

Informazioni sui vaccini:

quel che l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) dice ...

e quello che non dice!

di Fabio Franchi 4 settembre 2016

Sommario

La sorveglianza post-marketing raccoglie le segnalazioni delle reazioni avverse alla somministrazione di farmaci e vaccini. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha il compito di raccogliere e comunicare questi dati. L'ultimo Rapporto di sorveglianza pubblicato riguarda il 2013, da allora non sono stati forniti i dati raccolti. Annualmente è pubblicato, sempre a cura dell'AIFA, il Rapporto OSMED, che illustra il consumo dei farmaci in Italia e che dedica una piccola parte anche alle reazioni avverse a farmaci e vaccini. Dobbiamo rifarci quindi a questi documenti per cercare di sapere cosa è avvenuto dopo la somministrazione delle vaccinazioni, in assenza dei Rapporti di sorveglianza specifici che in genere sono più approfonditi e più ricchi di informazioni. Nel rapporto Osmmed 2014 e 2015 le reazioni avverse gravi causate da vaccinazione sono state accorpate a quelli dei farmaci; riguardo l'anno 2014 mancano i dati relativi alla distribuzione delle segnalazioni per fasce d'età. La sottonotifica è cospicua ed è indirettamente quantificata: oltre 10 volte il numero dei casi segnalati.

Descrizione delle informazioni disponibili

Le discussioni sulla necessità e sicurezza dei vaccini si son fatte via via più vivaci nella nostra società, tanto da indurre la FNOMCeO a redarre un documento severo nei confronti dei medici "non allineati" alle direttive superiori in questo campo (¹).

È inevitabile che si manifestino resistenze da parte di operatori sanitari e genitori, poiché il numero delle vaccinazioni è aumentato molto negli ultimi anni, con incremento della spesa, da 300 a 620 milioni di euro all'anno con il nuovo Piano Nazionale di vaccinazioni (²). Più sono le vaccinazioni, più è probabile che aumenti il numero delle reazioni avverse. Così infatti è accaduto. È da sottolineare che gli effetti avversi dei vaccini hanno una diversa valenza rispetto a quelli dei medicinali. Infatti i medicinali, almeno teoricamente, dovrebbero essere assunti solo in caso di necessità, in caso non se ne possa proprio fare a meno, spesso per motivi gravi. Viceversa i vaccini sono somministrati in gran parte a persone sane, perlopiù bambini, e la loro effettiva necessità varia secondo il contesto epidemiologico, ben diverso qui e, per esempio, in Guinea-Bissau.

Il rapporto rischio-beneficio deve quindi essere continuamente rivalutato e per far questo sono necessarie informazioni più dettagliate possibile. Tuttavia, proprio negli ultimi due anni, le informazioni riguardanti i vaccini (somministrati in Italia) sono sensibilmente diminuite. Le fonti più importanti a disposizione sono i documenti dell'AIFA: "Rapporto post marketing dei vaccini in Italia" e "L'uso dei Farmaci in Italia Rapporto Nazionale OSMED (Osservatorio Nazionale sull'uso dei medicinali)". A questi faremo riferimento.

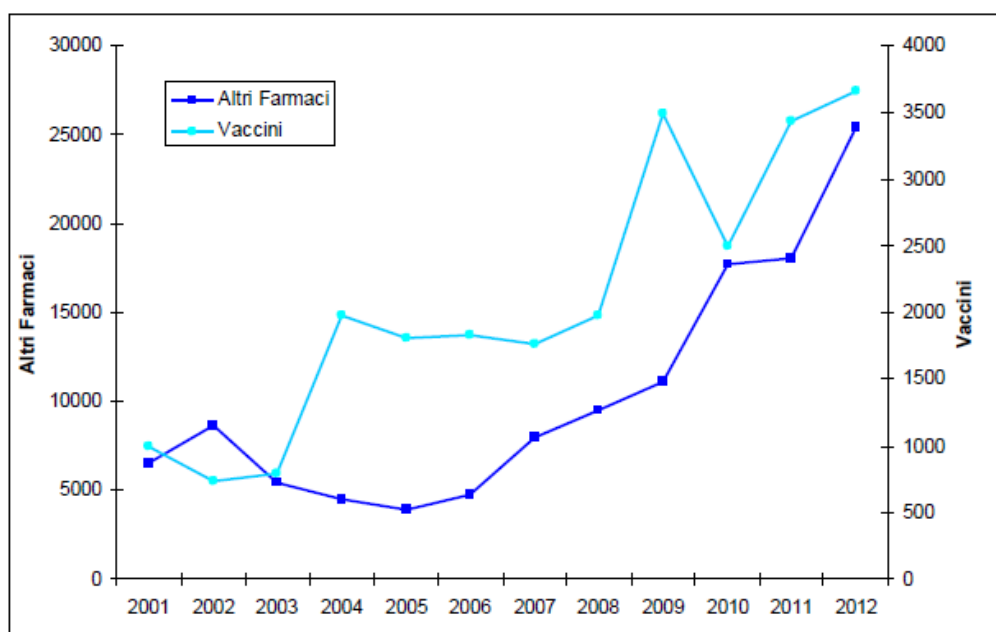
L'ultimo Rapporto sui vaccini riguarda l'anno 2013 ⁽³⁾, mentre mancano quelli relativi agli anni 2014 e 2015, proprio in concomitanza con un'impennata delle reazioni avverse segnalate. I Rapporti nazionali OSMED escono invece regolarmente ogni anno per l'anno precedente (l'ultimo si riferisce appunto al 2015)⁽⁴⁾. I corposi rapporti OSMED dedicano però una parte ridotta ai vaccini e perciò molte informazioni cruciali mancano. I rapporti OSMED riportano una sezione sulle reazioni avverse solo a partire dall'edizione riferita all'anno 2012, non nelle precedenti.

Alcuni esempi potranno chiarire quali sono le informazioni che vi si ritrovano e quelle che mancano.

1) Grafici sugli effetti avversi di farmaci e vaccini

È interessante notare come nell'edizione OSMED per l'anno 2012 il grafico presentato sia il seguente:

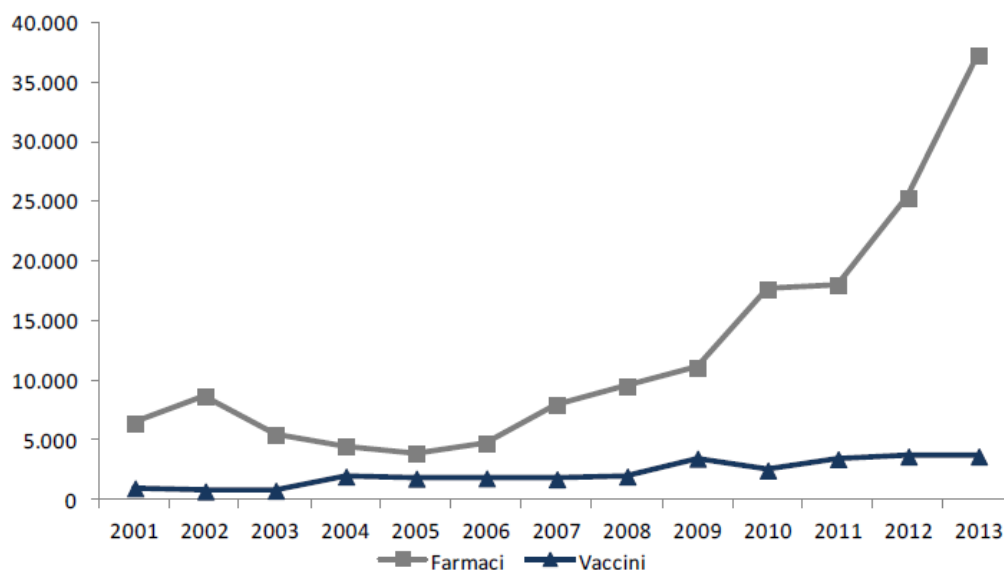
Figura 8.2.2. Andamento segnalazioni vaccini vs altri farmaci (Periodo 2001-2012)



Vi si nota una scala diversa per (le segnalazioni di) reazioni avverse da farmaci e vaccini, come è giusto che sia, visto il diverso volume delle dosi somministrate (DDD, dose giornaliera definita) che è di diversi ordini di grandezza maggiore per i farmaci. In entrambe le curve si nota una tendenza al notevole aumento.

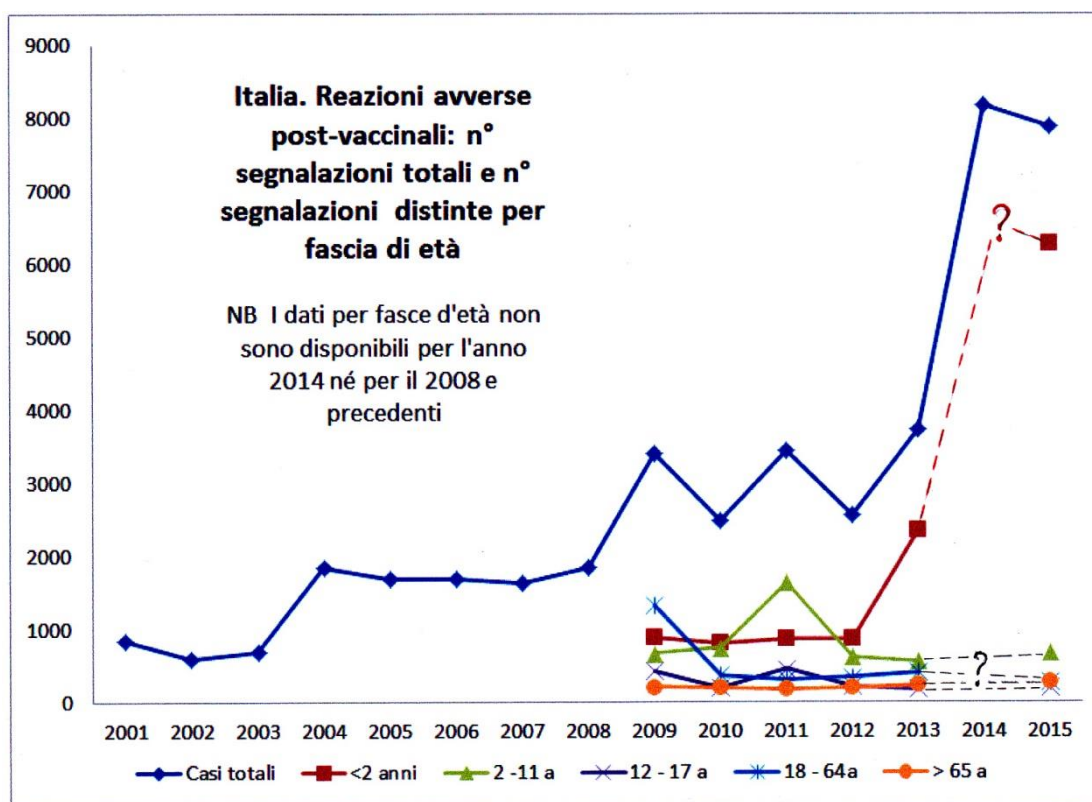
Nel Rapporto OSMED 2013, invece il grafico presentato è il seguente, dove la curva relativa ai vaccini risulta molto "schiacciata" sull'ascissa, e la scala è unica:

Figura 8.2.2. Andamento delle segnalazioni (numero assoluto) da vaccini vs altri farmaci
(Periodo 2001-2013)



L'impressione visiva è di una modestia del fenomeno riferito ai vaccini e di un suo lievissimo incremento, dal 2004 al 2013.

Nei rapporti OSMED 2014 e 2015, tali grafici non sono stati aggiornati. Un loro aggiornamento secondo i dati reperibili sugli stessi documenti dà luogo al grafico seguente (arricchito della distribuzione per fasce d'età):



Come si può osservare, nel 2014 ci sono i totali, ma mancano i dati relativi alla suddivisione per fasce di età.

Balza all'occhio *l'incremento per la fascia d'età sotto i due anni a partire dal 2013.*

Dal documento OSMED 2015:

Tabella 8.1.2. Distribuzione delle segnalazioni per fascia di età per farmaci e vaccini

Fascia età	Segnalazioni da Farmaci (N)	%	Segnalazioni da Vaccini (N)	%
non disponibile	1.584	3,8%	24	0,3%
neonato (<1 mese)	40	0,1%	4	0,1%
infante (1-23 mesi)	384	0,9%	6.273	79,5%
bambino (2-11 anni)	1.021	2,4%	681	8,6%
adolescente (12-17 anni)	618	1,5%	192	2,4%
adulto (18-65 anni)	19.418	46,5%	448	5,7%
anziano (>65 anni)	18.698	44,8%	270	3,4%
Totale	41.763	100,0%	7.892	100,0%

2) Casi gravi

Nel documento OSMED 2014 si asserisce: “Analogamente al 2013, il 32% delle segnalazioni del 2014 è stato definito grave.”

Non viene specificata quale sia la percentuale di gravità riferita ai vaccini, inclusi nella seguente tabella ed accorpati ai farmaci:

Tabella 8.1.1. Distribuzione delle segnalazioni (numero assoluto) per gravità negli anni 2013-2014

Criterio gravità	2013		2014	
	N.	%	N.	%
Non Gravi	27.726	68%	33.283	65%
Gravità non definita	472	1%	1.555	3%
Gravi	12.748	31%	16.366	32%
Ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione	8.286	20,2%	9.534	18,6%
Altra condizione clinicamente rilevante	3.266	8,0%	5.552	10,8%
Pericolo di vita	786	1,9%	804	1,6%
Decesso	251	0,6%	276	0,5%
Invalidità grave o permanente	152	0,4%	194	0,4%
Anomalie congenite/deficit del neonato	7	0,0%	6	0,0%
Totale	40.946	100%	51.204	100%

Non è specificato neanche nella tabella riportata nel documento OSMED 2015:

Tabella 8.1.3. Distribuzione delle segnalazioni per gravità nel 2015

Gravità	Criterio di gravità	Numero Segnalazioni	%*
Non Grave		31.566	64%
Non definita		1.990	4%
Grave		16.099	32%
	<i>altra condizione clinicamente rilevante</i>	6.190	38%
	<i>anomalie congenite/deficit del neonato</i>	16	0%
	<i>decesso</i>	344	2%
	<i>invalidità grave o permanente</i>	219	1%
	<i>ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione</i>	8.571	53%
	<i>pericolo di vita</i>	759	5%
Totale		49.655	100%

*calcolato sul totale delle segnalazioni

Nel 2015, il 32% delle segnalazioni sono state definite gravi. Poiché non è specificato che vi siano differenze tra le due classi, farmaci e vaccini, e poiché entrambi sono inclusi nella stessa statistica, si deve desumere che la stessa percentuale di casi gravi riguardi anche i vaccini. L'80% delle segnalazioni riguarda bimbi di età inferiore ai due anni, perciò è legittimo pensare che i casi gravi nei bimbi ammontino ad oltre 2000 nel solo 2015. Quale tipo di gravità? Non viene specificato. Non è stato specificato neanche nel Rapporto OSMED 2014 se si esclude un piccolo sottogruppo: in quello la percentuale di casi gravi era del 25% (ma detto in modo da richiamare l'attenzione sulla non gravità):

“L'elevato numero di segnalazioni con fonte non specificata proviene principalmente dalla Provincia Autonoma di Bolzano (83%) e queste ultime sono tutte correlate alla somministrazione di vaccini, le cui reazioni sono state non gravi nel 75% dei casi.”

L'ultimo documento dell'AIFA in cui veniva specificata la percentuale di casi gravi da vaccino rispetto al totale segnalazioni è il “Rapporto post marketing dei vaccini in Italia” riferito all'anno 2013: l'11,6%. In quell'anno le segnalazioni furono meno della metà rispetto al 2014 e 2015. Nel rapporto OSMED 2014, viene anche segnalato un aumento dei casi psichiatrici. Poiché i casi nelle fasce d'età da 2 anni in poi sono rimasti stazionari se ne deduce che l'aumento dei casi psichiatrici e delle patologie sistemiche è avvenuto nella fascia da 0 a <2 anni d'età:

“L'incremento delle reazioni avverse appartenenti alla SOC (System Organ Class) delle patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (+64% rispetto all'anno precedente) e così anche per quello dei disturbi psichiatrici (+66% rispetto all'anno precedente) è da attribuire in particolar modo all'aumento delle segnalazioni da vaccino.”

Cosa si intende per “casi psichiatrici” in bimbetti di età inferiore ai 2 anni? Quanti esattamente? Ci sono anche disturbi dello spettro autistico? Non sono state trovate risposte a queste domande.

Nel Rapporto OSMED 2014 i vaccini compaiono in questa “classifica”, con performance di tutto rispetto:

Tabella 8.1.6. Principi attivi con notevole incremento di segnalazioni rispetto all'anno precedente

Principi attivi	N. segnalazioni 2013	N. segnalazioni 2014	Δ % 2014 -2013
Apixaban	1	95	9400%
Delta-9-Tetraidrocannabinolo/Cannabidiolo	2	73	3550%
Rivaroxaban	7	241	3343%
Pirfenidone	16	123	669%
Vaccino Varicella Vivo	237	1.585	569%
Teriparatide	30	181	503%
Glatiramer	25	129	416%
Denosumab	21	85	305%
Vaccino Morbillo/Parotite/Rosolia	548	2.184	299%
Vaccino Morbillo/Parotite/Rosolia/Varicella	309	1.214	293%
Dabigatran	206	723	251%

Se quei tre vaccini fossero stati inseriti anche nella seguente tabella (OSMED 2014), si sarebbero piazzati ad un buon 3°, 4° e 6° posto:

Tabella 8.1.5. Primi trenta principi attivi per numero di segnalazioni nel 2014 (numero assoluto di segnalazioni)

Rank	Principio Attivo	Numero segnalazioni	Inc. %	Cum. %
1	Warfarin	2.397	4,6%	4,6%
2	Amoxicillina/Acido Clavulanico	2.283	4,4%	9,0%
3	Acido Acetilsalicilico	1.379	2,6%	11,6%
4	Ketoprofene	879	1,7%	13,3%
5	Amoxicillina	794	1,5%	14,8%
6	Clopidogrel	758	1,4%	16,3%
7	Dabigatran	723	1,4%	17,6%

Nel rapporto OSMED 2015 invece, sono espressamente “escluse le segnalazioni da vaccino” da analoghe classifiche riportate in 4 consecutive tabelle: se inclusi, i vaccini si ritroverebbero nella lista dei primi:

Tabella 8.1.5. Distribuzione delle segnalazioni (numero assoluto di segnalazione e incidenza percentuale) per categoria ATC dei farmaci riportati come sospetti nel 2015. Sono escluse le segnalazioni da vaccino

Tabella 8.1.6. Distribuzione delle ADR per System Organ Classes (SOCs) nel 2015 (numero assoluto di segnalazioni e incidenza percentuale). Sono escluse le segnalazioni da vaccino

Tabella 8.1.7. Primi trenta principi attivi per numero di segnalazioni nel 2015 (numero assoluto di segnalazioni). Sono escluse le segnalazioni da vaccino.

Tabella 8.1.8. Farmaci con il maggior incremento di segnalazioni nel 2015 rispetto al 2014. Sono escluse le segnalazioni da vaccino

3) Sottonotifica

Questo problema è riconosciuto dagli esperti dell'AIFA e pure deplorato. Nel Rapporto OSMED 2014 si legge:

“In linea di massima è stato registrato un aumento delle segnalazioni provenienti da quasi tutte le fonti ad esclusione dei pediatri (-16%), dei pazienti (-84%) e dei dentisti (-31%).

La riduzione delle segnalazioni provenienti dai pazienti è da ricollegare alla conclusione del progetto di Farmacovigilanza a livello multi regionale, finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco e rivolto ai pazienti con lo scopo di facilitare e aumentare la consapevolezza della segnalazione spontanea. Questo risultato evidenzia come l'attività di farmacovigilanza necessiti di continua stimolazione e come, purtroppo, si perdano facilmente i risultati raggiunti nel momento in cui viene meno l'incentivo.”

“Complessivamente la metà delle Regioni/Province Autonome (11/21) ha presentato un andamento decrescente delle segnalazioni, ciò in gran parte può essere ascritto al termine di alcuni studi di farmacovigilanza attiva.”

Dunque, la sottonotifica è correttamente segnalata e approssimativamente quantificata dall'AIFA:

“Per quanto riguarda i vaccini la riduzione è più estesa (14 regioni su 21 Regioni/Province Autonome hanno una diminuzione del numero di segnalazioni da vaccini), situazione compensata dall'incremento in Veneto, legata ad un progetto di sorveglianza attiva sul vaccino MPRV (morbillo, parotite, rosolia e varicella). Nel 2015 il 70% delle segnalazioni relative ai vaccini proviene dalla Regione Veneto (OSMED 2015).”

Se, per ragionevole ipotesi, noi assumessimo che si fossero presentate nella stessa percentuale del Veneto anche nelle altre regioni, avremmo il seguente risultato (relativo al 2015): 69.050 reazioni avverse da vaccini, di cui 60.902 in bambini sotto i dodici anni. Anche se solo il 10% di queste fossero gravi, si arriverebbe ad oltre 6.090 casi gravi all'anno negli infanti (Calcoli effettuati: segnalazioni provenienti dal Veneto (70% di 7.892 segnalazioni totali) = 5.524. Popolazione del Veneto rispetto a quella italiana: 8% circa, ovvero 12,5 volte minore. $5.524 \times 12,5 = 69.050$; $88,2\%$ di $69.050 = 60.902$).

NB Il calcolo è ovviamente approssimativo: dovrebbe essere fatto non sulla popolazione intera, ma sul numero di dosi di vaccino. Mancando questo dato, dobbiamo accontentarci ed assumere che ci sia una certa omogeneità del numero di bimbi e vaccinazioni in tutta Italia. Questi numeri sono comunque più vicini alla realtà dei 7.892 casi ufficiali riconosciuti.

Discussione:

Il recente aumento delle segnalazioni di effetti collaterali, per la maggior parte a carico della fascia d'età sotto i due anni può avere più spiegazioni:

- A) Può essere dovuto al maggior numero di vaccini somministrati in questi ultimi 3 anni rispetto al 2012 e precedenti (mancano tuttavia informazioni sulle dosi somministrate di quali prodotti, per età e per anno solare): a fronte di 4 vaccini obbligatori (D, T, P, HB) corrispondenti a 12 dosi, i vaccini raccomandati sono progressivamente aumentati (Piano Vaccinale-2016-2018) e le dosi totali hanno raggiunto le 28 sotto i due anni ⁽⁵⁾;

Calendario del Piano vaccinale 2016-2018

Vaccino	0gg-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	↔	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni
DTPa**		DTPa		DTPa			DTPa				DTPa***	dTpaIPV	1 dose dTpa**** ogni 10 anni		
IPV		IPV		IPV			IPV				IPV				
Epatite B	EpB-EpB*	Ep B		Ep B*			Ep B						3 Dosi: Pre Esposizione (0, 1, 6 mesi) 4 Dosi: Post Esposizione (0, 2, 6 sett. + booster a 1 anno) o Pre Esposizione imminente (0, 1, 2, 12)		
Hib		Hib		Hib			Hib								
Pneumococco		PCV		PCV			PCV	PCV^^			PCV/PPV23 (vedi note)				PCV
MPRV								MPRV			MPRV				
MPR								MPR			oppure MPR + V	MPR	MPR + V^	2 dosi MPR***** + V^ (0-4/8 settimane)	
Varicella									V						
Meningococco C								Men C o MenACWY coniugato	Men C o MenACWY coniugato						
Meningococco B**		Men B	Men B		Men B			Men B	Men B						
HPV												HPV*: 2-3 dosi (in funzione di età e vaccinazione fino a età massima in scheda tecnica)			
Influenza							Influenza**					Influenza**		1 dose all'anno	
Herpes Zoster															1 dose#
Rotavirus		Rotavirus##													
Epatite A									EpA###			EpA###	2 dosi (0-6-12 mesi)		

- B) L'attivazione di sistemi di sorveglianza più efficaci ha sicuramente svolto un ruolo; se l'aumento delle reazioni avverse avesse principalmente questa origine, allora vorrebbe dire che anche nel passato ce n'erano tante, ma solo pochissime "venivano alla luce". Segno di una sottonotifica ancora maggiore negli anni precedenti.

- C) Ogni vaccino ha una sua bassa probabilità di effetti avversi. Questi ultimi potrebbero derivare dalla somma di quelli riferiti alle singole dosi, ma non è da scartare l'ipotesi che l'associazione dia effetti molto maggiori della loro somma.

Conclusione

Nei documenti AIFA-OSMED relativi al 2014 e 2015 mancano informazioni cruciali, tra cui la percentuale di casi gravi tra gli eventi avversi, distinta per fascia d'età. Manca pure la descrizione e la frequenza degli effetti avversi, come viene fatto per i farmaci, nonché la descrizione dei principali effetti avversi per vaccino, come avveniva nei "rapporti post marketing" (non più pubblicati per gli anni successivi al 2013). L'incremento delle segnalazioni negli ultimi 3 anni si è accompagnata paradossalmente a:

- minor informazione,
- annullamento (o ridimensionamento) dei programmi di farmacovigilanza attiva ⁽⁶⁾,
- investimento di ingenti risorse in programmi di informazione esclusivamente pro-vaccini ⁽⁷⁾ e nessuna risorsa per effettuare quegli "studi clinici sperimentali controllati e randomizzati, attuati

spesso in doppio cieco versus placebo e sottoposti al controllo incrociato di esperti” che sono citati dal documento FNOMCeO sui vaccini ⁽⁸⁾ e che nessuno ha ancora visto.

La nostra proposta è semplice: potenziare i programmi di farmacovigilanza attiva e passiva, istituire modalità per cui la segnalazione della sospetta reazione avversa sia **OBBLIGATORIA** per medici e personale sanitario che ne venga a conoscenza e pubblicare resoconti dettagliati con cadenza semestrale

Riconoscimento: buona parte del materiale utilizzato per questo scritto è stato tratto dal sito della giornalista Gioia Locati: <http://blog.ilgiornale.it/locati/2016/08/11/toh-ci-sono-i-danneggiati-gravi-da-vaccino/>.

Bibliografia:

¹ FNOMCeO. Documento sui vaccini. 2016, 8 luglio.

² Ministero della Salute. Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2016-2018

³ AIFA Rapporto post marketing dei vaccini in Italia (anno 2013, edito nel 2015).

⁴ AIFA L'uso dei Farmaci in Italia Rapporto Nazionale OSMED (Osservatorio Nazionale sull'uso dei medicinali). Anni 2015, 2014, 2013, 2012, 2011.

⁵ <http://sip.it/formazione-aggiornamento/linee-guida/calendario-vaccinale-per-leta-pediatria-e-adolescenziale>

⁶ OSMED 2014: *“Completivamente la metà delle Regioni/Province Autonome (11/21) ha presentato un andamento decrescente delle segnalazioni, ciò in gran parte può essere ascritto al termine di alcuni studi di farmacovigilanza attiva.”*

⁷ Ministero della Salute: accordo di collaborazione con la Regione Veneto per la progetto CCM, del valore di 494.500€ (dal 2014 al 31 dicembre 2016) per lo sviluppo di un sistema di decisione assistita per le vaccinazioni tramite il sito “vaccinarsi.org ed altri siti e social network specificatamente dedicato alle vaccinazioni

⁸ FNOMCeO. Documento sui vaccini. 8 luglio 2016.