

Morti registrate dopo il vaccino pentavalente comparate con morti registrate dopo il vaccino difterite-tetano-pertosse: un'analisi (esplorativa) preliminare

Jacob Puliyeel, Jaspreet Kaur, Ashish Puliyeel¹, Visnubhatla Sreenivas²

Department of Pediatrics and
Neonatology, St Stephens
Hospital, Delhi, India,
¹CAP HPI, London, UK,
²Department of Biostatistics,
All India Institute of Medical
Science, New Delhi, India

ABSTRACT

Introduzione: L'immunizzazione è uno degli strumenti più efficaci a disposizione della sanità pubblica per prevenire la morte e la malattia. Le reazioni avverse gravi successive all'immunizzazione (AEFI) sono rare. Tuttavia, si verificano morti casuali per SIDS (sindrome della morte infantile improvvisa) temporalmente associate con la vaccinazione. Nel 2010, il Governo Indiano (GoI) ha introdotto una nuova procedura standard operativa (SOP) per registrare le reazioni avverse gravi dopo l'immunizzazione (AEFI). Ci sono state sui giornali vaghe notizie di morti subito dopo la somministrazione del vaccino pentavalente (PV) che era stato introdotto dal Governo Indiano nel Dicembre 2011. Questo studio è stato condotto per esaminare se dai dati raccolti passivamente con il nuovo SOP potesse emergere un segnale epidemiologico.

Materiali e Metodi: abbiamo usato i dati forniti dal Governo Indiano sul numero di bambini che avevano ricevuto 3 dosi di DTP (difterite tetano pertosse), sul numero di quelli che avevano ricevuto il PV (pentavalente) ed il numero di decessi tra i vaccinati entro le 72 ore.

Risultati: dopo che fu introdotto il PV negli stati, 45 milioni di bambini ricevettero il vaccino DTP e 25 milioni il PV. Ci furono 217 decessi entro le 72 ore dalla vaccinazione DTP e 237 dopo la PV. Ci furono 4,8 decessi per milione di vaccinati con DTP (95% intervallo di confidenza [CI] : 4.2-5.5) e 9.6 decessi (95% CI: 8.4-10.8) per milione di vaccinati con PV (rapporto delle probabilità 1.98, 95% CI: 1.65-2.38). Ci furono 4.7 ulteriori decessi (95% CI: 3.5-5.9) per milione, vaccinati con PV invece di DTP ($P < 0.0001$)

Discussione: le morti di seguito al vaccino DTP comprenderebbero il tasso naturale delle morti in quella finestra temporale, più le eventuali morti causate da DTP. Per gli scopi di questo studio, abbiamo ipotizzato che tutte le morti associate al DTP siano morti casuali per SIDS. Prendendo questo come il tasso di base delle SIDS, cerchiamo un qualsiasi incremento del tasso di mortalità dopo il PV. Questo studio ha dimostrato un incremento di segnalazioni di morti improvvise inspiegabili entro le 72 ore dalla somministrazione di PV rispetto al vaccino DTP. Qualora abbiano contribuito a questo aumento i miglioramenti del sistema di vigilanza AEFI o altri fattori, ciò non può essere accertato da questo studio.

Conclusioni: Queste scoperte non sono a giustificare varianti nell'attuale calendario vaccinale, ma il tasso differenziale di mortalità tra DTP e PV certamente richiede ulteriori indagini prospettiche rigorose basate sulla popolazione.

INTRODUZIONE

Il vaccino pentavalente (PV) (vaccino combinato Haemophilus influenzae tipo B (Hib), epatite B, pertosse, tetano e difterite) è stato introdotto nei programmi nazionali di immunizzazione dello Sri Lanka e del Bhutan prima che fosse introdotto in India. In entrambi questi paesi, l'uso di questo vaccino è stato temporalmente associato ad eventi avversi dopo l'immunizzazione (AEFI), incluso morti inspiegabili. [1] Questi sono stati studiate dall'OMS ed è stato dichiarato improbabile che le morti fossero collegate al vaccino. In India, a partire dal 15 dicembre 2011, il PV è stato introdotto nel programma di immunizzazione del paese per sostituire il vaccino contro la difterite-tetano-pertosse (DTP) in modo graduale al fine di aggiungere protezione contro l'Hib e l'epatite B senza aumentare il numero di iniezioni somministrate ai bambini. Anche in India ci sono stati sporadici resoconti di morti subito dopo la somministrazione del nuovo vaccino, inclusa la morte inspiegabile di due gemelli, un giorno dopo la vaccinazione. [2]

Eventi avversi gravi che seguono la vaccinazione sono molto rari. Miller et al. osservano, tuttavia, che poiché un numero molto elevato di bambini viene vaccinato, si verificano eventi avversi casuali, inclusi i decessi dovuti a sindrome da morte improvvisa infantile (SIDS) che sono associati temporalmente alla vaccinazione. [3] Si dice che le morti associate al PV sono semplicemente delle morti per SIDS coincidenti, associate temporalmente con l'immunizzazione e che non sono correlate alla vaccinazione e al vaccino usato. [4] Un altro fattore da tenere presente è che il governo indiano (GoI) ha migliorato i suoi sistemi di sorveglianza di AEFI e ha sviluppato un manuale dettagliato sulle procedure operative standard (SOP) per l'AEFI nel 2010. [5] I dettagli di questo sistema di segnalazione a tempo sono riportati di seguito.

Segnalazione e indagine degli eventi avversi dopo l'immunizzazione

Gli AEFI gravi sono definiti come quelli che mettono in pericolo la vita e quelli che comportano il ricovero in ospedale, la disabilità (o la potenziale disabilità) o la morte. [5]

A livello di campo, sono previste ostetriche infermieristiche ausiliarie, assistenti sanitari e altri operatori sanitari e ufficiali sanitari (MO) dei centri di salute primaria (PHC) che informano e monitorano il verificarsi di AEFI. In caso di un serio AEFI, il MO (PHC) dovrebbe essere informato telefonicamente immediatamente. Deve quindi avviare personalmente un'indagine per verificare i fatti, compilare il primo rapporto informativo (FIR) e farlo inviare al responsabile distrettuale delle immunizzazioni (DIO) entro 24 ore e informare il DIO telefonicamente o via fax immediatamente. La fiala incriminata del vaccino e della siringa usati per somministrare il vaccino vengono raccolti e inviati in base ai requisiti della catena del freddo a DIO e infine all'Istituto Centrale di Ricerca, Kasauli per le indagini di laboratorio. [5]

Il DIO avvia un'indagine e presenta un rapporto di indagine preliminare (PIR) e un rapporto di investigazione dettagliato (DIR). Il FIR viene inviato al Programma di immunizzazione universale del vice commissario entro 24 ore, il PIR entro 7 giorni e il DIR entro 90 giorni. Le morti vengono esaminate dal Team di Investigatori Regionali (RIT), che viene informato tramite il Segretario Statale per il Programma di Immunizzazione (SEPIO) via telefono o fax [5].

In caso di morte, il RIT dovrebbe effettuare un'indagine in loco e quindi presentare un rapporto preliminare disponibile al SEPIO entro 72 ore. La relazione finale viene preparata entro un periodo di tempo ragionevole (3 mesi) dopo aver completato i test necessari e le indagini dettagliate [5].

Il comitato di esperti statali raccomanda casi per uno studio da parte di esperti e una valutazione di causalità. Il gruppo di studio degli esperti e di valutazione del nesso di causalità esamina i singoli AEFI seri e inusuali per valutare un potenziale nesso causale tra l'evento e il vaccino. Il comitato si riunisce almeno due volte l'anno per riesaminare gli AEFI seri ed inusuali. [5]

Una migliore segnalazione di AEFI attraverso l'implementazione di questo nuovo SOP potrebbe aver contribuito alla percezione che sia aumentata l'incidenza di decessi dopo l'introduzione del PV. Il tasso di SIDS in India non è noto. Per questo studio, abbiamo ipotizzato che tutti i decessi entro 72 ore dall'effettuazione della DTP avvengano per un naturale decesso da SIDS. Noi ipotizziamo che se vi è un tasso significativamente più alto di decessi dopo il PV rispetto al DTP somministrato ad altri bambini contemporaneamente nello stesso stato, l'aumento del tasso di decessi non può essere attribuito al tasso naturale di SIDS ma può essere causato dal PV. In ogni stato, abbiamo esaminato i decessi associati a DTP dopo che il PV è stato introdotto nello stato, per garantire che tutti i decessi di AEFI fossero segnalati usando lo stesso SOP.

MATERIALI E METODI

Dati sui decessi di AEFI verificatisi entro 72 ore dalla somministrazione del vaccino, segnalati al sistema di sorveglianza governativa da aprile 2012 al 14 maggio 2016 e il numero di neonati (0- 11 mesi di età) vaccinati da aprile 2012 al 29 marzo 2016 (così come al 9 aprile 2016) sono stati ottenuti dal Ministero della salute e del Welfare familiare (MoH e FW) del governo indiano sotto la Legge sul Diritto all'Informazione (RTI) 2005. La risposta RTI è pubblicata online. [6] I dati del sistema di gestione delle informazioni sulla salute del MoH e FW [7] su un certo numero di bambini vaccinati con DTP e PV sono stati estratti in fogli di calcolo di Microsoft Excel e i dati grezzi utilizzati per l'analisi sono pubblicati online. [8] Abbiamo utilizzato i dati su DTP degli stati dopo l'introduzione del PV e mentre era in fase di introduzione, così alcuni bambini nello stato ricevevano il DTP e altri ottenevano il PV. Se uno stato ha introdotto il PV nel 2014, i dati sulle dosi di DTP e sui decessi dopo la vaccinazione sono stati rilevati a partire da quell'anno. Diamo per scontato che all'interno dello stato, le aree selezionate dal governo per l'introduzione precoce del vaccino fossero una questione di convenienza e il tasso di SIDS di base fosse lo stesso in tutte le aree dello stato. Non ci sono prove che suggeriscano che aree all'interno dello stato con segnalazioni di SIDS più elevati siano state selezionate per l'introduzione precoce del PV.

L'analisi statistica è stata eseguita con MedCalc 14 v14.8.1 (MedCalc Software bvba, Acaciaaan 22, 8400, Ostenda, Belgio). E' stato determinato per i tassi l'intervallo di confidenza al 95% (CI). Il confronto tra gruppi di dati categoriali è stato effettuato utilizzando il test Chi-quadrato. Per le correlazioni è stato esaminato il coefficiente di correlazione "r" e il suo valore P è stato determinato per significato. Un valore di $P < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

Circa 45 milioni di neonati (la cifra effettiva di 44.936.653 bambini, è stata utilizzata nell'analisi) hanno ricevuto la vaccinazione DTP e a circa 25 milioni (cifra effettiva 24.803.770) sono stati somministrati tre dosi di PV. Duecentodiciassette bambini sono morti dopo DTP e 237 sono morti dopo il PV [Tabella 1]. Vi sono stati 4,8 decessi per milione di vaccinati con DTP (CI 95%: 4,2-5,5) e 9,6 decessi (CI 95%: 8,4-10,8) per milione di vaccinati con PV (rapporto delle probabilità 1,98 (CI

95%: 1,65-2,38). Ci sono stati 4.7 decessi aggiuntivi (CI 95%: 3,5-5,9) entro 72 ore, per milione di vaccinati con PV invece di DTP ($P < 0,0001$).

Esistono ampie differenze tra gli stati nei tassi di morte tra gli AEFI segnalati. Gli stati con tassi di decessi più alti con DTP sono stati anche quelli che hanno riportato più morti con PV (Spearman's $\rho = 0,142$, $P = 0,146$). I tassi di morte di AEFI con PV nei diversi stati variavano da 0 a 430 morti per milione di vaccinati [Tabella 2].

Tabella 1: Eventi avversi dopo l'immunizzazione, tassi di mortalità per vaccino per difterite-tetano-pertosse e pentavalente

	Vaccino DTP	PV
Totale vaccinati	44.936.653	24.803.770
Totale morti	217	237
Tasso di mortalità per milione di vaccinati*	4,8	9,6

* $P < 0,0001$. DTP: difterite-tetano-pertosse, PV: vaccino pentavalente

DISCUSSIONE

Spesso è difficile dire se una morte avvenuta subito dopo l'immunizzazione sia causata dal vaccino o sia un evento casuale. Per superare questo problema, abbiamo confrontato le morti dopo l'immunizzazione con uno o l'altro dei due vaccini somministrati alla stessa età, in una grande coorte di bambini. Il tasso di morti casuali sarà simile indipendentemente dal tipo di vaccino somministrato. Lo studio presume che tutti i decessi che seguono il DTP siano morti di SIDS casuali che sarebbero avvenute anche se non fosse stato somministrato alcun vaccino in quel giorno; questi bambini sarebbero morti comunque. Inoltre, ipotizziamo che se il PV non comportasse morti, non ci sarebbe alcun aumento del tasso di mortalità nei bambini a cui è stato somministrato questo vaccino.

In questa analisi, abbiamo esaminato le morti di AEFI entro 72 ore dalla vaccinazione. Non tutte le morti di AEFI avvengono entro 72 ore e i nostri calcoli sottostimano il totale dei decessi tra AEFI. Tuttavia, se la finestra temporale viene ingrandita, vi è una maggiore possibilità che vengano inclusi più decessi non correlati alla vaccinazione. Abbiamo preso spunto dallo studio TOKEN [9] che ha esaminato decessi da morte infantile improvvisa dopo il PV che ha rilevato un numero significativamente maggiore di decessi entro le prime 72 ore. È una debolezza di questa analisi non riuscire di identificare tutti i decessi per AEFI da vaccino. Esamina semplicemente se vi è un aumento significativo dei decessi dopo la vaccinazione con uno dei vaccini entro un periodo di tempo di piccole dimensioni.

Estrapolando i dati, utilizzando i valori medi per le morti in eccesso con PV, stimiamo che se la coorte di nascita di 26 milioni in India viene vaccinata ogni anno, ci saranno morti aggiuntive (CI 95%: 101-145) entro le 72 h, a causa del passaggio da DTP a PV.

C'è stata una grande differenza nei tassi di mortalità riportati da diversi stati. Ciò potrebbe riflettere una reale differenza nella suscettibilità ad AEFI in diversi stati, o potrebbe essere che alcuni stati registrino queste morti in modo più meticoloso. Se rifiutiamo la conclusione che le grandi differenze osservate nel tasso di AEFI sono legate alle differenze nella suscettibilità locale, dobbiamo accettare la possibilità che si riferisca alla scarsa registrazione di AEFI in alcuni stati. Ne consegue che le proiezioni a livello nazionale dovrebbero essere fatte sulla base di dati disponibili dagli Stati con le migliori registrazioni. L'analisi mostra che è probabile che ci siano 7020-8190 morti per vaccino ogni

anno se i dati provenienti da stati con i rapporti migliori, vale a dire Manipur e Chandigarh, sono proiettati a livello nazionale.

Tabella 2: Eventi avversi dopo l'immunizzazione, tasso di mortalità per milione di vaccinati con vaccino per difterite-tetano-pertosse e pentavalente in diversi stati

Stato	Numero totale di morti	
	Tasso di mortalità DTP	Tasso di mortalità PV
Andhra Pradesh old	3.1 (8)	23.0 (13)
Arunachal Pradesh	36.2 (2)	0
Assam	15.7 (11)	13.3 (7)
Bihar	4.8 (24)	5.8 (14)
Chandigarh	0	319.4 (4)
Chhattisgarh	5.1 (6)	14.0 (6)
Dadra and Nagar Haveli	0	0
Daman and Diu	0	0
Delhi	0	15.9 (9)
Goa	0	48.8 (3)
Gujarat	0.7 (1)	2.7 (9)
Haryana	3.6 (2)	18.4 (26)
Himachal Pradesh	3.5 (1)	24.5 (1)
Jammu and Kashmir	0	13.9 (7)
Jharkhand	1.2 (1)	7.1 (4)
Karnataka	5.5 (8)	10.5 (32)
Kerala	0	10.9 (16)
Lakshadweep	0	0
Madhya Pradesh	3.4 (14)	12.4 (21)
Maharashtra	3.8 (21)	13.9 (4)
Manipur	0	223.0 (1)
Meghalaya	28.0	(4) 0
Mizoram	160.3 (9)	430.1 (2)
Nagaland	0	0
Odisha	2.1 (1)	27.3 (6)
Puducherry	0	0
Punjab	0	10.1 (4)
Rajasthan	1.8 (2)	3.6 (6)
Sikkim	0	0
Tamil Nadu	50.7 (1)	2.6 (9)
Telangana	4.5 (4)	11.1 (4)
Tripura	85.4 (13)	158.8 (1)
Uttar Pradesh	4.0 (55)	48.2 (11)
Uttarakhand	5.6 (1)	5.1 (1)
West Bengal	9.2 (28)	12.0 (16)

DTP: Difterite-Tetano-Perosse PV: Vaccino Pentavalente

La maggior parte di questi decessi è stata esaminata dal gruppo di studio di esperti e di valutazione del nesso di causalità e nessuno dei decessi è stato ritenuto "Associazione causale coerente con l'immunizzazione: A1 Reazione correlata al prodotto vaccinale". Secondo il manuale revisionato della valutazione di causalità di AEFI dell'OMS, [10] solo le reazioni per le quali "esiste evidenza nella letteratura che il / i vaccino / i possa causare l'evento segnalato" anche se somministrato correttamente sono classificate come "Associazione causale coerente con l'immunizzazione: A1 Reazione correlata al prodotto vaccinale" [Figura 1 per l'algoritmo e la Figura 2 per la classificazione della valutazione di causalità di AEFI per un singolo caso]. Il bugiardino del DTP [11] e del PV [12] non riporta la morte come una delle reazioni avverse e quindi non sorprende che nessuno di questi

decessi investigati siano stati registrati come "A1 Reazione correlata al prodotto del vaccino" (per mancanza di prove precedenti nella letteratura pubblicata).

Precedenti segnalazioni di decessi da eventi avversi al pentavalente dopo immunizzazione

Un PV, Quinvaxem (Crucell), fu introdotto in Sri Lanka il 1° gennaio 2008. [1] Seguirono 3 morti che furono "probabilmente" causate dal vaccino dato che il team di esperti dell'OMS che indagò sulle morti riferì che non c'era alcuna spiegazione alternativa per gli eventi. Il team tuttavia classificò le morti come "improbabili" da correlare al vaccino. [13]

Il manuale rivisitato degli eventi avversi dopo l'immunizzazione.

In seguito a ciò, nel marzo 2013 è stato aggiornato il "Manuale per l'utente degli AEFI" [10], riconoscendo che gran parte dei suoi concetti e definizioni sono stati adattati da "Definizioni e Applicazione delle Condizioni per il documento di farmacovigilanza vaccinale del gruppo di lavoro CIOMS / OMS sulla farmacovigilanza". [14] Il documento CIOMS / OMS a pagina 170, "Note per linee guida", afferma: "Se vi sono prove sufficienti del fatto che un evento non soddisfa la definizione di un caso, tale evento deve essere respinto e deve essere segnalato come" Non un caso di (AEFI). "[14]

Poco dopo la pubblicazione dello schema aggiornato per la valutazione della causalità degli AEFI dell'OMS, il 4 maggio 2013 [10], il Ministero della Salute del Vietnam sospese l'uso di Quinvaxem (Crucell) quando ebbe causato 9 morti. [15] Gli esperti dell'OMS indagato le morti nel Vietnam. Questa volta riferirono che "Quinvaxem è stato dichiarato eleggibile dall'OMS. Nessun AEFI fatale è mai stato associato a questo vaccino. "[16] Questa è la stessa marca di PV che fu utilizzata in Sri Lanka dove si verificarono tre decessi [13]. Usando la valutazione della causalità di AEFI riveduta, le morti dello Sri Lanka sono state riclassificate come "Non un caso di (AEFI)". Dopo di ciò, il rapporto "Sicurezza del Quinvaxem" dell'OMS potrebbe indicare "nessun AEFI fatale è mai stato associato a questo vaccino". Il ricordo delle morti dello Sri Lanka fu cancellato da questo cambiamento.

Studio TOKEN delle morti con vaccino pentavalente

Nel rapporto TOKEN è disponibile uno studio epidemiologico che esamina il legame del PV con l'inspiegabile morte improvvisa inaspettata inspiegata (uSUD) di bambini tra i 2 mesi e i 2 anni.[9] vonKries aveva precedentemente trovato un rapporto di mortalità standardizzato (SMR) statisticamente e significativamente aumentato entro 2 giorni dalla vaccinazione con i vaccini esavalenti (Hexavac®) [17] e lo studio TOKEN è stato effettuato per confermare o confutare l'associazione di uSUD con i vaccini PV e Hexavalent. Questo studio, utilizzando analisi esplorative, ha indicato un elevato rischio di uSUD dopo la vaccinazione PV ma non dopo la vaccinazione con esavalente. Tuttavia, nonostante la sua metodologia rigorosa, lo studio TOKEN ha sofferto di seri limiti statistici e metodologici secondo gli autori e, pertanto, i suoi risultati dovrebbero essere interpretati con cautela [9].

Principio di precauzione

Nonostante i dati presentati in questo documento da una grande coorte, va sottolineato che le prove sono meramente circostanziali e non conclusive. Il principio di precauzione afferma che "se un'azione

o una politica hanno il sospetto del rischio di causare danni al pubblico, anche se non c'è consenso scientifico, esiste una responsabilità sociale di proteggere il pubblico dall'esposizione al danno". [18] Vi sono obblighi statuari, ad esempio ai sensi dell'articolo 2 della Convenzione europea sui diritti umani (art. 2 EHCR), "per stabilire un quadro di leggi, precauzioni e mezzi di applicazione che, nella massima misura ragionevolmente praticabile, proteggano la vita." una rigorosa revisione prospettica delle morti dopo il PV è richiesta per proteggere il pubblico.

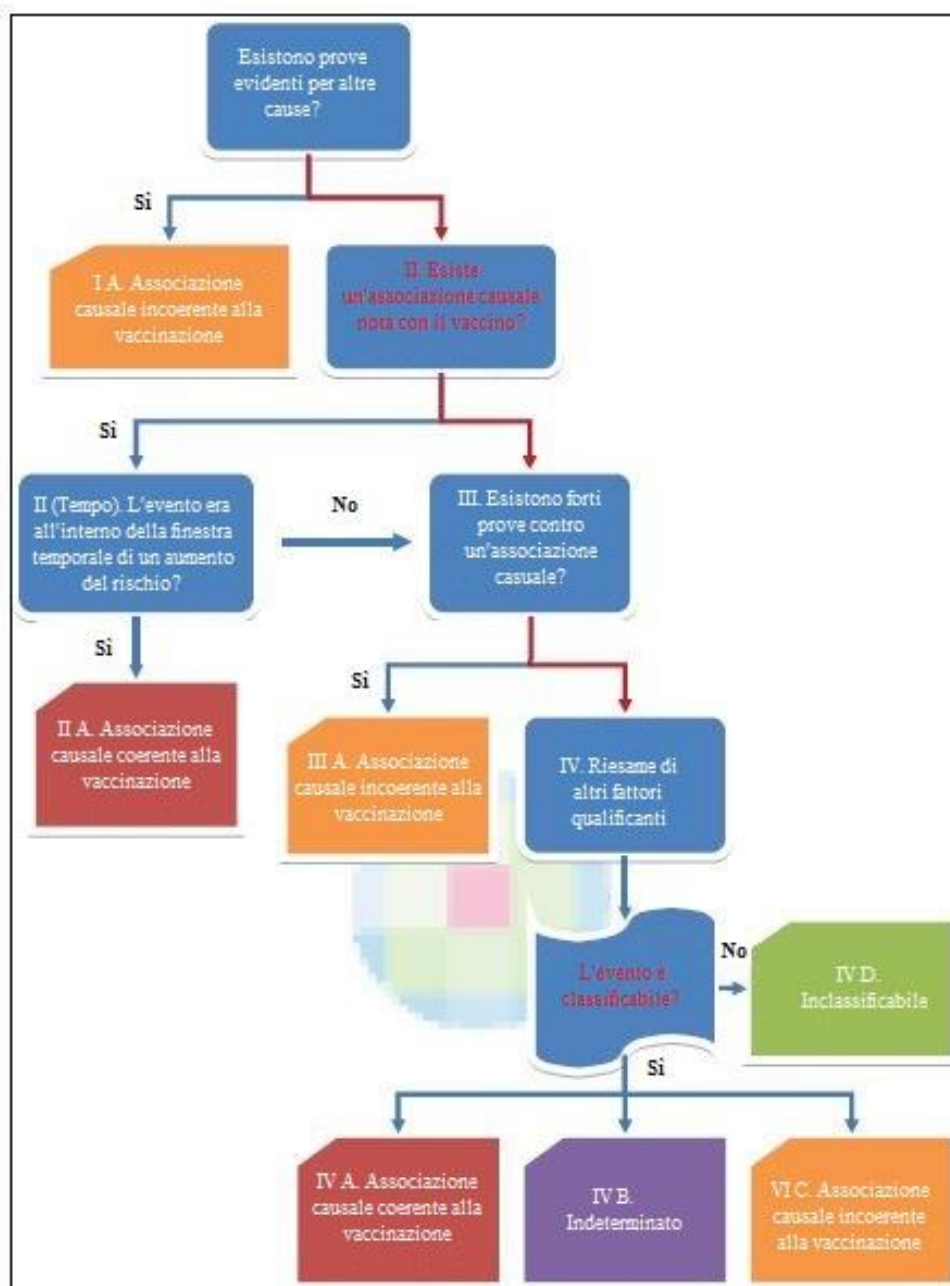


Figura 1: Algoritmo di valutazione della probabilità causale modificato di AEFI. (Adattamento del manuale AEFI dell'OMS (9))

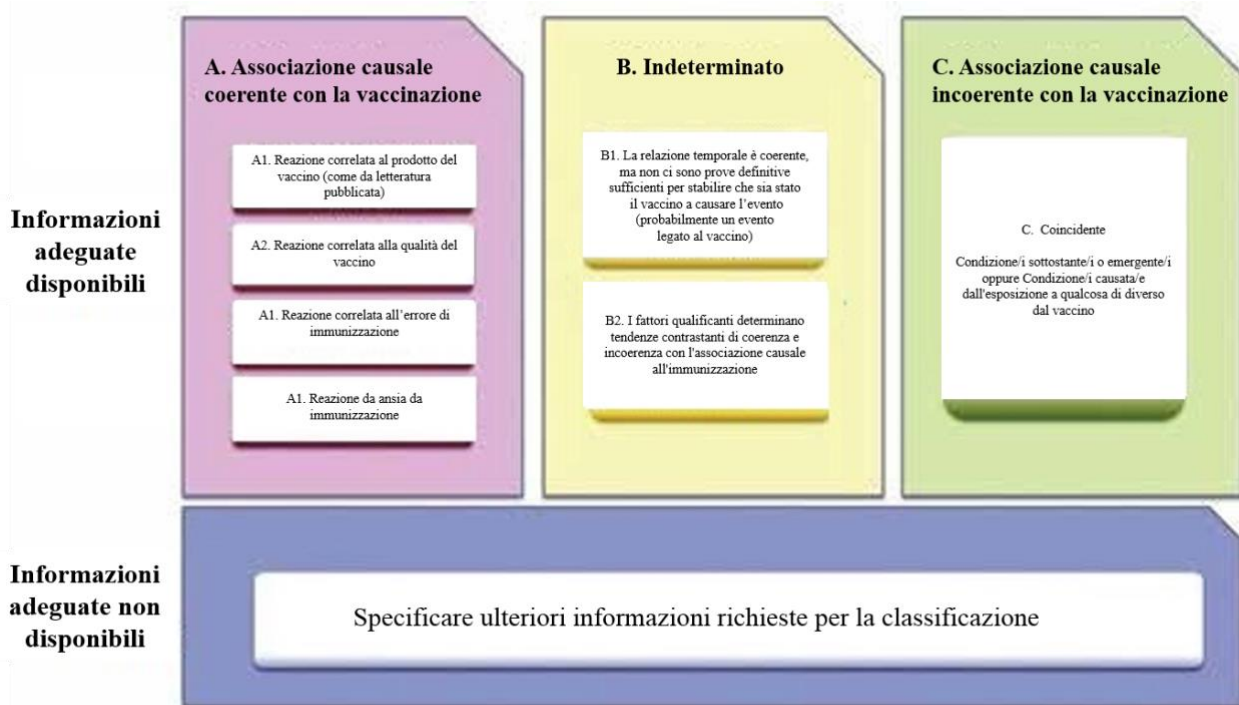
Punti di forza e limite dello studio

La forza del nostro studio è che si basa su una grande coorte basata sulla popolazione. Tale analisi ha il potenziale per fornire un quadro accurato di AEFI. Tuttavia, l'utilizzo di questo set di dati ha anche contribuito ai limiti dello studio. Un'importante limitazione dei nostri dati è che dipende dalle

segnalazioni degli operatori sanitari, molti dei quali hanno un'educazione e un'alfabizzazione molto limitate.

Anche il database governativo non fornisce l'età esatta in cui i bambini hanno ricevuto le vaccinazioni. È noto che il tasso di SIDS è inferiore quando i bambini crescono. Si raccomanda di somministrare tre dosi del vaccino a intervalli mensili dopo le 6 settimane di età. Non è noto se vi siano variazioni tra gli stati nell'osservanza di questo programma e se da questo dipendano le differenze riscontrate, ma ciò sembra improbabile. Inoltre, lo studio osserva solo un aumento a breve termine delle morti (entro 3 giorni dalla vaccinazione), ma non calcola i potenziali benefici sulla mortalità infantile, ad esempio attraverso la protezione contro malattie letali come l'influenza da emofilo.

In questo studio, consideriamo il PV come una singola entità e non è possibile in questa analisi accertare quale componente, se l'antigene del vaccino o gli additivi o la combinazione di questi agenti sia responsabile per le morti.



***B1: potenziale segnale e forse considerato per l'indagine**

Figura 2: classificazione della valutazione di causalità AEFI di un singolo caso. (Come pubblicato nel manuale AEFI dell'OMS (10))

Pratiche di vaccinazione nei paesi sviluppati

I paesi più sviluppati usano il vaccino con Pertosse acellulare nel DTP (DTaP) e in altri vaccini combinati. Una revisione Cochrane del vaccino combinato DTP-Hepatitis B-Hib ha riscontrato una risposta immunitaria minore al vaccino combinato rispetto a quando sono stati somministrati separatamente e ci sono state più reazioni locali al vaccino combinato. [19] Pertanto, questo vaccino combinato non viene utilizzato negli Stati Uniti. I dati del VAERS (Sistema di Registrazione degli Eventi Avversi da Vaccino) negli Stati Uniti suggeriscono che non ci sono stati eventi avversi gravi con questi vaccini dati separatamente [20]. Anche per i paesi in via di sviluppo si può affermare che

è possibile ottenere lo stesso beneficio contro le malattie letali se i vaccini DTP, Hib e epatite B sono somministrati separatamente come negli Stati Uniti e potrebbe essere più sicuro.

CONCLUSIONE

Questo studio ha dimostrato un probabile aumento di morti non spiegabili entro 72 ore dalla somministrazione del vaccino pentavalente rispetto al trivalente difterite-tetano-pertosse. Non è stato possibile in questo studio verificare se questo aumento sia stato dovuto a un miglioramento nei sistemi di sorveglianza degli eventi AEFI a seguito di immunizzazione o altri fattori fin qui non studiati o riconosciuti. Questi risultati non consentono di modificare il calendario vaccinale corrente, ma la differenza dei tassi di mortalità tra il pentavalente e il trivalente richiede ulteriori e rigorose indagini basate sulla popolazione.

Supporto finanziario e sponsorizzazione

Nulla

Conflitti di interesse

Non ci sono conflitti di interesse

RIFERIMENTI

1. Global Advisory Committee on Vaccine Safety Review of Pentavalent Vaccine Safety Concerns in Four Asian Countries. Report from the Meeting; 12 June, 2013. Available from: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVSstatement_pentavalent_June2013.pdf. [Last accessed on 2016 May 20].
2. Special Correspondent. Infant Twins Die a Day After Vaccination. The Hindu; 5 December, 2015. Available from: <http://www.thehindu.com/news/cities/bangalore/infant-twins-die-a-day-after-vaccination/article7950650.ece>. [Last accessed on 2016 Aug 01].
3. Miller ER, Moro PL, Cano M, Shimabukuro TT. Deaths following vaccination: What does the evidence show? *Vaccine* 2015;33:3288-92.
4. Deshmukh V, Lahariya C, Krishnamurthy S, Das MK, Pandey RM, Arora NK, et al. Taken to health care provider or not, under-five children die of preventable causes: Findings from cross-sectional survey and social autopsy in rural India. *Indian J Community Med* 2016;41:108-19.
5. Government of India. Standard Operating Procedure (SOP) for Investigation of Adverse Events Following Immunization (AEFI); 2010. Available from: http://www.searo.who.int/india/topics/routine_immunization/AEFI_standard_operating_procedures_SOPs_2010.pdf. [Last accessed on 2016 Sep 01].
6. Ministry of Health and Family Welfare Government of India. RTI Reply Z33013/01/2016-Imm (Pt); 3 May, 2016. Available from: <http://bit.ly/RTIReply>. [Last accessed on 2016 Aug 05].
7. Ministry of Health and Family Welfare Government of India. Health Management Information System Reports. Available from: https://www.nrhm-mis.nic.in/hmisreports/frmstandard_reports.aspx. [Last accessed on 2016 Aug 01].
8. Kaur J, Puliyeel A, Puliyeel J. Data Extracted in Excel Sheets used for Analysis. Available from: <http://www.bit.ly/DPTPentaData>. [Last accessed on 2016 Aug 05].
9. Schlaud M, Poethko-Müller C, Kuhnert R, Hecker H. TOKEN Study on Deaths in Young Children (2nd to 24th month of Life) Study Report. Available from: http://www.rki.de/EN/Content/Health_Monitoring/Projects/TOKEN_Study/Studyreport.pdf?__blob=publicationFile. [Last accessed on 2016 Aug 01].
10. WHO. The Causality Assessment of Adverse event Following Immunization User Manual for the Revised WHO Classification WHO/HIS/EMP/QSS; March, 2013. Available from: http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aevi_manual.pdf?ua=1. [Last accessed on 2017 Nov 25].
11. Serum Institute of India. Triple Antigen. Available from: <http://www.vaxinpoint.in/wp-content/uploads/2014/02/Triple-antigen.pdf>. [Last accessed on 2017 May 14].
12. Pentaxim Summary of Product Characteristic. Sanofi Pasteur Ltd. Available from: http://www.sfda.moph.go.th/zone_search/files/2C_22_47_N.pdf. [Last accessed on 2017 May 14].
13. Saxena KB, Banerji D, Qadeer I, Kurian NJ, Priya R, Shiva M, et al. "Antivaccine lobby" replies to the BMJ. *BMJ* 2010;341:c4001.
14. CIOMS/WHO Definitions and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance Available from: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf. [Last accessed on 2017 Nov 25].

15. TuoiTre News. Vietnam Suspends Quinvaxem Vaccine Following 9 Deaths. TuoiTre News; 5 May, 2013. Available from: <http://www.tuoiitrenews.vn/society/9330/vietnam-suspends-quinvaxem-vaccine-following-9-deaths>. [Last accessed on 2015 Dec 01].
16. WHO. Safety of Quinvaxem (DTwP-HepB-Hib) Pentavalent Vaccine; 10 May, 2013. Available from: http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/quinvaxem_pqnote_may2013/en/. [Last accessed on 2017 Feb 23].
17. von Kries R, Toschke AM, Strassburger K, Kundi M, Kalies H, Nennstiel U, et al. Sudden and unexpected deaths after the administration of hexavalent vaccines (diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B, haemophilus influenzae type b): Is there a signal? *Eur J Pediatr* 2005;164:61-9.
18. Science and Environmental Health Network. Precautionary Principle Wingspread Conference on the Precautionary Principle; 26 January, 1998. Available from: <http://www.sehn.org/wing.html>. [Last accessed on 2016 May 23].
19. Bar-On ES, Goldberg E, Leibovici L. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and haemophilus influenzae B (HIB). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD005530.
20. CDC. Safety Information about Specific Vaccines. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/>. [Last accessed on 2017 May 25].