

Sorveglianza degli eventi avversi dopo le vaccinazioni in età 0-17 anni segnalati in Emilia-Romagna nel 2006

a cura di:

Maria Giulia Gatti, Servizio Epidemiologia, Dipartimento Sanità Pubblica, Ausl di Modena

Luisella Grandori, Servizio Sanità pubblica, Regione Emilia-Romagna

Ester Sapigni, Andrea Marchi, Servizio Politica del farmaco, Regione Emilia-Romagna

10 ottobre 2007

Sorveglianza degli eventi avversi dopo vaccinazione in età 0-17 anni segnalati in Emilia-Romagna nel 2006

Sommario

1. Premessa.....	Pag. 2
2. Note metodologiche.....	Pag. 2
3. Frequenza delle segnalazioni	Pag. 2
4. Segnalatori.....	Pag. 5
5. Eventi avversi rilevanti.....	Pag. 5
• 5a.Analisi per vaccino e sintomi rilevanti...	Pag. 8
• 5b.Descrizione dei casi rilevanti.....	Pag. 11
6. Ricoveri e ricorso al Pronto soccorso.....	Pag. 22
7. Esiti.....	Pag. 24
8. Appendice.....	Pag.25
• Legenda vaccini.....	Pag. 25
• Note.....	Pag. 25
9. Bibliografia.....	Pag. 26

1. Premessa

La sorveglianza degli eventi avversi che insorgono in seguito a vaccinazione riveste, per numerosi motivi, un ruolo fondamentale nella conoscenza "sul campo" degli effetti dei vaccini in uso e del rapporto rischio/beneficio delle strategie messe in atto. Permette infatti di evidenziare segnali di allarme, come l'eventuale eccesso di reattogenicità di un determinato lotto o l'esistenza di reazioni avverse inattese. La restituzione dei risultati della sorveglianza migliora inoltre il lavoro degli operatori e, di conseguenza, permette loro di informare più adeguatamente le famiglie. Inoltre la sorveglianza delle reazioni avverse ai vaccini (come quella di tutti i farmaci) fa capo a precise norme di legge nazionali (1) ed è un dovere deontologico.

Dopo il primo rapporto regionale relativo alle segnalazioni del 2001, predisposto – anche allora - dal Servizio Sanità Pubblica in collaborazione con il Servizio Politiche del Farmaco, si è proceduto quest'anno all'analisi dei dati relativi al 2006. L'introduzione dall'1.1.2006, della vaccinazione contro lo pneumococco nel primo anno di vita e contro il meningococco C a 15 mesi e a 16 anni di età, nel calendario regionale per l'infanzia - entrambi co-somministrati con altri vaccini - ha infatti determinato la necessità di una verifica, ancora più attenta, degli effetti collaterali.

2. Note metodologiche

L'analisi è stata compiuta considerando le schede di sospetta reazione avversa ai vaccini pervenute ai Servizi di Farmacovigilanza aziendale della Regione nel 2006. Usando come criterio la data di segnalazione, la casistica esaminata comprende inevitabilmente alcuni eventi accaduti nell'anno precedente e non ne include altri segnalati nell'anno seguente.

Le informazioni riportate sulle schede cartacee sono risultate esaustive nella quasi totalità dei casi. I missing riguardavano l'ora di somministrazione (25,8% delle schede), l'ora di reazione (32,2% delle schede), l'esito delle reazioni (18,2%) e gli interventi sanitari effettuati (11%).

Le informazioni utilizzate come variabili nell'analisi sono state le seguenti: data di nascita e sesso del soggetto, data e ora di somministrazione del vaccino, data e ora di insorgenza della reazione, data di risoluzione della reazione, sintomi, ricovero o intervento sanitario effettuato, esito, segnalatore, nome commerciale del o dei vaccini, numero della dose, farmaci concomitanti utilizzati, terapia effettuata dopo la reazione, Ausl di segnalazione.

Esiste anche un data base informatizzato dell'Aifa, su supporto excel, che è stato utilizzato per verificare alcune variabili. La scelta dell'archivio cartaceo come fonte di dati deriva principalmente dalla maggiore esaustività delle informazioni in esso contenute, utili ai fini dello studio. Ad esempio il file dell'Aifa non permette elaborazioni per Ausl e contiene una descrizione dei sintomi più sintetica rispetto a quanto riportato sulla scheda cartacea.

3. Frequenza delle segnalazioni

A fronte di 475.583 dosi di vaccino somministrate in età 0-17 anni in Regione Emilia-Romagna dall'1.1.2006 al 31.12.2006, sono pervenute al sistema di sorveglianza - nello stesso intervallo di tempo - 236 segnalazioni di eventi avversi per un totale di 265 sintomi.

Esse hanno interessato 126 maschi (53,4%) e 110 femmine (46,6%), con età media pari a 43 mesi, mediana pari a 15 mesi e un range che oscilla dai 2 mesi ai 17 anni.

Le età riscontrate e le conseguenti analisi sono in stretta dipendenza con le epoche di vaccinazione stabilite dal calendario vaccinale.

I sintomi segnalati sono stati in gran parte di gravità lieve (153/265, pari al 57,7%) come reazioni locali, febbre < 39,5°C, agitazione e sintomi in miniatura di morbillo, parotite e rosolia; mentre nel 42,3% dei casi (112/265) la gravità è stata valutata di rilievo.

La frequenza di segnalazione complessiva e quella degli eventi clinicamente rilevanti, sono risultate rispettivamente pari a 5,0 e 2,3 ogni 10.000 dosi. I sintomi rilevanti erano a volte più d'uno all'interno della stessa segnalazione, ma i tassi relativi ai 112 sintomi e alle 109 segnalazioni di rilievo, rispetto al totale delle dosi somministrate, risultano di uguale valore: 2,3.

Il tasso regionale di segnalazione riscontrato nel 2006 appare più elevato di quello del 2001, sia per tutti gli eventi (3,5 ogni 100.000 dosi nel 2001), che per quelli rilevanti (1,4 segnalazioni ogni 10.000 dosi nel 2001). Va però tenuto presente che negli ultimi anni si è avuta una diminuzione del numero di

dosi dovuta all'uso di vaccini combinati che contengono un maggior numero di antigeni in una sola fiala (dose). Si passa infatti dalle 498.485 dosi del 2001 alle 475.583 del 2006.

L'attitudine alla segnalazione, descritta in tabella 1 appare disomogenea tra le diverse Ausl, con un picco di frequenza a Forlì, Ferrara e Modena.

Tab. 1 - Frequenza di segnalazione degli eventi avversi alle vaccinazioni 0-17 anni per Ausl in Emilia-Romagna Anno 2006

Ausl	Reaz.segnalate	N dosi	Tasso di segnalazione (X10.000)
Piacenza	4	34854	1,1
Parma	9	46580	1,9
Reggio Emilia	12	61302	2,0
Modena	66	84986	7,8
Bologna	37	85172	4,3
Imola	5	14453	3,5
Ferrara	35	30159	11,6
Ravenna	22	39408	5,6
Forlì	28	22959	12,2
Cesena	13	23446	5,5
Rimini	5	32264	1,5
Regione	236	475583	5,0

Osservando la distribuzione per Ausl del tasso di segnalazione e la proporzione dei sintomi rilevanti sul totale delle segnalazioni (Tabella 2), si nota che Forlì e Ferrara mostrano i valori complessivi più elevati con una spiccata attitudine a segnalare anche i sintomi non rilevanti (in modo conforme alle indicazioni di legge), mentre Modena sembra privilegiare la segnalazione degli eventi rilevanti. Al contrario Piacenza, Parma, Reggio Emilia e Rimini presentano tassi di segnalazione più bassi con percentuale maggiore di sintomi rilevanti segnalati (tale distribuzione dei sintomi nelle diverse Ausl appare statisticamente significativa- $P_i < 0,005$).

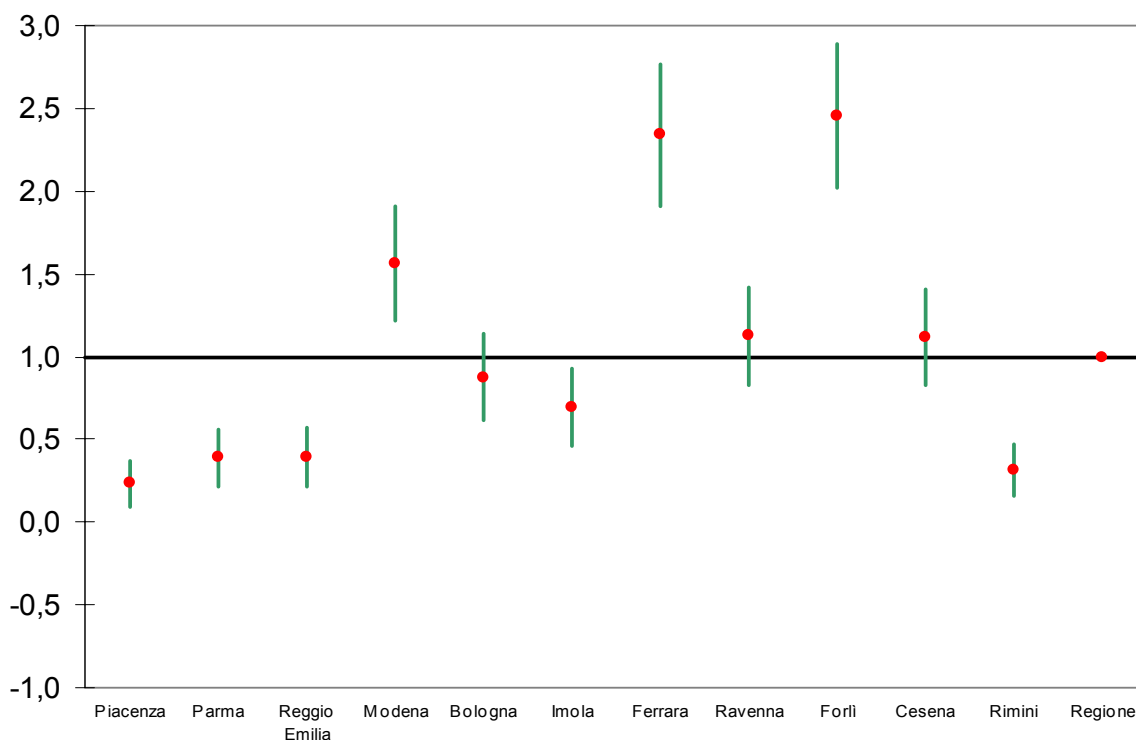
Questo fenomeno potrebbe essere spiegato con l'acquisizione di competenze da parte di alcuni segnalatori che potrebbe averli indotti a segnalare sempre meno reazioni considerate "attese" e a prestare maggiore attenzione a quelle rilevanti. Anche se questo comportamento non coincide propriamente con le indicazioni di legge, che prevedono per i vaccini la segnalazione di qualsiasi sintomo osservato dopo la somministrazione, esso appare comunque funzionale all'efficienza del sistema.

**Tab. 2- Distribuzione per Ausl dei tassi di segnalazione di eventi avversi a vaccino e percentuale dei sintomi rilevanti.
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, 2006**

Ausl	Tasso di segnalazione	%Sintomi rilevanti/ totale sintomi
Piacenza	1,1	50,0
Parma	1,9	44,4
Reggio Emilia	2,0	64,3
Modena	7,8	49,4
Bologna	4,3	48,8
Imola	3,5	20,0
Ferrara	11,6	15,4
Ravenna	5,6	58,3
Forlì	12,2	16,1
Cesena	5,5	46,2
Rimini	1,5	100,0
Total	5,0	42,3

La figura 1 mostra in particolare il rapporto tra il tasso di segnalazione aziendale e il tasso regionale, con i relativi limiti di confidenza. Si nota ancora che, rispetto alla media regionale, Modena, Ferrara e Forlì si situano nettamente al di sopra, mentre Piacenza, Parma Reggio e Rimini al di sotto. Si ricorda che limiti di confidenza molto ampi evidenziano l'instabilità dell'osservazione e se comprendono il valore "1" - che indica il dato regionale- evidenziano non significatività statistica.

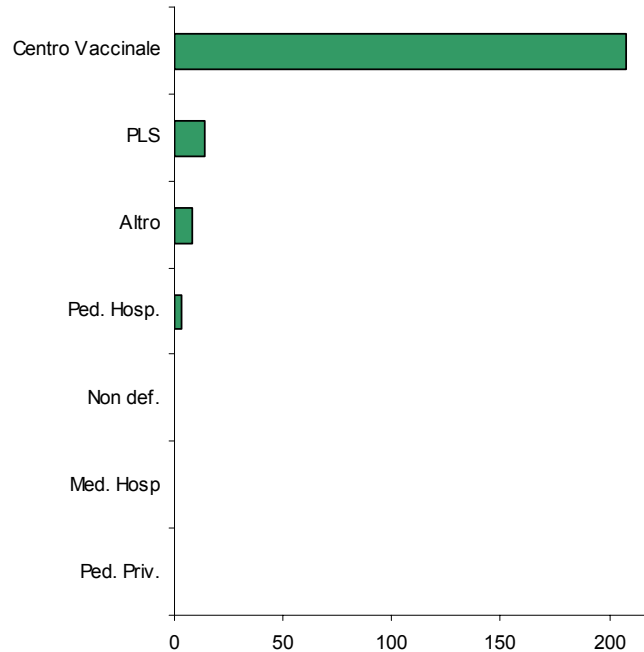
Fig.1- Rapporto tra tassi di segnalazione per Ausl (Tasso aziendale/Tasso regionale) e limiti di confidenza. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia Romagna, 2006



4. Segnalatori

Come si rileva dalla figura, i segnalatori sono quasi sempre i medici dei servizi vaccinali (88,1%) che trasmettono al Servizio di Farmacovigilanza aziendale le informazioni ricevute direttamente dalla famiglia, oppure dal pediatra di libera scelta o dai reparti ospedalieri.

**Fig.2- Fonte della segnalazione.
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia Romagna, Anno 2006**



5. Eventi avversi rilevanti

Prima di entrare nel merito delle analisi dedicate agli eventi rilevanti è opportuno chiarire cosa si intende con tale termine.

I sintomi che successivamente vedremo inseriti tra i "rilevanti" rappresentano un insieme di eventi segnalati dalla letteratura internazionale o giudicati soggettivamente dagli autori, come degni di nota per la loro rilevanza clinica. I criteri adottati si riferiscono alle caratteristiche di gravità, emergenza/urgenza, durata o – nel caso di reazioni locali – anche all'estensione della lesione. Sono stati considerati rilevanti anche i sintomi neurologici, le vasculiti (2), le alterazioni degli indici di funzionalità epatica ed altri ancora che hanno comportano un disagio importante (edemi articolari-artriti-artralgia) o che risultano interessanti anche solo come casi aneddotici, come i sintomi gastroenterici, e una miscellanea di casi indicati come "altro rilevanti".

Le "definizioni di caso" fanno riferimento, per alcuni sintomi, ai criteri indicati a livello nazionale (1) e internazionale (3, 4, 5, 6, 7, 8), mentre per altri – di cui non sono stati reperiti criteri in letteratura – sono stati utilizzati criteri soggettivi (tabella 3). Per quanto concerne l'ipersensibilità, occorre segnalare che all'interno di questa definizione sono comprese sia reazioni allergiche - e quindi di natura immunologica (Ig-E e non Ig-E mediate) - sia reazioni di natura non immunologica (9). Per distinguere le due diverse eziologie, sarebbero necessari accertamenti di laboratorio che di norma non vengono eseguiti. Pertanto le segnalazioni di ipersensibilità vengono illustrate senza distinzione di eziologia.

**Tab 3- Definizioni di caso relative ad alcuni sintomi e loro fonti.
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia Romagna, Anno 2006**

Sintomi	Definizione	Origine
1 Febbre	$\geq 39,5^\circ$	DL su nuovo modello di segnalazione di reazione avversa a farmaci e vaccini (12-12-2003)
2 Ipersensibilità	Sintomi da ipersensibilità sia immediata (≤ 4 h) sia tardiva (> 4 h)	IOM (3), OMS(4), VAERS(5) + criterio soggettivo
3 HHE: episodi di ipotonia iporesponsività	Criteri di inclusione: insorgenza entro le 48 h, presenza di flaccidità o ipotonia, ridotta responsività o iporesponsività, pallore o cianosi, età < 2 aa Criteri di esclusione: altra causa dei sintomi, colore normale cute, sonno, anafilassi o orticaria o wheezing	PH (USA) (6) condivisa da OMS (4), VAERS (5) e Brighton Collaboration (rev 2007) (10)*
4 Locali gravi	Reazioni in sede di iniezione estesa a tutto l'arto o oltre la radice di esso o con aumento notevole del volume dell'arto (volume raddoppiato). Reazioni con manifestazione cutanee particolari: chiazze, papule, vescicole, croste, flemmoni, ascessi	Criterio soggettivo
5 Trombocitopenie	Plt < 50.000	DL su nuovo modello di segnalazione di reazione avversa a farmaci e vaccini (12-12-2003)
6 Cutanee di non chiara natura	Manifestazioni cutanee inusuali non ben definibili che non rientrano nelle categorie 2 e 4	Criterio soggettivo
7 Reazioni vagali	Casi comprendenti molteplici sintomi tra cui ipotensione, bradicardia, nausea, pallore sudorazione	Criterio soggettivo
8 Pianto Persistente	Pianto continuo e persistente per più di 3 ore	Brighton Collaboration rev.2004 (20)

*l'aggiornamento della Brighton Collaboration del 2007, modifica il solo criterio relativo all'età (< 2 anni, invece del precedente < 10 anni) (10)

Legenda sigle

PH (USA) = Public Health degli USA

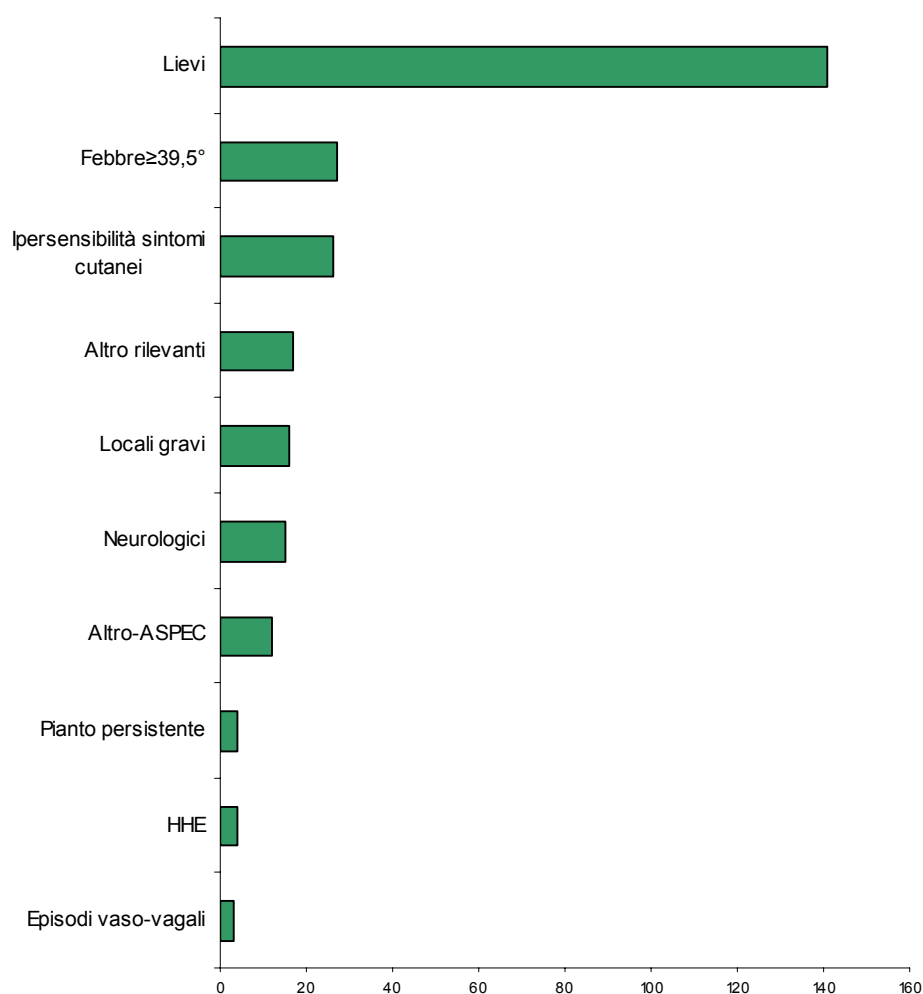
OMS = Organizzazione Mondiale della Sanità

VAERS = Vaccine Adverse Event Reporting System, Sistema di sorveglianza delle reazioni avverse ai vaccini USA

Brighton collaboration = gruppo di lavoro fondato nel 1999 allo scopo di standardizzare le definizioni di caso delle reazioni avverse dopo vaccinazione, condividendole a livello internazionale

Come si è detto, i sintomi definiti rilevanti corrispondono circa al 42% del totale dei sintomi segnalati ed hanno una frequenza di 2,3 ogni 10.000 dosi di vaccino somministrato. Nella figura e nella tabella successiva vengono rappresentati per frequenza tutti i sintomi segnalati e i soli rilevanti in dettaglio (alcuni dei sintomi compresi in tabella 4 alla voce "altro rilevanti" vengono meglio definiti in figura 3), nonché il tasso di segnalazione di ciascun sintomo rilevante espresso ogni 100.000 dosi somministrate anziché 10.000, vista l'esiguità dei numeri. I sintomi definiti altro/aspecifici, comprendono casi con eziologia verosimilmente estranea al vaccino oppure reazioni descritte in modo poco preciso e/o non classificabili in categorie di sintomi definite (4,5% dei casi).

**Fig. 3 - Sintomi segnalati dopo vaccinazione.
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Anno 2006**



**Tab 4 -Reazioni Avverse (0-17 anni), frequenza e tasso con limiti di confidenza dei sintomi rilevanti segnalati
Regione Emilia-Romagna,
Anno 2006**

Sintomi	N	Tasso per 100.000 dosi	LI-IC	LS-IC
Febbre ≥ 39,5	27	5,7	3,5	7,8
Ipersensibilità sintomi cutanei/respiratori	26	5,5	3,4	7,6
Neurologici	15	3,2	1,6	4,8
Locali gravi	16	3,4	1,7	5,0
Altro rilevanti	5	1,1	0,1	2,0
HHE*	4	0,8	0,0	1,7
Manif. cutanee di non chiara natura	4	0,8	0,0	1,7
Pianto persistente	4	0,8	0,0	1,7
Episodi vaso-vagali	4	0,8	0,0	1,7
Edemi articolari ed ematomi, artriti	2	0,4	0,0	1,0
Sintomi gastro-enterici	2	0,4	0,0	1,0
Piastrinopenie/Petecchie	1	0,2	0,0	0,6
Vasculite	1	0,2	0,0	0,6
Alterazioni indici funz epatica o epatocorrelati	1	0,2	0,0	0,6
Totale	112	23,6	19,2	27,9

*HHE= Episodi di Ipotonia-iporesponsività per la definizione di caso vedi tabella 3

5a. Analisi per vaccino e sintomi rilevanti

L'analisi per vaccino è di difficile interpretazione in quanto la scarsa frequenza di alcuni eventi e il numero relativamente basso di dosi somministrate (la rarità delle reazioni gravi ai vaccini rende necessarie centinaia di migliaia o milioni di dosi per evidenziarle) comporta distorsioni dovute al caso come vedremo in seguito. Si valuta comunque interessante conoscere quali vaccini siano in relazione con l'osservazione di sintomi rilevanti. I vaccini chiamati in causa nei 112 sintomi di rilievo, sono stati in tutto 150.

Nella stessa seduta può infatti essere somministrato più di un vaccino e nella maggior parte dei casi la reazione potrebbe essere attribuita a ciascuno dei vaccini.

Solitamente chi segnala attribuisce i sintomi con chiarezza ad uno dei vaccini somministrati, peraltro in modo congruente con le evidenze disponibili. Talvolta invece l'attribuzione è stata effettuata dagli autori tenendo conto delle diverse tempistiche di insorgenza delle reazioni, ampiamente condivise in letteratura (non è ad es. attribuibile a MPR una febbre occorsa il giorno successivo alla vaccinazione).

La tabella 5 nella pagina seguente, illustra i sintomi rilevanti, il nome commerciale e il tipo di vaccino somministrato. Per i motivi sopraccitati, la tabella andrà letta considerando i vaccini e non il numero di sintomi che risultano più frequenti rispetto alla realtà degli eventi (un sintomo ad esempio può essere stato correlato a due vaccini e quindi comparire 2 volte).

Nella tabella successiva i sintomi dalle frequenze più basse (reazioni vagali, artriti, sintomi gastroenterici, piastrinopenie, vasculiti, alterazioni indici funzionalità epatica) per comodità di lettura sono stati accorpati nella dicitura "Altro Rilevanti".

**Tab. 5 – Distribuzione dei sintomi rilevanti segnalati per tipo di vaccino somministrato.
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Anno 2006**

Vaccini-nome	Vaccini tipo	Episodi vaso- vagali	Neurologici	HHE	Pianto persistente	Ipersensibilità	Febbre ≥39,5°	Locali gravi	Altro rilevanti	Totale reazioni
ANATOXAL di te	dT	0	0	0	0	1	0	0	1	2
DIF-TET-ALL	dT	0	1	0	0	1	1	0	0	3
HAVRIX bambini	EpA ped	0	0	0	0	0	0	1	0	1
HEXAVAC	Esa	0	1	1	0	0	0	0	3	5
IMOVAX POLIO	IPV	0	0	0	0	0	1	0	0	1
INFANRIX DTPA	DTPa	1	1	0	0	8	2	12	5	29
INFANRIX HEXA	Esa	1	5	3	3	6	14	0	5	36
MMR II	MPR	1	3	0	0	5	3	1	4	17
PREVENAR	PCV7	3	3	1	3	3	6	0	3	22
PRIORIX	MPR	0	2	0	0	4	2	0	3	11
MENJUGATE	MenC	0	3	0	0	1	3	1	0	8
MENINGITEC	MenC	0	1	0	0	2	0	0	1	4
MORUPAR	MPR	0	1	0	0	1	0	0	0	2
VARIVAX	Var	0	1	0	0	0	0	0	0	1
INFANRIX PENTA	DTPa, IPV, Ep B	0	0	0	1	0	0	1	0	2
HIBERIX	Hib	0	0	0	1	0	0	0	0	1
TETRAVAC	DTPa,IPV	0	0	0	0	0	1	0	0	1
PROCOMVAX	Hib,EpB	0	0	0	0	0	1	0	0	1
BOOSTRIX	dTpa	0	0	0	0	1	0	0	0	1
RORVAX	MPR	0	0	0	0	1	0	0	0	1
IMOVAX TETANO	TT	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Totale vaccini coinvolti		6	22	5	8	35	34	16	25	150

Per chiarimenti riguardanti il tipo di vaccino somministrato e le relative sigle si rimanda alla “Legenda Vaccini” a pagina 26

La tabella successiva mostra il numero di reazioni rilevanti ogni 10.000 dosi di vaccino somministrate (tasso di reazione rilevante). Purtroppo disponendo solo del numero di dosi somministrate per tipo di vaccino, e non per prodotto commerciale, non è possibile creare tassi considerando questi ultimi.

Ovviamente, data la bassa frequenza di alcuni eventi, alcuni di questi tassi possono essere frutto del caso, specie se riferite a vaccini di cui sono state somministrate poche dosi. Un esempio su tutti riguarda il Boostrix (dTpa) per il quale è stata segnalata un'unica reazione che - rapportata alle sole 154 dosi somministrate - determina un tasso apparentemente enorme (64,9 su 10.000). Il significato dei tassi riportati in tabella, andrà quindi attentamente valutato tenendo conto dell'intervallo di confidenza, ricordando che più questo è ampio più aumenta l'instabilità del valore.

Tab. 6 – Numero di dosi, distribuzione per tipo di vaccino dei sintomi rilevanti e intervallo di confidenza del tasso

Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Anno 2006

Vaccini tipo	Reazioni	Dosi	Tasso per 10.000 dosi	Li	Ls
Esa	41	109862	3,7	2,6	4,9
MPR	31	97366	3,2	2,1	4,3
PCV7	22	84080	2,6	1,5	3,7
MenC	12	51180	2,3	1,0	3,6
DTPa	29	33399	8,6	5,5	11,7
dT	5	25009	2,0	0,2	3,8
IPV	1	16808	0,6	0,0	1,8
EpA ped	1	9032	1,1	0,0	3,3
Hib	1	2542	3,9	0,0	11,6
DTPA, IPV, EpB	2	1653	12,1	0,0	28,9
DTPa,IPV	1	1408	7,1	0,0	21,0
Hib,EpB	1	1077	9,3	0,0	27,5
Var	1	642	15,6	0,0	46,1
TT	1	595	16,8	0,0	49,7
dTpa	1	154	64,9	0,0	191,8

*Per chiarimenti riguardanti il tipo di vaccino somministrato e le relative sigle si rimanda alla "Legenda Vaccini" a pag.26

Si presenta in tabella 7, la frequenza dei sintomi rilevanti accompagnata da tassi calcolati ogni 100.000 dosi somministrate, dettagliati per le principali tipologie di reazioni segnalate, relativa ai vaccini che presentano i tassi di reazione con i limiti di confidenza più ristretti. Si nota che il tasso più elevato di reazioni locali è collegato al DTPa, che conferma – anche nella nostra realtà – quanto segnalato ampiamente in letteratura(11, 12).

Tab. 7 – Numero di dosi, distribuzione per tipo di vaccino dei principali sintomi rilevanti e tassi Relativi. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Anno 2006

Vaccini tipo	Dosi	Febbri	Tassi	Ipersensibilità	Tassi	Neurologiche	Tassi	Locali gravi	Tassi
Esa	109.862	14	12,7	6	5,5	6	5,5	0	0,0
MPR	97.366	5	5,1	11	11,3	6	6,2	1	1,0
PCV7	84.080	6	7,1	3	3,6	3	3,6	0	0,0
MenC	51.180	3	5,9	3	5,9	4	7,8	1	2,0
DTPa	33.399	2	6,0	8	24,0	1	3,0	12	35,9

Co-somministrazioni

Si è voluto inoltre porre particolare attenzione agli eventi osservati dopo le co-somministrazioni introdotte con il nuovo calendario per l'infanzia in vigore dall'1-1-2006 in Emilia-Romagna: esavalente e antipneumococcico 7 valente (PCV7), MPR e antimeningococco C (MenC).

Sono state segnalate 37 reazioni avverse dopo l'associazione di esavalente e PCV7 e 13 reazioni avverse dopo MPR e MenC, che corrispondono rispettivamente al 13,9% e al 4,9% di tutte le reazioni segnalate.

Non è stato possibile calcolare il tasso di reazione dei vaccini co-somministrati, poiché attualmente non si dispone del denominatore (quante co-somministrazioni e di quale tipo, sono state effettuate a livello regionale). Si ritiene necessario che questa informazione venga raccolta nei prossimi anni, insieme ai dati di copertura vaccinale.

E' confortante però constatare che non si evidenziano differenze statisticamente significative nella distribuzione dei sintomi segnalati per entrambe le associazioni (PCV7-esavalente ed MPR-MenC) rispetto a quelle riscontrate dopo la somministrazione separata degli stessi vaccini (non esistono ad esempio eccessi nella segnalazione di febbri, sintomi neurologici o ipersensibilità).

Va però tenuto presente che le frequenze analizzate sono basse e quindi sarà necessario proseguire l'osservazione nel tempo per disporre di una casistica più consistente (e di un denominatore) che permetta valutazioni più adeguate del fenomeno in studio.

5b. Descrizione dei casi rilevanti

Si descrivono di seguito gli eventi considerati rilevanti distribuiti per tipologia dei sintomi.

Sintomi neurologici

Il tasso di segnalazione di reazione avversa di tipo neurologico sul totale delle dosi somministrate in età 0-17 anni, è risultato pari a 3,2 ogni 100.000 (LC=1.6-4.8) dosi di vaccino somministrate. Dei 15 casi rilevati, 6 (40%) erano convulsioni febbrili semplici.

L'età media dei 15 bambini (8 maschi e 7 femmine) coinvolti, è di 25 mesi con un minimo di 3 mesi ed un massimo di 15 anni; l'età mediana è di 12 mesi. La distribuzione dei sintomi neurologici segnalati nelle diverse Ausl non mostra differenze statisticamente significative.

Il tempo di insorgenza rispetto alla somministrazione del vaccino, varia dalle 5h (narcolessia) a 21 giorni (meningoencefalite a liquor limpido).

Nella tabella 8 sono descritti i sintomi, l'età dei bambini, il sesso, il tempo intercorso tra l'insorgenza dei sintomi e la somministrazione, il tipo e il nome commerciale del vaccino, gli esiti e la Ausl di segnalazione. Per ciò che concerne gli esiti, con la definizione "Non ancora guarito" si intende non guarito al momento della segnalazione.

**Tab. 8 Sintomi di natura neurologica.
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Anno 2006**

Età	Insorgenza	Durata	Ausl	Ricovero	Esito	Sintomi	Vaccino 1	Vaccino 2	Dose vaccino 1	Dose vaccino 2	Vaccini tipo1	Vaccini tipo2
6aa	21gg	23gg	Ra	ricoverato	guarito	Meningoencefalite virale	Morupar	INFANRIX DTPA	2	4	MPR	DTPa
14aa	2gg	30gg	Ce	non spec	guarito	Cefalea a comparsa giornaliera persistente oltre un mese	Varivax	DIF-TET-ALL	1	5	Var	dT
9mm	20hh	sec.	RE	no intervento	guarito	Convulsione febbrile	PREVENAR	.	2	.	PCV7	.
10mm	16hh	72gg	Mo	visita spec.	guarito	Mioclonie della bocca e deviazione a sn il gg successivo torsione del collo a sn	INFANRIX HEXA	.	3	.	Esa	.
15mm	14hh	1g	Mo	PS	guarito	Convulsioni febbrili	PREVENAR	PRIORIX	2	1	PCV7	MPR
5mm	8hh	1g	Ra	no intervento	guarito	Convulsioni febbrili	HEXAVAC	.	2	.	Esa	.
15mm	33hh	1g	Mo	ricoverato	guarito	Convulsioni febbrili	Meningitec	PRIORIX	1	1	MenC	MPR
3mm	in giornata	.	Bo	ricoverato	non definito	Episodi revulsione globi oculari di 20' + episodi ipotono e ↑ TNM	INFANRIX HEXA	.	1	.	Esa	.
15mm	72hh	43gg	Rm	?	guarito	Edema labbro superiore dopo 24 ore, febbre dopo 72 ore e neurite brachiale dopo 96 ore	INFANRIX HEXA	.	.	.	Esa	.
4mm	14hh	.	Fo	ricoverato	guarito	Convulsioni febbrili	INFANRIX HEXA	PREVENAR	2	2	Esa	PCV7
11mm	8gg	.	Pc	ricoverato	non ancora guarito	Encefalomiopatia acuta disseminata	INFANRIX HEXA	.	3	.	Esa	.
12mm	6gg	.	Bo	ricoverato	guarito	Convulsioni febbrili	MMR II	.	1	.	MPR	.
15aa	5hh	5gg	Ra	visita spec.	guarito	Narcolessia, diminuzione riflessi rotulei riferite fugaci parestesie	Menjugate	.	1	.	MenC	.
15mm	24hh	.	RE	ricoverato	guarito	Crisi convulsive	Menjugate	MMR II	1	1	MenC	MPR
14mm	7gg	9gg	Fe	PS	guarito	Dopo 7 gg irritabilità ipertonica del tronco atteggiamento in iperestensione del capo	MMR II	Menjugate	1	1	MPR	MenC

*Per chiarimenti riguardanti il tipo di vaccino somministrato e le relative sigle si rimanda alla "Legenda Vaccini" pag.25

Encefalopatie

La meningoencefalite osservata dopo 21 giorni dalla vaccinazione con MPR (Morupar) associato a DTPa (Infanrix-DTPa) in un bambino di 6 anni, è stata attribuita ad altre cause (virosi o infezione da micoplasma) dai clinici del reparto dove è stato ricoverato. Inoltre i tempi di insorgenza -per le conoscenze attuali - rendono scarsamente correlabili i sintomi con i vaccini somministrati. Infatti i criteri indicati dal VAERS, sistema di sorveglianza USA (5), riportano come plausibile la comparsa di encefalopatia (o encefalite) entro 7 giorni per il vaccino DTPa ed entro 15 giorni per MPR.

E' invece controversa l'attribuzione dell'encefalopatia acuta disseminata (ADEM), segnalata in una bambina di 11 mesi dopo 8 giorni dalla 3° dose di esavalente (Infanrix-Hexa). Viste le caratteristiche dell'ADEM, che si distingue dall'encefalite acuta per la prevalenza di fenomeni di demielinizzazione non è possibile stabilire con precisione i limiti temporali tra la causa scatenante e l'insorgenza dei sintomi. E' importante ricordare che, specialmente in casi come questo, è particolarmente difficile affermare o escludere la responsabilità del vaccino (13).

Convulsioni

Sono stati segnalati 6 casi di convulsioni febbrili semplici dopo la somministrazione di vaccini differenti (Prevenar singolo o associato a Priorix, Hexavac, MMRII, Priorix associato a Meningitec), che risultano tutti plausibilmente correlati con questi sintomi. Tuttavia il tempo di insorgenza delle convulsioni comparse rispettivamente dopo 14 e 33 ore dopo la co-somministrazione di MPR (Priorix) con altri vaccini, fa escludere l'ipotesi di attribuzione dei sintomi all'MPR per il quale è nota la reattogenicità ritardata (la febbre viene indicata dopo 5-12 giorni dalla somministrazione) (14).

Vengono inoltre riferiti episodi convulsivi di altra natura che si descrivono di seguito. Una bambina di 15 mesi ha presentato due episodi convulsivi subentranti senza febbre, dopo 24 ore dalla somministrazione di MenC (Menjugate) e MPR (MMRII). Il primo episodio era caratterizzato da scosse tonico-cloniche generalizzate della durata di pochi minuti, risolte spontaneamente e seguite da sonno post-critico. Il secondo, della durata di 3 minuti, è avvenuto durante il ricovero in ospedale circa 1 ora dopo il primo episodio ed era caratterizzato da ipertono generalizzato con abduzione degli arti inferiori, sguardo fisso, automatismi orali, scialorrea, seguiti da clonie distali dei 4 arti. La dimissione, in completo benessere, è avvenuta in giornata, ma non si conosce l'esito a distanza. Il Rapporto del Comitato sulla sicurezza dei vaccini del Regno Unito riporta per l'antimeningococco C coniugato (su 18 milioni di dosi somministrate) una frequenza di segnalazione di convulsioni pari a 1 ogni 60.000 dosi, ma in molti casi il vaccino era co-somministrato con altri che potevano provocare lo stesso sintomo. Detto rapporto conclude che sono necessari ulteriori studi per verificare la correlazione causale (15).

Una bambina di 3 mesi ha presentato entro le 24 ore dalla somministrazione di esavalente (Infanrix-Hexa), episodi di revulsione dei bulbi oculari per un periodo di 20 minuti e conseguente ricovero per 8 giorni con diagnosi alla dimissione di "sospetti episodi critici" in corso di accertamento. Viene però diagnosticata anche, in corso di ricovero una gastroenterite da Rotavirus, e viene refertata una puntata febbrile accompagnata da un episodio di ipertono seguito da scosse tonico-cloniche agli arti inferiori durato pochi minuti e risolto spontaneamente. Il caso è sicuramente dubbio, per numerosi motivi (il rotavirus era di origine nosocomiale o precedente, gli accertamenti che esiti hanno dato?) ma risulta suggestivo.

Un bambino di 14 mesi ha presentato pianto inconsolabile, irritabilità, ipertono del tronco e atteggiamento in iperestensione del capo, dopo 7 giorni dalla somministrazione di MPR (MMRII) e antimeningococco C (Menjugate). L'esame obiettivo neurologico eseguito al P.S. era negativo.

Entro 24 ore dalla somministrazione delle seconde dosi di esavalente (Infanrix-Hexa) e antipneumococcica (Prevenar), una bambina di 4 mesi è stata ricoverata per crisi convulsiva tonico-clonica e successiva comparsa di febbre. La dimissione è avvenuta in giornata dopo risoluzione completa dei sintomi.

La madre di un bambino di 10 mesi, ha riferito mioclonie e deviazione della bocca a sinistra, il giorno successivo alla somministrazione della terza dose di esavalente (Infanrix-Hexa) e il giorno

dopo ancora, torsione del collo a sinistra. Circa un mese dopo l'episodio ha effettuato esame neurologico ed EEG, risultati entrambi negativi.

Neurite brachiale

In una bambina di 15 mesi è stata segnalata la comparsa di neurite brachiale dopo 4 giorni dalla somministrazione di Infanrix Hexa (il numero della dose non è indicato), preceduta da edema del labbro superiore (comparso 24 ore dopo la vaccinazione) e rialzo termico non specificato, comparso 72 ore dopo la vaccinazione.

Sappiamo che per la neurite brachiale - nell'adulto - l'evidenza è favorevole alla correlazione per l'anti-diftotetica (14) mentre per l'antipatite B esistono solo segnalazioni aneddotiche. In questo caso, l'età e il quadro clinico complicato dall'insorgenza di altri sintomi forse attribuibili a infezione intercorrente, impediscono una ipotesi attendibile di correlazione al vaccino.

Cefalea

Un ragazza di 14 anni, dopo 3 giorni dalla somministrazione di antivaricella (Varivax) ha presentato cefalea a comparsa giornaliera durata circa 1 mese. La seconda dose di vaccino è stata sospesa. La scheda tecnica del vaccino riporta la cefalea come sintomo osservato durante studi clinici pre-marketing, con frequenza non comune ($\geq 1/1.000$ - $<1/100$).

Narcolessia

Un ragazzo di 15 anni, 5 ore dopo la somministrazione di MenC (Menjugate), ha presentato rialzo termico (38°C) accompagnato da sonnolenza, ipotensione arteriosa e narcolessia durata 5 giorni. Il referto della visita neurologica effettuata il giorno successivo alla vaccinazione, parla di diminuzione dei riflessi rotulei senza patologia neurologica in atto. Non si conosce l'esito.

Reazioni da ipersensibilità

Le 26 reazioni da ipersensibilità segnalate, hanno interessato 11 maschi e 15 femmine di età compresa tra i 2 mesi e i 16 anni. L'età media di chi ha presentato ipersensibilità è maggiore in modo statisticamente significativo rispetto a quella di chi ha presentato tutti gli altri sintomi (61 mesi contro 33). Ciò potrebbe dipendere dalla diversa reattogenicità dei vaccini utilizzati nelle varie età oppure dal numero di dosi ricevute nel tempo, ma non si può escludere che ciò dipenda anche da altre variabili collegate all'età stessa dei vaccinati. Il tasso di segnalazione di queste reazioni è risultato pari a 5,5 ogni 100.000 dosi. (LC=3.4-7.6)

Il tempo di insorgenza dei sintomi varia da un minuto a 9 giorni dopo la somministrazione del vaccino. Sono state considerate infatti anche le reazioni insorte a distanza, sia per tenere in considerazione tutto ciò che viene segnalato, sia per poter analizzare eventuali reazioni ritardate. Infatti alcune forme di ipersensibilità possono verificarsi anche a giorni di distanza dall'esposizione all'antigene, ad esempio orticaria da deposizione di IC circolanti o dermatiti a distanza dalla somministrazione di farmaci, (16) ed è inoltre plausibile che le reazioni da ipersensibilità associate temporalmente ad MPR possano avere tempistiche di insorgenza maggiori per la correlazione con i tempi di moltiplicazione virali.

Va però tenuto presente che più si allungano i tempi di latenza, più aumenta la difficoltà nell'attribuzione della reazione al vaccino, poiché aumenta anche la possibilità che nel frattempo insorgano eventi di altra origine.

Inoltre si ricorda che le reazioni insorte a distanza di giorni dalla somministrazione di vaccini MPR, possono essere confuse con esantemi di tipo morbilliforme o rubeoliforme, dovuti ai virus attenuati contenuti nel vaccino, in grado di provocare la malattia "in miniatura" .

La maggior parte di queste reazioni (15/26 pari al 57,7%) si sono presentate entro 4 ore dalla somministrazione del vaccino, intervallo di tempo ampiamente condiviso in letteratura per considerare plausibile la correlazione tra i sintomi da ipersensibilità immediata e il vaccino (20). Queste ultime mostrano un tasso pari 3,1 ogni 100.000 dosi. Si fa notare che 10 delle 15 reazioni immediate, si sono verificate entro 30 minuti dalla somministrazione. Ciò conferma i dati di letteratura (3, 4, 17) e la correttezza dell'indicazione data dalla Regione ai servizi vaccinali, per l'attesa all'interno della struttura dopo l'esecuzione delle vaccinazioni.

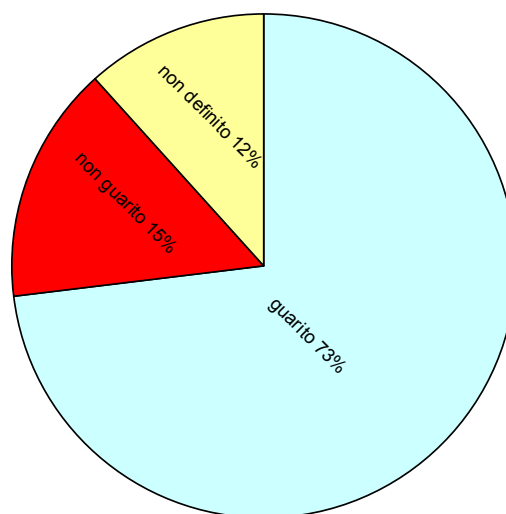
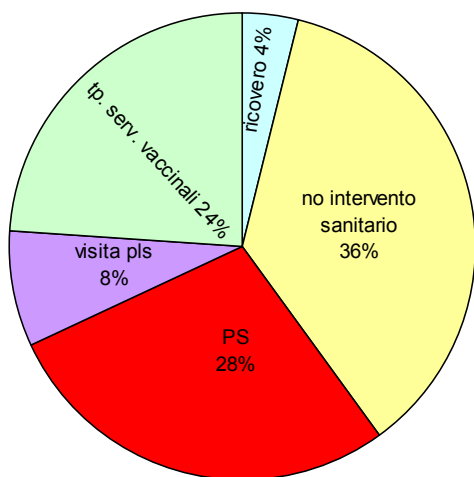
I sintomi segnalati possono essere suddivisi in: cutanei (19 casi), respiratori (1 caso), cutanei e respiratori (1 caso) e di tipo angioedema (5 casi). Non è stato segnalato nessun caso di shock anafilattico. Per quanto concerne i tempi di insorgenza, nei dati a nostra disposizione, non si

evidenziano differenze statisticamente significative nella distribuzione degli eventi per età e per vaccino somministrato: ossia non si evidenzia che alcuni vaccini più di altri causino reazioni immediate così come le reazioni immediate non sembrano più frequenti in una classe di età piuttosto che in un'altra. Le reazioni comparse dopo 4 ore, mostrano una maggiore durata, probabilmente a causa dei diversi meccanismi eziopatogenetici. Infatti l'87% (7 casi) delle reazioni comparse oltre le 4 ore - di cui si conosce la durata - permangono per più di 24 ore contro il 28% (2 casi) delle immediate. Ma tale differenza non appare statisticamente significativa soprattutto per le basse frequenze analizzate. Le figure che seguono, illustrano gli interventi attuati e l'esito.

Fig. 4-5 Percentuali relative all'intervento e agli esiti delle reazioni avverse da ipersensibilità. Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Anno 2006

Interventi

Esiti



**Tab.9 Sintomi presumibilmente dovuti a ipersensibilità immediata.
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Anno 2006**

Età	Insorgenza	Durata	Sesso	Ausl	Ricovero	Esito	Descrizione	Vaccino1	Vaccino2	N° dose vaccino 1	N° dose vaccino 2	Vaccini tipo 1	Vaccini tipo 2	Terapia
2 mm	5 min		F	Bo	no intervento	guarito	Eritema volto e arti superiori collo	INFANRIX HEXA	.	1	.	Esa	.	Osservazione
26 mm	120 min	.	F	Bo	visita pls	non ancora guarito	Eritema volto, dolore sede locale	Imovax Tetano	.	1	.	T	.	
11 mm	120 min	24 hh	M	R.E.	no intervento	guarito	Orticaria migrante dopo 2 h	PREVENAR	.	1	.	PCV7	.	
5 aa	15 min	24 hh	M	Fo	ricovero	guarito	Eritema, edema periorbitario, pomfi, dispnea, rientramento costale e del giugulo terapizzato ripetuta reaz. orticariode in osp.	INFANRIX DTPA	Morupar	.	.	DTPa	MPR	Adrenalina IM Ventolin Spray Urbason EV
6 aa	1 min	30-40 min	F	Bo	no intervento	guarito	Prurito interno-cosce, eritema sfumato aspetto maculare arti inf., addome, torace radice arti super. regressione spontanea	INFANRIX DTPA	.	4	.	DTPa	.	
13 aa	210 min	.	M	Ce	PS	non ancora guarito	Capogiro, prurito generalizzato orticaria tronco e arti: reaz. ripetutasi il giorno successivo	DIF-TET-ALL	MMR II	5	2	dT	MPR	Bentelan EV Trimeton EV
16 aa	1 min	2-3 min	M	Mo	no intervento	guarito	Eritema viso, dorso, torace, regressione spontanea	Anatoxal dite Berna	Meningitec	.	1	dT	MenC	
5 aa	130 min	.	M	Mo	visita pls	guarito	Reazione orticarioide diffusa con papule e pomfi	INFANRIX DTPA	PRIORIX	4	2	DTPa	MPR	Deltacortene os Formistin os
5 aa	10 min		M	Mo	tp servizi vaccinali	guarito	Eruzione eritematosa al volto e al tronco (chiazze 3 cm) parziale risoluzione dopo trimeton a casa febbre a 39,5 con vomito	INFANRIX DTPA	PRIORIX	4	2	DTPa	MPR	Trimeton Flebocortid
16 mm	30 min	.	M	Im	tp servizi vaccinali	non definito	Rush cutaneo volto e torace	MMR II	.	1	.	MPR	.	Fenistil
6 aa	20 min	.	F	Mo	tp servizi vaccinali	non ancora guarito	Eritema maculoso viso braccia cosce	Boostrix	MMR II	4	2	dTpa	MPR	Trimeton im
6 aa	10 min	.	F	PR	PS	guarito	Lipotimia poi chiazze eritematose collo e tronco e dermatite puntiforme tipo sudamina al tronco	INFANRIX DTPA	.	4	.	DTPa	.	
10 mm	150 min	.	F	Mo	PS	guarito	Eritema e vomito alle ore 12, in serata febbre e ipotonia	INFANRIX HEXA	.	2	.	Esa	.	
12 aa	30 min	.	F	Mo	tp servizi vaccinali	non definito	Prurito e arrossamento viso e parte estensoria braccia	Rorvax	.	2	.	MPR	.	Trimeton im
13 mm	2 min	2 hh	F	Rm	tp servizi vaccinali	guarito	Chiazze non pruriginose non rilevate arti inf., tronco, collo, dietro orecchie	Menjugate	.	1	.	MenC	.	Fenistil os

**Tab.10 Sintomi presumibilmente dovuti a ipersensibilità tardive.
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna, Anno 2006**

Età	Insorgenza	Durata	Sesso	Ausl	Intervento sanitario	Esito	Descrizione	Vaccino1	Vaccino2	N° dose vaccino 1	N° dose vaccino 2	Vaccini tipo 1	Vaccini tipo 2	Terapia
5aa	12hh	.	M	Fe	PS	non ancora guarito	Edema labbra-Reazione locale spalla gomito	INFANRIX DTPA	MMR II	4	2	DTPa	MPR	Steroidi os e locali antiistaminici os
19mm	9gg	.	F	Mo	visita pls	guarito	Edema e reazione pruriginosa torace, addome, arti sup. (spt mani) e inf.	PREVENAR	.	.	.	PCV7	.	.
9aa	6hh	8gg	M	Bo	no intervento	guarito	Reazione pomfoide diffusa al volto e tronco	PRIORIX	.	2	.	MPR	.	Cortisone
3mm	22hh	3gg	F	Mo	no intervento	guarito	Esantema diffuso	INFANRIX HEXA	.	1	.	Esa	.	.
5aa	3gg	.	F	R.E.	PS	non definito	Les orticariodi viso arti inf. addome e braccio sin. (MPR)	MMR II	INFANRIX DTPA	2	4	MPR	DTPa	Bentelan IM Trimeton IM
2mm	15hh	.	F	Ra	PS	guarito	Esantema diffuso a tutto il corpo durato 24 ore e T° 39	INFANRIX HEXA	.	1	.	Esa	.	.
2mm	22hh	24hh	F	Mo	no intervento	guarito	Edema palpebrale maggiore sonnolenza rispetto al solito	INFANRIX HEXA	.	1	.	Esa	.	.
5aa	9gg	5gg	F	Mo	visita pls	guarito	Orticaria e tumefazione caviglia dx con ecchimosi artralgia	PRIORIX	INFANRIX DTPA	.	.	MPR	DTPa	.
11aa	8hh	4gg	M	Pr	PS	guarito	Crisi di Broncospasmo	MMR II	.	2	.	MPR	.	Deltacortene Broncovaleas
14mm	24hh	.	F	Rm	.	guarito	Edema labbro superiore, febbre e neurite brachiale	INFANRIX HEXA	.	.	.	Esa	.	.
3aa	24hh	3gg	M	Fo	no intervento	guarito	Eritema lieve ed edema al volto	PREVENAR	.	1	.	PCV7	.	.

Febbri $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$

Le febbri $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ (vedi Tab. 3 sulle definizioni di caso) segnalate sono state in tutto 27 (Tasso pari a 5,7 per 100.000 dosi) (LC=3.5-7.8), distribuite tra 18 maschi e 9 femmine. Sono stati registrati un solo ricovero, 3 accessi in PS, 2 visite del pediatra di libera scelta.

Non è stato segnalato alcun intervento sanitario. L'età media degli interessati era di 27 mesi e l'età mediana di 12 mesi con un range compreso tra i 2 mesi e i 15 anni e mezzo.

I 34 vaccini coinvolti nei 27 eventi sono descritti nella tabella successiva. In 11 casi la febbre è comparsa dopo la somministrazione contemporanea di più vaccini. L'attribuzione del rialzo termico, in 5 delle 11 co-somministrazioni, era attribuibile ad uno solo dei due vaccini somministrati, tenendo conto del tempo di insorgenza (ad esempio non può essere attribuita a MPR una febbre insorta entro le 24-48 ore); negli altri 6 casi, entrambi i vaccini potevano aver causato la febbre.

Si ricorda inoltre che la frequenza dei vaccini interessati nelle segnalazioni è fortemente dipendente dalla frequenza di somministrazione. Purtroppo disponendo solo del numero di dosi somministrate per tipo di vaccino e non per prodotto commerciale, non è possibile creare tassi considerando questi ultimi, per cui vengono mostrate unicamente le frequenze.

Tab. 11 Vaccini* temporalmente correlati a insorgenza di febbre alta ($\geq 39,5^{\circ}$).
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna. Anno 2006

Vaccini	Tipo vaccini	N
INFANRIX HEXA	Esa	14
MMR II	MPR	3
PREVENAR	PCV7	6
Menjugate	MenC	3
INFANRIX DTPA	DTPa	2
PRIORIX	MPR	2
DIF-TET-ALL	dT	1
IMOVAX POLIO	IPV	1
Tetravac	DTPa,IPV	1
Procomvax	Hib,EpB	1
Totale		34

*Si ricorda che la frequenza dei vaccini coinvolti nelle segnalazioni è strettamente dipendente dal numero di dosi somministrate; vaccini come gli esavalenti ad esempio sono utilizzati ampiamente e la proporzione del prodotto commerciale in uso è soggetta a variazioni, per ulteriori chiarimenti sulla tipologia del vaccino si rimanda alla Legenda a pag 25.

Reazioni locali gravi

Sono state considerate gravi le reazioni locali se:

- interessavano tutto l'arto corrispondente alla zona di inoculo del vaccino o superavano la radice dell'arto
o
- il volume dell'arto sede di inoculo era aumentato in modo notevole (es. un braccio doppio dell'altro)
o
- erano presenti manifestazioni cutanee particolari (chiazze, papule...) attorno alla sede di inoculo.

Seguendo questi criteri, risultano 16 reazioni locali gravi (3,4 per 100.000 dosi) che hanno riguardato 9 maschi e 7 femmine; il 68% dei soggetti (11 casi) aveva 5 anni di età (in corrispondenza con l'uso di DTPa). In 10 casi vengono descritte lesioni edematose-eritematose con estensione corrispondente ai criteri indicati sopra e 6 erano lesioni come eczemi, vescicole, ematomi. In un caso in cui era implicato il vaccino MPR, la reazione non era grave ma inusuale: una bimba di 5 anni ha presentato subito dopo la somministrazione del vaccino, una reazione eritematosa in sede di inoculo, accompagnata da un pomfo grosso "come un'arancia". Il pomfo, più o meno eritematoso, può comparire in seguito alla somministrazione sottocutanea di MPR, ma le dimensioni riferite in questo caso, appaiono fuori dal comune.

Come atteso, il vaccino che ha provocato il maggior numero di reazioni locali importanti è DTPa (Infanrix DTPa) somministrato come 4° dose.

I vaccini a cui sono state attribuite dai segnalatori le reazioni locali gravi, sono descritti nella tabella seguente.

**Tab.12 Vaccini* e reazioni locali gravi.
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna Anno 2006**

Vaccini	Vaccini tipo	N
INFANRIX DTPA	DtPa	12
HAVRIX bambini	Ep A	1
MMR II	MPR	1
Menjugate	MenC	1
Infanrix Penta	DTPa, IPV, Ep B	1
Totale		16

*Si ricorda che la frequenza dei vaccini coinvolti nelle segnalazioni è strettamente dipendente dal numero di dosi somministrate; vaccini come gli esavalenti ad esempio sono utilizzati ampiamente e la proporzione del prodotto commerciale in uso è soggetta a variazioni, per ulteriori chiarimenti sulla tipologia del vaccino si rimanda alla Legenda a pag 25.

Hypotonic-Hyporesponsive Episode - HHE

Prima di trattare questo paragrafo occorre ricordare che la definizione degli Episodi di Ipotonia Iporesponsività (Hypotonic-Hyporesponsive Episode, HHE) utilizzata (vedi Tabella 3), è quella definita dalla Public Health americana nel 1997 (6) poi condivisa dall'Institute of Medicine degli USA (3) e successivamente anche dal VAERS (Vaccine Adverse Events Reporting System degli USA) (5) e dalla Brighton Collaboration (7). Accettando la recente modifica della Brighton che ha ristretto il limite di età al di sotto dei 2 anni (invece che al di sotto dei 10 anni) per evitare l'erronea inclusione tra le HHE, delle reazioni vagali che si manifestano prevalentemente nelle età successive (10).

Il numero di HHE segnalati (4 casi) corrispondono ad un tasso di 0,8 ogni 100.000 dosi somministrate (LC=0-1.7).

I vaccini implicati erano in tutti i casi degli esavalenti: 3 Infanrix-Hexa (di cui uno in associazione con Prevenar) e 1 Hexavac (la reazione descritta dopo Hexavac, è stata segnalata nel 2006, ma si riferisce a sintomi avvenuti nel 2005). Gli HHE sono stati descritti in letteratura dopo la somministrazione di diversi tipi di vaccino, ma molto più spesso dopo quelli che contengono la componente antipertosse.

La frequenza di segnalazione rispetto ai soli vaccini contenenti antipertosse somministrati in regione nel 2006 (146.476), risulta pari a 0,3 ogni 10.000 dosi. Molto più bassa di quella riscontrata, sempre a livello regionale, nel 2001 (0,8 ogni 10.000 dosi) che era sovrapponibile al valore riportato dall'Istituto Superiore di Sanità ("progetto pertosse") nel 1996 per i vaccini antipertosse acellulari: 1 caso ogni 10.000 dosi (18).

Ciò potrebbe indicare un calo dovuto semplicemente alla variabilità casuale degli eventi (le frequenze sono basse) oppure alla diminuita attenzione degli operatori nei confronti di questi sintomi o della loro segnalazione. Inoltre l'applicazione rigorosa dei criteri indicati nella definizione di caso (vedi Tab. 3), ha comportato una diversa classificazione delle segnalazioni che contenevano sintomi considerati motivo di esclusione dagli HHE (ad es. il sonno). Si può anche ipotizzare che il calo di questi eventi sia dovuto alla minore reattogenicità dei vaccini utilizzati negli ultimi anni rispetto a quelli del passato.

La scheda tecnica di Hexavac riporta la segnalazione un unico caso HHE durante gli studi clinici per la registrazione, che hanno coinvolto circa 8.000 bambini da 12 a 20 mesi di età. Mentre la scheda tecnica di Infanrix-Hexa riporta gli HHE tra i sintomi osservati nella sorveglianza post-marketing, ma non ne indica la frequenza. Diventa quindi difficile esprimere una valutazione in proposito.

I quattro casi segnalati in regione nel 2006, sono tutti riferiti a femmine. Ma vista l'esiguità numerica non si può trarre alcuna conclusione su una diversa frequenza nel genere femminile. Anzi, dal sistema di sorveglianza olandese (dal 1994 al 2003), risulta una frequenza di HHE leggermente superiore nei maschi (54%) (7).

Le 4 segnalazioni riguardano bambine di età compresa tra 2 e 18 mesi. In 3 casi dopo la 1 dose e un caso dopo la 3°. I sintomi si sono presentati tutti entro la giornata in cui è stato somministrato il vaccino. Nei 2 casi in cui la distanza dalla vaccinazione è indicata con precisione, i tempi di latenza risultano di 2 ore e 10' e di 6 ore e 15'.

Manifestazioni cutanee di non chiara natura

Sono state segnalate 4 manifestazioni cutanee di rilievo di non chiara natura.

In un bambino di 3 mesi vengono riportate manifestazioni di colore violaceo a cute integra, lieve rialzo termico (37,2°C), pallore e brevi crisi di pianto, entro 24 ore dalla somministrazione di Prevenar e Infanrix-Hexa. I sintomi si sono risolti completamente nel giro di 4 giorni.

Un bambino di 4 mesi ha presentato intenso rossore e calore alla testa e al volto, dopo 2 giorni di febbre (di grado non specificato) insorta entro 24 ore dalla somministrazione contemporanea della seconda dose di esavalente (Infanrix-Hexa) e della prima dose di PCV7 (Prevenar). La sintomatologia cutanea si è risolta completamente dopo 2 giorni.

In un bambino 5 anni, viene descritta l'insorgenza di esantema generalizzato al tronco e agli arti, il giorno successivo alla co-somministrazione della seconda dose di MPR (MMRII) e della quarta di DTPa (Infanrix DTPa). L'esantema è durato 24 giorni.

Infine un bambino di 19 mesi ha presentato un esantema non meglio definito dopo 10 giorni dalla somministrazione di MPR (MMRII) che è durato 20 giorni ed ha determinato il ricovero con diagnosi di esantema aspecifico. I tempi di insorgenza dei sintomi sono suggestivi per un esantema morbillosa post-vaccinale, ma la durata particolarmente lunga, fa sospettare altre possibili cause.

Artriti

I casi di artrite segnalati riguardano 2 bambine entrambe di 5 anni, vaccinate con MPR. Esistono evidenze di correlazione tra vaccinazione con MPR e artrite acuta, attribuita alla componente rubeolica, descritta in letteratura nella popolazione femminile, più facilmente in età adolescenziale e adulta (19).

Nel primo caso si trattava della 2° dose di MPR (MMRII) somministrata insieme a DTPa (Infanrix -Hexa); l'artrite (all'anca) è comparsa a distanza di 45 giorni dalla vaccinazione e si è risolta completamente nel giro di una settimana. I tempi indicati dal VAERS (5) e dalla legge statunitense per la compensazione in caso di danno da vaccino (National Childhood Vaccine Injury Act, NCVA) (8), prevedono una latenza massima di 42 giorni, per la comparsa di artrite dopo MPR. La segnalazione cade quindi un poco oltre i tempi ritenuti plausibili dal NCVA, ma i sintomi restano suggestivi.

L'altra bambina ha presentato artralgia, tumefazione ed ecchimosi alla caviglia destra, associati ad una reazione cutanea definita di tipo orticarioide, a distanza di 9 giorni dalla somministrazione di Priorix. I sintomi si sono risolti completamente nel giro di 3 giorni. In questo caso il criterio temporale di insorgenza di artropatia entro i 42 giorni (19) è rispettato, ma la presenza di ecchimosi insinua il dubbio di un trauma mentre l'associazione con una sintomatologia di tipo orticarioide può fare pensare ad una reazione di tipo immunologico.

Vasculite

È stata descritta una vasculite con edema articolare alle caviglie e ai piedi con impotenza funzionale in una bambina di 5 anni, a distanza di 2 giorni dalla somministrazione di MPR (MMRII) insieme a DTPa (Infanrix DTPa). Viene riferito ricovero ospedaliero e dalla cartella clinica si evince che la bimba, oltre ai segni precedentemente descritti, ha presentato adenopatia inguinale e faringe iperemico all'ingresso; successivamente sono comparse lesioni puntiformi agli arti inferiori e ai glutei. Tutte le indagini di laboratorio (comprese IgE totali e specifiche, ana test, coprocultura, sierologia per CMV) sono risultate negative ad eccezione di un Monotest dubbio, non accompagnato da altri test specifici per EBV. La diagnosi di dimissione è stata di Porpora Anafilattoide (o Porpora di Schonlein Henoch). La patogenesi della malattia, attualmente attribuita alla formazione di immuno-complessi circolanti (16) fa propendere per cause estranee al vaccino visto anche il breve periodo di latenza dalla somministrazione, anche se recenti studi ipotizzano che gli immuno-complessi possano scatenare reazioni sistemiche anche in breve tempo. (9)

Alterazione transitoria degli indici di funzionalità epatica

Dopo la somministrazione della prima dose di esavalente (Hexavac), è stata segnalata in una bambina di 2 mesi, l'alterazione transitoria degli indici di funzionalità epatica. La sintomatologia, esordita con sonnolenza a poche ore di distanza dalla vaccinazione, ha portato al ricovero della bambina durante la notte per vomito ripetuto senza febbre. Dagli accertamenti eseguiti in ospedale, è risultata iper-transaminasemia e aumento dell'alfafetoproteina. Viene riferita la guarigione ma non la durata dell'alterazione di suddetti parametri. La scheda tecnica del vaccino anti-epatite B (HBVaxPro) prodotto dalla stessa Ditta che produce Hexavac (Sanofi-Aventis) - che contiene la componente dell'epatite B - riporta tra gli effetti collaterali osservati in fase post-marketing, l'aumento degli enzimi epatici con una frequenza inferiore a 1 ogni 10.000 (molto rare)

Non si può quindi escludere, sebbene manchino prove, che l'alterazione transitoria sia collegata al vaccino.

Petecchie

Sono state segnalate inoltre petecchie agli arti inferiori a poussé per una settimana, in un bambino di 4 mesi, comparse 2 giorni dopo la seconda somministrazione di esavalente (Infanrix–Hexa), con esami ematochimici nella norma, regredite senza terapia e senza esiti.

Sintomi gastro-enterici

I casi successivi sono stati segnalati uno a Modena e l'altro a Cesena. L'eziologia è incerta, l'eziopatogenesi potrebbe essere virale o batterica, ma è apparsa suggestiva l'insorgenza, in entrambi i casi, dello stesso sintomo con la medesima durata, anche se il tempo di latenza dalla somministrazione del vaccino (esavalente) e il prodotto commerciale utilizzato sono diversi.

Una bambina di 11 mesi, 24 ore dopo la somministrazione di esavalente (Hexavac), ha presentato diarrea durata 20 giorni, accompagnata nei primi 2 giorni da dolori addominali, pallore, astenia, disidratazione e febbre. La coprocultura, eseguita al termine dei sintomi, è risultata negativa.

Una piccola di 3 mesi dopo 7 ore dalla somministrazione della prima dose di Infanrix-Hexa ha presentato diarrea persistente per 20 gg.

L'ipotesi di una correlazione casuale è la più verosimile, ma la durata del sintomo appare rilevante. Si fa notare che nella scheda tecnica di Infanrix Hexa vengono riportati – tra gli effetti indesiderati osservati durante gli studi registrativi - anche disturbi gastroenterici, compresa la diarrea, con una frequenza che li fa classificare come “comuni” ($\geq 1/100$ - $<1/10$). Nella scheda tecnica di Hexavac, viene menzionata la diarrea come sintomo osservato durante gli studi per la registrazione del vaccino, senza quantificarne la frequenza.

Reazioni vagali

Le reazioni segnalate come vagali sono state 4 e riguardavano tutte bimbi al di sotto dei 6 anni di età (uno di 5 anni e mezzo, uno di 2 anni e due di 3 mesi), epoca nella quale questo evento è raro. Simili reazioni sono infatti molto più frequenti – e addirittura “attese” – nelle età successive, specie negli adolescenti.

E' verosimile perciò che siano state segnalate solo nei bambini più piccoli, poiché inusuali, e non nei più grandi dove sono considerate di scarsa rilevanza.

Inoltre è da sottolineare che la definizione di “reazione vagale” non è ben definita e al suo interno possono essere inclusi molteplici sintomi come ipotensione, bradicardia, nausea, pallore sudorazione, usualmente occorsi immediatamente dopo la vaccinazione.

I casi sono i seguenti.

Il primo caso si è verificato in un bimbo di 5 anni e mezzo pochi minuti dopo la somministrazione di DTPa e MPR (Infanrix DTPa e MMRII) con cefalea, vomito, ipotono, pallore, polso filiforme tendenzialmente bradicardico a cui è rapidamente seguita la ripresa del tono e la normalizzazione del colore della cute e della frequenza cardiaca.

Un secondo caso è occorso in una bimba di 2 anni di età dopo la somministrazione della 2° dose di PCV7 (Prevenar). Il bimbo è stato ricoverato in ospedale per crisi convulsiva caratterizzata da rigidità diffusa e “scosse” insorta dopo pochi secondi dalla vaccinazione e risoltasi spontaneamente. La diagnosi ospedaliera è stata di reazione vagale causata dal dolore improvviso dell'iniezione.

Un terzo caso si è verificato in un bimbo di 3 mesi subito dopo la somministrazione di PCV7 (Prevenar), con pallore intenso prolungato senza bradicardia, né sudorazione o ipotonia (per cui si è escluso un HHE)

Un ultimo caso ha interessato un altro bambino di 3 mesi, immediatamente dopo la somministrazione di esavalente (Infanrix-Hexa) e PCV7 (Prevenar), ed era caratterizzato da pianto continuo inconsolabile per circa 5 minuti, seguito da pallore, torpore, sudorazione e ipersalivazione della durata di 2-3 minuti, che si sono risolti spontaneamente. E' stato tenuto in osservazione per oltre 2 ore presso il centro vaccinale, con monitoraggio delle funzioni cardio-respiratorie, senza effettuare alcuna terapia.

Altro rilevanti

Alla voce "Altro, rilevanti" della Tab. 4 corrispondono 5 segnalazioni che riguardano sintomi mal definibili ma di un certo rilievo.

In una bambina di 15 mesi sono stati descritti disturbi dell'equilibrio insorti a distanza di 3 giorni dalla vaccinazione con MPR (Priorix). In letteratura sono riportati casi aneddotici di disturbi della deambulazione, attribuiti a cerebelliti, osservati dopo MPR. (20).

Un bambino di 5 anni, dopo 15 minuti dalla 4° dose di DTPa (Infanrix DTPa), ha presentato sonnolenza, ipotonia, fissità dello sguardo e rallentamento della parola. I parametri cardio-respiratori segnalavano un frequenza cardiaca nella norma con lieve ipotensione. E' stato chiamato il 118 mentre si è proceduto con infusione e.v. di fisiologica. Non viene riferita l'evoluzione nè l'esito.

Una ragazzina di 15 anni ha presentato il giorno stesso della vaccinazione Men C e dT (Meningitec e Anatoxal Di-Te) nausea, svenimento, artralgie diffuse e mialgia accompagnate da cefalea dolore alla mobilizzazione del collo. La sintomatologia è regredita dopo 3-4 gg per ripresentarsi circa 24 ore dopo senza febbre.

Un bimbo di 14 mesi dopo 2 giorni dalla 3° dose di esavalente (Infanrix-Hexa), ha manifestato rifiuto ad appoggiare i piedi in terra e deambulazione sulle punte. La sintomatologia è regredita in 2 giorni. Al PS è stata emessa la diagnosi di coxalgia funzionale.

Un bimbo di 2 anni ha presentato dopo 2 giorni dalla somministrazione di Prevenar e Priorix (entrambi come 1° dose) esantema al tronco e al volto associato a petecchie e il giorno successivo febbre e iperemia faringo-tonsillare. Gli esami in Day Hospital non hanno evidenziato piastrino-penia e gli altri accertamenti sierologici effettuati sono risultati negativi. Solo le transaminasi erano leggermente mosse (GOT 80U/l e GPT 90U/l). La diagnosi è stata di esantema in corso di virosi. Il medico vaccinatore, contattato telefonicamente, riferisce che dopo la somministrazione di ulteriori dosi di vaccino non si sono manifestate reazioni.

Pianto-Persistente

Le reazioni definite Pianto-Persistente sono state in tutto 4 e riguardavano 3 maschi e 1 femmina, 3 dopo la prima e una dopo la seconda dose del ciclo di base. Anche per questo tipo di reazione ci si è attenuti rigorosamente alla definizione di caso (Tab. 3) e le segnalazioni sono state selezionate in base ai criteri stabiliti. In 3 casi erano stati somministrati contemporaneamente Infanrix-Hexa e Prevenar e in un caso Infanrix Penta e Hiberix.

Non si hanno informazioni sulle eventuali reazioni a dosi successive, ma sappiamo dalla letteratura che la frequenza di questo sintomo sembra diminuire con il progredire del numero di dosi (21).

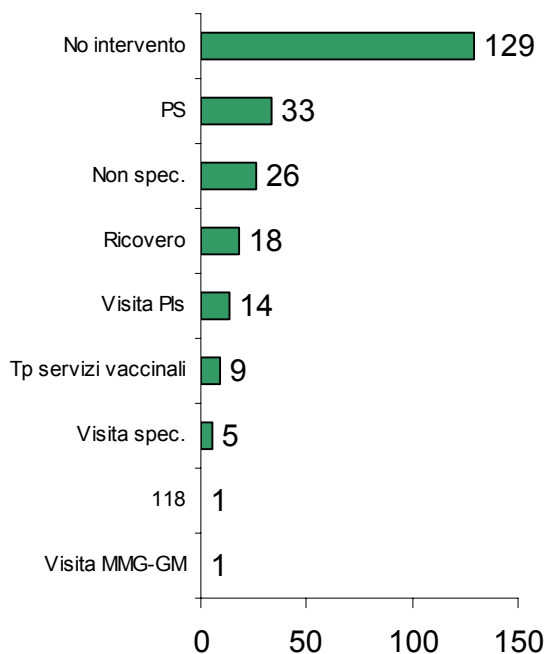
6. Ricoveri e ricorso al Pronto Soccorso (PS)

I bambini per i quali è stato segnalato il ricovero sono stati in tutto 18, pari al 7,6% del totale dei casi segnalati.

Si riporta di seguito la distribuzione dei casi per tipologia di intervento sanitario (fig.6) e per sintomatologia (tab.12). Le frequenze descritte in tabella, si riferiscono ai sintomi che hanno determinato il ricorso alla struttura ospedaliera, e non vengono invece menzionati quelli comparsi in tempi successivi o durante il ricovero.

Nella sorveglianza delle reazioni avverse ai farmaci, il ricovero o il ricorso al P.S. sono considerati indicatori di gravità. Questo criterio non sembra del tutto applicabile agli eventi avversi ai vaccini nell'infanzia, per l'attitudine dei genitori a ricorrere alla struttura ospedaliera anche quando i sintomi non sono gravi o, viceversa, per la comparsa di sintomi importanti che non sempre richiedono ricovero. Ciò risulta evidente confrontando le tabelle 4 e 13.

**Fig.6 – Tipologia intervento sanitario segnalato dopo vaccinazioni (0-17 anni)
 Reazioni Avverse (0-17 anni)
 Regione Emilia-Romagna anno 2006**



**Tab 13 - Eventi avversi segnalati dopo vaccinazioni (0-17 anni) che hanno determinato ricovero o accesso al P.S.
 Reazioni Avverse (0-17 anni)
 Regione Emilia-Romagna Anno 2006**

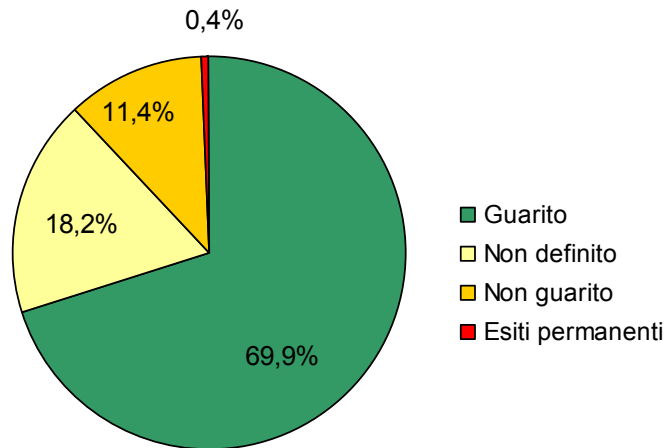
Sintomi	N
Attesi	16
Neurologici	9
Altro rilevanti	6
Ipersensibilità sintomi cutanei	5
Febbre $\geq 39,5^\circ$	4
Altro-ASPEC	3
HHE	2
Locali gravi	2
Episodi vaso-vagali	1
Ipersensibilità sintomi respiratori	1
Ipersensibilità cutanea e resp.	1
Angioedema	1
Totale	51

7. Esiti

L'analisi degli esiti fa riferimento alla guarigione o meno al momento della segnalazione ed è purtroppo falsata da missing. L'approfondimento costante degli esiti a distanza dei sintomi rilevanti costituirebbe un ulteriore passo avanti nell'analisi degli eventi avversi.

La figura seguente evidenzia la frequenza in base all'esito.

**Fig. 7- Esiti dei sintomi registrati, al momento della segnalazione.
Reazioni Avverse (0-17 anni) Regione Emilia-Romagna Ann0 2006**



La definizione di non guarito, sottintende non guarito "al momento della segnalazione".

L'unico esito permanente riportato, si riferisce ad una lesione cicatriziale conseguente ad una vescicola con ematoma sottostante insorta nel punto di inoculo dopo la prima dose di Havrix pediatrico (Ep A) in una ragazza di 15 anni.

8. Appendice

Legenda vaccini

Per venire in aiuto a coloro che non hanno familiarità con la terminologia usata, si riporta qui di seguito una legenda relativa alle sigle utilizzate nel testo.

Si ricorda che i vaccini possono essere presenti in commercio come prodotti contenenti anche molti antigeni come ad esempio:

- Gli esavalenti (Infarix exa, Hexavac) che contengono DTPa, Hib, IPV, Ep B
- I pentavalenti: Pentavac che contiene DTPa, IPV, Hib e Infanrix Penta che contiene DTPa, IPV, EpB
- Il tetravalente Infarix HepB che contiene DTPa, EpB

Legenda

Vaccini: sigle	Vaccini: termine esteso
DTPa	Difterite,tetano,pertosse acellulare
Hib	Haemophilus Influenzae
IPV	Polio Salk
EpB	Epatite B
MPR	Morbillo Parotite Rosolia
PCV7	Pneumococco coniugato
Influ	Influenza
EpA	Epatite A
OPV	Polio Sabin
DT	Difterite Tetano pediatrico
dT	Difterite Tetano adulti
Var	Varicella
MR	Morbillo Rosolia

9. Bibliografia

- 1) Ministero della Salute: "Nuovo modello di segnalazione avversa a farmaci e vaccini". Circolare ministeriale del 12 dicembre 2003.
- 2) Begier EM, Langford CA, Sneller MC, Wise RP, Ball R; VAERS Working Group. Polyarteritis nodosa reports to the vaccine adverse event reporting system (VAERS): implications for assessment of suspected vaccine-provoked vasculitis. *J Rheumatol*. 2004 Nov;31(11):2181-8.
- 3) Institute of Medicine (USA). Adverse events associated with childhood vaccines, evidence bearing on causality". National Academy Press, Washington, D.C., 1994.
- 4) OMS. Immunization safety surveillance: guidelines for managers of immunization programmes on reporting and investigating adverse events following immunization. Manila, 1999.
- 5) VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) degli USA. Table of reportable events following vaccination, July 01, 2005.
- 6) Braun M. M. , Terraciano G. et al. Report of a U.S. Public Health Service workshop on Hypotonic-Hyporesponsive Episode (HHE) after pertussis immunization. *Pediatrics* 1998, 102; 5, e52
- 7) Vermeer-de Bondt PE, Dzaferagic A, David S et al. Performance of the Brighton collaboration case definition for hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) on reported collapse reactions following infant vaccinations in the Netherlands. *Vaccine* 2006; 24:7066-7070.
- 8) US Department of Health and Human Service. Vaccine injury table. National Childhood Vaccine Injury Act, February 2007.
- 9) Johansson SGO, Bieber T, Dahl R et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature review committee of the world allergy organization, october 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:832-836.
- 10) Buettcher M, Heininger U, Braun M et al. Hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) as an adverse event following immunization in early childhood: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine* 2007; 25: 5875-5881. Brighton
- 11) Rennels MB, Deloria MA, Pichichero ME et al. Extensive swelling after booster doses of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines. *Pediatrics* 2000; 105(1): e12
- 12) Rennels MB. Extensive swelling reactions occurring after booster doses of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003; 14(3):196-198.
- 13) Sejvar JJ, Khol KS, Bilynsky R. et al. Encephalitis, myelitis, and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM): case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007; 25:5771-5792.
- 14) CDC di Atlanta. Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions. *MMWR* 1996; 45: RR-12
- 15) MHRA (Medicines and health care products regulatory agency) UK. Report of the Committee on safety of medicine expert working group on meningococcal group C conjugate vaccines. May 2002.
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?ldcService=GET_FILE&dID=17456&noSaveAs=0&Rendition=WEB
- 16) Harrison - Principi di Medicina Interna - Edizione Paperback - 15/ed
di: E. Braunwald, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo, J.L. Jameson
Mc Graw-Hill 2004
- 17) Public Health Agency of Canada. Canadian immunization guide. Seventh edition – 2006.
- 18) Salmaso S., Mastrantonio P, Ciofi Degli Atti M.L.: "Progetto Pertosse. Studio clinico
- 19) A. Schattner, Department of Medicine, University of Cambridge, School of Clinical Medicine, Analytical-Review "Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines" *Vaccine* 23 (2005) 3876–3886
- 20) 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
- 21) Bonhoeffer J, Vermeer P, Halperin S et al. Persistent crying in infant and children as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine* 2004 (22): 586-591.