel corso del 2003, si è assistito ad un'ulteriore epidemia, sia a livello nazionale che regionale, che per ora appare di dimensioni più contenute rispetto a quella del precedente anno.

2 g. *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)

Prima dell'introduzione del vaccino contro l'*Haemophilus influenzae* di tipo b, quest'ultimo rappresentava, dei sei tipi capsulati di Hi, la causa della maggior parte delle infezioni invasive nei bambini¹³. Per questo motivo l'incidenza, per lo più riferita a tutti i tipi di Hi, corrisponde in modo significativo a quella del tipo b. Nei bambini al di sotto dei 5 anni di età, il tasso di incidenza delle infezioni invasive da Hi osservato in Europa agli inizi degli anni '90 prima della diffusione della vaccinazione, variava da 12 a 52 casi per 100.000 bambini di età inferiore ai 5 anni¹⁴. In Italia nel 1997, attraverso uno studio di sorveglianza attiva effettuato dall'ISS, è risultato essere in media di 5,6 casi per 100.000 bambini sotto i 5 anni di età, con ampie differenze tra le regioni, che mostrano un gradiente in decremento dal nord al sud (range: 1,7 - 26,4 casi per 100.000). Si suppone che la bassa incidenza, più che ad una sottotifica, sia imputabile ad una sottodiagnosi di queste patologie¹⁴.

In Emilia-Romagna l'incidenza delle infezioni invasive da Hi, in base ai dati della sorveglianza regionale delle meningiti batteriche, risulta essere passata gradualmente dal 1996 al 2001, da 7,1 a 0,6 casi per 100.000 bambini sotto i 5 anni (10 casi nel 1996 in graduale decremento fino ad 1 solo caso nel 2001). Anche a livello nazionale si assiste ad un costante calo del numero dei casi, che, in questa fascia di età, passano dai 114 del 1996 ai 29 del 2001.

Si può quindi affermare che la vaccinazione estensiva contro l'*Haemophilus influenzae* di tipo b ha prodotto un risultato di salute nettamente positivo. La copertura vaccinale (3 dosi al 24° mese) nella nostra regione mostra valori che passano dal 50% del 1998 al 90,6% del 2001, e che risultano costantemente superiori ai corrispondenti valori nazionali: 20% circa nel 1998 (studio ICONA, ISS¹⁵) e 71,2% nel 2001 (stima del Ministero della Salute su dati inviati dalle Regioni)⁶.

Dai dati ISTAT di mortalità relativi al periodo 1989-1998 risulta che si sono verificati 18 decessi per meningite da Hi in tutta Italia (10 dei quali in bambini di età < 5 anni); nella nostra regione (dati ISTAT dal 1989 al 1994, dati del registro di mortalità regionale dal 1995 al 2000) risultano 2 decessi nel periodo 1989-2000 (un ragazzo residente a Bologna di età compresa tra i 15 e i 19 anni deceduto nel 1992 e un bambino di 1 anno residente a Forlì deceduto nel 1996).

Dati di sorveglianza attiva delle infezioni invasive da *Haemophilus influenzae* in alcune regioni italiana (ISS). Numero di casi notificati in età < 5 anni per regione. 1997-2001

Regioni	1997	1998	1999	2000	2001*
P.A. Trento	6	6	0	2	1
Piemonte	12	9	8	6	4
Lombardia	25	19	7	n.a.	n.a.
Veneto	11	20	5	3	3
Liguria	4	1	3	2	0
Toscana	7	7	3	1	2
Campania	17	16	10	2	1
Puglia	3	7	10	3	1
Totale	90	90	51	19	12

* dati provvisori

n.a.: non appropriato, la regione Lombardia non partecipa più alla sorveglianza attiva

N° casi di meningite da Hi segnalati in Italia al Sistema di sorveglianza Meningiti Batteriche per classe di età. 1994-2001 (Fonte: ISS)

	0-4	5-9	10-14	15-24	25-64	>64	n.i.	TOTALE
1994	75	3	2	1	1	4	0	86
1995	106	6	0	1	4	1	0	118
1996	114	2	4	0	9	1	0	130
1997	88	2	0	2	5	3	0	100
1998	81	3	4	1	4	3	0	96
1999	64	4	0	1	11	5	0	85
2000	39	0	1	2	9	6	0	57
2001	29	2	1	0	10	12	0	54
Totale	596	22	12	8	53	35	0	726

**N° casi di meningite da Hi segnalati in Emilia-Romagna al Sistema di sorveglianza
Meningiti Batteriche per classe di età. 1996-2001**

Classi di età	1996	1997	1998	1999	2000	2001	Totale
0	4	4	1	0	2	0	11
1-4	6	4	2	4	0	1	17
5-9	0	0	0	0	0	0	0
10-14	1	0	0	0	0	1	2
15-24	0	0	0	0	0	0	0
25-64	1	0	1	0	3	1	6
≥ 65	0	0	0	0	1	2	3
Totale	12	8	4	4	6	5	39

2 h. Rosolia

La rosolia presenta tuttora, a livello nazionale, un andamento a cicli epidemici, con un'incidenza complessiva che pare soltanto parzialmente ridotta dalla vaccinazione, come risulta dall'abbassamento dei picchi nelle ultime due epidemie del 1993-1994 e 1996-1997. Nella nostra regione appare evidente la diminuzione del numero dei casi che passano da più di 1.800 del 1997 ai circa 500 del 2001, riducendosi così a quasi un quarto. Questo risultato dipende necessariamente dalla somma delle differenti strategie vaccinali adottate nella nostra regione fin dal 1972 e descritte di seguito.

Nel periodo compreso dal 1996 al 2001, il numero maggiore di casi (71%) si è verificato in persone non vaccinate, il 6% in vaccinati e nel 23 % dei casi lo stato vaccinale non era noto.

La distribuzione per sesso e per età mostra il forte prevalere della malattia nei maschi rispetto alle femmine. Queste ultime, a partire dai 9 anni di età, presentano una forte riduzione dei casi; nei maschi si raggiungono invece le frequenze più elevate tra i 15 e i 19 anni (41% nel 1997, ultima epidemia di discrete dimensioni). Questa differenza si spiega con la strategia vaccinale contro la rosolia adottata fino all'inizio degli anni '90, che prevedeva la vaccinazione delle sole femmine in età prepubere, mantenendo la circolazione del virus nella restante popolazione. Detta strategia non si è dimostrata del tutto efficace nell'impedire l'infezione in gravidanza ed è stata successivamente sostituita con la vaccinazione dei bambini di entrambi i sessi utilizzando un calendario a due dosi (con il vaccino trivalente morbillo-parotite-rosolia, MPR). L'obiettivo diventa così la drastica riduzione della circolazione del virus della rosolia per proteggere più efficacemente le donne gravide dall'infezione.

A questo scopo, alla fine degli anni '90, la nostra regione ha indicato la necessità dell'esecuzione di una seconda dose di MPR sia ai ragazzi che alle ragazze di 13 anni (dal 60,8% del 1999 sono state raggiunte, a questa età, coperture del 73% per entrambi i sessi). La prima dose veniva eseguita ormai da tempo (inizio anni '90) ai bambini di entrambi i sessi nel corso del 2° anno di vita ed ha raggiunto, dal 2000, livelli di copertura anche superiori al 90% (vedi paragrafo sul morbillo).

Il numero di casi registrati nelle donne in età fertile si è ridotto sensibilmente (37 nel 2001 vs 79 nel 1996), ma necessita di ulteriori sforzi verso la completa eliminazione. Sarà perciò necessario affiancare alla vaccinazione routinaria il recupero delle donne in età fertile come previsto dal "Piano Nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita" in fase di approvazione.

Anche tra le donne dai 15 ai 49 anni, ogni anno, una piccola quota di casi si è verificata in vaccinate. I due casi registrati nel 2001 riguardano due giovani (23 e 26 anni) residenti nello stesso Comune (Bagnacavallo in Provincia di Ravenna) vaccinate entrambe all'età di 10 anni con una dose. E' difficile fornire una spiegazione a quanto si è verificato. Non si può escludere un fallimento vaccinale, anche se diversi studi hanno dimostrato una lunga persistenza degli anticorpi dopo la vaccinazione (94% dopo 16 anni¹⁶) e fanno ritenere che l'efficacia protettiva a lungo termine dopo una sola dose di vaccino si attesti intorno al 90%¹⁷. La concentrazione dei casi rende plausibile l'ipotesi di problemi collegati alla conservazione del vaccino.

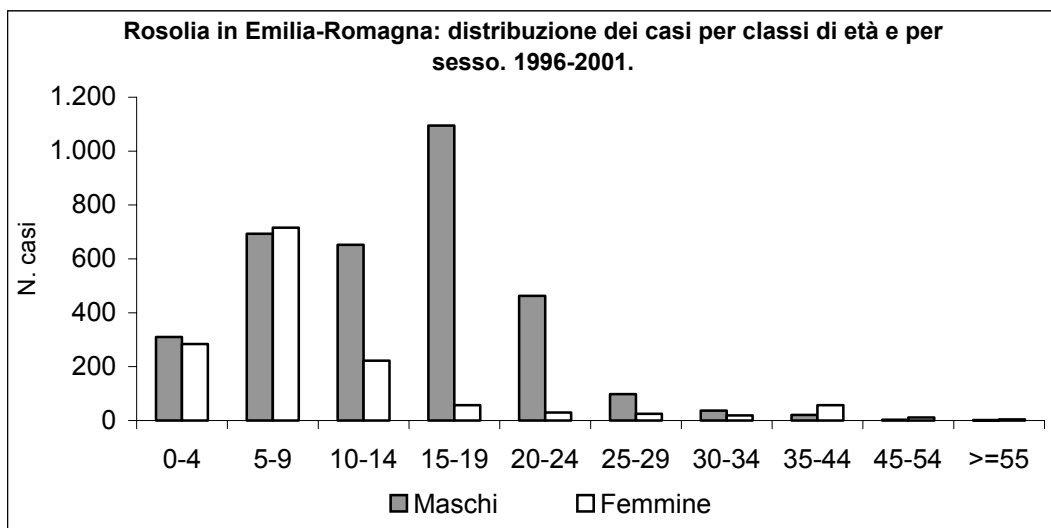
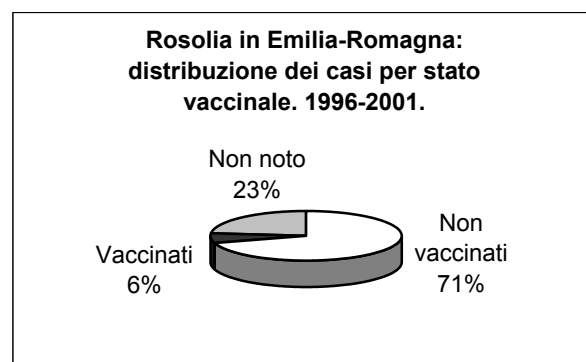
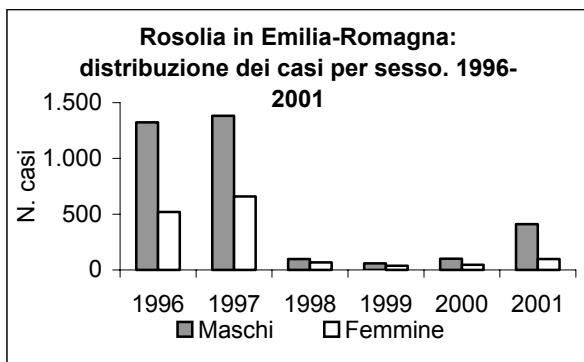
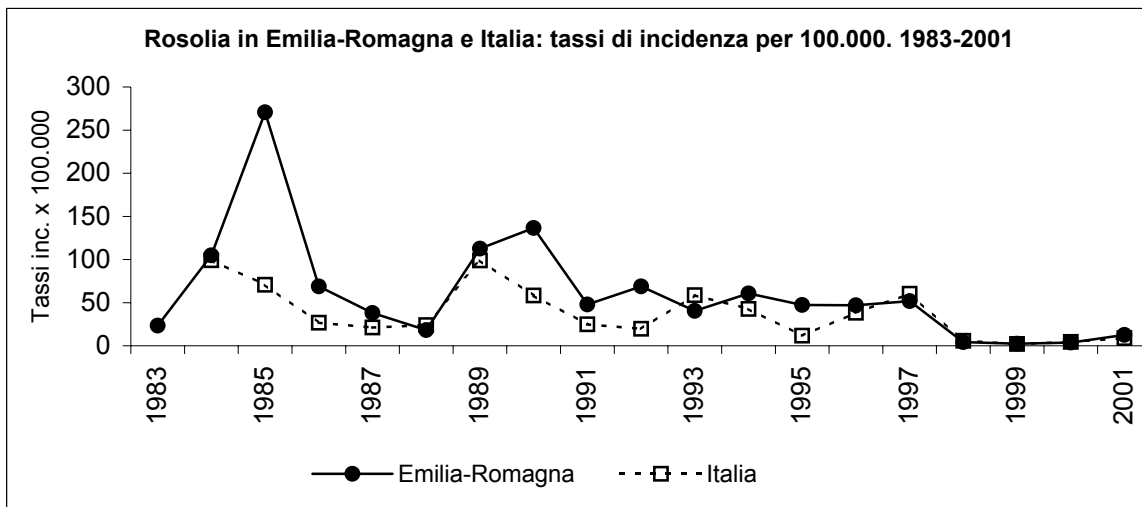
Di grande importanza nei paesi occidentali è anche la situazione immunitaria delle giovani donne immigrate, spesso vaccinate soltanto contro il morbillo e invece suscettibili all'infezione rubeolica. Verso tale popolazione si stanno perciò programmando, nella nostra regione, interventi preventivi specifici.

Risulta particolarmente interessante verificare l'andamento della fetopatia rubeolica, tenuto conto che è questa la patologia che si desidera prevenire attraverso la vaccinazione.

I dati IMER¹⁸ (Indagine sulle Malformazioni in Emilia-Romagna) mostrano una frequenza molto contenuta di questa sindrome (8 casi in vent'anni). Va fatto notare però che i dati IMER non sono esaustivi di tutte le nascite da donne residenti, anche se riguarda il 95% dei punti nascita della Regione. Inoltre sarebbe necessario mettere in relazione diversi flussi informativi per approfondire la conoscenza riguardo a differenti variabili, come ad esempio lo stato vaccinale o la provenienza geografica delle madri. Il "Piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita" offrirà l'occasione per migliorare questi aspetti anche attraverso la modifica del modello di notifica.

Non abbiamo invece dati locali né nazionali sulle interruzioni di gravidanza in seguito ad infezione rubeolica contratta durante la gestazione. Tuttavia è noto che il fenomeno esiste e quindi

l'obiettivo della vaccinazione antirubeolica può oggi essere considerato duplice: la prevenzione della nascita di bambini affetti da rosolia congenita e la prevenzione delle interruzioni di gravidanza in donne con infezione rubeolica fetale (sia essa sospetta o accertata).



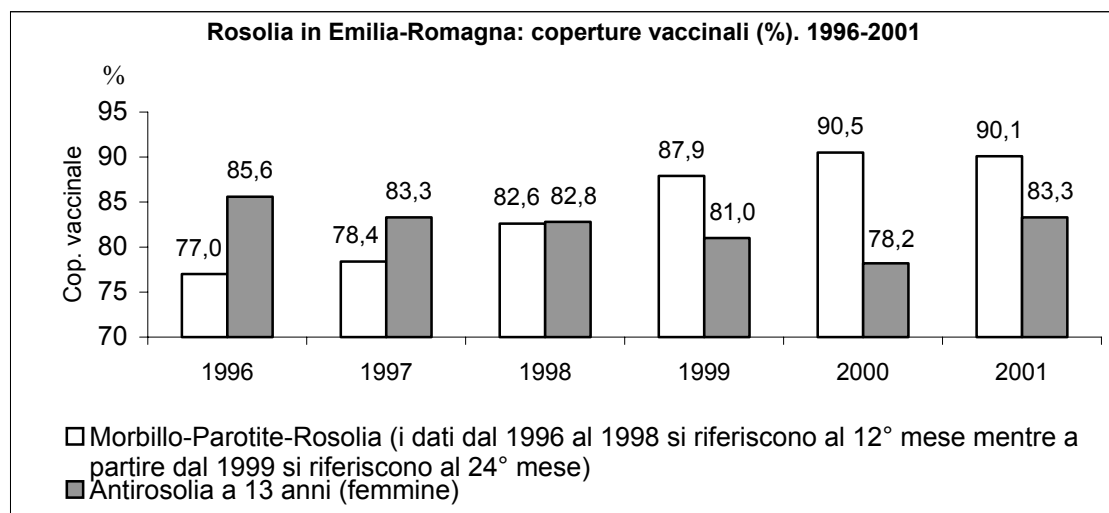
Rosolia in Emilia-Romagna: casi di donne in età fertile. 1996-2001

Donne in età fertile (15-49 anni)	1996	1997	1998	1999	2000	2001	1996-2001
Non vaccinate	55	37	4	3	3	22	124 (63%)
Vaccinate	1	7	1	0	0	2	11 (6%)
Non noto	23	23	1	0	2	13	62 (31%)
Totale	79	67	6	3	5	37	197 (100%)

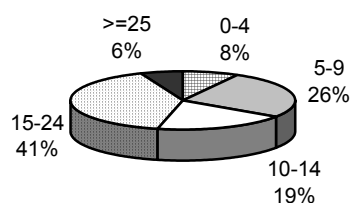
Casi in tutta la popolazione

1.842 2.042 165 96 147 507 4.799

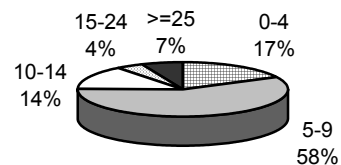
Rosolia in Emilia-Romagna: coperture vaccinali (%). 1996-2001



Rosolia in Emilia-Romagna: distribuzione dei casi per classe d'età. Maschi. 1997 (tot. casi=1.383)



Rosolia in Emilia-Romagna: distribuzione dei casi per classe d'età. Femmine. 1997 (tot. casi=659)



N° fetopatie rubeoliche segnalate a IMER (Indagini Malformazioni Emilia-Romagna). 1978-2001

Anno	N. casi
1978	1
...	
1980	1
1981	1
...	
1984	1
...	
1990	2
...	
1996	2 di cui uno è un aborto
2000	1 aborto
2001*	0

* dati non definitivi, manca l'informazione sugli aborti

3. Coperture vaccinali

Nella nostra Regione le coperture vaccinali sono da anni molto elevate e tra le più alte a livello nazionale. Anche i dati relativi al 2001 danno riscontro di valori più elevati rispetto alla media nazionale, in modo più accentuato per le vaccinazioni cosiddette raccomandate (morbillo, pertosse e Hib). Questo risultato, dettagliato anche per il 2001 nello specifico rapporto annuale¹⁹, è sicuramente frutto di un particolare impegno dei servizi vaccinali, ma anche della preziosa collaborazione dei Pediatri di libera scelta. Non va infine dimenticato che le vaccinazioni rappresentano un classico esempio di prevenzione di comunità e che l'ampia adesione delle famiglie a questa scelta conferma un alto livello di responsabilità nei confronti non solo della salute dei propri figli, ma anche dell'intera collettività.

Coperture vaccinali (%) al 24° mese in Italia (stima Ministero della Salute) e in Emilia-Romagna - Anno 2001

	Difterite-Tetano	Polio	Epatite B	Pertosse	Hib	MPR
Italia	96,1	96,0	94,7	93,4	71,2	76,5
Emilia-Romagna	98,5	98,4	98,0	96,8	90,6	90,1

Coperture vaccinali (%) in Emilia-Romagna. 1996-2001

	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Vaccinazioni obbligatorie al 24° mese (difterite-tetano+ polio + epatite B)	98,4	98,5	98,4	98,3	98,1	98,0
Antipertosse*	90,8	94,8	96,4	96,1	96,7	96,8
Antimorbillo al 24° mese	82,7	86,9	88,1	89,1	90,4	90,7
Morbillo-parotite-rosolia**	77,0	78,4	82,6	87,9	90,5	90,1
Anti Hib al 24° mese	-	-	50,6	66,8	81,0	90,6
Antiepatite B a 13 anni	98,2	98,1	97,8	96,9	96,4	96,3
Antirosolia a 13 anni (femmine)	85,6	83,3	82,8	81,0	78,2	83,3
Antimorbillo a 13 anni	64,8	70,8	76,5	80,9	84,9	87,4

*I dati dal 1996 al 1998 si riferiscono al 12° mese mentre a partire dal 1999 si riferiscono al 24° mese

** I dati fino al 2000 si riferiscono al 36° mese mentre i dati del 2001 si riferiscono al 24° mese

Il notevole incremento dell'adesione alla vaccinazione anti-Hib (81,0% nel 2000, 90,6% nel 2001) è con tutta probabilità da attribuire anche all'effetto di trascinamento determinato dai vaccini combinati diffusi in questo ultimo anno.

L'apparente modesto calo della copertura vaccinale dell'antimorbillo-parotite-rosolia, è da ascrivere invece al cambiamento del criterio di raccolta del dato (al 36° mese fino al 2000, al 24° mese nel 2001). L'andamento delle coperture per la sola antimorbillosa rendono conto, al contrario, del continuo graduale aumento nel tempo; a tal proposito risulta evidente la difficoltà ad ottenere ulteriori incrementi dopo il raggiungimento del 90% (24° mese). A questo va aggiunto un fenomeno di scarsa adesione, sia da parte di genitori che di alcuni pediatri, prevalentemente localizzato in alcune zone della Romagna dove è presente un movimento antivaccinale particolarmente attivo.

La vaccinazione contro la rosolia nelle ragazze adolescenti mostra una buona ripresa (dal 78,2% nel 2000 al 83,2% nel 2001) dopo il calo costante riscontrato dal 1996 al 2000 (dall'85,6% al 78,2%) che aveva destato preoccupazione. Sarà però necessario che le Aziende USL mantengano un forte impegno per rafforzare in modo consistente l'offerta attiva della vaccinazione antirubeolica, non solo nei piccoli ma anche negli adolescenti di entrambi i sessi attraverso la somministrazione del vaccino triplo MPR.

4. L'obiezione alle vaccinazioni

A partire dagli anni '90, in tutti i paesi ad avanzato sviluppo economico, Italia compresa, si è assistito ad una sempre maggiore visibilità e diffusione di associazioni e movimenti culturali contrari alle vaccinazioni²⁰. Alla base dell'obiezione all'obbligo vaccinale sembra di poter individuare più di un presupposto. Esiste innanzitutto un atteggiamento culturale di rifiuto della pratica medica "ufficiale", e quindi anche dell'intervento di immunizzazione attiva, che si rifà a teorie che considerano la sollecitazione del sistema immunitario attraverso le vaccinazioni come una pratica addirittura dannosa. Inoltre viene attribuita grande rilevanza ai possibili effetti collaterali dei vaccini a fronte di una scarsa considerazione per il rischio di complicanze delle malattie. Ne consegue una valutazione sfavorevole del rapporto rischio/beneficio delle vaccinazioni e una severa critica ai servizi vaccinali per una supposta scarsa attenzione nell'illustrare gli effetti collaterali dei vaccini.

Affrontare questa diversità così sostanziale richiede il raggiungimento di un delicato equilibrio tra il doveroso rispetto dei diversi convincimenti culturali e la convinzione/consapevolezza della necessità di garantire, attraverso le vaccinazioni, la protezione dei singoli e della collettività da malattie talvolta gravi e potenzialmente mortali.

Nel contempo si assiste ad una crescente consapevolezza da parte dei cittadini del loro diritto all'informazione riguardo a qualunque atto medico proposto. D'altra parte, la stessa moderna etica medica impone agli operatori sanitari la ricerca di una relazione comunicativa con i "pazienti" che comprenda l'informazione e l'acquisizione del consenso, al fine di stabilire con loro un'"alleanza terapeutica"^{21, 22, 23}.

Consapevole di questa nuova complessità, questa Regione ha curato in modo particolare la formazione degli operatori sanitari addetti alle vaccinazioni per metterli in grado di informare adeguatamente le famiglie, sia direttamente sia tramite il contributo dei pediatri di libera scelta che rappresentano un punto di riferimento particolarmente autorevole per i genitori. A tal scopo si è provveduto a produrre materiale scritto di informazione per i genitori, anche in collaborazione con i pediatri di libera scelta, e a sollecitare le Aziende USL al coinvolgimento di questa figura professionale nella condivisione dei contenuti²⁴.

È stata inoltre definita una procedura per la gestione dei casi di "dissenso", con il duplice obiettivo di tutelare il diritto della famiglia ad una scelta consapevole e libera e, nello stesso tempo, impegnare i responsabili dei servizi vaccinali a tenere sotto controllo l'andamento di questo fenomeno²⁵.

Quest'ultimo appare, complessivamente nella nostra regione, molto contenuto ma in crescita graduale dal 1996 al 2001 (obiezione dallo 0,2% allo 0,8% dei nuovi nati). Le oscillazioni presenti in alcune Aziende USL sono di difficile interpretazione, non solo perché si tratta di piccoli numeri, ma anche perché sono stati parzialmente modificati negli anni i criteri di raccolta dell'informazione. Si rimanda allo specifico rapporto annuale sulle coperture vaccinali della Regione per una descrizione dettagliata per Distretto e per Azienda USL¹⁹, in cui l'inadempienza viene specificata anche per tipo di vaccinazione. E' interessante osservare come questa risulti fortemente sbilanciata a favore dell'antipatite B, la cui obbligatorietà è particolarmente criticata dai movimenti antivaccinali.

L'andamento sul territorio regionale appare comunque distribuito in modo disomogeneo; al di là dell'elemento temporale collegato alla comparsa dei gruppi di obiezione in momenti successivi nelle diverse realtà, la crescita costante in alcuni distretti o AUSL e il forte calo in altri, devono indurre a riflettere sulla molteplicità delle componenti collegate a questo fenomeno. Tra queste sembrano avere particolare rilevanza gli aspetti comunicativi e di "relazione" che andranno ulteriormente approfonditi con gli operatori dei vari Servizi interessati.

5. Le reazioni avverse*

Anche se i vaccini hanno dimostrato livelli di sicurezza estremamente elevati, la sorveglianza delle rare reazioni avverse importanti è uno strumento indispensabile per valutare correttamente il risultato di salute ottenuto attraverso le vaccinazioni. Per questo, nei paesi ad elevato sviluppo economico, sia l'opinione pubblica che la comunità scientifica pongono oggi grande attenzione alla rilevazione e allo studio delle reazioni avverse ai vaccini. Ciò permette infatti, non solo di individuare rapidamente lotti particolarmente reattogeni dei quali sospendere prontamente l'uso, ma soprattutto di monitorare il rapporto rischio/beneficio delle singole vaccinazioni, anche al fine di dare informazioni corrette e aggiornate ai cittadini.

La segnalazione delle reazioni indesiderate, come per qualunque farmaco, è oltre a tutto un preciso dovere del medico previsto anche dalla legge²⁶. Da anni la nostra regione sollecita l'attenzione nei confronti di questo aspetto ed ha posto particolare cura nel dare indicazioni e garantire un supporto agli operatori delle Aziende USL attraverso la predisposizione di documentazione di base²⁷, "consulenza" telefonica e/o ricerca bibliografica su richiesta per casi particolari.

Trattandosi di sorveglianza passiva, è risaputo che i dati ottenuti non sono esaustivi della descrizione del fenomeno. Si ha però motivo di ritenere che le reazioni più importanti e più gravi vengano segnalate nella nostra Regione con la dovuta attenzione, come risulta da quanto riportato di seguito.

Da una prima analisi ottenuta dall'incrocio delle informazioni ricavate dall'archivio informatizzato (Servizio Politica del Farmaco e Medicina Generale) e cartaceo (Servizio Sanità Pubblica), risulta che nel 2001 sono state segnalate complessivamente in ambito regionale 286 sospette reazioni avverse, di cui 172 (60%) a carico di minori (0-17 anni). Rispetto alle 498.485 dosi di vaccini somministrate in questa fascia di età, la frequenza di segnalazione risulta pari a 3,5 reazioni ogni 10.000 dosi.

Eventi avversi segnalati dopo vaccinazione distinti per Azienda USL e dosi di vaccino somministrate. 0-17 anni. Emilia-Romagna, 2001.

Azienda USL	N° segnalazioni	N° dosi	Frequenza segnalazione ogni 10.000 dosi
Piacenza	1	33.613	0,3
Parma	7	45.670	1,5
Reggio Emilia	25	65.091	3,8
Modena	63	85.905	7,3
Bologna Sud	1	31.424	0,3
Imola	4	11.925	3,4
Bologna Nord	1	25.340	0,4
Bologna Città	9	33.780	2,7
Ferrara	8°	39.357	2,0
Ravenna	9	38.823	2,3
Forlì	24	19.671	12,2
Cesena	5	32.531	1,5
Rimini	15	35.355	4,2
Totale Regione	172	498.485	3,5

° 1 caso segnalato dall'Azienda Ospedaliera

Si osserva una forte disomogeneità tra le diverse Aziende USL: il numero di segnalazioni varia da 1 a 63 e la loro frequenza oscilla tra 0,3 e 12,2 ogni 10.000 dosi di vaccino somministrate. Sicuramente ciò dimostra un diverso grado di attenzione al fenomeno, con punte estreme di segnalazione di 1 solo caso nel corso di un anno, ma potrebbe anche dipendere dall'uso di differenti criteri di segnalazione (anche i sintomi più lievi o solo i più gravi).

Risulta comunque evidente la necessità di approfondire ulteriormente questo aspetto con gli operatori dei servizi vaccinali, ma anche con i pediatri di libera scelta, i medici di medicina generale e gli ospedalieri.

*con la collaborazione di Ester Sapigni, Monica Lanzoni - Servizio Politica del Farmaco e Medicina Generale – Regione Emilia-Romagna

Si precisa che il numero delle segnalazioni riportate nella precedente tabella corrisponde al numero di schede pervenute, che in alcuni casi contenevano la descrizione di più sintomi concomitanti (es. febbre, tumefazione locale, rash, ecc.).

La maggior parte delle segnalazioni (98/172 pari al 57%) ha riguardato sintomi locali non gravi e transitori oppure sintomi generali non preoccupanti e attesi come rialzo termico, rash morbilliforme dopo antimorbillosa, linfadenopatia satellite, pianto persistente, ecc.. Le 72 segnalazioni di rilievo, riportate in sintesi nella tabella che segue, corrispondono ad una frequenza di 1,4 ogni 10.000 dosi.

**Eventi avversi rilevanti segnalati dopo vaccinazione.
0-17 anni. Emilia-Romagna, 2001.**

Tipo di reazione	N°
Ipersensibilità	20
Locali gravi	8
Cutanee estese (orticaria, ecc.) non immediate	13
Neurologiche	11
Artralgie	2
Ipotonia-iporesponsività (HHE)	10
Schönlein Henoch	1
Petecchie	3
Altro	4
Totale	72

In 28 di questi 72 casi (frequenza pari a 0,6 ogni 10.000 dosi somministrate) è stato segnalato il ricorso al Pronto Soccorso (P.S.) o il ricovero. All'interno di questi 28 casi si trovano quasi tutte le reazioni di maggior gravità, anche se in alcuni casi i sintomi descritti non sembrano giustificare il ricorso alla struttura ospedaliera e talvolta le informazioni disponibili non sono sufficienti per consentire una valutazione di gravità.

Le diverse tipologie di reazione (da ipersensibilità, neurologiche, ecc.) sono descritte successivamente in un'analisi complessiva che comprende anche i casi che non hanno richiesto ricovero o ricorso al P.S.

Le 4 reazioni classificate come *altro* si riferiscono ad un esantema morbilliforme petecchiale insorto a 18 giorni di distanza da vaccinazione MPR (Morupar) con valore piastrinico nella norma (ma non si conosce la distanza di tempo tra l'accertamento e la sintomatologia) ed una macroematuria e ipertransaminasemia dopo HB insorte lo stesso giorno della vaccinazione, un rialzo termico importante (41°C), ed infine irritabilità, pallore, vomito.

**Eventi avversi segnalati dopo vaccinazione che hanno determinato Ricovero o ricorso al P.S.
0-17 anni. Emilia-Romagna, 2001.**

Tipo di reazione	N°
Ipersensibilità	11
Neurologiche	5
Schönlein Henoch	1
Artralgie	2
Locali	3
Sospetta HHE	2
Altro	4
Totale	28

Nella tabella che segue sono descritte le *reazioni locali gravi* segnalate. I criteri scelti per considerarle tali sono stati l'ampiezza dell'estensione (tutto l'arto e in 1 caso anche l'emitorace) o le caratteristiche della lesione (es. ulcerazione, numerose vescicole ripiene di liquido, ecc.). In 3 casi, sugli 8 complessivi, è stato segnalato il ricorso al P.S. o l'osservazione in ospedale. La frequenza complessiva di questo tipo di reazione risulta pari a 0,2 ogni 10.000 dosi di vaccino somministrato.

Reazioni avverse locali gravi. 0-17 anni. Emilia-Romagna, 2001.

Tipo vaccino	Nome commerciale	Età	P.S./ ricovero/ vis. spec.*	N° reazioni
IPV, DTPa, Hib + HB	Pentavac + Engerix B	5 m	vis.ped.	1
DTPa, HB + OPV + Hib	Infanrix HepB + Polio Sabin + Act-Hib	11 m	no	1
DTPa	Triacelluvax	5 aa	P.S.	4
	Infanrix	5 aa	P.S.	
		5 aa	vis.ped.	
		5 aa	n.s.	
DTPa, HB +IPV + Hib	Infanrix HepB+Poliovax-in + Act-Hib	5 m	Osservazione ospedale	2
		2 m	no	
Totale				8

n. s. = non specificato

* in questa voce sono comprese anche le visite del Medico di Medicina Generale (MMG), Pediatra di libera scelta (PLs) o semplicemente visita pediatrica (vis.ped.), quando riportate nella segnalazione.

Sono state segnalate complessivamente 20 reazioni da *ipersensibilità immediata* (considerate tali se insorte entro 4 ore dalla somministrazione), pari a 0,4 ogni 10.000 dosi somministrate. Nelle tabelle che seguono sono descritte in dettaglio le informazioni più significative. In 10 casi è stato riportato il ricorso al P.S. o il ricovero. Un ulteriore caso, pur avendo richiesto il ricorso al P.S., è stato descritto insieme alle reazioni generalizzate non immediate poiché è insorto a distanza di 48 ore dalla somministrazione dei vaccini. Le 20 reazioni di ipersensibilità immediata sono state suddivise in "anafilattoidi" (7 casi) e "orticarioidi" (13 casi) a seconda del prevalere dei sintomi respiratori e/o in presenza di grave compromissione dello stato generale (anafilattoidi), oppure della sola reazione cutanea (orticarioidi), in un caso accompagnata da angioedema. E' confortante constatare che tutti gli eventi si sono risolti senza esiti, spontaneamente o dopo somministrazione di antistaminici e/o corticosteroidi e, in soli 2 casi, anche di adrenalina. Questi ultimi 2 casi, forse più degli altri, potrebbero essere classificati come prodromi di shock anafilattico.

Reazioni anafilattoidi da ipersensibilità immediata (entro 4 ore). 0-17 anni. Emilia-Romagna, 2001.

N° progr.	Descrizione della reazione	Età	Terapia	P.S./ ricovero/ vis.spec.*	Distanza dalla vaccinazione	Tipo vaccino	Nome commerciale	Azienda USL
1	Orticaria volto, tronco, arti sup., sensazione di capello in gola	5 aa	Antistaminico e corticosteroide i.m.	P.S.	30 min	DT	Anatoxal Di-Te ped	MO
2	Orticaria, edema della glottide, dispnea, cefalea	5 aa	Corticosteroide i.m., adrenalina aerosol, antistaminici e.v.	Ricovero	45 mini	DT	Anatoxal Di-te ped	MO
3	Orticaria, edema della glottide, sensazione di ingombro in gola, difficoltà respiratoria	6 aa	Non specificata	P.S.	20 min	Td	Anatoxal Di-te adulti	PC
4	Rash volto e tronco, tosse stizzosa, torpore importantissimo	15 m	Corticosteroide i.m.	n.s.	30 min	MPR	Morupar	FE
5	Rossore generalizzato, tosse secca, cambio tono della voce, lieve broncospasmo	17 m	Antistaminico e corticosteroide	n.s.	15 min	MPR	Morupar	RN
6	Crisi bronco-ostruttiva, dispnea acuta	4 m	Non specificata	Ricovero	2 h	Pentavalente + HB	Pentavac + Engerix B	RE
7	Pallore intenso, seguito da rash cutaneo tronco e glutei, ipotonia diffusa, tachicardia e tachipnea, Contemporanea reazione locale in uno dei siti di iniezione.	2m, 15 gg	Adrenalina, antistaminico, corticosteroide	Ricovero	5 min	Pentavalente + HB	Pentavac + Engerix B	MO

n.s. = non specificato

* in questa voce sono comprese anche le visite del MMG, Pls (o semplicemente visita pediatrica), quando riportate nella segnalazione.

Reazioni orticarioidi da ipersensibilità immediata (entro 4 ore). 0-17 anni. Emilia-Romagna, 2001.

N° progr.	Descrizione della reazione	Età	Terapia	P.S./ricovero/vis.spec.*	Distanza dalla vaccinazione	Tipo vaccino	Nome commerciale	Azienda USL
1	Reazione cutanea generalizzata	6 aa	Antistaminico	P.S.	1 h	DT	Anatoxal DiTe ped	PR
2	Orticaria al volto, tronco, cosce, edema occhi e labbra	5 aa	Cortisone i.m. Antistaminico per os	n.s.	45 min	DT	Anatoxal DiTe ped	MO
3	Orticaria viso e torace	11 aa	Antistaminico (via di somm. non precisata)	MMG	1 h	DT + HB	Anatoxal DiTe ped+Engerix B	PR
4	Orticaria generalizzata	15 m	Cortisone e antistaminico per os	Pls	1 h 10 min	MPR	Morupar	CE
5	Maculo-papule in parte confluenti generalizzate	14 m	n.s.	P.S.	1 h	MPR	Morupar	RA
6	Reazione eritematosa diffusa, volto, tronco, arti	19 m	Cortisone e antistaminico per os	P.S.	1 h	MPR	Morupar	FO
7	Orticaria al volto	14 m	Nessuna	n.s.	1 h	MPR	Priorix	BO SUD
8	Eritema puntiforme al volto	19 m	Antistaminico i.m.	P.S.	25 min	MPR	MMRII	MO
9	Orticaria, edema periorale, palpebrale e padiglioni auricolari	11 aa	Cortisone per os	P.S.	2 h	HB	Recombivax	FO
10	Orticaria generalizzata, edema al volto	11 aa	Cortisone i.m. Antistaminico per os	n.s.	3 h	HB	Engerix B	MO
11	Orticaria generalizzata	3 m	Antistaminico per os	Pls	3 h	Esavalente	Infanrix Hexa	MO
12	Maculo-papule al tronco	2 m	Nessuna	no	55 min	DTPa, IPV + HB, Hib	Tetravac + Proconvax	CE
13	Eruzione orticarioide in tutto il corpo	2 m	nessuna	n.s.	2 h	Pentavalente + HB	Pentavac + Engerix B	MO

n.s. = non segnalato

* in questa voce sono comprese anche le visite del MMG, Pls (o semplicemente visita pediatrica), quando riportate nella segnalazione.

Come si può notare, le vaccinazioni che più di frequente sono state responsabili di reazioni da ipersensibilità immediata, sono l'antidifto-tetanica e l'antimorbillo-parotite-rosolia (MPR) tali reazioni sono rispettivamente pari a 6 (in 1 caso associata a HB) e 7 e che corrispondono ad una frequenza di 1,6 ogni 10.000 dosi di antidifto-tetanica (DT o Td) eseguite nei bambini e negli adolescenti (36.431 dosi), e 1,1 ogni 10.000 dosi di antimorbillo-parotite-rosolia eseguite nei minorenni (62.653 dosi). Per completezza di informazione si è voluto specificare il nome commerciale dei prodotti utilizzati.

La tabella seguente riporta sinteticamente la frequenza d'uso per i soli vaccini MPR, poiché il dato disponibile sulle dosi di antidifto-tetanica somministrate non permetteva di distinguere con sufficiente precisione tra dosaggio adulto e pediatrico.

**Vaccini MPR utilizzati e reazioni avverse immediate (entro le 4 ore) segnalate.
0-17 anni. Emilia-Romagna, 2001.**

Nome commerciale	N° dosi somministrate	% sul totale	N° reazioni
Morupar	21.437	34%	5
MMR II	2.940	5%	1
Priorix	37.152	59%	1
Triviraten	1.124	2%	0
Totale	62.653	100%	7

Sono state inoltre segnalate 13 *reazioni cutanee* generalizzate o estese di una certa rilevanza (per lo più orticaria generalizzata, ma anche eritema, eczema, ecc.), insorte dopo più di 4 ore dalla somministrazione del vaccino. Il lungo intervallo di tempo intercorso tra i sintomi e la vaccinazione nella maggior parte dei casi, rende molto difficile stabilire una correlazione, anche se non si può escludere. In alcune occasioni l'intervallo di tempo intercorso non è stato specificato con precisione (ad es. era definito il giorno ma non l'ora della somministrazione o dell'insorgenza dei sintomi).

**Reazioni cutanee generalizzate o estese (orticaria, eritema, ecc.) non immediate.
0-17 anni. Emilia-Romagna, 2001.**

N° reazioni	Tipo vaccino	Nome commerciale	Distanza dalla vaccinazione	Età	P.S./ricovero/vis.spec.*
2	Difterite-tetano	Anatoxal DiTe ped	14 h 30 min	5 aa	n.s.
		Anatoxal DiTe ped	n.s.	6 aa	n.s.
2	Hib solo o associato	Act-Hib + Polioral	entro 24 h	25 m	no
		Hibtiter	entro 48 h	5 m	n.s.
1	Polio Sabin	Polio Sabin	≈ 36 h	29 m	no
1	HB	Engerix B	2 – 3 gg	11 aa	n.s.°
6	Combinati soli e/o associati	Infanrix Hexa	7 h	3 m	n.s.
		Infanrix Hexa	< 12 h	2 m	Pls
		Infanrix HepB + Imovax Polio	< 12 h	4 m	no
		Infanrix HepB + Imovax Polio + Act-Hib	≈ 26 h	4 m	n.s.
		InfanrixHepB+Polioral +Hiberix	48 h	11 m	P.S.
		Roudivax + Recombivax	48 h	11 aa	Pls
1	Non specificato	Non specificato	10 h 20 min	10 aa	n.s.
13	Totale				

n.s. = non segnalato

* in questa voce sono comprese anche le visite del MMG, Pls (o semplicemente visita pediatrica), quando riportate nella segnalazione.

° nella scheda era segnalato un allegato, mai pervenuto ai servizi, per cui non è possibile classificarlo

Le reazioni di tipo neurologico sono descritte nella tabella che segue. Tra le 11 segnalate, quelle di maggior rilievo sono rappresentate dalle crisi convulsive (febrili e non) e una polineurite.

Anche se le convulsioni in corso di febbre sono un evento comune nel bambino e non destano preoccupazione, in un caso (dopo le terze dosi in una bambina di 12 mesi) si è reso necessario il ricovero in rianimazione per stato di male convulsivo. In un altro caso (dopo le seconde dosi in un bambino di 4 mesi) la sintomatologia comparsa durante la febbre,

è stata in seguito diagnosticata come esordio di Sindrome di West che non risulta correlabile alle vaccinazioni. Nel terzo caso (dopo MPR in una bambina di 15 mesi) il decorso è stato quello classico delle crisi convulsive febbrili semplici.

La polineurite è insorta dopo la somministrazione della terza dose di anti-epatite B in una ragazza di 12 anni. Dopo 2 giorni dalla vaccinazione è comparso dolore persistente al braccio sede di inoculo; dopo circa 45 giorni viene riferita impotenza motoria del braccio stesso. Il referto della visita neurologica (eseguita dopo 4 mesi dalla vaccinazione) riferisce emiparesi laringea, deficit del muscolo accessorio spinale, del muscolo deltoide, brachio-radiale ed estensori del carpo. Dopo 8 mesi dall'esordio, il medico vaccinatore certifica il mancato miglioramento dei sintomi. Dall'anamnesi risulta un'infezione delle prime vie aeree 7-10 giorni prima della vaccinazione, che pone il dubbio di una possibile diversa eziologia, anche se la progressione dei sintomi appare suggestiva. Le evidenze disponibili non permettono né di accettare né di rifiutare la correlazione tra polineuriti e anti-epatite B, pur non potendola escludere^{28, 29}.

Viene inoltre segnalato un caso di "epilessia" (non meglio precisata) insorta 11 giorni dopo la somministrazione della seconda dose delle vaccinazioni previste dal calendario di routine, in un bambino di 5 mesi, sulla quale è impossibile esprimersi per le scarse informazioni fornite. Va comunque ricordato che l'evidenza disponibile non consente di accettare o rifiutare la correlazione tra le patologie neurologiche croniche e le vaccinazioni eseguite. Ipotesi posta e discussa in special modo per l'antipertosse^{28, 29}.

La crisi tonico-clonica, insorta 4 ore dopo la somministrazione di anti-epatite B in una ragazza di 11 anni, appare verosimilmente casuale.

L'episodio di ipertono segnalato in una bambina di 2 mesi e mezzo dopo alcune ore dalla somministrazione delle prime dosi, riferito dalla madre come la comparsa di saltuarie estensioni forzate del corpo e del capo nell'arco di un'ora e mezzo, non ha richiesto ricovero o ricorso al P.S. ed è regredito senza esiti.

Vengono inoltre segnalati 2 episodi di andatura atassica transitoria dopo la vaccinazione contro morbillo, parotite, rosolia. In un caso dopo 10 giorni e nell'altro in tempi non precisati dalla somministrazione. In letteratura sono riportati alcuni casi analoghi³⁰.

Una lieve perdita di forza transitoria agli arti inferiori, comparsa dopo circa 1 ora e 30 minuti dalla vaccinazione, pur avendo determinato il ricorso al P.S., non può essere considerata grave.

L'ipersonnia, iporeflexia, iporeattività segnalata in una bambina di 2 mesi, circa 6-8 ore dopo la somministrazione delle prime dosi delle vaccinazioni routinarie, non viene ben definita per la durata e l'intensità, per cui è difficile valutarne l'importanza e il significato. Una sonnolenza accentuata può essere un possibile effetto collaterale delle vaccinazioni eseguite, ma la presenza di questo sintomo non permette di classificare l'episodio come "ipotonia-iporesponsività" (HHE)³¹.

Reazioni di tipo neurologico. 0-17 anni. Emilia-Romagna, 2001.

<i>Tipo di reazione</i>	<i>N°</i>	<i>P.S./ ricovero/ vis.spec.*</i>	<i>Età</i>	<i>Tipo di vaccino</i>	<i>Nome commerciale</i>
Crisi convulsiva con febbre	3	ricovero	4 m	DTPa, IPV, Hib + HB	Cinquerix + Engerix B
		ricovero	12 m	DTPa, IPV, Hib + HB	Cinquerix + Engerix B
		ricovero	15 m	MPR	Priorix
Crisi epilettica	2	ricovero	5 m	DTPa, IPV, Hib + HB	Pentavac + Recombivax
		visita neurol.	11 aa	HB	Engerix B
Perdita forza arti inferiori	1	P.S.	21 m	DTPa, HB+Hib + OPV	Infanrix-HepB + Act-Hib + Poliosabin
Polineurite	1	visita neurol.	12 aa	HB	Recombivax
Ipersinnia, iporefflessia, iporeattività	1	no	2 m	DTPa, IPV, Hib + HB	Cinquerix + EngerixB
Iperono	1	no	2 m	DTPa, IPV, Hib + HB	Pentavac + EngerixB
Atassia	2	n.s.	14 m	MPR	Morupar
			16 m	MPR	Morupar
Totale	11				

n.s. = non segnalato

* in questa voce sono comprese anche le visite del MMG, Pls (o semplicemente visita pediatrica), quando riportate nella segnalazione.

Tra tutte le reazioni che hanno richiesto ricovero, sono segnalati 2 casi di *artralgia*. Uno riguarda una bambina che ha manifestato i primi sintomi a distanza di due giorni dalla vaccinazione contro morbillo, parotite, rosolia (MMRII) eseguita all'età di 19 mesi. L'iniziale difficoltà alla deambulazione si è aggravata fino all'impotenza funzionale che, a distanza di 5 mesi dall'esordio, risultava regredita solo parzialmente. Il referto del Centro di Reumatologia Infantile di Milano (Gaetano Pini) parla di "artrite post-vaccinale". Il secondo caso è stato osservato in una ragazza di 12 anni dopo 10-15 giorni dalla vaccinazione contro morbillo, parotite, rosolia (Priorix), con l'insorgenza di dolore in sede tibio-tarsica bilaterale, tumefazione e lieve impotenza funzionale, non febbre. A distanza di circa 6 mesi dal ricovero, detta sintomatologia non si era risolta completamente. L'evidenza disponibile stabilisce la correlazione tra vaccinazione antirubeolica e artrite acuta, e favorisce l'accettazione di una correlazione con l'artrite cronica^{28, 29}. Si ricorda inoltre che detta sintomatologia viene descritta in letteratura con maggior frequenza nelle adolescenti o donne adulte.

Risultano 10 gli episodi classificati come "*ipotonia - iporesponsività*" (HHE) perché così definiti da chi segnalava o perché i sintomi descritti nella segnalazione corrispondevano ai criteri di inclusione indicati in letteratura³¹. Il tempo di insorgenza variava dai 30 minuti alle 8 ore dopo la vaccinazione in bambini di età compresa tra 2 e 13 mesi; 6 casi sono comparsi a seguito della prima dose e 4 a seguito delle terze dosi previste nel calendario vaccinale dell'infanzia. Si sono presentati tutti dopo la somministrazione di vaccini contenenti antigeni della pertosse, ai quali questi episodi risultano più spesso attribuiti anche in letteratura. Se si considera il numero totale di dosi somministrate contenenti gli antigeni della pertosse (118.531), la frequenza di comparsa di HHE risulta pari a 0,8 ogni 10.000 dosi, sovrapponibile alla frequenza riscontrata nello studio eseguito dall'Istituto Superiore di Sanità ("progetto pertosse"³²), pari a 1 ogni 10.000 dosi per i vaccini antipertosse acellulari.

E' stato segnalato 1 caso di *porpora di Schönlein Henoch* in un bambino di 12 mesi a seguito delle terze dosi dei vaccini previsti dal calendario vaccinale (eseguiti con Infanrix Hep B, Act-Hib e Polio Sabin) che ha richiesto il ricovero. Si ricorda che la trombocitopenia è stata correlata con certezza solo per il vaccino MPR^{28, 29} anche se questa è stata rilevata più raramente

(21% della casistica studiata) dopo la somministrazione di altre vaccinazioni routinarie, in uno studio effettuato su bambini canadesi³³.

Sono stati segnalati anche 3 casi di *petecchie* dopo vaccinazione anti-epatite B (in due femmine e un maschio, tutti di 11 anni). Si è trattato di sintomi transitori che non hanno richiesto ricovero. Questo denota grande accuratezza nella segnalazione. Eventi analoghi sono infatti segnalati in letteratura dopo la vaccinazione anti-epatite B, sebbene si tratti di "case reports"^{34, 35}.

Ringraziamenti:

Si ringrazia Marta Ciofi (Istituto Superiore di Sanità) per la gentile disponibilità alla revisione del documento e le preziose osservazioni.

6. Bibliografia

- 1) O.M.S.: "Certification of poliomyelitis eradication, European region, june 2002". WER 2002; 77(27): 221-223
- 2) O.M.S. "Progress towards poliomyelitis eradication in India, 2002". WER 2003; 78(10): 66-71
- 3) Ganapati Mudur: "India launches massive polio vaccine programme". BMJ 2003; 326:354
- 4) CDC: "Update: outbreak of poliomyelitis – Dominican Republic and Haiti". MMWR 2001; 50(39): 855-856
- 5) O.M.S.: "Acute flaccid paralysis associated with circulating vaccine-derived poliovirus, Philippines, 2001". WER 2001; 76(41):319-320
- 6) Ministero della Salute: "vaccinazioni dell'età pediatrica, anno 2001: coperture vaccinali (%) stimate dal Ministero della Salute sulla base dei riepiloghi inviati dalle Regioni e Province Autonome" solo on-line. <http://www.ministerosalute.it/promozione/malattie/documenti/CopVaccPEDSitoELV2001.pdf>
- 7) Circolare Min Salute: "Differite: misure di profilassi, cenni di terapia". 19/3/1997
- 8) WHO Regional office for Europe- Diphtheria control: <http://www.who.dk/eprise/main/WHO/Progs/DCP/Home>
- 9) Anonimi: "Diphtheria cases notified in the European Union" Eurosurveillance monthly, 2002, Vol. 2, N°8/9; editorial note <http://www.eurosurveillance.org/em/v02n08/v02n08.pdf>
- 10) Pekka Nuorti, et al.: "Fatal case of diphtheria in a unvaccinated infant, Finland 2001". Eurosurveillance 2002, vol.6, issue 4, 24 January 2002. <http://www.eurosurveillance.org/ew/2002/020124.asp>
- 11) Mandolini D., Ciofi degli Atti M. et al.: "Epidemiologia del tetano in Italia". BEN Notiziario ISS 2002, Vol 15, N°3 http://www.epicentro.iss.it/ben/pre_2002/marzo02/2.htm
- 12) Servizio Sanità Pubblica, Regione Emilia-Romagna: "Rapporto sulla situazione epidemiologica del morbillo in Emilia-Romagna al 31 luglio 2002"
- 13) Mandell G.L., Bennett J. E. Dolin R.: "Principles and practice of Infectious diseases". Churchill Livingstone, fourth ed. 1995. pag. 2040
- 14) Ciofi degli Atti M., Tozzi A.E. et al.: "Sorveglianza delle malattie invasive da *Haemophilus influenzae* in Italia" ISS, Rapporti ISTISAN 1999, 99/5
- 15) Rota M.C., Kreidi P., et al.: "ICONA: indagine nazionale sulla copertura vaccinale". Rapporti ISTISAN 98/33, ISS 1998
- 16) Plotkin S.A., Orenstein W.A.: "Vaccines". Saunders Company, third Ed 1999: 420-421
- 17) American Academy of Pediatrics: "Report of the Committee on Infectious Diseases, Red Book 2000". 25th ed. Elk Grove Village, pag. 498
- 18) Registro delle malformazioni congenite in Emilia Romagna (IMER) <http://www2.unife.it/imer/>
- 19) Servizio Sanità Pubblica, Regione Emilia-Romagna: "Coperture vaccinali nell'infanzia, anno 2001"
- 20) Wolfe R.M., Sharp L.K.: "Anti-vaccinationists past and present" BMJ 2002; 325: 430-432
- 21) Codice di Deontologia medica (ultima edizione 3.10.1998) <http://www.fnomceo.it/deontoG.htm>
- 22) De Palma A. : "Aspetti etici, deontologici e medico-legali connessi all'obbligo vaccinale". Atti del corso di formazione regionale "Metodi epidemiologici e organizzativi per la valutazione delle vaccinazioni", Regione Emilia-Romagna, Albinea, 16-18 marzo 1999

- 23) Pietro Ragni: *“Aspetti etici e deontologici del consenso informato nell’attività vaccinale”*. Atti del corso di formazione regionale *“Metodi epidemiologici e organizzativi per la valutazione delle vaccinazioni”*, Regione Emilia-Romagna, Albinea, 16-18 marzo 1999
- 24) Servizio Sanità Pubblica, Regione Emilia-Romagna: *“Le vaccinazioni nell’infanzia, perché, quando, come”* – opuscolo informativo per i genitori, 2001 (2^a edizione)
- 25) Regione Emilia-Romagna: *“Procedure da adottare nei casi di inadempienza all’obbligo vaccinale in età pediatrica”*. Nota della Direzione Generale Sanità, 20 aprile 2001
- 26) Circolare Ministero della Sanità: *“Revisione delle schede di rilevazione connesse alla sorveglianza delle attività vaccinali”*. 23 marzo 1995 e successive modifiche e integrazioni
- 27) Servizio Sanità Pubblica, Regione Emilia-Romagna: *“Reazioni Avverse ai Vaccini: documentazione”*. 2001
- 28) Institute of Medicine: *“Adverse events associated with childhood vaccines, evidence bearing on causality”*. National Academy Press, Washington, DC.1994
- 29) CDC: *“Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions”* Recommendations of the Advisory Committee of Immunization Practices(ACIP).MMWR 1996;45,RR-12
- 30) Plesner A.M., Hansen F. J. et al.: *“Gait disturbance interpreted as cerebellar ataxia after MMR vaccination at 15 months of age: a follow-up study”*. Acta Paediatr 2000; 89 (1): 58-63
- 31) Braun M., Terraciano G. et al.: *“Reports of a US Public Health Service workshop on Hipotonic-Hiporesponsive Episode (HHE) after pertussis immunization”*. Pediatrics 1998; 102 (5), e52
- 32) Salmaso S., Mastrantonio P, Ciofi Degli Atti M.L.: *“Progetto Pertosse. Studio clinico controllato sull’efficacia dei vaccini antipertosse in Italia”*. Rapporto ISTISAN, ISS, 1996
- 33) Jadavji T, Scheifele D et al.: *“Thrombocytopenia after immunization of Canadian children, 1992 to 2001”*. Ped Inf Dis J 2003, 22 (2): 119-123
- 34) Ronchi F., Cecchi P. et al.: *“Thrombocytopenic purpura as adverse reaction to recombinant hepatitis B vaccine”*. Arch Dis Child 1998; 78: 273-274
- 35) Bonnet N., Michaud M. et al.: *“Immune thrombocytopenic purpura after recombinant hepatitis B vaccine: retrospective study of seven cases”*. Scand J Infect Dis 1998; 30: 115-118