
11. MONITORAGGIO IN TEMPO REALE DELLA SICUREZZA DEI VACCINI: L'ESPERIENZA DEL PROGETTO ADVANCE NEL VACCINO CONTRO LA PERTOSSE

Rosa Gini, Claudia Bartolini, Giuseppe Roberto, Agenzia regionale di sanità

Kaatje Bollaerts, Tom De Smedt, Maria Alexandridou, P95, Belgio

Miriam Sturkenboom, Caitlin Dodd, Ospedale Accademico Universitario di Utrecht, Paesi Bassi

Daniel Weibel, Erasmus Medical Center, Paesi Bassi

Marco Villa, ATS della Val Padana

DOMANDA

Con quale frequenza i bambini vaccinati in Toscana contro la pertosse dal 2014 al 2017 hanno sperimentato come effetti avversi febbre, ipotonia/irresponsività e pianto persistente? E' possibile monitorare questi ed altri eventi avversi ai vaccini in tempo reale?

CONTESTO DELLA DOMANDA

La pertosse è una malattia infettiva del tratto respiratorio causata dal batterio *Bordetella pertussis*. I sintomi includono parossismi di tosse che durano normalmente tra una e sei settimane [1, 2]. Contro la pertosse da *Bordetella pertussis* sono disponibili diversi tipi di vaccino. Attualmente in Toscana viene somministrato ai bambini in età prescolare un vaccino acellulare, in tre dosi. La sicurezza di questo vaccino è stata studiata soprattutto in termini comparativi rispetto al vaccino cellulare, e ha mostrato un rischio inferiore degli eventi avversi studiati, tra cui febbre, ipotonia/irresponsività e pianto persistente [3-5].

A partire dal 2013 il consorzio pubblico-privato Innovative Medicines Initiative ha sostenuto il progetto Accelerated development of vaccine benefit-risk collaboration in Europe (Collaborazione per lo sviluppo rapido della stima rischio-beneficio dei vaccini in Europa), noto con l'acronimo ADVANCE [6, 7]. Il progetto ha l'obiettivo di sviluppare e testare sistemi per il monitoraggio tempestivo del rapporto rischio-beneficio dei vaccini, e per tutto il corso del progetto ha utilizzato la pertosse come caso di studio; i risultati intermedi sono disponibili sul suo sito web [6] e in corso di pubblicazione sulla rivista *Vaccine*. Il progetto si concluderà nella primavera 2019. L'Agenzia regionale di sanità della Toscana è partner del progetto e ha partecipato principalmente portando contributi metodologici e agli aspetti etici.

Nella sua fase finale il progetto ha posto attenzione sulla possibilità di sviluppare strumenti per il monitoraggio in tempo reale degli eventi avversi ai vaccini. Ancora una volta la pertosse è stata il caso di studio e sono stati sviluppati i metodi per monitorare alcuni eventi avversi a breve termine, tra cui febbre, ipotonia/irresponsività e pianto persistente. A questo esperimento ARS ha partecipato con i dati amministrativi regionali, in modo da verificarne l'utilità per questi fini, anche in comparazione con altri centri di ricerca italiani ed europei. All'attività hanno partecipato, oltre all'ARS: l'istituto danese Statens Serum Institut, il centro di ricerca associato all'agenzia regolatoria spagnola, Database for Pharmacoepidemiological Research in Primary Care, l'Università del Surrey nel Regno Unito, con accesso a un database nazionale di assistenza primaria chiamato The Royal College of General Practitioners, e l'Agenzia di Tutela della Salute della Val Padana (ex Azienda Sanitaria Locale della provincia di Cremona).

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

La popolazione di studio era composta da tutti i bambini registrati nei database dei cinque centri di ricerca partecipanti a questa attività del progetto. I dati dei bambini sono stati analizzati dal momento in cui essi venivano registrati nel database fino al sesto compleanno o all'uscita dal database. L'esposizione di interesse era il vaccino acellulare contro la pertosse, sia che fosse somministrato da solo che come parte di un vaccino multivalente, ed è stata classificata come esposizione alla prima, seconda o terza dose. Gli esiti di interesse erano, tra gli altri, febbre, ipotonia/irresponsività e pianto persistente, e in questa scheda descriveremo solo questi tre, per brevità. Il rischio di febbre è stato indagato fino a tre giorni dopo la somministrazione del vaccino, quello di ipotonia/irresponsività fino a due giorni, quello di pianto nel giorno del vaccino solamente. Come riferimento per la comparazione del rischio è stato considerato il periodo dal decimo al quindicesimo giorno dopo ciascuna vaccinazione di ciascun bambino. Nel database dell'ARS gli esiti sono stati estratti dagli accessi al pronto soccorso e dai ricoveri, mentre in ciascuno degli altri database la sorgente è stata diversa, a seconda delle caratteristiche dei dati.

In ogni settimana di studio è stato calcolato il tasso di incidenza cumulativo di ciascun evento nel periodo di esposizione (specifico per evento) e nel periodo di riferimento, con intervallo di confidenza di Poisson esatto al 95%.

Inizialmente è stata eseguita la stima dal 1 gennaio 2014 al 31 dicembre 2016, e successivamente in ogni database sono state eseguite numerose estrazioni, man mano che i dati si rendevano disponibili.

A ogni estrazione i dati sono stati elaborati all'interno di ciascuno dei 5 database e i risultati aggregati (numero di esposti, numero di casi, tempi-persona, per ogni settimana, dose e classe di età) sono stati trasmessi all'istituto belga P95, che li ha resi disponibili su di un cruscotto - pubblicato in un sito web accessibile previa registrazione - realizzato con la tecnologia open source Shiny, che consente di navigare i dati in maniera del tutto semplice e intuitiva. Nelle **Figure 1, 2 e 3** sono mostrati i dati dell'ARS relativi alla dose 1 così come appaiono nel cruscotto.

L'ARS ha potuto sottomettere dati in due occasioni, perché riceve aggiornamenti trimestrali. Altri database sono stati in grado di inviare i dati settimanalmente e al termine dello studio, nel luglio 2018, i dati erano aggiornati a fine giugno.

Figura 1
Un'immagine del cruscotto per la reazione avversa febbre riferita alla dose 1.

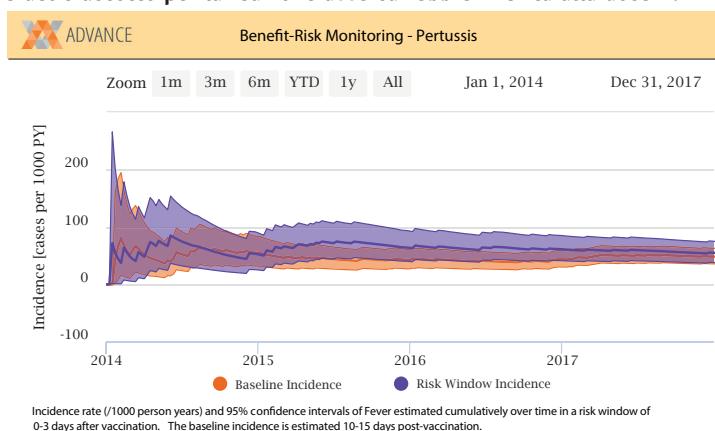


Figura 2
Un'immagine del cruscotto per la reazione avversa ipotonia/irresponsività riferita alla dose 1.

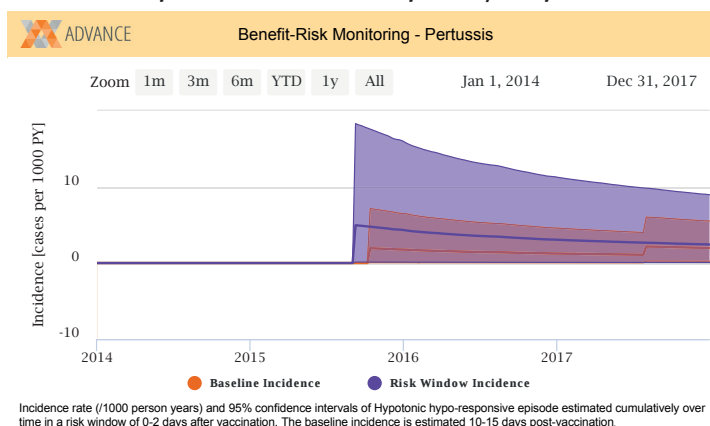
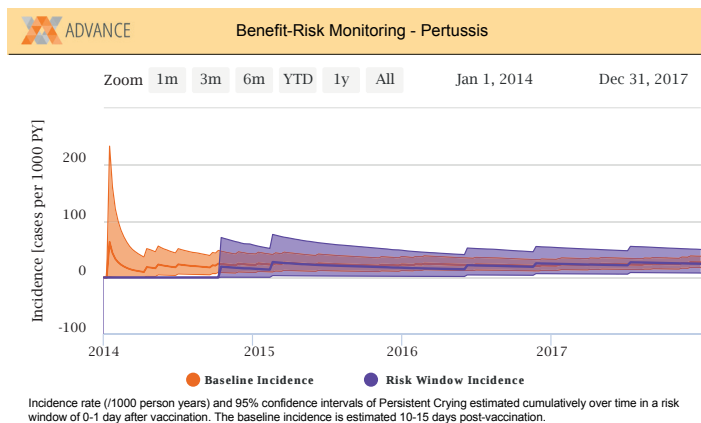


Figura 3**Un'immagine del cruscotto per la reazione pianto persistente riferita alla dose 1.**

108.881 bambini sono stati studiati per la prima dose, 76.473 per la seconda, 77.799 per la terza. Il tempo persona non esposto di riferimento è stato di 1.187,3 anni-persona per la prima dose, 997,5 per la seconda e 1.001,8 per la terza. Per la prima dose, 719,0 anni-persona esposti sono stati inclusi nell'analisi riferita alla febbre, 479,5 per ipotonia/irresponsività, 239,7 per pianto persistente. Per la seconda dose, 596,5 anni-persona esposti sono stati inclusi nell'analisi riferita alla febbre, 397,6 per ipotonia/irresponsività, 198,7 per pianto persistente. Per la terza dose, 600,8 anni-persona esposti sono stati inclusi nell'analisi riferita alla febbre, 400,5 per ipotonia/irresponsività, 200,2 per pianto persistente.

Per la prima dose i casi di febbre identificati da accessi al pronto soccorso sono stati 37 nel tempo esposto, per un'incidenza di 55,4 per 1.000 anni-persona, e 58 nel tempo di riferimento, per un'incidenza di 48,6 per 1.000 anni-persona. Per la seconda dose i casi sono stati 71 nel tempo esposto, per un'incidenza di 121,4 per 1.000 anni-persona, e 78 nel tempo di riferimento, per un'incidenza di 71,6 per 1.000 anni-persona. Per la terza dose i casi sono stati 62 nel tempo esposto, per un'incidenza di 106,7 per 1.000 anni-persona, e 82 nel tempo di riferimento, per un'incidenza di 80,8 per 1.000 anni-persona.

Per la prima dose i casi di ipotonia/irresponsività identificati da accessi al pronto soccorso sono stati 1 nel tempo esposto, per un'incidenza di 2,4 per 1.000 anni-persona, e 3 nel tempo di riferimento, per un'incidenza di 2,0 per 1.000 anni-persona. Per la seconda dose non sono stati registrati casi né nel periodo esposto né nel periodo di riferimento. Per la terza dose non sono stati registrati nel periodo esposto, e 1 nel tempo di riferimento, per un'incidenza di 3,0 per 1.000 anni-persona.

Per la prima dose i casi di pianto persistente identificati da accessi al pronto soccorso sono stati 7 nel tempo esposto, per un'incidenza di 24,3 per 1.000 anni-persona, e 33 nel tempo di riferimento, per un'incidenza di 26,7 per 1.000 anni-persona. Per la seconda dose i casi sono stati 5 nel tempo esposto, per un'incidenza di 30,3 per 1.000 anni-persona, e 17 nel tempo di riferimento, per un'incidenza di 17,0 per 1.000 anni-persona. Per la terza dose non sono stati registrati nel periodo esposto, e 9 nel tempo di riferimento, per un'incidenza di 8,3 per 1.000 anni-persona.

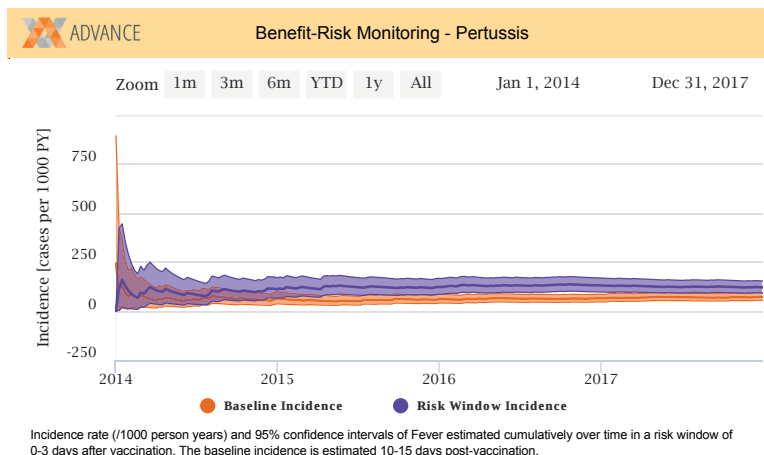
L'incidenza nel tempo esposto non è mai risultata significativamente maggiore rispetto a quello di riferimento, per nessuno degli eventi in studio, tranne nel caso della febbre nella seconda dose. Anche se non in modo significativo, il rischio di febbre è risultato più alto anche nelle altre dosi. Che la vaccinazione si associ a episodi febbrili è un fenomeno ben noto e viene tenuto presente da pediatri e famiglie nello scegliere il momento della vaccinazione. I dati del monitoraggio mostrano che il fenomeno causa anche un lieve aumento di accessi a pronto soccorso e ricovero per questa causa.

Tabella 1
Dati inclusi nel cruscotto dal database dell'ARS

							Tasso di incidenza per 1.000 anni-persona	
							(intervallo di confidenza al 95%)	
Evento	Dose	Bambini	Durante il tempo esposto	Durante il tempo di riferimento	Durante il tempo esposto	Durante il tempo di riferimento	Durante il tempo esposto	Durante il tempo di riferimento
Febbre	1	108.881	719	1.187,30	37	58	55,4	48,6
							(38,34- 75,4)	(35,9- 63,1)
	2	76.473	596,5	997,5	71	78	121,4	71,6
							(92,6 – 154,0)	(54,5 – 91,1)
	3	77.799	600,8	1.001,80	62	82	106,7	80,8
							(80,1 – 136,9)	(62,8 -101,1)
Ipotonia/ Irrespon- sività	1	108.881	479,5	1.187,30	1	3	2,4	2
							(0,1 - 9,0)	(0,2 – 5,5)
	2	76.473	397,6	997,5	0	0	0	0
							(0 - 0)	(0 - 0)
	3	77.799	400,5	1.001,80	1	0	0	3
							(0 - 0)	(0,1 – 10,9)
Pianto persisten- te	1	108.881	239,7	1.187,40	7	33	24,3	26,7
							(7,9 – 49,9)	(17,6 –37,8)
	2	76.473	198,7	997,5	5	17	30,3	17
							(9,8 – 62,1)	(9,3 – 27,0)
	3	77.799	200,2	1.001,80	0	9	0	8,3
							(0 - 0)	(3,3 – 15,5)

L'analisi dell'evento nel corso del tempo, visibile in **Figura 4**, mostra che la differenza è risultata più significativa tra ottobre 2016 e gennaio 2017.

Figura 4
Un'immagine del cruscotto per la reazione avversa febbre riferita alla dose 2.



RISPOSTA

Il rischio di accedere al pronto soccorso o a un ricovero per pianto persistente o ipotonia-irresponsività non differisce tra il periodo esposto e quello di riferimento.

Il rischio di accedere al pronto soccorso o a un ricovero per febbre nei tre giorni successivi alla seconda dose del vaccino per la pertosse è risultato maggiore rispetto al rischio di riferimento. Anche nel caso delle altre dosi il rischio è più elevato, ma non in modo significativo. Benché il rischio assoluto sia basso, questo dato supporta l'abitudine dei clinici e delle famiglie di scegliere il momento di vaccinare un bambino in un periodo in cui è in salute, specialmente nel caso della seconda dose.

Il monitoraggio in tempo reale della sicurezza del vaccino contro la pertosse si è reso possibile in altri centri di ricerca italiani ed europei nel contesto del progetto ADVANCE. Il monitoraggio può essere attuato altrettanto tempestivamente anche in Toscana, purché l'ARS abbia accesso ai dati che la Regione raccoglie in tempo reale.

I risultati del progetto ADVANCE suggeriscono che è possibile realizzare uno strumento simile anche per altri vaccini e altri eventi avversi, creando una fonte di informazione completamente trasparente, che può rinforzare nei clinici e nella popolazione la fiducia nelle vaccinazioni proposte dal sistema sanitario.

Referenze

1. Barlow RS, Reynolds LE, Cieslak PR, Sullivan AD. Vaccinated Children and Adolescents With Pertussis Infections Experience Reduced Illness Severity and Duration, Oregon, 2010–2012. *Clinical Infectious Diseases*. 2014 Jun 1;58(11):1523–9.
2. McNamara LA, Skoff T, Faulkner A, Miller L, Kudish K, Kenyon C, et al. Reduced Severity of Pertussis in Persons With Age-Appropriate Pertussis Vaccination-United States, 2010-2012. *Clin Infect Dis*. 2017 Sep 1;65(5):811–8.
3. Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD001478.
4. Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine* 2003;21:2003-14.
5. David S, Vermeer-de Bondt PE, van der Maas NA. Reactogenicity of infant whole cell pertussis combination vaccine compared with acellular pertussis vaccines with or without simultaneous pneumococcal vaccine in the Netherlands. *Vaccine* 2008;26:5883-7.
6. Accelerated development of vaccine benefit-risk collaboration in Europe (ADVANCE). Official website. <http://www.advance-vaccines.eu/>
7. Accelerated development of vaccine benefit-risk collaboration in Europe (ADVANCE). Scheda sul sito dell'Agenzia regionale di sanità. <https://www.ars.toscana.it/aree-di-intervento/demografia-e-salute/farmacoepidemiologia/3150-accelerated-development-of-vaccine-benefit-risk-collaboration-in-europe-advance-collaborazione-per-sviluppo-rapido-stima-rischio-beneficio-vaccini-in-europa.html>