



# Linee guida su Epilessia e Vaccinazioni

## **PARTECIPANTI**

Panel di esperti:

- LICE: Pruna D (Coordinatore), Capovilla G, Romeo A, Zamponi N
  - SINP: Balestri P, Franzoni E, Grosso S, Verrotti A
    - SINPIA: Gobbi G, Leuzzi V
  - Referente SIP per le Linee Guida: Osti M



## **INTRODUZIONE.**

Le vaccinazioni sono considerate la più efficace profilassi nei confronti di malattie infettive gravi o potenzialmente fatali, soprattutto per quelle per le quali non esiste un trattamento efficace (ad es. infezioni virali). Il numero delle malattie prevenibili sta quindi incrementando rapidamente, con l'utilizzo sempre più frequente di metodiche di biologia molecolare e con l'attuazione di vaccini combinati per ridurre il numero di somministrazioni e rendere meglio tollerabile, meno invasivo e più efficace il calendario vaccinale. Purtroppo segnalazioni non sempre controllate di eventi avversi in concomitanza con alcune vaccinazioni hanno diffuso il timore che queste possano essere responsabili di complicanze anche gravi, in particolare a carico del sistema nervoso. Ciò comporta che alcuni genitori evitino di vaccinare i loro figli mettendoli così a rischio non solo di contrarre diversi agenti patogeni "selvaggi" (considerando anche la attuale vita sociale dei bambini), ma anche di essere paradossalmente sottoposti a quelle stesse complicanze, in alcuni casi più frequenti e più gravi, che si vorrebbero evitare. Il medico che vaccina ed in particolare il pediatra di famiglia è chiamato quindi a dare corrette informazioni sui reali o presunti "rischi" delle vaccinazioni.

Ma è ancora più frequente il timore di vaccinare bambini affetti da malattie neurologiche, ritenendo che la vaccinazione possa causare un aggravamento della condizione di base o che i presunti rischi da vaccinazione siano, in questi casi, superiori rispetto alla popolazione generale. Ciò comporta spesso che il medico che segue un soggetto affetto da una malattia neurologica, ed in particolare da epilessia, riceva la richiesta di certificare che non esistono controindicazioni alla vaccinazione.

Per tale motivo la Lega Italiana contro l'Epilessia (LICE) ha promosso un gruppo di studio su Epilessia (E) e Vaccinazioni (V), coinvolgendo altre società scientifiche, allo scopo di elaborare delle Linee Guida (LG) sull'argomento



## **METODOLOGIA.**

Lo scopo delle LG su Epilessia e Vaccinazioni è quella di pervenire ad un atteggiamento condiviso fra i diversi specialisti interessati relativamente alle possibili interazioni fra E e V in modo da fornire indicazioni omogenee riguardo le controindicazioni e i rischi della pratica vaccinica nei soggetti con epilessia.

In accordo con la metodologia adottata dal Programma Nazionale per le Linee Guida, il documento è stato elaborato secondo le seguenti fasi:

1. individuazione di un gruppo multidisciplinare di esperti comprendente i rappresentanti delle Società Scientifiche coinvolte nella gestione del bambino con convulsioni febbrili ed epilessia e di tutte le competenze utili all'elaborazione del documento, incluso il punto di vista dell'utenza;
2. formulazione, da parte del gruppo di esperti, dei quesiti scientifici più rilevanti e/o di più comune riscontro nella gestione di questi soggetti;
3. revisione della letteratura scientifica in base a una strategia di ricerca in grado di rintracciare tutte le prove scientifiche relative ai quesiti identificati;
4. valutazione delle prove scientifiche raccolte, sintesi di quelle più significative e definizione dei livelli di prova in base alla gradazione indicata dal Programma Nazionale per le linee guida
5. formulazione della forza delle raccomandazioni da parte del gruppo di esperti in base alle prove scientifiche disponibili o ad opinioni condivise qualora non sussistano indicazioni sufficienti in letteratura;
6. redazione del documento finale;
7. valutazione del documento da parte di esperti esterni e di tutti coloro ai quali le linee guida sono rivolte;
8. presentazione e pubblicazione della versione definitiva delle linee guida;



9. programmazione di un eventuale aggiornamento dopo tre anni dalla pubblicazione o prima qualora emergano nuove indicazioni in letteratura che ne modifichino, anche in parte, le conclusioni ad oggi riportate.

La letteratura scientifica è stata esaminata consultando fonti terziarie (banche dati di linee-guida), secondarie (Cochrane Library) e primarie (Medline). Per la valutazione della letteratura sono state utilizzate le *Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN 50)* che forniscono uno strumento di valutazione standardizzato evidenziando gli elementi chiave necessari per la stesura di ogni tipo di LG. E' stato consultato il manuale metodologico del Programma Nazionale per le Linee Guida (PNLG) dell'Istituto Superiore di Sanità.

La letteratura che tratta i rapporti fra vaccinazioni ed epilessia è in larga parte costituita da serie di casi clinici, studi osservazionali o analisi retrospettive mentre sono molto carenti ricerche basate sulla randomizzazione in cieco. E' stata effettuata una revisione completa della letteratura impiegando quando possibile criteri predefiniti per la selezione degli articoli (SIGN 50 checklist) ma valutando anche gli altri studi al fine di stilare le raccomandazioni finali.

Benche' molti siano gli aspetti da prendere in considerazione, le raccomandazioni del grupo di studio si sono focalizzate sulle seguenti questioni principali alle quali rispondere sulla base della analisi della letteratura consultata.

- 1) Esistono controindicazioni alla vaccinazione di soggetti affetti da convulsioni febbrili, da epilessie o da encefalopatie epilettiche?
- 2) Esistono indicazioni che ci inducano ad evitare alcune vaccinazioni nel timore che queste possano causare convulsioni febbrili, epilessie o encefalopatie epilettiche.

Sono state pertanto valutate, in primo luogo, le eventuali segnalazioni in letteratura relative ai seguenti punti:

- a) Se le vaccinazioni (ed eventualmente quali) possano causare convulsioni febbrili o crisi epilettiche afebrili.
- b) Se le eventuali convulsioni febbrili da vaccino siano diverse dalle comuni convulsioni febbrili del bambino.



- c) Se le eventuali convulsioni febbrili o afebrili da vaccino possano evolvere verso una epilessia.
- d) Se esista una qualche correlazione tra vaccinazioni e specifiche sindromi epilettiche.

Di contro è stata valutata l'eventuale segnalazione in letteratura di eventi avversi o di complicanze attribuite alle vaccinazioni in soggetti affetti da:

- a) Convulsioni febbrili
- b) Epilessie idiopatiche o sintomatiche non progressive
- c) Encefalopatie epilettiche.

Per quanto riguarda i tipi di vaccini sono stati considerati, per semplicità e per una maggiore rappresentatività in letteratura, quelli che vengono attualmente effettuati nei paesi occidentali e quindi quelli nei confronti di: poliomielite, difterite-tetano-pertosse (DTP), *Haemophilus influenzae*, pneumococco, meningite tipo c, morbillo-rosolia-parotite (MMR) in associazione o meno con varicella, influenza, epatite A e B, tubercolosi, papilloma virus.

Un accenno sarà fatto alla fine delle linee guida su quanto riscontrato in letteratura sulle vaccinazioni relative alle malattie attualmente limitate ai paesi in via di sviluppo.



### **QUESITO 1:**

- A) VI SONO CONTROINDICAZIONI A VACCINARE SOGGETTI CHE PRESENTANO CONVULSIONI FEBBRILI?**
- B) E' OPPORTUNO EVITARE ALCUNE VACCINAZIONI NEL TIMORE CHE POSSANO INSORGERE CONVULSIONI FEBBRILI?**

Studi condotti al fine di valutare l'eventuale correlazione tra convulsioni febbrili e vaccino DTP.

Nello studio di **Griffin et al.**(1990) condotto su oltre 38.171 bambini vaccinati, sono stati riscontrati aumenti statisticamente significativi nel rischio di convulsioni febbrili entro 3 giorni dalla somministrazione del vaccino e non sono stati evidenziati risultati significativi per quanto riguarda le convulsioni afebrili: solo 7 pazienti hanno presentato convulsioni afebrili nell'arco di 30 giorni con un rischio non statisticamente aumentato a 0-3, 4-7, 8-14 e 15-29 giorni dalla vaccinazione rispetto al periodo seguente il primo mese. Questo studio ha incluso bambini ospedalizzati o giunti in Pronto Soccorso e sono stati esclusi pazienti gestiti esclusivamente nel contesto ambulatoriale.

**Gale et al.** (1994) hanno condotto uno studio caso-controllo su 358 bambini affetti da disturbi neurologici (incluso le convulsioni). Anche per questo gruppo di lavoro vi sono aumenti statisticamente significativi nel rischio di convulsioni febbrili che si entro una settimana dalla somministrazione del vaccino mentre non sembra esserci una correlazione tra vaccinazione e convulsioni afebrili anzi gli autori sottolineano che il rischio di convulsioni è stato inferiore nei giorni seguenti la vaccinazione. Questo studio, a differenza di studi precedenti, è stato condotto sia su pazienti ospedalizzati che ambulatoriali.

Nel Regno Unito **Farrington et al.**(1996) hanno condotto uno studio di coorte nel quale le convulsioni febbrili sono state approssimativamente 3 volte più frequenti nei 3 giorni seguenti la vaccinazione.

**Barlow et al.** (2001) hanno pubblicato un ampio studio di coorte condotto su pazienti arruolati in quattro estese regioni degli Stati Uniti occidentali (Vaccine Safety Datalink- VSD). Lo studio VSD ha incluso oltre 675 000 bambini di età inferiore ai 6 anni e oltre 340 000 dosi di vaccino. Molti



bambini sono stati vaccinati prima dell'inizio dello studio ma sono rientrati nella fase osservazionale. Il VSD ha dimostrato che il vaccino DTP aumenta il rischio di convulsioni febbrili nel giorno della vaccinazione di almeno 6 volte, ma poi rapidamente si riduce a un livello non significativo. Punti forza di questo studio comprendono l'ampia casistica del campione analizzato e l'inclusione di pazienti ambulatoriali in tre dei quattro centri.

**Jackson et al. (2002)** hanno documentato un ridotto rischio di convulsioni febbrili (1 su 19.496 vaccinazioni), che è simile a qualsiasi altra causa di febbre.

Nel 1985, il U.S. Institute of Medicine ha pubblicato la sua prima relazione nella quale 18 milioni di somministrazioni di vaccino DTP aveva prodotto 7,2 milioni di reazioni minori, 10.300 casi di convulsioni, 164 i casi di encefalopatia, 60 casi di disabilità cronica, e 2-4 morti all'anno. Nel 1991, una nuova relazione ha concluso che il rischio di encefalopatia nei bambini nei primi 7 giorni dopo la vaccinazione DTP è stato di 3,3 casi per milione e che il 77% di questi era conseguente alla vaccinazione (**Geier and Geier, 2002**). Nel 1994, l'Istituto di Medicina ha concluso che non è possibile affermare con certezza se il vaccino DTP può essere responsabile di: (a) danni cerebrali, (b) slatentizzare o innescare una encefalopatia in soggetti predisposti prima di quanto sarebbe avvenuto naturalmente, o (c) semplicemente slatentizzare l'encefalopatia in soggetti predisposti, sia pure rara, tra DTP e danno cerebrale (US Institute of Medicine, 1994).

Un altro tema oggetto di dibattito riguarda le differenze tra il vaccino DTP a cellule intere ed il vaccino acellulare. I vaccini a cellule intere sono associati ad un'alta frequenza di reazioni minori di contro, i vaccini acellulari sono associati ad un minor tasso di reazioni avverse. Per esempio, la percentuale di convulsioni febbrili entro 2 giorni dalla vaccinazione con vaccino acellulare nei bambini di età inferiore ai 2 anni è stato di 1 su 19.496 vaccinazioni, che è molto più basso rispetto al corrispondente rapporto di 1 su 2835 con il vaccino cellulare.

Più recentemente **David et al. (2008)** hanno condotto un'analisi mediante un questionario inviato ai genitori di bambini di età compresa tra 1 e 11 mesi di vita ai quali dovevano essere somministrate le quattro dosi di vaccino DTP. Questo studio mette a confronto il vaccino per la pertosse cellulare (wP) con quello acellulare(aP) (associati o meno allo pneumococco) e ne valuta gli effetti avversi .



Su 15069 vaccinati con wP-vaccine e 13069 con aP-vaccine (9242 non associato al vaccino per Pneumococco e 4485 con vaccino per Pneumococco), convulsioni febbrili sono state diagnosticate raramente e dopo la quarta dose: 2 nel gruppo wP (0,06%) e 1 nel gruppo aP (0,02%); una probabile convulsione febbrile si è verificata dopo la terza dose nel gruppo aP (0,03%). Il vaccino cellulare è risultato associato maggiormente a reazioni avverse tra cui iperpiressia e convulsioni febbrili che si verificano soprattutto dopo la quarta dose. L'associazione con lo pneumococco non risulta statisticamente significativa. Vanno però sottolineati i limiti dello studio dal momento che il campione analizzato non corrisponde all'intera popolazione e il questionario non rappresenta, a nostro parere, un metodo di raccolta dati estremamente affidabile e oggettivo.

In conclusione, si può affermare che la vaccinazione DTP aumenta in misura statisticamente significativa il rischio di convulsioni febbrili, che sembra tuttavia correlabile all'alta incidenza di febbre quale effetto collaterale di tale vaccinazione.

La relazione tra dose ed età non è così chiara: alcuni dati dimostrano che se le prime dosi di vaccino vengono somministrate durante i primi mesi di vita (es. a 2-4 mesi), si ha una riduzione nell'insorgenza di eventi avversi tra cui le convulsioni.

### **Relazione tra vaccino MMR e convulsioni febbrili**

Negli ultimi 10 anni alcuni studi internazionali, peraltro non numerosi, hanno cercato di porre in evidenza la relazione che intercorre tra l'insorgenza di convulsioni febbrili e la vaccinazione rivolta contro il morbillo, la parotite e la rosolia.

Nel 2001 **Barlow et al.** hanno pubblicato un ampio studio di coorte condotto su pazienti arruolati dal Vaccine Safety Datalink (VSD) Project di 4 stati USA (Washington, Oregon, Northern e Southern California). Lo studio si era riproposto di indagare la relazione tra la vaccinazione ed il rischio di prima crisi convulsiva, di episodi critici successivi e di eventuali alterazioni dello sviluppo neurologico a distanza nei bambini presi in esame. Lo studio VSD ha incluso oltre 675 000 bambini di età inferiore ai 6 anni e oltre 135 000 dosi di vaccino contro MMR. Molti bambini sono stati vaccinati prima dell'inizio dello studio ma sono rientrati nella fase di osservazione. I bambini che hanno presentato un episodio convulsivo febbrile dopo la somministrazione del vaccino sono





stati poi seguiti a distanza per valutare il rischio di insorgenza di epilessia e/o di patologie neurologiche. Tale studio ha dimostrato che il vaccino MMR aumenta il rischio di convulsioni febbrili nei giorni 8-14 dopo la vaccinazione mentre tale rischio non risulta incrementato nei giorni 0-7 e 15-30 post-vaccino; in eguale misura non risultano incrementati il rischio di sviluppare convulsioni afebrili a distanza né quello di patologie neurologiche. Punti forza di questo studio comprendono l'ampia casistica del campione analizzato e l'inclusione di pazienti ambulatoriali in tre dei quattro centri.

Uno studio retrospettivo canadese condotto da **LeSaux et al.** nel 2003 ha preso in considerazione i dati ricavati da IMPACT (Immunization Monitoring Program-Active), un programma di sorveglianza attiva che registra gli eventi avversi delle vaccinazioni, relativo a 12 centri ospedalieri canadesi. Lo studio ha preso in considerazione tutti i bambini che hanno presentato un episodio convulsivo con temperatura corporea registrata da un operatore sanitario  $>38.5^{\circ}\text{C}$ , insorto 5-30 giorni dopo la somministrazione di una dose di vaccino MMR; sono stati esclusi gli episodi convulsivi secondari a trauma, meningiti, avvelenamenti o altre cause note. Dei 107 casi di convulsioni febbrili successive alla vaccinazione, il 51% (55/107) ha presentato un'insorgenza nei giorni 5-10 post-MMR. Il lavoro di LeSaux presenta la principale limitazione nel fatto di accettare nella coorte in esame solo i pazienti ricoverati che presentavano crisi prolungate e frequenti/ricorrenti. Pertanto il numero dei casi selezionati, in rapporto alle dosi di vaccino somministrate nel periodo esaminato, risulta estremamente ridotto.

Nello stesso anno (2003) **Davis e Barlow** hanno pubblicato una revisione della letteratura in cui viene discusso il rischio di insorgenza di convulsioni febbrili e afebrili in seguito alle vaccinazioni DTP e MMR. Lo studio prende in esame separatamente il già descritto lavoro di **Barlow et al.** del 2001 e gli studi di **Griffi net al** (studio di coorte, 1990) e **Farrington et al.** (studio di coorte, 1995): tutti e tre evidenziano come l'immunizzazione con vaccino MMR determini un incremento del rischio per l'insorgenza di convulsioni febbrili di 1.5-3.0 volte, con un picco nel periodo compreso tra 1-2 settimane dall'immunizzazione. In particolare **Farrington** mette in evidenza il rischio relativo calcolato in 33 crisi febbrili in più su 100.000 bambini immunizzati con MMR. Dalla pubblicazione in esame emerge come sia estremamente difficile, se non impossibile, determinare



una precisa relazione causa-effetto tra vaccinazione e convulsioni febbrili: la principale limitazione risiede nel fatto che risulta estremamente difficoltoso porre una comparazione tra una popolazione vaccinata ed una non vaccinata in quanto, soprattutto negli USA, la maggior parte dei bambini effettua anche le vaccinazioni non obbligatorie. In secondo luogo risulta estremamente difficoltoso comprendere se la crisi febbrile sia direttamente causata dalla somministrazione del vaccino o se la sua insorgenza si sarebbe manifestata in ogni caso, per una suscettibilità genetica preesistente.

L'anno successivo, (2004), **Vestergaard et al.** hanno pubblicato un vasto studio retrospettivo di popolazione, con una coorte che comprendeva tutti i bambini nati in Danimarca tra il 1991 ed il 1998 (i dati sono stati ricavati dal Danish Civil Registration System e da altri 4 registri nazionali). Lo studio si proponeva come obiettivo quello di valutare l'incidenza relativa ed il rischio di convulsioni febbrili in seguito a vaccinazione MMR e valutare l'outcome clinico delle crisi dopo vaccino MMR. Su di una popolazione di più di 530.000 bambini che hanno ricevuto all'età di 15 mesi la prima vaccinazione per MMR (82% della popolazione studiata) sono stati individuati 937 episodi di prima convulsione febbrile occorsa nelle due settimane seguenti la vaccinazione. La percentuale di rischio di sviluppare convulsioni febbrili in questo periodo è del 10% più alta nella popolazione vaccinata rispetto alla popolazione non vaccinata; nelle due settimane successive alla vaccinazione è stato riscontrato un rischio relativo di convulsioni febbrili pari a 2.75 (95% CI 2.55-2.97). Il lavoro di Vestergaard et al (2004) ha inoltre suddiviso la popolazione in numerosi sottogruppi (anamnesi familiare positiva per crisi epilettiche e convulsioni febbrili; nati pretermine; nati di basso peso per età gestazionale, basso stato socioeconomico ecc); utilizzando questi limiti non è stato evidenziato alcun incremento del rischio relativo per le categorie in esame. Al contrario è stato messo in evidenza un incremento del rischio nei pazienti gemelli di bambini con epilessia. Successivamente gli autori pongono l'attenzione sui soggetti che hanno presentato convulsioni febbrili nei primi 15 giorni successivi all'immunizzazione che, paragonati alla popolazione che ha presentato crisi febbrili da eziologia differente, presentano solo un modesto incremento del rischio di sviluppare convulsioni febbrili ricorrenti ma non quello di sviluppare epilessia a distanza.

Più di recente un gruppo di studio inglese, coordinato da **Miller et al (2007)** ha effettuato uno studio di coorte su popolazione che ha monitorato i casi di convulsioni febbrili successive alla



somministrazione di MMR: la raccolta dei pazienti è iniziata nel 1998, anno in cui in Inghilterra è stato commercializzato il vaccino Priorix (contenente il ceppo Schwarz del virus vivo attenuato del morbillo, il ceppo RIT 4385 del virus della parotite, derivato dal ceppo Jeryl Lynn, e il ceppo Wistar RA 27/3 del virus della rosolia) e terminata nel 2002. Nello studio sono stati reclutati quasi 900 bambini di età compresa tra 12-23 mesi. I risultati hanno messo in evidenza un incremento dell'incidenza relativa di convulsioni febbrili nei giorni 6-11 post MMR con valori comparabili ai già citati studi di **Farrington et al (1996)** e **Barlow et al. (2001)** confermando anche un mancato incremento di incidenza nei giorni 15-35. Lo studio inoltre non ha dimostrato differenze statisticamente significative tra i 2 ceppi somministrati (MMRII e Priorix).

Nel 2009 per la prima volta è stato intrapreso un lavoro, condotto da **Jacobsen et al**, che ha preso in esame il nuovo vaccino MMRV rispetto alla vaccinazione separata MMR + Varicella. Lo studio ha arruolato una vasta coorte di (reclutata da 12 Medical Center californiani) di bambini compresi tra 1-5 anni, con un follow-up di 30 giorni dopo il nuovo vaccino coniugato per valutarne il rischio di insorgenza di convulsioni febbrili. Lo studio è stato ideato sulla base di una indagine precedente che aveva mostrato un significativo incremento di episodi febbrili nei giorni 5-12 dopo MMRV rispetto ai due vaccini separati. Condotta su una coorte di più di 30.000 pazienti per gruppo raccolti dal Febbraio 2006 al Giugno 2007, lo studio ha dimostrato come non esista, nei 30 giorni di durata del follow-up, una significativa differenza di rischio relativo di sviluppare convulsioni febbrili tra i 2 gruppi; al contrario è stato evidenziato come nei giorni 5-12 post-vaccino, il primo gruppo presenta un aumento del rischio di convulsioni febbrili (incidenza 0.70/1000) rispetto al secondo gruppo (incidenza 0.32), con un rischio relativo di 2.20 (95% IC 1.04-4.65).

Sono state inoltre recentemente pubblicate le raccomandazioni americane dell' Advisory Committee on Immunization Practices riguardo al nuovo vaccino MMRV. Sebbene dati definitivi sulle sequele di convulsioni febbrili dopo la vaccinazione MMRV non siano ancora disponibili, i dati evidenziati per la vaccinazione MMR sono applicabili anche al vaccino MMRV. Le autorità americane consigliano comunque che, per i bambini con una storia personale o familiare di crisi epilettiche di ogni eziologia, sia preferibile una vaccinazione separata con il vaccino MMR e quello per la varicella.



In conclusione, dall'analisi critica della letteratura, è possibile affermare che la vaccinazione contro Morbillo-Parotite-Rosolia aumenti in misura statisticamente significativa il rischio di convulsioni febbrili. Tale evenienza è però evidentemente correlata all'incremento degli episodi febbrili che, soprattutto determinati dal ceppo antimorbilloso, aumentano nelle prime due settimane dalla vaccinazione. A conferma di ciò, il periodo in cui si verifica l'aumentata incidenza degli episodi convulsivi risulta essere quello compreso nei giorni 5-15 dalla vaccinazione.

Occorrono invece ulteriori studi per meglio valutare la reale incidenza relativa di recidive di convulsioni febbrili e/o di epilessia a distanza nei bambini che hanno presentato il primo episodio secondario al vaccino. Gli scarsi dati al riguardo tendono al momento a definire come non esista un incremento del rischio di queste due evenienze nella popolazione studiata.

Dalla valutazione della letteratura, il Panel di esperti ha ritenuto di dover tenere conto delle seguenti indicazioni:

- a) Alcune vaccinazioni, ed in particolare Difterite-Tetano e Pertosse (soprattutto se cellulare), Morbillo-Rosolia-Parotite senza, ma soprattutto con l'aggiunta della Varicella, possono indurre febbre e quindi eventuali convulsioni febbrili.
- b) Non viene fatta distinzione tra soggetti che già avevano avuto convulsioni febbrili rispetto a quelli che non ne avevano avute.
- c) Non esistono comunque differenze tra le convulsioni febbrili in seguito a vaccinazione rispetto alle altre convulsioni febbrili
- d) Non emerge alcuna indicazione per ritenere che le convulsioni febbrili in seguito a vaccinazione possano avere un rischio maggiore di indurre un'epilessia.

#### **RACCOMANDAZIONE 1:**

Non è controindicato vaccinare bambini che presentano convulsioni febbrili

(Classe di evidenza III; Forza della raccomandazione A)

#### **RACCOMANDAZIONE 2:**



Non deve essere evitata alcuna vaccinazione nel timore di eventuali convulsioni febbrili

(Classe di evidenza III; Forza della raccomandazione A)

**Nota:** E' opportuno che i genitori siano avvertiti della possibilità che alcuni vaccini diano una reazione febbrile ed eventuali conseguenti crisi convulsive, in particolare nei casi in cui si siano già verificate convulsioni febbrili e/o che abbiano un'età inferiore ai 6 anni. E' opportuno consigliare, soprattutto nei casi con precedenti convulsioni febbrili, di tenere a disposizione il Diazepam da somministrare per via rettale in caso di crisi prolungata (vedi linee guida sulle convulsioni febbrili).

## **QUESITO 2:**

**A) VI SONO CONTROINDICAZIONI A VACCINARE SOGGETTI AFFETTI DA EPILESSIA?**

**B) E' OPPORTUNO EVITARE ALCUNE VACCINAZIONI NEL TIMORE CHE POSSANO CAUSARE EPILESSIA?**

La letteratura internazionale è molto povera di articoli che abbiano cercato di porre in evidenza la relazione intercorrente tra la vaccinazione rivolta contro il morbillo, la parotite e la rosolia e l'insorgenza di un'epilessia.

Barlow et al (2001) hanno condotto uno studio di coorte su 679942 bambini dopo 340386 vaccinazioni con vaccino DTP e 137457 vaccinazioni con vaccino MMR. I bambini che avevano avuto convulsioni febbrili dopo la vaccinazione sono stati seguiti per valutare il rischio di disabilità neurologiche. Nessun tipo di vaccinazione si è associato alla comparsa di crisi non febbrili. Tra i bambini che avevano avuto convulsioni febbrili non è stato dimostrato esserci un rischio più elevato per un'epilessia successiva né per alcuna altra disabilità neurologica.

Gold et al (2000) hanno rivalutato retrospettivamente gli effetti successivi alla vaccinazione in 970 bambini ai quali erano stati somministrati il vaccino DTPa (acellulare) e/o DPTw (cellulare), il vaccino HiB (haemophilus influenzae type b), e OPV (antipolio orale). 469 bambini hanno avuto



reazioni postvacciniche, lievi in 293 più gravi in 176. Queste ultime erano consistite in rilevanti disturbi neurologici quali convulsioni, apnee ed encefalopatia con ipotonia e iporesponsività, o in reazioni allergiche. La maggior parte di questi bambini (421/469) è stata rivaccinata ed uno solo ha avuto una complicanza neurologica importante, ma transitoria e con completa remissione. Dei 176 bambini che avevano avuto rilevanti complicanze neurologiche o di tipo allergico, 101 sono stati rivaccinati e nessuno ha avuto ulteriori complicanze post vacciniche. Gli autori concludono affermando che la rivaccinazione di bambini che avevano avuto manifestazioni reattive postvacciniche non è una pratica medica rischiosa.

Huang et al (2010) riferiscono 7191 crisi (in iperpiressia e non) su 433 654 bambini sottoposti alla vaccinazione DTaP (acellulare). Non viene riferito se vi è stata o meno la comparsa di un'epilessia successiva. Concludono confermando che non vi è un rischio maggiore di convulsioni dopo la somministrazione di tale vaccino.

Ray et al (2006) in uno studio retrospettivo caso controllo su più di 2 milioni di bambini hanno dimostrato come in caso di vaccinazione con vaccino DTP e MMR non vi sia un aumento del rischio di un'encefalopatia post vaccinica.

Simon Shorvon and Anne Berg (2008), in una revisione della letteratura, evidenziano come esista ora un consensus sul fatto che il rischio di un'encefalopatia o di un'epilessia indotte dalla vaccinazione sia estremamente basso. Riferiscono come i rischi stimati in letteratura siano 1/ 19,496 per le crisi febbrili, di 1/76,133 per le crisi afebrili e come il rischio di un'encefalopatia successiva a vaccinazione per la pertosse sia inferiore a 3 casi/milione di vaccinazioni. Danno, inoltre, estrema rilevanza sul fatto che in 11 di 14 bambini portatori di un'encefalopatia post vaccinica sia stato individuato un difetto del gene SCN1A che codifica per canali del sodio ed è associato all'epilessia mioclonica severa (vedi in seguito).

Dalla valutazione della letteratura il Panel di esperti ha ritenuto di dover tener conto delle seguenti indicazioni:

- a) Le vaccinazioni non causano crisi epilettiche afebrili.



- b) Non esiste alcuna correlazione tra vaccinazioni ed insorgenza di epilessia o di specifiche sindromi epilettiche.
- c) Non esistono indicazioni relative ad un aumentato rischio di complicanze o di eventi avversi nel vaccinare soggetti con epilessie idiopatiche o sintomatiche non progressive

### **RACCOMANDAZIONE 3:**

Non è controindicato vaccinare soggetti che presentano una epilessia idiopatica o sintomatica non progressiva.

(Classe di evidenza III; Forza della raccomandazione A)

### **RACCOMANDAZIONE 4:**

Non deve essere evitata alcuna vaccinazione nel timore che possa causare epilessia

(Classe di evidenza III; Forza della raccomandazione A)

### **QUESITO 3:**

- A) VI SONO CONTROINDICAZIONI A VACCINARE SOGGETTI AFFETTI DA ENCEFALOPATIE EPILETTICHE?**
- B) E' OPPORTUNO EVITARE ALCUNE VACCINAZIONI NEL TIMORE CHE POSSANO CAUSARE UNA ENCEFALOPATIA EPILETTICA?**

#### **A. Spasmi Infantili**

Il lavoro di **Goodman M et al (1998)** è uno studio caso-controllo che riesamina i dati del NCES (National Childhood Encephalopathy Study) analizzando le relazioni temporali tra vaccino per la pertosse e conseguenze neurologiche e pubblicato nel 1981-1983, per quanto riguarda il rapporto tra DTP o DT e l'esordio degli spasmi. Viene utilizzata una metodologia statistica con tre modelli di



ipotetica relazione: 1 .Associazione (cioè aumento di spasmi nel periodo di 4 settimane dopo lavaccinazione) 2. Temporal-shift (aumento e clustering degli spasmi nella parte iniziale del periodo seguito da caduta ma senza un significativo aumento totale dei casi) 3. No-effect. Lo studio conclude che non vi sono dati che supportano il modello di associazione. I dati globali sono per il no-effect, anche se in qualche caso di spasmi ad eziologia “criptogenica” vi è un lieve temporal-shift con esordio più precoce; i casi sintomatici seguono il modello no-effect.

**Guggenheim et al (2008)** valutano l’intervallo di tempo tra un evento encefalopatico in bambini normali e la successiva comparsa di spasmi attraverso ricerca dal 2001 di casi ad eziologia perinatale e post-natale (19 casi studiati). L’evidenza è che gli spasmi non avvengono come risposta “acuta” ad un danno cerebrale, ed in particolare che la somministrazione del vaccino non può essere causa di una forma di spasmi in associazione temporale con la vaccinazione.

## **B. Lennox-Gastaut syndrome**

La letteratura non riporta lavori significativi (**Ishikawa et al, 1999**)

## **C. Sindrome di Dravet (Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy, SMEI) ed encefalopatie post vacciniche**

Il lavoro fondamentale è quello di **Berkovic et al (2006)**, seguito da molti articoli di commento (**Sell e Minassian, 2006; Berg 2007; Brown et al. 2007; Doja 2008; Neville 2010; Wisnitzer 2010**)

I precedenti lavori epidemiologici non supportavano un’associazione causale tra immunizzazione ed encefalopatia. Tuttavia, in casi individuali, quelli definiti come encefalopatia postvaccinica avevano una relazione temporale tra la vaccinazione DTP o MRV (1-14 giorni) ed il progressivo sviluppo di crisi polimorfe (la prima crisi entro le 72 ore dalla vaccinazione) ed arresto o regressione psicomotoria. Non veniva descritto un fenotipo neurologico specifico.





E' un lavoro retrospettivo su 14 pazienti diagnosticati come encefalopatia epilettica postvaccinica (era sempre incluso il vaccino per la pertosse) con età esordio 2-11 mesi. E' stata effettuata una revisione accurata della storia clinica, EEG e RM che ha portato alla diagnosi retrospettiva di SMEI in 8 pazienti, Severe Myoclonic Epilepsy Borderline, SMEB, in 4 e sindrome di Lennox-Gastaut in 2, assieme alla individuazione di 11 mutazioni SCN1A (tutte le 8 SMEI e 3 SMEB). Il ruolo della vaccinazione come trigger dell'encefalopatia viene quindi ritenuto improbabile per alcuni motivi: 1. Sebbene la vaccinazione possa aumentare il rischio di crisi febbrili nell'immediatezza del vaccino non vi sono evidenze di un outcome negativo long-term; 2. Meno della metà dei pazienti avevano avuto la loro prima crisi in febbre; 3. I dati di neuroimaging non mostravano processi infiammatori o degenerativi; 4. Mutazioni SCN1A non sono state trovate in soggetti sani. Suggerimenti: evitare la vaccinazione non previene lo sviluppo di questa sindrome; necessità di replica del dato

Una estesa review è quella fatta da **Shorvon e Berg (2008)**, che parte dalle ripetute analisi del NCES (National Childhood Encephalopathy study) nel Regno Unito dal 1976 agli anni 2000, le cui ultime conclusioni sono che non vi è significativo incremento di encefalopatia nei bambini vaccinati e nessun singolo caso può essere attribuito al vaccino. Non fu possibile decidere se: 1. Il vaccino DTP causi un danno cerebrale. 2. Se il DTP inneschi precocemente una encefalopatia in soggetti predisposti in cui l'epilessia si sarebbe sviluppata più tardi nella vita. Le linee guida inglesi affermano che una epilessia attiva e/o una malattia neurologica stabile non sono considerate controindicazioni alla vaccinazione DTP acellulare. Anche Shorvon sottolinea la necessità di replicare i dati di Berkovic, concludendo che la eventuale associazione tra encefalopatia/epilessia da DTP può essere diagnosticata solo quando ogni altra causa di encefalopatia sia stata esclusa.

Lo studio di **Tanabe (2004)** è stato valutato solo sulla base dell'abstract in quanto è in lingua giapponese. E' una case-series in cui viene analizzata la storia vaccinale in bambini con SMEI per comparare i rischi della vaccinazione con quelli della malattia naturale (58 pazienti con SMEI vaccinati con DPT e MRV). Lo studio conclude affermando che il rischio di complicazioni neurologiche correlato alla malattia naturale era più alto rispetto alle conseguenze della vaccinazione. Le febbre e crisi febbrili erano più frequenti con il vaccino antimorbillo e viene



suggerito l'uso di misure preventive contro le crisi (benzodiazepine) in bambini con SMEI che devono essere sottoposti a questa vaccinazione.

Il gruppo di Berkovic ha prodotto un altro lavoro importante (**McIntosh et al. 2010**). Sono stati studiati retrospettivamente pazienti con sindrome di Dravet e mutazioni SCN1A in cui la prima crisi era una convulsione, investigando l'associazione tra la vaccinazione DTP e l'esordio delle crisi in questi pazienti. I pazienti sono stati separati in due gruppi a seconda che l'esordio della crisi sia avvenuto subito dopo la vaccinazione (vaccination proximate group) o no (vaccination-distant group), analizzando le caratteristiche cliniche e molecolari e l'outcome di 40 pazienti: 12 con crisi nel giorno della vaccinazione o il giorno dopo (vaccination proximate) e 28 nel gruppo vaccination-distant con esordio delle crisi dal giorno 2 dopo la vaccinazione al giorno 98 (25) o prima della vaccinazione (3). L'età media di esordio della malattia era di 7-8 settimane più precoce nel gruppo vaccination-proximate group ma tutte le altre misure di outcome clinico non erano differenti tra i due gruppi supportando l'ipotesi che, sebbene la vaccinazione possa agire da trigger, non vi era alcuna evidenza che i pazienti del vaccination-proximate group abbiano una malattia diversa dal vaccination-distant group. Inoltre il tipo di mutazione del SCN1A non differisce nel tipo (missense versus other) o nella distribuzione nella proteina tra i due gruppi. Gli autori concludono che non esiste una base razionale per ritardare o evitare la vaccinazione DTP in bambini con mutazione SCN1A. L'outcome di questi bambini non è stato influenzato dalla vaccinazione. Il lavoro è stato retrospettivo e richiede comunque conferma con uno studio prospettico. Uno studio simile è stato condotto da **Tro-Baumann et al (2011)**, in cui sono stati studiati retrospettivamente i rapporti tra vaccinazione e crisi convulsive in 70 pazienti con sindrome di Dravet e mutazione SCN1. La comparsa di crisi dopo la vaccinazione è stata riportata nel 27% dei pazienti, e nel 58% di questi era la prima manifestazione clinica. La maggioranza delle crisi era avvenuta entro 72 ore dalla vaccinazione, in due terzi dei casi associata a febbre. Gli autori concludono sottolineando la necessità di misure preventive farmacologiche che possano evitare la comparsa di crisi successive alla vaccinazione nei bambini con sindrome di Dravet, ricordando allo stesso tempo che la letteratura scientifica non dimostra l'effetto profilattico di trattamenti antipiretici ed anticonvulsivi.



**Jefferson et al (2003)** effettuano una revisione sistematica sugli eventi avversi associati alla vaccinazione parotite-morbillo-rosolia comparata ad assenza di vaccinazione, placebo o combinazioni di vaccini attenuati per gli anni 1969-2003. Non viene riportato alcun elemento di associazione tra la vaccinazione e la comparsa di encefalopatie epilettiche. Il lavoro di **Ray et al. (2006)** è uno studio caso-controllo retrospettivo su casi definiti come encefalopatie post-vacciniche segnalate dai pediatri in 4 regioni degli Stati Uniti occidentali. Vengono analizzati i casi sospetti con esordio entro i 14 giorni dopo la vaccinazione DTP e 30 giorni entro la vaccinazione MMR. Le considerazioni conclusive fanno emergere un rischio di incidenza di encefalopatia acuta di 1/370.000 dopo DTP e 1/200.000 dopo MMR ma senza alcuna evidenza di nesso causale. Un solo paziente tra quelli analizzati aveva una encefalopatia epilettica nella quale però il difetto genetico non era stato ricercato

Nel lavoro del gruppo canadese di **Moore (2004)**, un case-series study, viene confermata la mancanza di relazione tra DTP ed encefalopatia.

Dalla valutazione della letteratura il Panel di esperti ha ritenuto di dover tenere conto delle seguenti indicazioni:

- a) Non esiste rapporto tra vaccinazioni ed esordio di sindrome di West o di indrome di Dravet. Esiste qualche evidenza di un esordio più precoce delle forme idiopatiche, ma l'evoluzione è del tutto analoga per entrambe.
- b) Non esistono lavori che riportino una correlazione tra vaccinazione e sindrome di Lennox-Gastaut.
- c) Non esiste alcun incremento di encefalopatie epilettiche nei vaccinati e non esiste alcun caso di encefalopatia epilettica attribuibile alle vaccinazioni.

#### **RACCOMANDAZIONE 5:**

Non è controindicato vaccinare soggetti affetti da encefalopatia epilettica

(Classe di evidenza III; Forza della raccomandazione A)



### **RACCOMANDAZIONE 6:**

Non deve essere evitata alcuna vaccinazione nel timore che possa causare una encefalopatia epilettica

(Classe di evidenza III; Forza della raccomandazione A)

**Nota:** Poiché, come abbiamo visto, alcune vaccinazioni possono indurre febbre e nei soggetti con S. di Dravet si possono verificare stati di male febbrili, è necessario informare adeguatamente i genitori di un bambino affetto da tale sindrome e prendere le misure più opportune per ridurre il rischio di una tale eventualità o per trattarla adeguatamente qualora si verifichi.



## **Bibliografia**

**Alfredsson R**, Svensson E, Trollfors B and Borres MP. Why do parents hesitate to vaccinate their children against measles, mumps and rubella ? *Acta Paediatr* 2004, 93:1232-1237

**Ball R**, Halsey N, Miles Braun M, Moulton LH, Gale AD, Rammohan K, Wiznitzer M, Johnson R, Salive ME and the VAERS Working Group. Development of case definitions for acute encephalopathy, encephalitis, and multiple sclerosis reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Journal of Clinical Epidemiology* 2002, 55: 819–824

**Barlow WE**, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mulloly JP, Black SB, Shinefield HR, Ward JI, Marcy SM, DeStefano F and Chen RT, for the Centers for Disease Control and Prevention Vaccine Safety Datalink Working Group. *N Engl J Med*, August 30, 2001 Vol. 345, No. 9

**Berg AT**. Vaccines, Encephalopathies and Mutations. *Epilepsy Currents*, Vol. 7, No. 2 (March/April) 2007 pp. 40–42

**Berkovic SF**, Harkin L, McMahon JM, Pelekanos JT, Zuberi SM, Wirrell EC, Gill DS, Iona X, Mulley JC, Scheffer IE. De-novo mutations of the sodium channel gene *SCN1A* in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 488–92

**Bigard KM**, Rhodes P, Connelly BL, Bi Daoling, Hahn C, Patrick , Glodé MP, Ehresmann KR and and the Pertussis Investigation Team. *Pediatrics* August 2005 Vol. 116 No. 2, 285-294

**Black S**, Eskola J, Siegrist CA, Halsey N, MacDonald N, Law B, Miller E, Andrews N, Stowe J, Salmon D, Vannice K, Izurieta HS, Akhtar A, Gold M, Oselka G, Zuber P, Pfeifer D and Vellozzi C. Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. *Lancet* 2009; 374: 2115–22.

**Bonhoeffer J**, Menkes J, Gold MS, de Souza-Brito G, Fisher MC, Halsey N, Vermeer P. The Brighton Collaboration Seizure Working Group. Generalized convulsive seizure as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine* 2004, 22: 557–562



**Bonhoeffer J**, Bentsi-Enchill A, Chen RT, Fisher MC, Gold MS, Hartman K, Heininger U, Hoet B, Jefferson T, Khuri-Bulos N, Kohl K, Marcy SM, Nalin D, Pless R, Sanabria-Rojas H, Sleeman K, Wise R. The Brighton Collaboration *Methods* Working Group. *Vaccine* 27, 2009, 27: 2289–2297

**Brown NJ**, Berkovic SF and Scheffer IE. Vaccination, seizures and ‘vaccine damage’. *Current Opinion in Neurology* 2007, 20:181–187

**CDC**. General Recommendations on Immunization Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR December 1, 2006 / 55(RR15);1-48*

**CDC**. Update: Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Regarding Administration of Combination MMRV Vaccine. *MMWR, March 14, 2008 / 57(10);258-260*

**CDC**. Update: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Regarding Use of CSL Seasonal Influenza Vaccine (Afluria) in the United States During 2010–11. *MMWR, August 13, 2010 / Vol. 59 / No. 31, 989-992.*

**Comitte On Infectious Diseases**. The Relationship Between Pertussis Vaccine and Central Nervous System Sequelae:Continuing Assessment. *Pediatrics* 1996;97;279-281

**David S**, Vermeer-de Bondt PE, van der Maas NAT. 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: 5883–5887

**Davis RL**, Barlow W. Placing the risk of seizures with pediatric vaccines in a clinical context. *Pediatric Drugs* 2003; 5(11):712-722.

**Derrough TF**, Kitchin NRE. Occurrence of adverse events following inadvertent administration of childhood vaccines. *Vaccine* 2002, 21: 53–59

**Doja A**. Genetics and the myth of vaccine encephalopathy. *Paediatr Child Health* September 2008, Vol 13 No 7, 597-599



**Edmond K**, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010, 10: 317–28

**Ellenberg SS**, Foulkes MA, Midthun K, Goldenthal KL. Evaluating the Safety of New Vaccines: Summary of a Workshop. *Am J Public Health*. 2005;95:800–807.

**Farrington CP**, Nash J, Miller E. Case Series Analysis of Adverse Reactions to Vaccines: A Comparative Evaluation. *Am J Epidemiol*, 1996 Vol. 143, No. 11, 1165-1172

**Freire de Carvalho J**, Shoenfeld Y. Status epilepticus and lymphocytic pneumonitis following hepatitis B vaccination. *European Journal of Internal Medicine* 2008, 19 : 383–385

**Friederichs V**, Cameron JC, Robertson C. Impact of adverse publicity on MMR vaccine uptake: a population based analysis of vaccine uptake records for one million children, born 1987–2004. *Arch. Dis. Child*. 2006;

**Gale JL**, Thapa PB, Wassilak SG, Bobo JK, Mendelman PM, Foy HM. Risk of serious acute neurological illness after immunization with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. A population-based case-control study. *JAMA*. 1994 Jan 5;271(1):37-41.

**Geier DA**, Geier MR. An evaluation of serious neurological disorders following immunization: a comparison of whole-cell pertussis and acellular pertussis vaccines. *Brain & Development* 2004, 26:296–30.

**Gitiaux C**, Poeyo S, Demazes S, Pedespan L, Pillet P, Husson M, Pedespan J-M. Vaccinal status in children with seizures: a retrospective study conducted in the Bordeaux child hospital. *Archives de pédiatrie* 2006, 13:1102–1106

**Gold M**, Goodwin H, Botham S, Burgess M, Nash M, Kempe A. Re-vaccination of 421 children with a past history of an adverse vaccine reaction in a special immunisation service. *Arch Dis Child* 2000, 83:128–131



**Gold M**, Dugdale S, Woodmanc RJ, McCaul KA. Use of the Australian Childhood Immunisation Register for vaccine safety data linkage. *Vaccine* 2010, 28: 4308–4311

**Goodman M**, Lamm SH, Bellman MH. Temporal relationship modeling: DTP or DT immunizations and infantile spasms. *Vaccine* 1998, vol 16 n. 2/3: 225-231

**Greco D**, Salmaso S, Mastrantonio P, Giuliano M, Tozzi AE, Anemona A, Ciofi degli Atti ML, Giammanco A, Panei P, Blackwelder WC, Klein DL, Wassilak SGF and the Progetto Pertosse Working Group. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine. *The NEJM*, February 8, 1996, Volume 334, 6:341-348

**Griffin MR**, Ray WA, Mortimer EA, Fenichel GM, Schaffner W. Risk of seizures and encephalopathy after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *JAMA* 1990, 263: 1641-1645

**Guggenheim MA**, Frost JD, Hrachovy RA. Time Interval From a Brain Insult to the Onset of Infantile Spasms. *Pediatr Neurol* 2008;38:34-37.

**Guida alle contrindicazioni alle vaccinazioni.** 3<sup>a</sup> edizione maggio 2005. Edizione ???

**Huang WT**, Gargiullo PM, Broder KR, Weintraub ES, Iskander JK, Klein NP, Baggs JM for the Vaccine Safety Datalink Team. *Pediatrics* 2010;126:263-269

**Ishikawa T**, Ogino C, Chang S. Lennox-Gastaut syndrome after a further attenuated live measles vaccination. *Brain & Development* 1999, 21: 563-565

**Jackson LA**, Carste BA, Malais D, Froeschle J. Retrospective population-based assessment of medically attended injection site reactions, seizures, allergic responses and febrile episodes after acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids. *Pediatr Infect Dis J*, 2002;21:781–5

**Jacobsen SJ**, Ackerson BK, Sy LS, Tran TN, Jones TL, Yao JF, Xie F, Cheetham TC, Saddier P. Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine* 2009, 27: 4656–4661.





**Jefferson T**, Price D, Demicheli V, Bianco E For the European Research Program for Improved Vaccine Safety Surveillance (EUSAFEVAC) Project. Unintended events following immunization with MMR: a systematic review. *Vaccine* 2003, 21: 3954–3960

**Kerdpanich A**, Warachit B, Kosuwon P, Gatchalian SR, Watanaveeradej V, Borkird T, Kosalaraksa P, Han HH, Hutagalung Y, Boutriau D, Dobbelaere K. Primary vaccination with a new heptavalent DTPw—HBV/Hib—Neisseria meningitidis serogroups A and C combined vaccine is well tolerated. *International Journal of Infectious Diseases* 2008, 12: 88—97

**Kimmel SR**. Vaccine Adverse Events: Separating Myth from Reality. *Am Fam Physician* 2002;66:2113-20.

**Kitchin N**, Southern J, Morris R, Hemmea F, Cartwright K, Watson M, Miller E. A randomised controlled study of the reactogenicity of an acellular pertussis-containing pentavalent infant vaccine compared to a quadrivalent whole cell pertussis-containing vaccine and oral poliomyelitis vaccine, when given concurrently with meningococcal group C conjugate vaccine to healthy UK infants at 2, 3 and 4 months of age. *Vaccine* 2006, 24 :3964–3970

**Klein NP**, Fireman B, Yih WK, Lewis E, Kulldorff M, Ray P, Baxter R, Hambidge S, Nordin J, Naleway A, Belongia EA, Lieu T, Baggs J, Weintraub E for the Vaccine Safety Datalink. Measles-Mumps-Rubella-Varicella Combination Vaccine and the Risk of Febrile Seizures. *Pediatrics* 2010;126:e1-e8

**Kohl KS**, Marcy SM, Blum M, Jones MC, Dagan R, Hansen J, Nalin D, Rothstein E and the Brighton Collaboration Fever Working Group. Fever after Immunization: Current Concepts and Improved Future Scientific Understanding. *Vaccines, CID* 2004:39 (1 August), 389-394.

**Le Saux N**, Barrowman NJ, Moore DL, Whiting S, Scheifele D, Halperin S for the Members of the Canadian Paediatric Society/ Health Canada Immunization Monitoring Program—Active (IMPACT). . Decrease in hospital admissions for febrile seizures and reports of hypotonic-hyporesponsive episodes presenting to hospital emergency departments since switching to acellular pertussis vaccine in Canada: a report from IMPACT *Pediatrics* 2003;112 :348-353



**Lane JM**, Goldstein J. Adverse Events Occurring After Smallpox Vaccination. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 2003 Vol 14, No 3 ( July),: pp 189-195

**Lapatsanis P**, Lapatsanis D. Pertussis vaccine and infantile spasms. *Vaccine* 2007, 25: 404–405

**Mäkelä A**, Nuorti JP and Peltola H. Neurologic Disorders After Measles-Mumps-Rubella Vaccination. *Pediatrics* 2002;110:957-963

**Marin M**, Broder KR, Temte JL, Snide DE, Seward JF. Use of Combination Measles, Mumps, Rubella, and Varicella Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* May 7, 2010 / Vol. 59 / No. RR-3

**McIntosh AM**, McMahon J, Dibbens LM, Iona X, Mulley JC, Scheffer IE, Berkovic SF. Effects of vaccination on onset and outcome of Dravet syndrome: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2010 Jun;9(6):592-8.

**McMahon AM**, Iskander J, Haber P, Chang S, Woo EJ, Braun MM and Ball R. Adverse Events After Inactivated Influenza Vaccination Among Children Less Than 2 Years of Age: Analysis of Reports From the Vaccine Adverse Event . *Pediatrics* 2005;115:453-460

**Miller D**, Madge N, Diamond J, Wadsworth J, Ross E. Pertussis immunisation and serious acute neurological illnesses in children. *BMJ* 1993;307:1171-6

**Miller E**, Andrews N, Stowe J, Grant A, Waight P, Taylor B. Risks of Convulsion and Aseptic Meningitis following Measles-Mumps-Rubella Vaccination in the United Kingdom. *Am J Epidemiol* 2007;165:704–709

**Moreira Gomes Monteiro SA**, Takanoa OA, Waldmanb EA. Surveillance for adverse events after DTwP/Hib vaccination in Brazil: Sensitivity and factors associated with reporting. *Vaccine* 28 2010, 28: 3127–3133

**Moore DL** , Le Saux N, Scheifele D, Halperin SA, Members of the Canadian Paediatric Society/Health Canada Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). Lack of Evidence of



Encephalopathy Related to Pertussis Vaccine: Active Surveillance by IMPACT, Canada, 1993–2002. *Pediatr Infect Dis J*, June 2004, Volume 23, Number 6, 568-571

**Neville B.** Dravet syndrome and 'immunization encephalopathy'. *Dev Med Child Neurol*. 2010 Jun;52(6):590-1.

**PNLG (Programma nazionale per le linee guida). MANUALE METODOLOGICO. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica.** Istituto Superiore Di Sanità, maggio 2002.

**Poland GA,** Ovsyannikova IG, Jacobson RM. Adversomics: The Emerging Field of Vaccine Adverse Event Immunogenetics. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28: 431–432.

**Ray P,** Hayward J, Michelson D, Lewis E, Schwalbe J, Black S, Shinefield H, Marcy M, Huff K, Ward J, Mullooly J, Chen R, Davis R and The Vaccine Safety Datalink Group. Encephalopathy After Whole-Cell Pertussis or Measles Vaccination. Lack of Evidence for a Causal Association in a Retrospective Case–Control Study. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25: 768–773.

**Rosenberg M,** Sparks R, McMahon A, Iskander J, Campbell JD, Edwards KM. Serious adverse events rarely reported after trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in children 6–23 months of age. *Vaccine* 2009, 27: 4278–4283

**Salisbury D,** Ramsay M, Noakes K editors. Immunisation against infectious disease (“The Green Book”) Published by The Stationery Office under licence from the Department of Health, London, 2006.

**Sell E,** Minassian BA. Demystifying vaccination-associated encephalopathy. *Lancet Neurol*. 2006 Jun;5(6):465-6.

**Shafir Y.** Vaccination and Dravet syndrome. *Lancet Neurol*. 2010 Dec;9(12):1147-8

**Shorvon S,** Berg A. Pertussis vaccination and epilepsy—an erratic history, new research and the mismatch between science and social policy. *Epilepsia* 2008, 49(2):219–225



**Shui IM**, Shia P, Maya Dutta-Linna M, Weintraub ES, Hambidge SJ, Nordine JD, Lieu TA for the Vaccine Safety Datalink Research Team. Predictive value of seizure ICD9 codes for vaccine safety research. *Vaccine* 2009, 27 :5307–5312

**SIGN 50: A Guideline Developer's Handbook.** Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Revised Edition January 2008.*

**Stehr-Green P**, Radke S, Kieft C, Galloway Y, McNicholas A, Reid S. The risk of simple febrile seizures after immunisation with a new group B meningococcal vaccine, New Zealand. *Vaccine* 2008, 26 : 739—742

**Sugai K.** Current management of febrile seizures in Japan: An overview. *Brain & Development* 2010, 32: 64–70

**Sweet M.** Australian health authorities' response criticised after adverse events related to influenza vaccination in children. *BMJ.* 2010 Aug 16;341

**Tanabe T.** Survey of vaccination and viral infections for children with severe myoclonic epilepsy in infancy. *No To hattatsu* 2004

**Tro-Baumann B**, von Spiczak S, Lotte J, Bast T, Haberlandt E, Sassen R, Freund A, Leiz S, Stephani U, Boor R, Holthausen H, Helbig I, Kluger G. A retrospective study of the relation between vaccination and occurrence of seizures in Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2011 Jan;52(1):175-8.

**Turcotte K**, Raina P, Moyer WA. Above all, do no harm. Assessing the risk of an adverse reaction. *West J Med* 2001;174:325-329

**Varricchio F**, Iskander J, DeStefano F, Ball, Pless R, Braun M, Chen RT. Understanding vaccine safety information from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J,* 2004;23:287–94



**Vestergaard M**, Hviid A, Madsen KM, Wohlfahrt J, Thorsen P, Schendel D, Melbye M, Olsen J. MMR Vaccination and Febrile Seizures Evaluation of Susceptible Subgroups and Long-term Prognosis. *JAMA*. 2004;292:351-357

**Vestergaard M**, Christensen J. Register-based studies on febrile seizures in Denmark. *Brain & Development* 2009, May;31(5):372-7

**Ward KN**, Bryant NJ, Andrews NJ, Bowley JS, Ohrling A, Verity CM, Ross EM, Miller E. Risk of Serious Neurologic Disease After Immunization of Young Children in Britain and Ireland. *Pediatrics* 2007;120:314-321

**Wharton M**. Vaccine safety: current systems and recent findings. *Current Opinion in Pediatrics* 2010, 22:88-93

**Wise RP**, Iskander J, Pratt RD, Campbell S, Ball R, Pless RP, Miles Braun M. Postlicensure Safety Surveillance for 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *JAMA*. 2004;292:1702-1710

**Wisnitzer M**. Dravet syndrome and vaccination: when science prevails over speculation. *Lancet Neurology* June 2010, 9 :559-561

**Zangwill KM**, Eriksen, E, Lee M, Lee J, Marcy SM, Friedland LR, Weston W, Howe B, MDc, Ward JI. A Population-Based, Postlicensure Evaluation of the Safety of a Combination Diphtheria, Tetanus, Acellular Pertussis, Hepatitis B, and Inactivated Poliovirus Vaccine in a Large Managed Care Organization. *Pediatrics* 2008;122:e1179-e1185



## **TABELLA RIASSUNTIVA**

### **RACCOMANDAZIONE 1:**

Non è controindicato vaccinare bambini che presentano convulsioni febbrili

*(Classe di evidenza III; Forza della raccomandazione A)*

### **RACCOMANDAZIONE 2:**

Non deve essere evitata alcuna vaccinazione nel timore di eventuali convulsioni febbrili

*(Classe di evidenza III; Forza della raccomandazione A)*

**Nota:** E' opportuno che i genitori siano avvertiti della possibilità che alcuni vaccini diano una reazione febbrile ed eventuali conseguenti crisi convulsive, in particolare nei casi in cui si siano già verificate convulsioni febbrili e/o che abbiano un'età inferiore ai 6 anni. E' opportuno consigliare, soprattutto nei casi con precedenti convulsioni febbrili, di tenere a disposizione il Diazepam da somministrare per via rettale in caso di crisi prolungata (vedi linee guida sulle convulsioni febbrili).

### **RACCOMANDAZIONE 3:**

Non è controindicato vaccinare soggetti che presentano una epilessia idiopatica o sintomatica non progressiva.

*(Classe di evidenza III; Forza della raccomandazione A)*

### **RACCOMANDAZIONE 4:**

Non deve essere evitata alcuna vaccinazione nel timore che possa causare epilessia

*(Classe di evidenza III; Forza della raccomandazione A)*

### **RACCOMANDAZIONE 5:**

Non è controindicato vaccinare soggetti affetti da encefalopatia epilettica

*(Classe di evidenza III; Forza della raccomandazione A)*



### **RACCOMANDAZIONE 6:**

Non deve essere evitata alcuna vaccinazione nel timore che possa causare una encefalopatia epilettica

*(Classe di evidenza III; Forza della raccomandazione A)*

**Nota:** Poiché, come abbiamo visto, alcune vaccinazioni possono indurre febbre e nei soggetti con sindrome di Dravet si possono verificare stati di male febbrili, è necessario informare adeguatamente i genitori di un bambino affetto da tale sindrome e prendere le misure più opportune per ridurre il rischio di una tale eventualità o per trattarla adeguatamente qualora si verifici.