



REGIONE DEL VENETO



**PROGRAMMA REGIONALE DI CONSULENZA PREVACCINALE
E SORVEGLIANZA DEGLI EVENTI AVVERSI A VACCINAZIONE
“CANALE VERDE”**

**XXII RELAZIONE SULL'ATTIVITA'
DEL “CANALE VERDE”**

DATI RELATIVI ALL'ANNO 2018

**A cura di: Giovanna Zanoni, Mariasole Migliorini,
Laura Augusta Gonella*, Ugo Moretti ***

U.O.C. DI IMMUNOLOGIA,

* UNITA' DI FARMACOLOGIA MEDICA,

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA INTEGRATA DI VERONA

AGOSTO 2019

INDICE

RIASSUNTO.....	3
SUMMARY.....	5
INTRODUZIONE E SINTESI METODOLOGICA.....	6
ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI EVENTI AVVERSI A VACCINI DELL'ANNO 2018.....	9
Analisi e monitoraggio degli eventi avversi gravi.....	11
ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A VACCINI ANTI ROTAVIRUS E HERPES ZOSTER.....	16
AGGIORNAMENTO ED ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI EVENTI AVVERSI A VACCINI SOMMINISTRATI IN ANNI PRECEDENTI.....	18
RIEPILOGO COMPLESSIVO DELLE SEGNALAZIONI, ANNI 1993-2018.....	20
CONSULENZE PRE- E POST-VACCINALI.....	21
CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE.....	24
RINGRAZIAMENTI.....	26
ELENCO ABBREVIAZIONI.....	27
BIBLIOGRAFIA.....	28
TABELLE E FIGURE.....	29

RIASSUNTO

La 22^a Relazione sull'attività del Canale Verde illustra i dati relativi alle segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini (RAV) somministrati nella regione Veneto nel corso dell'anno 2018 ed inserite in Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) entro il 31/3/2019.

Le schede che rispondono a tali criteri sono in totale 1.347 e determinano un tasso di segnalazione regionale pari a 7,6/10.000 dosi di vaccino somministrate.

La maggior frequenza di segnalazioni riguarda il vaccino MenB (31% delle segnalazioni) seguito da MPRV (17,2%); le fasce di età più rappresentate sono 0-1 anno (36,5%) e 1-5 anni (38,5%); l'intervallo di insorgenza dell'evento avverso si colloca entro le 24 ore dalla vaccinazione nel 54,2% dei casi.

Anche per il 2018 gli eventi avversi più segnalati rimangono febbre e iperpiressia (36,7% di tutte le manifestazioni segnalate) e le reazioni in sede di vaccinazione (6,7%).

Tra le 1.322 schede classificabili, il 93,6% è stato ritenuto correlabile causalmente alla vaccinazione. L'1,9% delle segnalazioni al momento risulta "non classificabile" per carenza di dati essenziali.

Le manifestazioni gravi in correlazione causale con la vaccinazione (che includono correlabili e indeterminate) sono state 54 (4,1% delle segnalazioni classificabili), pari ad un tasso di 0,31/10.000 dosi somministrate. Sono riferite nella maggior parte dei casi ai vaccini MenB, MPRV ed Esavalente co-somministrato con MenACWYcon; le convulsioni febbrili rappresentano l'evento segnalato in più della metà dei casi. Tutte le manifestazioni sono guarite completamente, ad eccezione di una nevralgia postterpetica in un adulto a seguito di vaccino HZ-va, che risulta in miglioramento.

Tali reazioni rientrano nel profilo di rischio noto dei vaccini somministrati e la loro frequenza risulta inferiore a quella attesa. Non emergono situazioni di allarme, pur in presenza di un elevato tasso regionale di segnalazione.

Successivamente al 30/06/2018, termine per l'acquisizione delle segnalazioni oggetto di analisi nella XXI Relazione, sono state inserite nella RNF ed analizzate ulteriori 215 segnalazioni riferite a vaccini somministrati nel 2017 (61% dei casi) o in anni precedenti; esse includono 7 schede con reazioni gravi correlabili causalmente alla vaccinazione. Poiché tali dati non sono stati inclusi nelle precedenti relazioni, sono stati aggiornati i tassi di segnalazione totali e relativi agli eventi avversi gravi in correlazione causale con la vaccinazione.

Il riepilogo dei dati complessivi delle segnalazioni evidenzia che dal 1993 al 2018, su 37.210.059 dosi di vaccino somministrate nella regione Veneto, sono state inviate alla farmacovigilanza 22.641 schede di segnalazione di sospette RAV, con un tasso di segnalazione medio di 6,1/10.000 dosi. Durante questi 26 anni le segnalazioni gravi correlabili causalmente ai vaccini sono state 730, di cui 88 reazioni locali e 642 sistemiche, con un tasso medio annuo pari a 1 caso ogni 50.973 dosi somministrate (0,2/10.000 dosi). Tali reazioni sono nella maggior parte guarite completamente; i casi in monitoraggio per

Anno 2018

- 1.347 segnalazioni di eventi avversi a vaccini
- 300 consulenze pre- e post-vaccinali

Segnalazioni di EAV (1.347 schede)

- Dosi somministrate: 1.767.568
- Tasso di segnalazione: 7,6/10.000 dosi
- Vaccini più frequenti:
 - 31% MenB
 - 17% MPRV
 - 6% Esavalente + MenACWYcon

Reazioni avverse gravi causalmente correlabili (54 soggetti)

4,1% delle segnalazioni classificabili
Tasso: 0,31/10.000 dosi

persistenza di manifestazioni severe o non completa guarigione sono rarissimi e non sono stati segnalati decessi causalmente correlabili alla vaccinazione, a conferma della sicurezza dei vaccini e delle procedure di vaccinazione in atto in questa regione.

L'attività di consulenza vaccinale nel corso del 2018 è stata effettuata su 300 casi, dei quali il 39% per sospetto evento avverso a vaccinazione, il 55% per accertamento di controindicazioni, e il 6% per altro motivo.

Il 73% dei soggetti delle valutazioni già concluse è risultato idoneo alla vaccinazione (220 soggetti), con precauzioni personalizzate nella metà dei casi. L'esito delle vaccinazioni consigliate, disponibile solo per il 67% dei casi, ha fatto registrare reazioni avverse in 7 dei 78 soggetti vaccinati (9% dei soggetti, 3,3% sulle 212 dosi somministrate), in un solo caso di entità severa ma attesa sulla base della storia clinica e guarita senza conseguenze.

**Segnalazioni di EAV
su 22.641 schede
(1993-2018)**

- Dosi somministrate:
37.210.059
- Tasso di segnalazione:
6,1/10.000 dosi
- Eventi gravi correlabili:
730 (0,2/10.000 dosi)
- Nessun decesso
causalmente
correlabile

La 22ª Relazione dell'Attività del Canale Verde è accessibile all'indirizzo web:

<https://www.aovr.veneto.it/area-scientifica/vaccinazioni/canale-verde>

SUMMARY

This 22nd report updates the activity of the Green Channel Centre of the Veneto Region on consultancy and surveillance of adverse events following immunization (AEFI) in the year 2018. AEFI forms regarding vaccines administered during the year 2018 and sent to the national pharmacovigilance system up to 31/3/2019 are hereby discussed.

A total of 1.347 reports have been collected, corresponding to a regional rate 7,6/10.000 doses administered.

The most frequently involved vaccine is meningococcal B with 31 % of reports, and MMRV (17,2% of forms); the age groups more frequently represented are those of 0-1 year (36,5%) and 1-5 years (38,5%). The time interval of symptom onset is within 24 hours after vaccination in 54,2% of cases.

In 2018 the most frequently reported AEFIs are fever and hyperpyrexia ($\geq 39,5^{\circ}\text{C}$), corresponding to the 36,7% of adverse events, and injection site reactions (6,7%).

Among the 1.322 classifiable reports, 93,6% have been judged consistent with vaccination; the remaining forms are not classifiable due to the lack of data necessary for evaluation.

Serious reactions consistent with vaccine administration according to 2013 WHO classification are 54 (4,1% of classifiable reports), with a rate of 0,31/10.000 doses administered. The most frequently involved vaccines are MenB, MMRV and hexavalent co-administered with meningococcal conjugated ACWY vaccine. Febrile convulsions are the most frequently reported reactions (nearly a half of serious reactions).

Almost all serious reactions recovered completely; only one case of post-herpetic neuralgia in an adult woman after Herpes Zoster vaccine is improved but not disappeared.

After the deadline of 30/06/2018 fixed for analysis of 2017 reports described in the previous publication, further 215 AEFI reports regarding vaccines administered in 2017 (61% of forms) or before have been sent to pharmacovigilance; these include 4 reports of serious reactions consistent with vaccine administration.

During the 1993-2018 period of the Green Channel Centre activity a total of 22.641 AEFI reports have been analyzed, regarding 37.210.059 doses of administered vaccines, corresponding to a mean rate of 6,1/10.000 doses. A total of 730 cases have been classified as serious and consistent with vaccination (0,2/10.000 doses). Sequelae after vaccination are exceptional (nearly 1 per 2 million doses), and no deaths consistent with vaccination have been reported, confirming the safety of vaccine procedures in our region.

Consultancy activity, aimed at preventing adverse reactions in subjects at risk for previous AEFI or suspected contraindications to vaccination has been carried out on 300 subjects, mostly children. After specialized evaluation the 73% of them (220 cases) have been found eligible for further vaccination, and personalized precautions have been indicated for about a half of them. Follow-up data are available for 147 cases: the 53% of them have been vaccinated and only one child manifested a serious reaction but recovered completely.

This report is available in Italian at the following website:

<https://www.aovr.veneto.it/area-scientifica/vaccinazioni/canale-verde>

Year 2018

- 1.347 AEFI reports
- 300 consulenze pre- e post-vaccination consultations

AEFI reports (1.347 forms)

- Vaccine doses: 1.767.568
- Reporting rate: 7,6/10.000 doses
- Vaccines involved:
 - 31% MenB
 - 17% MMRV
 - 6% Hexavalent + MenACWY

Serious AEFI consistent with vaccination (54 subjects)

4,1% of classifiable forms
Rate: 0,31/10.000 doses

INTRODUZIONE E SINTESI METODOLOGICA

In questa XXII relazione sono riportati e discussi i dati relativi alle schede di segnalazione di sospette reazioni avverse a vaccini (RAV) somministrate nell'anno 2018 e alle consulenze pre- e post-vaccinali, nonché l'analisi delle segnalazioni da vaccini somministrati in anni precedenti e ricevute dopo il termine per la XXI relazione.

Le segnalazioni analizzate nel presente documento sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) gestita dall'AIFA entro il 31/03/2019 e trasferite al Canale Verde dal Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV) dell'Università di Verona, secondo il vigente flusso di trasmissione.

Per l'analisi annuale delle segnalazioni si utilizza il criterio della data somministrazione del vaccino, elemento disponibile grazie all'anagrafe vaccinale regionale informatizzata che consente di ricavare tassi di segnalazione sulla base delle dosi effettivamente somministrate, che rappresentano il denominatore più preciso per una migliore qualità delle analisi (1).

La procedura del Canale Verde prevede l'esame di tutte le segnalazioni provenienti da operatori sanitari o cittadini e la loro classificazione con l'approfondimento dei casi gravi, di particolare interesse, o insufficientemente documentati. Le segnalazioni vengono classificate per provenienza, tipo di vaccino, età, intervallo temporale e tipo di reazione. L'analisi degli EAV per numero di dose non è più consentita in maniera automatica, a causa di una modifica della banca dati nazionale che ha abolito lo specifico campo. Il dato, dove presente, può essere reperito all'interno della descrizione: tale informazione viene dai noi ricercata nei casi in cui il numero della dose sia un elemento necessario per la valutazione e nelle manifestazioni gravi.

Come da prassi consolidata in caso di vaccini co-somministrati, tutte le segnalazioni vengono analizzate per identificare, ove possibile, la componente sospetta nel determinismo della reazione (es. per la presenza di reazione locale o per intervallo temporale nel caso di vaccini inattivati e vivi co-somministrati). I vaccini somministrati nella stessa seduta considerati non responsabili della RAV vengono quindi scorporati e ritenuti "concomitanti". Nei casi in cui tale distinzione non sia possibile sulla base dei criteri di causalità, tutti i vaccini somministrati vengono ritenuti sospetti nella genesi della manifestazione.

Le manifestazioni vengono valutate per gravità clinica e classificate in *lievi*, quando di moderata entità, *rilevanti*, se clinicamente significative ma a risoluzione spontanea o con terapia entro poche ore o qualche giorno, o *gravi*. In quest'ultima categoria sono comprese le manifestazioni cliniche che richiedono trattamento medico prolungato, ricovero motivato in ambiente ospedaliero, i casi di interessamento neurologico, il riscontro di postumi permanenti, le anomalie congenite e le patologie neonatali e i casi con pericolo di vita o exitus. La gravità indicata dal segnalatore viene talvolta riclassificata sulla base dell'entità dell'evento descritto. Le reazioni gravi che non risultano guarite al momento della segnalazione vengono approfondite nel tempo fino a risoluzione o stabilizzazione della manifestazione. In caso di sequele si valuta l'entità della sintomatologia residua ai fini dei riepiloghi dei dati relativi all'intero periodo di attività.

La modalità di classificazione del nostro sistema regionale si differenzia da quella nazionale (2) che prevede invece solo le categorie "grave" e "non grave". Il sistema di sorveglianza nazionale include nelle segnalazioni gravi i casi di ospedalizzazione/ricorso al pronto soccorso, pericolo immediato di vita, invalidità, anomalie congenite, decesso; inoltre rientrano tra le segnalazioni gravi anche tutti gli eventi riportati nella lista IME (acronimo di "Important Medical Events", lista sviluppata dalla European

Medicines Agency) come ad es. la febbre $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ (iperpiressia); la gravità nella RNF è di norma indicata dal segnalatore. L'esito include le seguenti possibilità: risoluzione completa, miglioramento, non ancora guarito, risoluzione con postumi e fa riferimento a quanto riportato al momento della segnalazione, con possibilità di aggiornamento con informazioni di follow-up inviate dal segnalatore.

Il nesso di causalità delle segnalazioni nazionali è valutato dai Centri Regionali di Farmacovigilanza, e si limita alle sospette reazioni gravi.

La valutazione del nesso di causalità riportata nella presente relazione viene effettuata con metodica standardizzata e condivisa a livello internazionale secondo criteri predefiniti della vaccinovigilanza, che tengono conto di elementi quali intervallo temporale, presenza di cause alternative, plausibilità biologica, specificità dell'associazione, dati epidemiologici relativi alla manifestazione in esame, nonché di approfondimenti diagnostici, della terapia, della durata e dell'evoluzione clinica.

In questa relazione viene applicata la più recente classificazione della causalità elaborata dall'OMS nel 2013 (3) ed in vigore a livello sia nazionale (nelle analisi pubblicate dall'AIFA) che internazionale, in sostituzione di quella precedentemente in uso per le analisi dei dati a partire dal 1993, anno di istituzione del Canale Verde (**Figura 1**).

Le schede caratterizzate da assenza di dati essenziali relativi alla vaccinazione o alla manifestazione rientrano temporaneamente in quelle **"inclassificabili"** in attesa delle informazioni necessarie, che vengono chieste al segnalatore con almeno due tentativi (da parte del Centro Regionale di Farmacovigilanza e di Canale Verde).

Le schede classificabili rientrano in una delle tre seguenti categorie:

- **"correlabile"** (*consistent*): l'associazione causale tra evento e vaccino è considerata plausibile. Comprende le manifestazioni legate al vaccino in sé, a difetti di qualità, ad errori di somministrazione e reazioni legate allo stress da vaccinazione.
- **"indeterminato"** (*indeterminate*): se le prove che il vaccino possa aver causato l'evento sono insufficienti o sono presenti elementi sia a favore che contro l'associazione causale con la vaccinazione; potrebbe pertanto trattarsi di reazione da vaccino o da altra causa concomitante. Il nesso può essere rivalutato successivamente in base alle evidenze derivanti da nuovi studi.
- **"non correlabile"** (*inconsistent, coincidental*): qualora vengano identificate condizioni di base o esposizioni a fattori causali diversi dal vaccino, talvolta in fase evolutiva (es. infezioni, farmaci, malattie congenite). Esse possono in alcuni casi rendersi evidenti o essere chiarite successivamente, a distanza dall'esordio della sintomatologia.

In coerenza con le analisi delle precedenti relazioni, vengono definite "in correlazione causale" con la vaccinazione sia le segnalazioni classificate "correlabili" che quelle "indeterminate", al fine di non tralasciare eventi almeno potenzialmente legati alla vaccinazione, non essendo state escluse con certezza cause diverse dai vaccini.

La classificazione del nesso di causalità ha lo scopo in primis di distinguere le manifestazioni chiaramente non correlabili e confermare sulla base di criteri oggettivi le reazioni correlabili; è ammesso invece un margine di dubbio sul nesso per gli eventi che potrebbero essere dovuti al vaccino o ad altra causa (indeterminati), a conferma del fatto che nell'ambito della sorveglianza passiva alcuni segnali non possono essere approfonditi sulle singole notifiche ma solo attraverso studi epidemiologici ad hoc.

In questa relazione il termine "reazione avversa a vaccino" (RAV) viene utilizzato per le manifestazioni correlabili causalmente; in caso di sospetta reazione avversa in cui non sia stata ancora effettuata la valutazione di nesso col vaccino o ne sia stata esclusa la correlazione viene utilizzato il termine "evento avverso" (EAV).

E' importante precisare che tale valutazione spesso non giunge a confermare l'eziologia vaccinale dell'evento, ma attribuisce alla stessa un criterio probabilistico (1). Pertanto la presente classificazione della segnalazione può discostarsi dall'eventuale giudizio della Commissione CMO ai fini dell'indennizzo per danni da vaccinazione (Legge 210/92 e successive modifiche).

Per ulteriori dettagli sulle modalità operative dell'attività si rimanda alla XII relazione del Canale Verde (4).

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI EVENTI AVVERSI A VACCINI DELL'ANNO 2018

Sono state analizzate in totale 1.347 schede di segnalazione di sospetta reazione avversa a vaccini somministrati nel 2018 inviate entro il 31/3/19, a fronte di 1.767.568 dosi di vaccini somministrati nel corso dello stesso anno.

Il tasso regionale di segnalazione per l'anno 2018 è pari a 7,6/10.000 dosi somministrate, notevolmente superiore a quello registrato a livello nazionale per lo stesso anno (31/100.000 dosi somministrate, dove le segnalazioni sono calcolate però per data di insorgenza e inviate entro il 31/12/18)-(2) e ai tassi di altri Paesi dotati di sistemi di vaccinovigilanza efficienti (5; 6; 7).

Analizzando la distribuzione delle segnalazioni per Azienda Ulss, emerge come il 40,8% delle schede (pari a 551) provenga dalla Azienda Ulss 6 Euganea; seguono l'Azienda Ulss 2 Marca Trevigiana con il 13,5 % (182 schede), l'Azienda Ulss 7 Pedemontana con il 9,9% (133 schede), l'Azienda Ulss 9 Scaligera con il 9,6% (129 schede) e l'Azienda Ulss 3 Serenissima con il 9,4% (127 schede).

Rapportando il numero delle schede per singola Azienda alle dosi somministrate, il tasso di segnalazione maggiore si rileva nell'Aulss 6 Euganea (16,2/10.000 dosi), seguita dall'Azienda Ulss 7 Pedemontana (11,1/10.000 dosi); per le altre Aziende Ulss il tasso risulta inferiore (**Tabella 1, Figura 2**).

Segnalazioni di EAV (1.347 schede)	
➤	Dosi somministrate: 1.767.568
➤	Tasso di segnalazione: 7,6/10.000 dosi
➤	Vaccini più frequenti:
•	31% MenB
•	17% MPRV
•	6% Esavalente + MenACWYcon
➤	Età 0-5 anni: 74,8%
➤	Intervallo <24 ore: 54,2%
➤	Segnalatore: operatore sanitario 96,4%

Va ricordato che il tasso di segnalazione non corrisponde ad un tasso di incidenza di eventi avversi a vaccini, a causa sia di una sotto-segnalazione che di un bias di selezione verso determinati eventi o vaccini; la variabilità tra diverse Aziende ULSS non è quindi effetto di un differente rischio di reazioni, ma di una diversa sensibilità degli operatori sanitari alla segnalazione. Dal momento che la funzionalità del sistema di vaccinovigilanza dipende in primo luogo dalla disponibilità degli operatori alla segnalazione, un tasso elevato è da considerarsi un indicatore di qualità della sorveglianza. Nel territorio della nostra regione vige comunque una notevole eterogeneità nella attitudine alla segnalazione soprattutto degli eventi non gravi, aspetto che va sempre considerato nella lettura dei dati complessivi. La frequenza delle segnalazioni distinte per tipologia di figura che ha inviato la scheda è riportata in **Figura 3**. Nella nostra regione il 96,4% delle schede proviene da personale sanitario (medici, farmacisti e altri operatori sanitari), e il restante 3,6% da paziente/cittadino. Analizzando l'andamento degli ultimi quattro anni si nota una tendenza alla diminuzione per i medici e all'aumento per gli altri operatori sanitari, prevalentemente assistenti sanitari dei servizi vaccinali; continua ad essere scarsamente rappresentata la figura del farmacista (**Tabella 2**). Si nota un lieve aumento delle schede provenienti da paziente/cittadino, tuttavia ancora di molto inferiori alla quota osservata a livello nazionale (pari all'11% per il 2018) (2).

Circa due terzi delle segnalazioni riguardano bambini con età inferiore ai 5 anni, il 36,3% per la fascia 0-1 anno ed il 38,5% per la fascia 1-5 anni (**Figura 4**); la cospicua rappresentazione della fascia 0-5 anni nelle segnalazioni riflette la concentrazione delle vaccinazioni nei primi mesi e anni di vita per conferire una protezione nel momento di maggiore vulnerabilità verso le malattie prevenibili da vaccino. La differenza nella distribuzione per sesso delle segnalazioni è minima fino alla fascia dell'adolescenza compresa; prevale invece nettamente il sesso femminile nella fascia di età 18-64 (6,35% femmine e

1,3% maschi) ed ancora in quella over 65 (3,2% femmine e 1,5% maschi), in linea con i dati riscontrati in altri report e studi internazionali (6; 8).

La distribuzione delle segnalazioni per intervallo temporale tra somministrazione del/i vaccino/i e l'insorgenza dell'evento avverso mostra che il 54,2% delle manifestazioni è insorto entro le 24 ore (**Figura 5**). Per 20 schede (1,5%) non è stato possibile calcolare l'intervallo temporale.

L'analisi sulla base delle co-somministrazioni contemporanee di più vaccini conferma anche per il 2018 la maggior frequenza di segnalazione di EAV dopo la somministrazione del vaccino MenB singolo (31% delle 1.347 schede), seguito da MPRV (17,2%) e dalla co-somministrazione Esavalente + MenACWYcon (5,7%); le segnalazioni relative ad altri vaccini sono inferiori al 5% per singola voce (**Tabella 3**). Tuttavia sulla base del numero di dosi somministrate è la co-somministrazione dei vaccini MPR + Varicella a mostrare il tasso di segnalazione di EAV più alto (37,1/10.000, a fronte di sole 3.232 dosi somministrate); seguono MPRV (33/10.000 dosi), MenB (31.6/10.000 dosi), Esavalente in co-somministrazione con PCV13 (24.6/10.000 dosi) e con MenACWYcon (23/10.000 dosi) (**Tabella 4 e Tabella 5**).

L'analisi per singoli vaccini, indipendentemente dalle co-somministrazioni (**Tabella 4**), conferma la frequenza più alta di segnalazione di EAV per il MenB (segnalato nel 26,3% dei casi su un totale di 1.644 vaccini), seguito da Esavalente (14,8%) e MPRV (14,7%). Il tasso più alto spetta invece al PV23 (46,3/10.000 dosi, con 1.945 dosi somministrate), seguito da MPRV e MenB.

La tipologia e frequenza di tutti gli eventi correlabili e non correlabili riportati nelle 1.347 segnalazioni è elencata nella **Tabella 6**. Anche nel 2018 prevalgono per frequenza la febbre (20,6%) e l'iperpiressia (febbre con $TC \geq 39,5^\circ C$: 16,1%), seguita dalle reazioni nella sede di iniezione (15,9%), che complessivamente totalizzano il 52,5% degli eventi riportati. Conseguentemente, se si suddividono gli eventi avversi per classe sistemico-organica (SOC) prevalgono le "patologie sistemiche e relative alla sede di somministrazione" (58,7% degli eventi segnalati, presenti nell' 82% delle schede - **Tabella 7**).

**EAV più segnalati
(su 1.347 schede)**

- Febbre $< 39,5^\circ C$: 20,6 %
- Febbre $\geq 39,5^\circ C$: 16,1 %
- Reazione locale: 15,9 %

L'analisi del grado di causalità, aspetto fondamentale nell'attività di vaccinovigilanza, è stata condotta come in precedenza su tutte le segnalazioni applicando i criteri dell'OMS secondo la classificazione revisionata nel 2013 e descritta nella sintesi metodologica.

Sul totale delle 1.347 segnalazioni, 1.322 sono risultate classificabili e 25 inclassificabili (**Tabella 8**).

Delle 1.322 schede classificabili, il 93,6% è stato ritenuto in correlazione causale con la vaccinazione (89,3% correlabile e 4,2% indeterminato) mentre il 6,4% è risultato non correlabile (**Tabella 9**).

La distribuzione per gravità mostra che il 53,5% delle schede si riferisce a manifestazioni lievi, il 41,3% ad eventi rilevanti ed il 5,2% riporta eventi gravi. Tra le segnalazioni giudicate in correlazione causale con le vaccinazioni, più della metà (53,5%) delle schede giudicate si riferisce a manifestazioni cliniche lievi, il 42,1% a eventi rilevanti e il 4,4% a reazioni gravi.

Venticinque schede sono risultate inclassificabili per assenza di informazioni essenziali come la data di somministrazione del vaccino e/o di insorgenza della manifestazione descritta in 20 casi, e di dati clinici indispensabili nei rimanenti 5 casi; tra queste ultime rientrano 2 schede gravi, che riguardano una "perdita

di equilibrio” durata oltre un mese e non ulteriormente descritta né documentata, e un caso di “febbre, clonie e riso sardonico” con ricovero ospedaliero, del quale non è stato ancora possibile ottenere la documentazione clinica.

Considerando i dati degli ultimi quattro anni, emerge che le schede provenienti da paziente/cittadino, anche se utili a monitorare l’andamento degli eventi avversi, risultano molto più frequentemente inclassificabili rispetto ad una quota inferiore al 2% di quelle provenienti da personale sanitario, che invece vengono compilate con maggiore competenza e accuratezza, documentando con referti medici le manifestazioni descritte, al fine di favorire la valutazione del nesso di causalità (**Tabella 2**).

Analisi e monitoraggio degli eventi avversi gravi

Delle 1.322 segnalazioni classificabili riferite a vaccini somministrati nell’anno 2018, le manifestazioni gravi sono state 69 (5,2%), 43 delle quali sono state giudicate “correlabili”, 11 “indeterminate” e 15 “non correlabili” (**Tabella 9**).

Le schede gravi in correlazione causale con le vaccinazioni (correlabili ed indeterminate) rappresentano il 4,1% delle segnalazioni classificabili, con un tasso complessivo pari a 0,31/10.000 dosi somministrate.

Nella **Tabella 10** è riportata la distribuzione di tutte le segnalazioni di reazioni gravi correlabili e indeterminate per Azienda ULSS di provenienza.

Per quanto riguarda il tipo di vaccino imputato (**Tabella 11** e **Tabella 12**), prevalgono le segnalazioni di RAV gravi dopo MenB (10 schede, pari al 18,5%); seguono quelle da MPRV (9 schede, pari al 16,7%, di cui 8 relative a convulsioni febbrili) ed Esavalente co-somministrato con MenACWYcon (7 schede, tutti casi di convulsioni febbrili).

Considerando le dosi somministrate, il tasso di segnalazione di reazioni gravi causalmente correlabili a vaccino MPRV risulta pari a 1,2/10.000 dosi totali e a 1,5/10.000 prime dosi. La maggior frequenza di reazioni avverse dopo la prima somministrazione di MPRV, in particolare le convulsioni febbrili, è nota dalla letteratura scientifica (9). Per le reazioni gravi associate a vaccino Men B il tasso è pari a 0,7/10.000 dosi.

Le 54 segnalazioni di reazioni gravi con nesso causale “correlabile” o “indeterminato” sono state tutte inviate da personale sanitario ad eccezione di due schede relative a convulsioni febbrili inviate da paziente/cittadino. Le segnalazioni si riferiscono nell’83% dei casi a bambini in fascia d’età 0-5 anni (17 al di sotto dell’anno di età e 28 con età compresa tra 1 e 2 anni compiuti); 1 riguarda un soggetto in fascia 6-12 anni, 2 sono relative ad adolescenti, 4 a soggetti in fascia 18-64 anni e 2 a persone di 65 anni.

Le segnalazioni classificate come “correlabili” riportano in percentuale maggiore manifestazioni sistemiche e includono (**Tabella 12**):

Reazioni avverse causalmente correlabili (54 soggetti)

4,1% delle segnalazioni classificabili

Tasso: 0,31/10.000 dosi

- 31 convulsioni febbrili
- 3 edemi della laringe
- 3 Herpes Zoster
- 3 invaginazioni intestinali
- 3 celluliti in sede di iniezione
- 2 crisi convulsive afebrili
- 1 sospetta anafilassi
- 1 apnea del prematuro
- 1 ascesso sterile
- 1 dispnea
- 1 disidratazione da gastroenterite
- 1 orchite
- 1 strabismo accessuale in piressia
- 1 artrite sierosa benigna
- 1 ipertransaminasemia

- 24 convulsioni febbrili, che rappresentano più della metà (57,4%) delle segnalazioni gravi correlabili; si sono verificate in bambini con età compresa tra 4 mesi e 2 anni (11 mesi in media), in correlazione con MPRV (6 casi), Esavalente co-somministrato con MenACWYcon (6 casi), MenB (5 casi), MPR (2 casi), PCV13 (2 casi), Esavalente (2 casi) e PCV13 in co-somministrazione con MenB (1 caso).
- 3 edemi della laringe. Un caso riguarda una bambina di 12 anni con episodi di angioedema ricorrente, che ha presentato disfonia, disfagia ed odinofagia dopo 10 minuti dalla somministrazione della prima dose di vaccino HPV 9-valente; la sintomatologia è regredita con l'iniezione di steroide. Il secondo è riferito a una donna di 31 anni che ha presentato eritema ed edema del volto, parestesie periorali e disfagia a distanza di 20 minuti dalla prima dose di HPV 9-valente; successivamente è insorta cefalea e dopo qualche ora dalla vaccinazione è stato disposto il ricovero per malessere persistente; la paziente ha ricevuto le due dosi successive in ambiente protetto senza presentare reazioni avverse. Il terzo caso riguarda una donna di 40 anni che ha manifestato parestesie periorali ed alle estremità, fastidio faringeo, e cefalea dopo 10 minuti dalla somministrazione di vaccino MenACWYcon; la sintomatologia si è risolta con l'infusione di cortisonici al Pronto Soccorso. La paziente aveva manifestato la stessa sintomatologia in occasioni di precedenti reazioni avverse alla terapia marziale endovenosa.
- 3 manifestazioni di Herpes Zoster in correlazione con il vaccino HZ-va. Il primo caso riguarda un uomo di 64 anni con manifestazione localizzata all'emittoressa comparsa a distanza di 20 giorni dalla vaccinazione e guarita in due settimane; il secondo caso una donna di 65 anni con insorgenza dopo 15 giorni dalla vaccinazione e localizzazione al metanero cervicale, con nevralgia completamente risolta; il terzo è relativo ad una donna di 65 anni con insorgenza a distanza di 34 giorni dal vaccino; la sede coinvolta era quella sacrale, accompagnata da artralgia dell'articolazione coxo-femorale del lato interessato; l'eruzione e l'artralgia si sono risolte ma la nevralgia, sebbene migliorata, non risulta ancora risolta e la paziente ha rifiutato la terapia proposta dallo specialista neurologo per il controllo del dolore.
Dai dati derivati dagli studi clinici e successivamente confermati da studi osservazionali post-marketing, è noto che l'efficacia protettiva contro l'herpes zoster del vaccino HZ-va è circa del 70% nella fascia d'età 50-59 anni e del 51% a partire dai 60 anni; risulta più alta per la prevenzione della nevralgia post-erpetica (67%) (10; 11). Trattandosi di un vaccino a virus vivo attenuato, ma non essendo stata effettuata l'analisi molecolare del liquido delle vescicole per discriminare tra il ceppo vaccinico e quello selvaggio, non è possibile escludere che i 3 casi descritti rappresentino una reazione avversa alla vaccinazione, rara ma descritta (12); in alternativa potrebbero ricadere nella quota di soggetti in cui il vaccino non si è dimostrato efficace. L'inefficacia del vaccino è oggetto di segnalazione di sospetta reazione avversa.
- 3 invaginazioni intestinali, in due maschi ed una femmina, insorte in un intervallo compreso tra i 3 ed i 16 giorni dalla prima dose di vaccino RV. Uno dei casi è stato trattenuto in osservazione ma si è risolto spontaneamente, gli altri due hanno necessitato di manovra di riduzione idrostatica. Nessuno dei casi è stato sottoposto ad intervento chirurgico.
- 3 celluliti in sede di vaccinazione, occorsi in due soggetti. Un caso riguarda una bambina di 11 anni dopo la prima somministrazione di vaccino MenB, guarito con terapia antibiotica locale e sistemica. Il secondo caso riguarda un bambino di 16 mesi che ha sviluppato una cellulite a partenza dal sito di vaccinazione ed estesa al braccio e all'emittoressa dopo ciascuna delle due dosi di vaccino antiinfluenzale stagionale (come da schedula prevista per i bambini). Il bambino è stato trattato con terapia antibiotica, antistaminica e steroidea, con completa risoluzione.

- 1 sospetta anafilassi con parestesie agli arti, prurito diffuso, edema labiale e riferita dispnea in una ragazza di 17 anni dopo la seconda dose di vaccino MPR. La ragazza presentava in anamnesi episodi di orticaria/angioedema dopo assunzione di latte e frutta secca, tollerata invece l'assunzione di uovo e carne suina, potenziali allergeni del vaccino. La sintomatologia è regredita dopo somministrazione di steroide.
- 1 crisi di apnea in un bambino ex-prematurato a 48 ore dalla somministrazione della prima dose di vaccino RV, durata pochi secondi e risolta completamente. A seguito dell'episodio è stato applicato il monitoraggio cardio-respiratorio per le successive 48 ore, senza riscontrare ulteriori episodi.
- 1 ascesso sterile in una bambina di 9 mesi a seguito della somministrazione di vaccino MenB (dose non nota), a risoluzione completa dopo due settimane.
- 1 caso di dispnea da senso di costrizione toracica insorta dopo circa 30 minuti dalla vaccinazione con prima dose di TBE in una donna di 60 anni, associata a capogiro, tremori, ipostenia agli arti inferiori, cefalea e vampate di calore, il senso di oppressione toracica durato una decina di ore; la sintomatologia è completamente regredita. Questo quadro clinico è stato ritenuto "correlabile". In fase di approfondimento è emerso successivamente che a distanza di 4 giorni dalla vaccinazione, per comparsa di capogiro accompagnato da parestesie ed ipostenia ad una mano, la paziente è stata sottoposta ad accertamenti neurologici, risultati negativi. Dall'anamnesi risultava che la paziente soffre di cervicalgia e che ha rifiutato l'esecuzione della RMN cervicale proposta. Il complesso dei sintomi tardivi, che ricorda la neurite brachiale per tempistica di insorgenza e durata, non consente di escludere un meccanismo immunomediato alla base della manifestazione, anche se può essere correlabile alla cervicalgia; la manifestazione simil-neuritica è stata ritenuta dubbia e la vaccinazione è stata sospesa.
- 1 caso di disidratazione da gastroenterite in un bambino di 3 mesi che ha presentato vomito e diarrea dopo 24 ore dalla prima dose di vaccino RV, ospedalizzato dopo due giorni per grave disidratazione; la ricerca di rotavirus sulle feci è risultata positiva. Il bambino è stato dimesso dopo reidratazione endovena. Non avendo a disposizione il dato dell'analisi molecolare per discriminare tra il ceppo vaccinico e quello selvaggio, non è possibile stabilire se nel caso descritto si sia trattato di una reazione avversa alla vaccinazione oppure la manifestazione di una infezione concomitante da ceppo selvaggio.
- 1 orchite monolaterale accompagnata da febbre e lieve esantema morbilliforme in un ragazzo di 14 anni, insorti 8 giorni dopo la prima dose di vaccino MPR; agli accertamenti è stata riscontrata la presenza di una cisti paratesticolare, sottoposta ad exeresi chirurgica. L'orchite è un evento che si verifica raramente in correlazione con la vaccinazione MPR o MPRV, ma costituisce una complicanza nota in circa un terzo dei maschi post-pubere che contraggono l'infezione da virus della parotite selvaggio. Il meccanismo preciso dell'orchite post-vaccinica non è ancora chiaro (13), con elementi a favore sia di una invasione diretta dei tessuti da parte del ceppo vaccinico sia di un fenomeno immunomediato. Rimane comunque difficile escludere il ruolo di altre possibili cause, tra le quali la circolazione dello stesso virus selvaggio, dal momento che negli ultimi anni in Italia vengono ancora notificati tra i 700 ed i 900 casi all'anno di parotite (14).
- 1 caso di strabismo accessuale convergente in una bambina di 16 mesi; gli episodi sono insorti in corso di febbre sviluppata lo stesso giorno della vaccinazione con la terza dose di MenB e PCV13. La sintomatologia è persistita saltuariamente fino a gennaio 2019, e gli accertamenti in ambito oculistico e neuropsichiatrico infantile sono risultati nella norma. In età pediatrica si possono verificare casi di esordio dello strabismo in concomitanza con eventi febbrili

intercorrenti che non inducono lesioni documentabili a carico del sistema nervoso e vengono definiti “idiopatici”. Sono peraltro noti casi di strabismo transitorio correlati ad eventi stressanti aspecifici. In tali casi non si esclude una predisposizione genetica, che potrebbe aumentare la suscettibilità a paralisi dei nervi cranici o a disturbi funzionali del sistema oculomotore (15).

Tutte le reazioni avverse correlabili sopra descritte rientrano nel profilo di rischio noto dei vaccini somministrati e sono completamente guarite, ad eccezione di un caso di herpes zoster in correlazione con il vaccino HS-va, che presenta ancora un residuo sintomatologico di nevralgia posterpetica (in miglioramento).

Le 11 schede gravi classificate come “indeterminate”, tutte a risoluzione completa, riguardano:

- 7 convulsioni febbrili, in bambini tra gli 8 mesi e i 2 anni di età, in correlazione temporale plausibile con i vaccini MPR (2 casi), MPRV (2 casi), MenB (2 casi) ed Esavalente + MenACWYcon (1 caso), ma con presenza di altri fattori concomitanti che potrebbero essere la causa della reazione.
- 2 crisi convulsive afebrili, una insorta lo stesso giorno della vaccinazione con seconde dosi di Esavalente + PCV13 + RV in un bambino di 4 mesi, ricoverato e sottoposto ad accertamenti neurologici con esito negativo; la seconda insorta lo stesso giorno della vaccinazione con terze dosi di PCV13 + MenB in un bambino di 15 mesi con alterazioni della funzione tiroidea, trattenuto in osservazione al Pronto Soccorso; durante l'osservazione ha sviluppato febbre; l'EEG eseguito è risultato nella norma.
- 1 caso di iperpiressia con artrite sierosa benigna monolaterale dell'anca in una bambina di 14 mesi, insorta a distanza di 9 giorni dalla prima dose di MPRV; la diagnosi è stata posta al Pronto Soccorso dopo esame delle radiografie e visita specialistica ortopedica; non sono stati effettuati esami laboratoristici né ulteriori controlli; l'impotenza funzionale è durata 3 settimane e si è risolta spontaneamente senza terapia.
- 1 ipertransaminasemia, in un bambino di 2 mesi ospedalizzato per febbre, diarrea e calo della reattività dopo 3 giorni dalla somministrazione di prime dosi di RV co-somministrato con Esavalente + PCV13, con riscontro di concomitanti anemia e neutropenia. Nella valutazione del nesso non è stato possibile escludere il ruolo del vaccino RV, escludendo invece gli altri due vaccini, considerati concomitanti.

Le schede gravi classificate come “non correlabili” sono state 15, e riguardano (**Tabella 13**):

- 4 crisi convulsive (afebrili) avvenute in bambini da 23 mesi a 6 anni. In tre casi la crisi è avvenuta in bambini già affetti da patologia epilettica; nel rimanente caso l'insorgenza della crisi generalizzata è avvenuta oltre l'intervallo temporale compatibile con una reazione da vaccino MenB ed è stata sospettata una patologia di base sottostante.
- 2 convulsioni febbrili dopo prima dose di MPRV in due bambine di 14 e 18 mesi; in entrambi i casi l'intervallo temporale non è compatibile con una reazione a vaccino MPRV.
- 1 caso di porpora di Schonlein-Henoch insorta dopo vaccino per Epatite B in un bambino di 6 anni, ma dovuta ad altre cause note.
- 1 edema emorragico acuto del lattante da infezione virale insorto lo stesso giorno della vaccinazione con terza dose di Esavalente co-somministrata con MenACWYcon in un bambino di 14 mesi.
- 1 manifestazione di herpes zoster insorto dopo il vaccino antiinfluenzale stagionale in una bambina di 7 anni.

- 1 caso di strabismo insorto lo stesso giorno della vaccinazione con prima dose di MPR in una bambina di 4 anni; la finestra di insorgenza rende l'associazione con la vaccinazione solo temporale e non causale.
- 1 infezione delle vie urinarie in una bambina di 12 mesi dopo vaccino Esavalente.
- 1 sepsi in un bambino di 4 anni dopo i richiami DTaP-IPV + MPRV, ospedalizzato dopo 2 giorni dalla vaccinazione per quadro di glomerulonefrite, polmonite e shock settico.
- 1 malformazione cerebrale fetale dopo vaccini MPR + Varicella. La gravidanza è iniziata successivamente alla vaccinazione e la malformazione descritta è correlata ad altre cause (genetiche o di carattere metabolico/teratogenico, come l'esposizione prenatale ad alcol, farmaci o infezioni).
- 1 disturbo dell'equilibrio e cefalea insorto in una bambina di 12 anni dopo HPV 9-valente.
- 1 iperpiressia con neutropenia e piastrinopenia parainfettiva dopo vaccinazione con esavalente co-somministrato con PCV13 in un bambino di 7 mesi.

Con riferimento agli eventi gravi correlabili di particolare interesse e in monitoraggio, relativi a vaccini virali vivi attenuati, si riporta in Tabella 14 l'andamento negli ultimi tre anni delle segnalazioni di convulsioni febbrili, piastrinopenia e atassia considerate causalmente correlabili alla vaccinazione con le prime dosi di MPR, MPRV, o MPR + Varicella. Nel 2018 sono state segnalate 8 convulsioni febbrili insorte dopo vaccino MPRV e 4 dopo MPR; nessuna segnalazione ha riguardato invece piastrinopenia e disturbo atassico.

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A VACCINI ANTI ROTAVIRUS E HERPES ZOSTER

Nel corso del 2018 si è assistito a un aumento dell'utilizzo dei vaccini di recente introduzione nel calendario vaccinale, pertanto si è ritenuto opportuno effettuare un'analisi specifica delle segnalazioni ricevute, allo scopo di fornire agli operatori sanitari informazioni dettagliate sull'andamento delle reazioni avverse a tali vaccini.

Vaccino anti-Rotavirus

Rispetto all'anno 2017 il tasso di segnalazione è aumentato da 15,9 a 20,7/10.000 dosi somministrate (24 segnalazioni su 15.104 dosi nel 2017 rispetto alle 89 segnalazioni su 43.072 dosi somministrate nel 2018).

Su un totale di 89 segnalazioni, il 90% delle quali ritenute causalmente correlabili alla vaccinazione, gli eventi avversi più frequentemente segnalati sono stati febbre (31% delle schede), ematochezia (18%), diarrea e vomito (11%). Nel 60% delle segnalazioni l'evento avverso descritto è stato lieve.

Le segnalazioni gravi in correlazione causale con la vaccinazione sono 7 (5 correlabili e 2 indeterminate), comprendono 3 casi di invaginazione intestinale e sono già state discusse singolarmente in precedenza; il tasso è pari a 1,2/10.000 dosi somministrate.

In base alle segnalazioni pervenute, il tasso di invaginazioni intestinali causalmente correlabili al vaccino RV per la regione Veneto è stato pari a 0,66/10.000 dosi nel 2017 (1 su 15.104 dosi somministrate) e di 0,7/10.000 dosi nel 2018. Tale tasso è lievemente superiore a quanto pubblicato negli studi post-commercializzazione condotti su più di un milione di bambini (pari ad un caso in eccesso rispetto all'atteso ogni 100.000 vaccinati) ma in linea con i dati rilevati dal CDC attraverso il sistema di sorveglianza integrata Vaccine Safety Datalink (5,3 su 100.000 vaccinati, pari ad 1 caso ogni 20.000) e in altri studi condotti a livello internazionale (Messico: 3,7/100.000, Australia: 4,3/100.000) (16).

Il tasso di invaginazioni intestinali non correlato a vaccinazione (background rate) varia ampiamente a seconda della regione geografica, con una media di 74 casi ogni 100.000 bambini di età inferiore ad un anno a livello mondiale (range 9-328) e di 55/100.000 bambini per la regione Europea (17).

Vaccino anti-Herpes Zoster

Le dosi di vaccino HZ vivo attenuato somministrate in Veneto sono notevolmente aumentate, da 460 nel 2017 con un'unica segnalazione di evento avverso a vaccino, a 10.535 nel 2018, con 16 segnalazioni ed un tasso di segnalazione pari a 15,2/10.000 dosi.

Delle 16 segnalazioni, 13 sono classificate correlabili; di queste, 3 risultano gravi e si tratta di manifestazioni severe di herpes zoster, discusse in precedenza. Le restanti 10 segnalazioni correlabili riportano 5 manifestazioni di herpes zoster non grave, 2 reazioni in sede di vaccinazione, 2 esantemi varicelliformi e 1 cefalea con reazione locale.

Con particolare riferimento alle manifestazioni di herpes zoster segnalate, poiché si tratta di un vaccino vivo attenuato, per distinguere una reazione avversa a vaccino da una riattivazione del virus erpetico selvaggio sarebbe necessaria un'analisi molecolare del liquido delle vescicole erpetiche che discrimini il

ceppo virale vaccinico da quello selvaggio; tuttavia tale esame non è di routine e viene effettuato prevalentemente a scopo di ricerca. Secondo i dati della letteratura, la finestra temporale compatibile con una RAV arriva a 42 giorni, ma le manifestazioni insorte entro i primi 5 giorni dalla vaccinazione sembrano più verosimilmente determinate da una riattivazione del virus selvaggio (12).

AGGIORNAMENTO ED ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI EVENTI AVVERSI A VACCINI SOMMINISTRATI IN ANNI PRECEDENTI

Dopo il termine del 30/06/2018 per l'acquisizione dei dati oggetto della XXI relazione sono state inviate al sistema di farmacovigilanza 215 segnalazioni relative a vaccini somministrati nel corso del 2017 o in anni precedenti.

Le schede relative a vaccini somministrati nel 2017 sono 132; la **Tabella 15** riporta l'aggiornamento del numero delle segnalazioni e del tasso annuale suddiviso per Azienda Ulss.

La maggior quota di schede provenienti dall'ULSS 7 è legata alla procedura di segnalazione per mezzo di un diario compilato dai genitori.

Poiché nella XXI relazione il termine per l'acquisizione dei dati era stato posticipato di tre mesi rispetto alle precedenti relazioni annuali, il numero di schede pervenute successivamente e riferite al 2017 è molto più contenuto rispetto a quelle pervenute in ritardo negli anni precedenti (644 schede relative all'anno 2016 pervenute dopo la XX relazione e di 132 schede relative al 2017 ricevute dopo la XXI relazione).

Le 215 segnalazioni inviate in ritardo sono state sottoposte ad analisi ed eventuale approfondimento qualora necessario, al fine di poterle classificare secondo gravità della manifestazione e grado di probabilità dell'associazione causale con la vaccinazione (**Tabella 16**).

L'87% delle schede classificabili, pari a 187, è risultato causalmente correlabile con la vaccinazione. Tra le schede classificate correlabili, 4 riportano manifestazioni gravi:

- 2 convulsioni febbrili, la prima in una bambina di 12 mesi lo stesso giorno della somministrazione della terza dose di vaccino MenACWYcon, la seconda in un bambino di 7 anni, insorta 9 giorni dopo la prima dose di vaccino MPR.
- un fallimento vaccinale in un bambino di 8 anni con diagnosi di varicella in forma severa e necessità di terapia antivirale, a distanza di tre anni dalla seconda dose di vaccino MPRV. La diagnosi è stata confermata clinicamente e la malattia ha colpito anche gli altri familiari.
- In un'unica scheda di segnalazione sono riportati due episodi di apnea, verificatisi entro le 48 ore da ognuna delle prime dosi di Esavalente e PCV13 somministrate in sedute separate in un bambino ex prematuro grave ancora ricoverato in ospedale al momento della vaccinazione; il piccolo, affetto da idrocefalo postemorragico e broncodisplasia, aveva presentato ripetuti episodi di depressione respiratoria anche a seguito di altre cause; durante il ricovero sono state somministrate anche le secondi dosi, senza reazioni avverse.

Tra le 8 schede indeterminate, 3 sono classificate gravi:

- 2 casi di convulsione febbrile, una in un bambino di 12 mesi, insorta il giorno successivo alla seconda dose di vaccino antitetanico ed accompagnata dopo 48 ore da una eruzione cutanea non precisata; ne secondo caso la convulsione febbrile si è verificata il giorno successivo alla co-somministrazione di PCV13 e MenB in un bambino di 17 mesi, in corso di flogosi delle alte vie respiratorie.
- 1 orticaria vasculitica in un bambino di 5 anni che ha presentato febbre il giorno successivo ai richiami DTaP-IPV + MPRV, con successivo sviluppo di orticaria diffusa associata a tumefazione metatarsale bilaterale, con ricovero ospedaliero; sebbene il quadro clinico suggerisca una manifestazione para-infettiva, l'esito negativo degli accertamenti eziologici

eseguiti nel 2012 e l'impossibilità di integrarli a causa degli anni trascorsi tra la manifestazione e la segnalazione non consentono di escludere un ruolo dei vaccini.

Tra le 20 segnalazioni non correlabili, 5 sono risultate gravi:

- 3 casi di disturbi dello spettro autistico, segnalati dopo esavalente in due casi e dopo MPR in un caso.
- 1 crisi convulsiva generalizzata dopo 15 giorni dal vaccino esavalente.
- 1 piastrinopenia insorta il giorno successivo alla somministrazione della seconda dose di vaccino HPV 9-valente in un bambino di 12 anni.

La **Tabella 17** riassume le schede con eventi avversi gravi, classificate per criterio di causalità.

Sono risultate inclassificabili 8 schede per assenza dei requisiti minimi: 4 per assenza delle date di somministrazione e/o di insorgenza della manifestazione e 4 per mancanza di dati clinici essenziali.

Delle 14 segnalazioni inviate da paziente/cittadino (pari al 6,7% del totale), 2 sono correlabili, 3 sono indeterminate, 6 non correlabili e 3 sono risultate inclassificabili.

RIEPILOGO COMPLESSIVO DELLE SEGNALAZIONI, ANNI 1993-2018

Nella regione Veneto dal 1993 al 2018 sono state 22.641 sospette reazioni avverse a vaccini, su un totale di 37.210.059 dosi somministrate, con un tasso di segnalazione medio annuo aggiornato pari a 6,1/10.000 dosi.

Nella **Tabella 18** è riportato l'andamento delle segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccino durante l'ultimo decennio, con i dati aggiornati al 31/3/19 e i tassi che derivano dall'inclusione di tutte le schede inserite in RNF dopo l'analisi annuale e riferite a vaccini somministrati nel corso degli anni precedenti. Si può notare che il tasso di segnalazione è elevato per gli anni 2013 e 2014 in conseguenza dell'integrazione della sorveglianza passiva con un progetto di sorveglianza attiva sui vaccini virali vivi attenuati. Negli anni successivi il tasso, sebbene diminuito, si è comunque mantenuto elevato e circa doppio rispetto ai valori registrati prima dell'avvio del progetto, che ha quindi contribuito ad accrescere la sensibilizzazione alla segnalazione. Il tasso delle reazioni gravi correlabili segnalatesi è invece mantenuto su valori più stabili nel decennio soprattutto dopo lo studio di sorveglianza attiva a conferma una buona sensibilità del sistema nell'intercettare le reazioni gravi nonostante il limite intrinseco della sottosegnalazione legato alla sorveglianza passiva (**Figura 6**).

Complessivamente, dal 1993 al 2018 su 730 schede giudicate gravi e correlabili sono state segnalate 88 manifestazioni locali e 642 sistemiche, con un tasso medio annuo pari a 1 caso ogni 50.973 dosi somministrate (0,2/10.000).

Dagli aggiornamenti ricevuti, tali reazioni sono nella grande maggioranza maggior parte dei casi guarite completamente. Poiché le prime segnalazioni risalgono a 26 anni fa, è in programma un aggiornamento dei dati clinici per i casi in monitoraggio e una verifica del nesso causale con le vaccinazioni alla luce delle attuali conoscenze scientifiche e della nuova classificazione.

Sulla base dei dati storici il tasso di segnalazione delle reazioni non guarite è pari a 1 caso su circa 2 milioni di dosi somministrate. Dei 12 decessi segnalati in 26 anni di attività, nessuno è correlabile causalmente, a conferma della sicurezza dei vaccini e delle procedure di vaccinazione in questa regione.

CONSULENZE PRE- E POST-VACCINALI

La consulenza viene effettuata per valutazione specialistica delle modalità di vaccinazione di soggetti con presunte controindicazioni o che abbiano presentato eventi avversi a vaccini precedenti, o che necessitino di adattamenti della schedula per patologie. La richiesta di valutazione viene inoltrata dal Medico Referente dell'Azienda ULSS della Regione Veneto secondo la procedura descritta nella DRG 1935 del 29/11/16. La modalità di accesso prevede la compilazione di una scheda informativa predisposta. Il parere viene erogato sulla base della documentazione clinica fornita ed eventualmente sulla valutazione ambulatoriale presso il Centro, quando necessario. La consulenza si basa su un'anamnesi approfondita e, in casi selezionati, su accertamenti mirati che vengono prescritti qualora indicato. Per tutti viene stilata una relazione individuale conclusiva contenente le modalità consigliate per la prosecuzione del percorso vaccinale, per il monitoraggio della protezione sierologica o per la profilassi in caso di esonero (es. vaccinazione dei contatti suscettibili). Per gli utenti della regione Veneto, la visita di consulenza pre- o post-vaccinale e le eventuali prestazioni correlate (esami diagnostici, visite specialistiche) si effettuano in regime di esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria con impegnativa del Servizio Sanitario Nazionale.

Nel caso in cui si renda necessaria la vaccinazione in ambiente protetto, il personale del Canale Verde effettua direttamente la vaccinazione dei residenti presso i reparti dell'A.O.U.I. di Verona collegati, o fornisce ai referenti dei Servizi vaccinali indicazioni specifiche sulla procedura di vaccinazione per i pazienti di altre ULSS.

Nell'anno 2018 sono state effettuate 300 consulenze pre- o post-vaccinali per soggetti che avevano presentato eventi avversi a vaccini o con possibili controindicazioni alla vaccinazione da approfondire a livello specialistico; nella **Tabella 19** viene riassunta la distribuzione della provenienza dei pazienti. Il 72% delle consulenze hanno riguardato bambini di età inferiore ai 13 anni, con la fascia maggiormente rappresentata da 1 a 5 anni (38%).

Il 39,3% delle valutazioni ha riguardato l'idoneità alla prosecuzione delle vaccinazioni dopo un sospetto evento avverso, nel 55% delle consulenze è stato effettuato l'accertamento di controindicazioni

generali o specifiche alla somministrazione di uno o più vaccini; il 5,7% dei casi ha riguardato altre situazioni (ad esempio, parere sulla schedula o sulla sicurezza, risposta alle vaccinazioni).

La maggioranza delle consulenze per accertamento di controindicazioni ha riguardato i vaccini virali vivi attenuati MPR/MPRV/Varicella (35%), singoli o in co-somministrazione, e a seguire i vaccini inattivati del primo anno; in un ulteriore 25% di casi la richiesta di accertamento di controindicazioni non riguardava uno specifico vaccino ma la possibilità di intraprendere o continuare le vaccinazioni raccomandate dal calendario vaccinale. Più della metà delle consulenze per sospetta reazione avversa hanno interessato i vaccini inattivati del primo anno (55%) (**Tabella 20**).

Tra le consulenze per EAV, risultano più numerosi i casi di manifestazioni cutanee (33% includendo i casi di orticaria-angioedema), febbre e sintomi generali (16%), e sintomi neurologici (13%); un ulteriore 6,8% ha riguardato reazioni locali.

Consulenze pre- e post-vaccinali (300)

- 55% Accertamento controindicazioni
- 39% Pregresso EAV
- 6% Altro
- 72% < 13 anni di età
- 9% con valutazione ambulatoriale

Consulenze per EAV (118 casi)

- 33% manifestazioni cutanee
- 16% febbre o sintomi generali
- 13% manifestazioni neurologiche

L'accertamento di controindicazioni è stato richiesto nella maggior parte dei casi per patologie presenti nella storia personale; tra queste prevalgono la sospetta ipersensibilità a componenti del vaccino (25,5%), le malattie neurologiche (24%), le patologie congenite (11,5%) e l'immunodeficit (5,5%). Nel 6% delle consulenze la motivazione erano i timori dei genitori di reazioni avverse da vaccino (**Tabella 21**).

La consulenza si è svolta presso l'ambulatorio del Centro per 27 soggetti (9%), 6 dei quali sono stati sottoposti a test allergologici con le componenti dei vaccini.

Consulenze per controindicazioni (165 casi)

- 26% ipersensibilità a componenti
- 24% patologia neurologica
- 12% patologia congenita
- 6% timori di reazioni
- 6% immunodeficit

I soggetti giudicati idonei alla vaccinazione sulla base degli elementi già disponibili al momento della consulenza o dopo gli approfondimenti consigliati sono stati 220 (73% delle consulenze), mentre 23 soggetti sono stati ritenuti non idonei (includendo gli esoneri, le sospensioni temporanee ed i casi in cui la vaccinazione non era indicata); per 31 casi il parere è ancora in sospeso in attesa di informazioni necessarie al fine delle valutazioni o dell'esito degli accertamenti consigliati; in ulteriori 26 casi la consulenza aveva come oggetto il parere sulla scheda vaccinale, sulla sicurezza delle vaccinazioni o sulla risposta alle vaccinazioni.

Esito Consulenze (300 casi)

- 220 idonei, di cui:
 - 98 procedura standard
 - 122 precauzioni personalizzate
- 23 non idonei
- 31 casi in attesa dati o esito accertamenti
- 26 altro parere (scheda, sicurezza, risposta)

La vaccinazione con procedura standard è stata consigliata per 98 soggetti (44,5% degli idonei – 33% delle consulenze), mentre sono state suggerite precauzioni personalizzate per 122 soggetti (55% degli idonei – 40% delle consulenze); tra questi ultimi, 15 hanno ricevuto l'indicazione alla vaccinazione in ambiente protetto (**Tabella 22**).

La vaccinazione è stata sospesa temporaneamente in 12 soggetti (10 valutati per accertamento di controindicazioni e 2 per sospetta reazione avversa) e non è stata ritenuta indicata in 6 casi. L'esonero, in tutti i casi relativo a successive dosi di specifici vaccini e mai generico, e basato sul rapporto rischio/beneficio, è stato consigliato in 5 casi: in 4 casi motivato da precedenti reazioni avverse gravi alle vaccinazioni (2 reazioni di tipo allergico, 1 invaginazione intestinale e 1 piastrinopenia post-vaccinica), nel restante caso per presenza di un quadro neurologico grave complesso e non stabilizzato. Nella metà dei casi i vaccini oggetto di sospensione temporanea od esonero sono stati quelli vivi attenuati MPR o MPRV; solo uno o due casi per tipo di vaccino hanno riguardato RV, Tetano, DTaP-IPV, MenACWYcon, TBE e HPV.

Per ogni consulenza è stato chiesto al Servizio Vaccinale dell'Azienda ULSS il riscontro di quanto effettuato dopo il parere fornito, in termini di vaccinazioni somministrate e di aggiornamenti su eventuali approfondimenti consigliati.

Sui 220 soggetti con parere di idoneità alla vaccinazione è stato possibile ottenere un riscontro nel 67% dei casi (pari a 147 soggetti), mentre il riscontro manca in 73 casi (**Tabella 23**). In totale, 78 soggetti sono stati vaccinati, dei quali 70 presso i Servizi Vaccinali e 8 in ambiente protetto; in 21 casi la vaccinazione non è ancora stata eseguita, in un caso l'esonero è stato disposto dal curante. I 47 casi rimanenti, che rappresentano il 21% degli idonei (ma salgono al 32% tra i soggetti di cui è pervenuto il

riscontro), hanno rifiutato le vaccinazioni oggetto di consulenza nonostante il parere di idoneità del Canale Verde; si tratta di minori i cui genitori nella metà dei casi hanno rifiutato tutte le vaccinazioni proposte.

Nella **Tabella 24** sono riportati i vaccini somministrati dopo parere di idoneità del Canale Verde (212 dosi in 78 soggetti). Complessivamente 7 soggetti (9% dei vaccinati, 3,3% sulle dosi somministrate) hanno riportato una o più reazioni alla vaccinazione, illustrate in **Tabella 25**. Si tratta di eventi avversi noti, tranne un caso di un bambino che ha presentato episodi ripetuti di mioclono negativo del capo nelle due settimane successive alla vaccinazione esavalente; l'anamnesi era positiva per episodi simili, a carattere transitorio, e con caratteristica accentuazione in corso di febbre ed infezioni.

L'unica reazione grave, un'insufficienza epatica acuta transitoria a risoluzione completa, è occorsa in una finestra temporale plausibile per un nesso di correlabilità con la vaccinazione MPR in un bambino affetto da una grave sindrome genetica rara che predispone ad insufficienza epatica e renale a seguito di infezioni; il bimbo, mai vaccinato per MPR, presentava in anamnesi numerosi ricoveri ospedalieri per insufficienza epatica a patogenesi para-infettiva (dei quali uno anche poco più di un mese prima della vaccinazione, ed ulteriori episodi nei mesi successivi) ed è attualmente in attesa di trapianto epatico. Data la complessità del caso, la valutazione è stata condivisa con gli esperti della sindrome presso un centro di riferimento francese e dopo attenta analisi, anche alla luce della storia clinica e della necessità del trapianto epatico, si è concluso per un parere di idoneità alla vaccinazione, con stretto monitoraggio clinico per le settimane successive, effettuato grazie alla collaborazione del servizio vaccinale, della famiglia e della pediatra curante.

TELECONSULENZE BREVI

Con l'attività di teleconsulenza per gli operatori sanitari dei servizi vaccinali del territorio ed ospedalieri, a mezzo telefonico o e-mail, nel 2018 sono stati complessivamente forniti 51 pareri, talvolta con carattere di urgenza. Nel 20% dei casi le richieste sono pervenute da operatori sanitari fuori dalla Regione Veneto.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Nell'anno 2018 il tasso di segnalazione di eventi avversi a vaccinazione è risultato pari a 7,6/10.000 dosi somministrate, in linea con i dati dell'anno precedente.

Si conferma il buon livello di attenzione degli operatori sanitari dei servizi vaccinali, categoria che ha inviato la maggior parte dei dati, alla notifica delle sospette reazioni avverse, oggetto anche di procedura descritta nella DGR n. 1935/2016. Sarebbe opportuno incoraggiare anche la segnalazione da parte dei medici di medicina generale per aumentare la sorveglianza nei confronti del vaccino antiinfluenzale.

A confronto con i dati nazionali, che hanno totalizzato un tasso di 3,1/10.000 segnalazioni di sospette reazioni avverse insorte nel 2018, emerge che il Veneto, oltre ad avere un tasso molto più alto, è anche la regione che in assoluto ha inviato più schede. Il tasso di segnalazioni gravi a livello nazionale (0,3/10.000) è riferito a tutte le notifiche e non è pertanto confrontabile col dato regionale che viene calcolato sulle reazioni causalmente correlabili ed esclude alcuni eventi rilevanti che nella RNF sono invece classificati come gravi es. l'iperpiressia (febbre $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$).

Nell'anno 2018 si è assistito all'effetto dell'applicazione della Legge N. 119/2017 sull'obbligo vaccinale; i dati di vaccinovigilanza riportati nella presente relazione mettono in evidenza anche vaccini raccomandati non obbligatori come quello contro il meningococco B oggetto di molte segnalazioni prevalentemente non gravi, soprattutto febbre e reazioni in sede di iniezione.

Il 94% delle segnalazioni classificabili è stato ritenuto correlabile causalmente alla vaccinazione. Le segnalazioni inclassificabili rappresentano una minima quota, a conferma della qualità della notifica e delle modalità di raccolta dei dati essenziali per una corretta valutazione delle causalità. Per ridurre i casi inclassificabili segnalati dai cittadini sarebbe opportuno che la segnalazione fosse effettuata con il supporto di un operatore sanitario.

Le manifestazioni gravi in correlazione causale secondo i criteri dell'OMS 2013 sono state 54, pari a 0,31/10.000 dosi somministrate, dato stabile a confronto con gli anni precedenti. Le convulsioni febbrili rappresentano l'evento più segnalato (più della metà dei casi), tutte guarite senza conseguenze. Tutte le reazioni gravi rientrano nel profilo di rischio noto dei vaccini somministrati e la loro frequenza risulta inferiore a quella attesa, nonostante siano state incluse nei calcoli anche le reazioni "indeterminate", che potrebbero essere dovute a cause diverse dai vaccini. Non emergono quindi situazioni di allarme, pur in presenza di un elevato tasso regionale di segnalazione.

I tassi vaccino-specifici aggiornati per quanto riguarda le convulsioni febbrili da MPRV, risultano inferiori a quelli rilevati nell'ambito del progetto di sorveglianza attiva della regione Veneto, a conferma del fatto che la sorveglianza passiva, sebbene accurata, fornisce dati meno precisi in quanto risente di fluttuazioni nel tempo. Lo studio di sorveglianza attiva condotto in Puglia (18) ha fatto registrare risultati simili a quelli dello studio condotto in Veneto (17,4/10.000 dosi) (19).

Quest'anno si è ritenuto utile effettuare un'analisi anche delle segnalazioni da vaccino RV, il cui tasso è salito da 15 a 20 a fronte di numero triplicato sia delle segnalazioni che delle dosi somministrate. Tra le manifestazioni gravi correlabili del 2018 rientrano anche 3 casi di invaginazione intestinale, con un tasso di segnalazione di 0,7/10.000 dosi, a fronte di un'incidenza per questo tipo di RAV di 3,7-5,3/100.000 secondo i dati pubblicati.

Per quanto attiene al vaccino HZ, di crescente utilizzo, non sono stati rilevati particolari segnali sebbene siano state inviate solo 16 schede di sospette RAV. Siamo in attesa di poter disporre del nuovo preparato inattivato, già utilizzato in alcuni paesi e sicuramente più vantaggioso in termini di efficacia e somministrabilità in situazioni di immunosoppressione.

Dall'aggiornamento dei dati delle reazioni gravi causalmente correlabili dell'intero periodo 1993-2018 risulta che il loro tasso è stabile e che le manifestazioni gravi non guarite sono rarissime, pari a circa un caso ogni 2 milioni di vaccinazioni, in 26 anni nessun decesso segnalato è causalmente correlato. I dati relativi a questi casi verranno successivamente revisionati e aggiornati alla luce delle attuali conoscenze scientifiche e della nuova classificazione di causalità.

L'attività di consulenza pre- e post-vaccinale risulta complessivamente stabile. Nel 2018 il 73% dei soggetti valutati è risultato idoneo alla vaccinazione, per il 55% di questi sono state indicate precauzioni personalizzate. Il caso di reazione grave dopo consulenza era stato previsto nel bilancio rischio/beneficio.

Nel corso dell'anno siamo stati consultati per valutare anche situazioni di minori non vaccinati per rifiuto negli anni precedenti, chiamati dalle Aziende ULSS per adempiere all'obbligo di legge. Nella maggior parte dei casi, pur in assenza di reali controindicazioni, non è stato possibile ottenere l'adesione consapevole alla vaccinazione, atteggiamento peraltro diffuso anche in altri paesi e oggetto di analisi a livello internazionale (fenomeno dell'esitazione vaccinale). Purtroppo nell'ultimo anno si è verificato un notevole aumento dei mancati riscontri delle vaccinazioni consigliate, probabilmente conseguenza del sempre più elevato carico di lavoro dei servizi vaccinali. L'esito delle consulenze potrà essere rivalutato in occasione di una specifica analisi dell'attività di counselling.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia tutto il personale vaccinatore della Regione Veneto che ha contribuito alla raccolta dei dati e i collaboratori e gli specialisti consultati presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata e l'Università di Verona, il dr. Filippo Da Re e la dr.ssa Chiara Poma della Regione Veneto per l'invio dei dati relativi ai vaccini somministrati.

Si ringrazia il Sig. Daniel Lovato per l'attività di segreteria e il Direttore dell'UOC di Immunologia Prof. Vincenzo Bronte.

Si ringraziano la dr.ssa Francesca Russo, Direttore della Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria della Regione Veneto, e la dr.ssa Giuseppina Napolitano, Direttore dell'U.O. Prevenzione e Sanità Pubblica Regionale per l'indispensabile supporto al Programma Canale Verde.

Infine si ringrazia ogni persona che abbia inviato una segnalazione di sospetta reazione avversa a vaccino, per il contributo determinante alla sorveglianza della sicurezza vaccinale nella regione Veneto.

ELENCO DELLE ABBREVIAZIONI

dT: vaccino antidiftotetanico

dT-IPV (comprende *dT-IPV* e *Td-IPV*): vaccino antidiftotetanico - antipolio inattivato

DTaP (comprende *DTaP* e *TdaP*): vaccino antidiftotetanico-antipertosse acellulare

DTaP-IPV (comprende *DTaP-IPV* e *TdaP-IPV*): vaccino antidiftotetanico - antipertosse acellulare - antipolio inattivato

DTaP-Hib-IPV: vaccino pentavalente antidiftotetanico – antipertosse acellulare - antihaemophilus influenzae tipo b - antipolio inattivato

EAV: evento avverso a vaccino

Esavalente: vaccino antidiftotetanico - antipertosse acellulare - antiepatite B - antipolio inattivato - antihaemophilus influenzae tipo b

HA: vaccino antiepatite A

HB: vaccino antiepatite B

Hib: vaccino antihaemophilus influenzae tipo b

HPV: vaccino anti-papillomavirus

INF: vaccino antiinfluenzale stagionale

IPV: vaccino antipolio inattivato

MenB: vaccino anti-meningococco B

MenACWYcon: vaccino anti-meningococco coniugato tetravalente

MPR: vaccino antimorbillo-parotite-rosolia

MPRV: vaccino antimorbillo-parotite-rosolia-varicella

PCV13: vaccino antipneumococcico coniugato 13valente

PV23: vaccino antipneumococcico 23valente

Rabbia: vaccino antirabbico

RV: vaccino antirotavirus (in uso il RV1, monovalente)

TBE: vaccino anti encefalite da zecca

Tetano: vaccino antitetanico

Tifo i.m.: vaccino antitifico parenterale

Tifo orale: vaccino antitifico orale

Varicella: vaccino antivaricella

HZ-va: vaccino antizoster vivo attenuato;

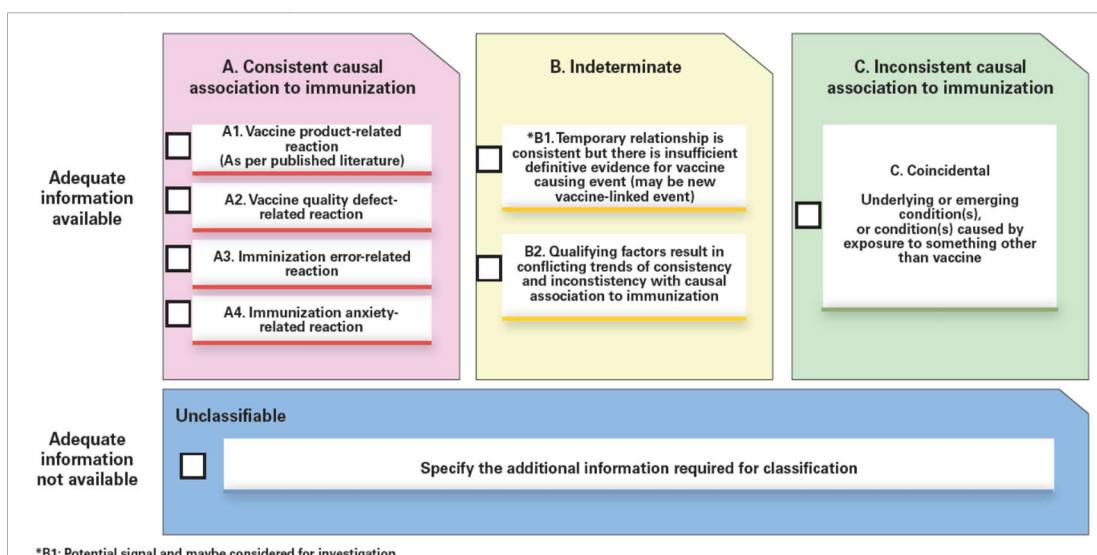
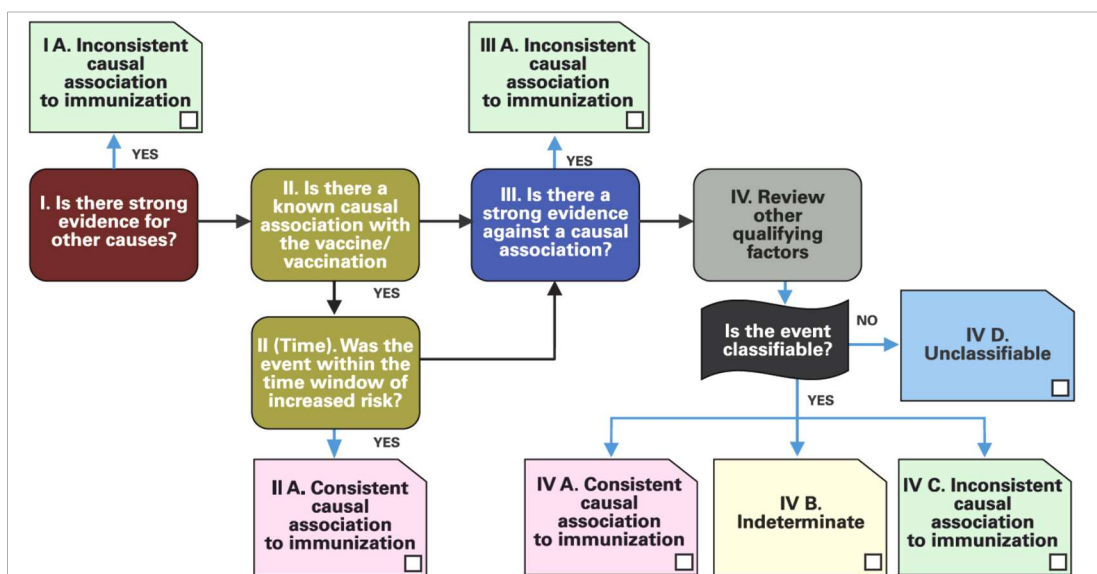
YF: vaccino anti-febbre gialla

BIBLIOGRAFIA

1. WHO. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization. Geneva, 2014 (revised March 2016).
2. AIFA. Rapporto vaccini 2018. La sorveglianza postmarketing in Italia. A cura di: Marchione P, Felicetti P, Petronzelli F, Guarducci M, Barbaba SA, Santuccio C, Marra AR. <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241056/Rapporto+Vaccini+2018.pdf/62975a0e-a836-da32-f7b9-1e39196374dd>
3. WHO. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification. Second edition, Geneva, 2018.
4. Canale Verde. XII Relazione sull'attività del "Canale Verde". Riepilogo dati 1992-2008. <https://www.aovr.veneto.it/area-scientifica/vaccinazioni/canale-verde>
5. Dey A, Wang H, Quinn H, Cook J, Macartney K. Surveillance of adverse events following immunisation in Australia annual report, 2016. Communicable Disease Intelligence 2018; 42 (1).
6. Johnson K, Anyoti H, Coulby C. Vaccine safety surveillance in Canada: Reports to CAEFISS, 2017. Can Commun Dis Rep 2018; 44(12): 333-339.
7. Zanoni G, Berra P, Lucchi I, Ferro A, O'Flanagan D, Levy-Bruhl D, Salmaso S, Tridente G. Vaccine adverse event monitoring systems across the European Union countries: Time for unifying efforts. Vaccine, 2009; 27(25-26): 3376-3384.
8. Harris T, Nair J, Fediurek J, Deeks SL. Assessment of sex-specific differences in adverse events following immunization reporting in Ontario, 2012-2015. Vaccine 2017; 35(19): 2600-2604.
9. Ma SJ, Xiong YQ, Jang LN, Chen Q. Risk of febrile seizures after measles-mumps-rubella-varicella vaccine: a systematic review and meta-analysis. Vaccine 2015; 33(31): 3636-3649.
10. Schmader KE, Levin MJ, Gnann Jr JW, et al. Efficacy, safety and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. Clin Infect Dis 2012; 54(7): 9-22.
11. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. New Engl J of Med 2005; 352(22): 2271-84.
12. Willis ED, Woodward M, Brown E, Popmihajlov Z, Saddier P, Annunziato PW, Halsey NA, Gershon AA. Herpes zoster vaccine live: a 10 year review of post-marketing safety experience. Vaccine 2017; 35(35): 7231-7239.
13. Clifford V, Wadsley J, Jenner B, Buttery JP. Mumps vaccine associated orchitis: evidence supporting a potential immune-mediated mechanism. Vaccine 2010; 28(14): 2671-2673.
14. ECDC. Annual epidemiological report for 2016, Mumps. Surveillance Report 2018. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/mumps-annual-epidemiological-report-2016>
15. AIFA. Rapporto sulla sorveglianza post-marketing dei vaccini in Italia - Anno 2012. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241052/Rapporto_sulla_sorveglianza_postmarketing_dei_vaccini_in_Italia_Anno_2012.pdf/af48ccc6-39ef-1c26-2cd7-998d1e2811f1
16. Yen C, Healy K, Tate JE, Parashar UD, Bines J, Neuzil K, Santosham M, Steel AD. Rotavirus vaccination and intussusception - Science, surveillance, and safety: a review of evidence and recommendations for future research priorities in low and middle-income countries. Human Vaccines & Immunotherapeutics 2016; 12(10): 2580-2589.
17. Childhood intussusception: a literature review. Jiang J, Jiang B, Parashar U, Nguyen T, Bines J, Patel MM. Plos One 2013; 22(8): e68482.
18. Regione Puglia, Osservatorio Epidemiologico Regionale. Sorveglianza degli eventi avversi a vaccino in Puglia. Report 2013/2017. OER Puglia 2018; 20 (3).
19. Cocchio S, Zanoni G, Opri R, Russo F, Baldo V & Collaborative group. A postmarket safety comparison of two vaccination strategies for measles, mumps, rubella and varicella in Italy. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2016; 12 (3): 651-654.
20. Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni. A cura di: Gallo G, Mel R, Ros E, Filia A. Quinta edizione, Febbraio 2018. Allegato al parere del Consiglio Superiore di Sanità del 23 marzo 2018.

TABELLE E FIGURE

Figura 1: Valutazione del nesso di causalità: algoritmo e classificazione OMS 2013



*B1: Potential signal and maybe considered for investigation

Tabella 1: Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso per Azienda ULSS,
anno 2018

Azienda Ulss	N° schede	% sul totale delle schede	Dosi totali somministrate*	Tasso per 10.000 dosi
1 Dolomiti	58	4,3	77.222	7,5
2 Marca Trevigiana	182	13,5	316.895	5,7
3 Serenissima	127	9,4	230.017	5,5
4 Veneto Orientale	66	4,9	86.502	7,6
5 Polesana	25	1,9	87.196	2,9
6 Euganea	551	40,8	340.680	16,2
7 Pedemontana	133	9,9	120.055	11,1
8 Berica	59	4,4	166.018	3,6
9 Scaligera	129	9,6	342.983	3,8
Azienda Osp. PD	12	0,9	-	-
AOUI VR	5	0,4	-	-
Totale complessivo	1.347	99,9	1.767.568	7,6

*Dati trasmessi dalla Direzione Regionale della Prevenzione

Figura 2: Schede di segnalazione di evento avverso per Azienda Ulss, anno 2018:
Numero di segnalazioni e tassi per 10.000 dosi somministrate

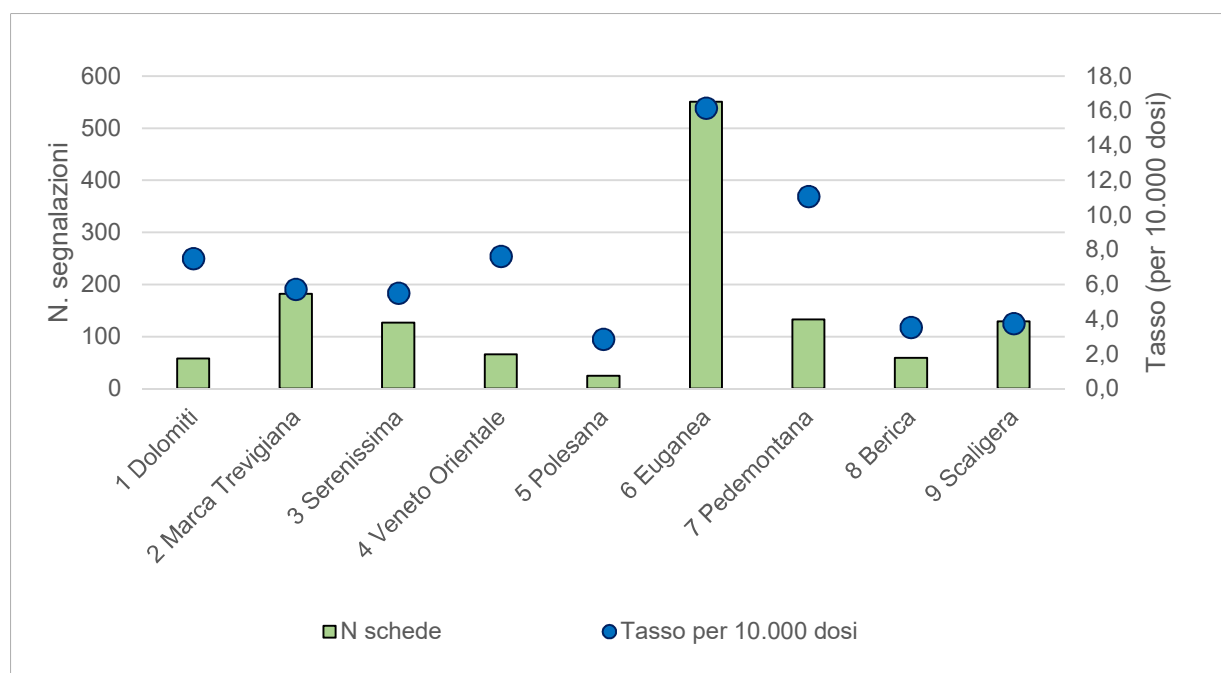


Figura 3: Fonte delle segnalazioni relative all'anno 2018

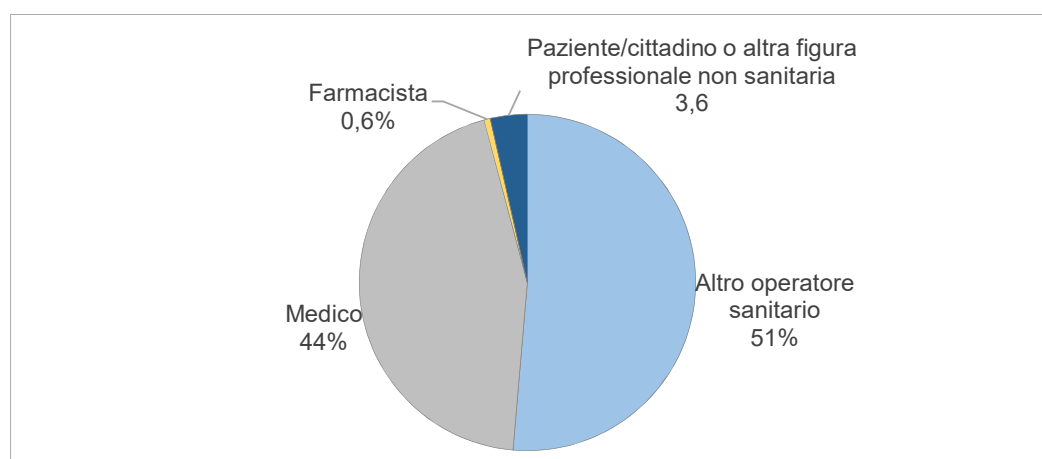


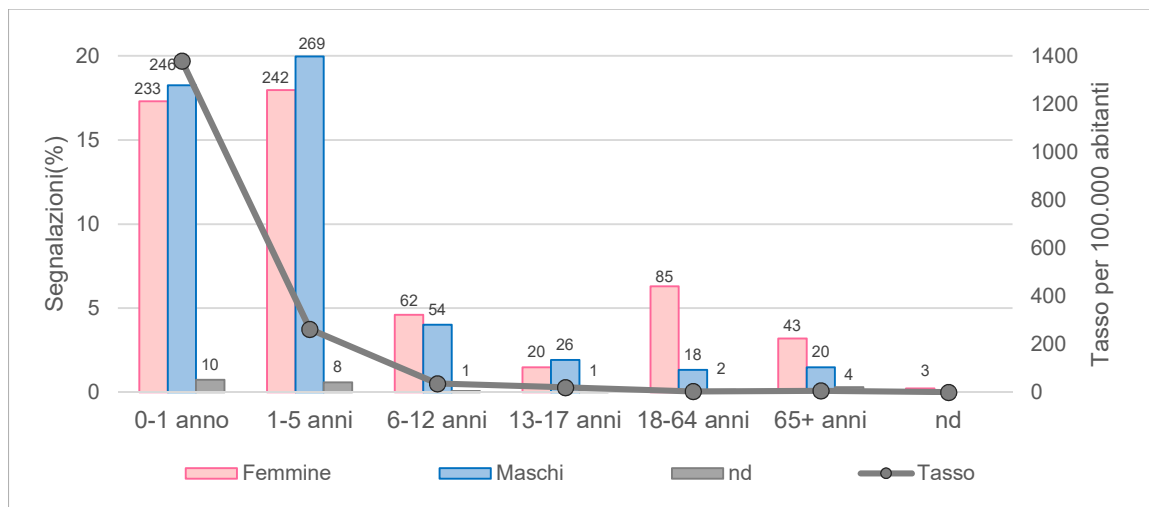
Tabella 2: Andamento delle segnalazioni per fonte e dettaglio sulle schede inclassificabili, anni 2015-2018

	2015	2016	2017	2018
Medico	1034	1250	945	599
<i>% della categoria come fonte per anno</i>	<i>72,0</i>	<i>67,1</i>	<i>58,2</i>	<i>44,5</i>
Altro operatore sanitario	387	602	624	692
<i>% della categoria come fonte per anno</i>	<i>26,9</i>	<i>32,3</i>	<i>38,4</i>	<i>51,4</i>
Farmacista	2	3	1	8
<i>% della categoria come fonte per anno</i>	<i>0,1</i>	<i>0,2</i>	<i>0,1</i>	<i>0,6</i>
Paziente/cittadino	14	9	53	48
<i>% della categoria come fonte per anno</i>	<i>1,0</i>	<i>0,48</i>	<i>3,3</i>	<i>3,6</i>
Totale	1437	1864	1623	1347

Dettaglio sulle schede inclassificabili:

	2015	2016	2017	2018
Medico	5	11	13	11
<i>% schede inclassificabili per categoria</i>	<i>0,5</i>	<i>0,9</i>	<i>1,4</i>	<i>1,8</i>
Altro operatore sanitario	3	1	7	6
<i>% schede inclassificabili per categoria</i>	<i>0,8</i>	<i>0,2</i>	<i>1,1</i>	<i>0,9</i>
Farmacista	0	0	0	1
<i>% schede inclassificabili per categoria</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>12,5</i>
Paziente/cittadino	4	1	5	7
<i>% schede inclassificabili per categoria</i>	<i>28,6</i>	<i>11,1</i>	<i>9,4</i>	<i>14,6</i>
N. totale schede inclassificabili	12	13	25	25
N. totale schede	1437	1864	1623	1347
% inclassificabili sul totale schede	0,8	0,7	1,5	1,9

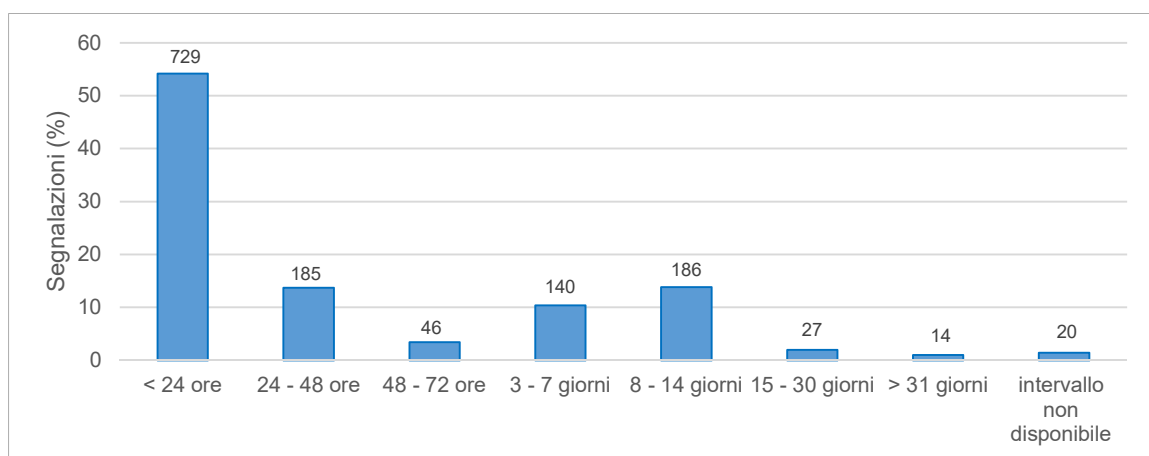
Figura 4: Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso per sesso e fascia d'età, con tassi* per 100.000 abitanti, anno 2018



* I tassi di segnalazione per fascia d'età (dato globale per maschi e femmine) sono espressi su 100.000 abitanti, e calcolati sulla popolazione residente al 31/12/2018 per sesso e fascia di età (e non per dosi somministrate o distribuite).

Nota: Sull'apice delle barre è riportato il numero delle segnalazioni.

Figura 5: Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso per intervallo temporale, anno 2018



Nota: Sull'apice delle barre è riportato il numero delle segnalazioni.

Tabella 3: Distribuzione delle segnalazioni di EAV con vaccini co-somministrati, anno 2018

1° vaccino	2° vaccino	3° vaccino	N° schede	% sul totale schede
MenB			418	31,0
MPRV			232	17,2
Esavalente	MenACWYcon		77	5,7
Esavalente	PCV13		66	4,9
MPR			61	4,5
Esavalente			55	4,1
DTaP-IPV			47	3,5
Esavalente	PCV13	RV	46	3,4
RV			41	3,0
HPV			40	3,0
INF			30	2,2
PCV13			29	2,2
DTaP			22	1,6
HZ-va			16	1,2
MenACWYcon			16	1,2
MenB	PCV13		14	1,0
Tetano			13	1,0
MPR	Varicella		12	0,9
dT			11	0,8
Varicella			10	0,7
HB			9	0,7
PV23			9	0,7
DTaP-IPV	MPRV		9	0,7
TBE			9	0,7
DTaP			8	0,6
Hib			7	0,5
DTaP-IPV	MenACWYcon		7	0,5
Tifo orale			5	0,4
YF			4	0,3
HB	IPV		3	0,2
dT	PCV13		2	0,1
Hib	MenACWYcon		2	0,1
MenB	PCV13		2	0,1
HA			2	0,1
DTaP	PCV13		2	0,1
MenC			1	0,1
dT	HA	YF	1	0,1
HA-HB			1	0,1
Tetano			1	0,1
DTaP	Hib		1	0,1
DTaP	PCV13	RV	1	0,1
IPV			1	0,1
HA	PCV13		1	0,1
DTaP	IPV		1	0,1
HB	Hib		1	0,1
INF	MenB		1	0,1
DTaP-IPV	MPR		1	0,1
DTaP	RV		1	0,1
Totale			1347	100

Nota: Le abbreviazioni DTaP e DTaP-IPV includono i vaccini a contenuto difterico standard (D) e ridotto (d)

Tabella 4: Distribuzione delle segnalazioni di EAV per singoli vaccini, anno 2018

Vaccino	N°	% su vaccini (1644)	% su schede (1347)	Dosi somministrate*	Tasso per 10.000 dosi
MenB	433	26,3	32,1	136.955	31,6
Esavalente	244	14,8	18,1	105.100	23,2
MPRV	241	14,7	17,9	73.097	33,0
PCV13	161	9,8	12,0	128.220	12,6
MenACWYcon	103	6,3	7,6	83.864	12,3
RV	89	5,4	6,6	43.072	20,7
MPR	74	4,5	5,5	28.525	25,9
DTaP-IPV	64	3,9	4,8	85.609	7,5
HPV	40	2,4	3,0	80.690	5,0
INF	31	1,9	2,3	784.037	0,4
DTaP	36	2,2	2,7	49.212	7,3
Varicella	22	1,3	1,6	19.227	11,4
HZ-va	16	1,0	1,2	10.535	15,2
dT	14	0,9	1,0	35.928	3,9
HB	13	0,8	1,0	18.485	7,0
Tetano	14	0,9	1,0	12.774	11,0
Hib	11	0,7	0,8	4.273	25,7
PV23	9	0,5	0,7	1.945	46,3
TBE	9	0,5	0,7	10.811	8,3
IPV	5	0,3	0,4	6.998	7,1
Tifo orale	5	0,3	0,4	4.500	11,1
YF	5	0,3	0,4	5.118	9,8
HA	4	0,2	0,3	26.359	1,5
HA-HB	1	0,1	0,1	1.317	7,6
Totale	1.644	100,0	-	1.767.568	9,3

Nota: Le abbreviazioni DTaP e DTaP-IPV includono i vaccini a contenuto difterico standard (D) e ridotto (d)

* Dati trasmessi dalla Direzione Regionale della Prevenzione

Tabella 5: Tasso di segnalazione di EAV dopo i principali vaccini co-somministrati,
anno 2018

Primo vaccino	Secondo vaccino	Terzo vaccino	N° schede	Dosi somministrate *	Tasso per 10.000 dosi
MPR	Varicella		12	3.232	37,1
Esavalente	PCV13		66	26.824	24,6
Esavalente	MenACWYcon		77	33.482	23
Esavalente	PCV13	RV	46	41.709	11
MenB	PCV13		14	28.178	5
DTaP-IPV	MPRV		9	35.763	2,5
DTaP-IPV	MenACWYcon		7	29.397	2,4

* Dati trasmessi dalla Direzione Regionale della Prevenzione

Tabella 6: Tipologia e frequenza dei principali eventi avversi* riportati in 1.347 segnalazioni

Evento avverso	N.	% su schede	Evento avverso	N.	% su schede
Febbre (TC < 39.5 °C)	490	20,6	Iperidrosi	4	0,2
Iperpiressia (TC ≥ 39.5 °C)	383	16,1	Pallore	4	0,2
Reazione in sede di vaccinazione **	378	15,9	Petecchie	4	0,2
Eruzione cutanea (non specificata)	159	6,7	Stipsi	4	0,2
Irritabilità	62	2,6	Tosse	4	0,2
Vomito	56	2,4	Alterazione nel colore delle feci	3	0,1
Diarrea	54	2,3	Angioedema	3	0,1
Orticaria	46	1,9	Dolore dorsale	3	0,1
Cefalea	40	1,7	Dolore muscoloscheletrico	3	0,1
Astenia	38	1,6	Influenza	3	0,1
Convulsione febbrile	33	1,4	Insonnia	3	0,1
Pianto	26	1,1	Invaginazione intestinale	3	0,1
Appetito ridotto	24	1,0	Orticaria in sede di iniezione	3	0,1
Prurito	23	1,0	Parestesie	3	0,1
Distensione dell'addome	21	0,9	Rigidità muscolare	3	0,1
Malesse	21	0,9	Rinite	3	0,1
Linfoadenopatia	20	0,8	Cellulite in sede di vaccinazione	3	0,1
Sonnolenza	20	0,8	Apnea	2	0,1
Nausea	19	0,8	Brividi	2	0,1
Dolore addominale	17	0,7	Caduta	2	0,1
Ematochezia	16	0,7	Capogiro	2	0,1
Impotenza funzionale dell'arto sede di vaccinazione	15	0,6	Agitazione	2	0,1
Esantema morbilliforme	15	0,6	Conati di vomito	2	0,1
Dolore agli arti	14	0,6	Crisi asmatica	2	0,1
Esantema vescicolare	12	0,5	Dermatite	2	0,1
Rossore	12	0,5	Dissenteria	2	0,1
Artralgia	10	0,4	Disturbo del movimento oculare	2	0,1
Lipotimia	10	0,4	Dolore al collo	2	0,1
Vertigine	10	0,4	Dolore orofaringeo	2	0,1
Ipotonia	9	0,4	Edema generalizzato	2	0,1
Mialgia	9	0,4	Edema periferico	2	0,1
Parestesia	9	0,4	Epistassi	2	0,1
Tremore	9	0,4	Esantema papulare	2	0,1
Iporesponsività agli stimoli	8	0,3	Esfoliazione della cute	2	0,1
Edema del volto	8	0,3	Ipertransaminasemia	2	0,1
Ematoma in sede di vaccinazione	7	0,3	Ipotermia	2	0,1
Episodio ipotonico-iporesponsivo	7	0,3	Linfoadenite	2	0,1
Esantema maculare	7	0,3	Nasofaringite	2	0,1
Dispnea	6	0,3	Otite media acuta	2	0,1
Herpes zoster	6	0,3	Parestesia orale	2	0,1
Sincope	6	0,3	Sensazione di caldo	2	0,1
Convulsione afebrile	6	0,2	Sepsi	2	0,1
Esantema maculo-papulare	5	0,2	Stereotipia	2	0,1
Perdita di coscienza	5	0,2	Strabismo	2	0,1
Alterazione dell'andatura	4	0,2	Trombocitopenia	2	0,1
Cianosi	4	0,2	Tumefazione parotidea	2	0,1
Disturbo dell'equilibrio	4	0,2	Ulcera aftosa	2	0,1
Feci mucose	4	0,2	Altro (<2)	98	4,1
			Totale	2.381	100

* eventi totali segnalati, indipendentemente dal nesso di causalità; ogni scheda può contenere più eventi.

** include: dolore, edema, rossore, nodulo e vescicole in sede di vaccinazione

Tabella 7: Distribuzione degli eventi avversi per classe sistemico-organica (SOC)*

Classificazione sistemica organica (SOC)	Esempi nelle segnalazioni del 2018	Eventi appartenenti al gruppo SOC		Schede contenenti eventi appartenenti al gruppo SOC **	
		N. singoli eventi	% sul totale eventi	N. schede	% sul totale delle schede (1347)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Febbre, Iperpiressia, Reazione in sede di vaccinazione, Dolore, Astenia, Malessere	1398	58,7	1115	82,8
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritema, Eruzione cutanea, Orticaria, Prurito, Esantema	295	12,4	264	19,6
Patologie gastrointestinali	Diarrea, Nausea, Vomito, Dolore addominale, Ematochezia, Stipsi, Invaginazione intestinale	203	8,5	138	10,2
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, sonnolenza, Convulsione febbrile, Sincope, Lipotimia, Episodio ipotonico-iporesponsivo	184	7,7	160	11,9
Disturbi psichiatrici	Irrequietezza, Irritabilità, Insonnia, Nervosismo, Stereotipia	77	3,2	72	5,3
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, Artrite, Mialgia, Dolore muscoloscheletrico, Spasmi muscolari, Miopatia	49	2,1	43	3,2
Infezioni ed infestazioni	Influenza, Herpes Zoster, Rinofaringite, Cellulite in sede di vaccinazione, Dissenteria, Orchite, Otite media acuta, Bronchite	32	1,3	30	2,2
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Apnea del prematuro, Broncospasmo, Polmonite, Tosse	33	1,4	27	2,0
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Disidratazione, Disturbi dell'appetito	27	1,1	27	2,0
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia, Linfadenite, Linfadenopatia, Neutropenia	25	1,0	24	1,8
Patologie vascolari	Ematoma, Ipotensione	24	1,0	23	1,7
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigine, Iperacusia	11	0,5	11	0,8
Patologie dell'occhio	Cheratite, Disturbo del movimento oculare, Strabismo, Midriasi, Edema delle palpebre	10	0,4	10	0,7
Patologie cardiache	Cianosi	4	0,2	4	0,3
Patologie epatobiliari	Epatomegalia, Ipertransaminasemia	3	0,1	2	0,1
Patologie renali e urinarie	Glomerulonefrite acuta, Leucocituria, Incontinenza urinaria	3	0,1	3	0,2
Disturbi del sistema immunitario	Anafilassi	1	0,0	1	0,1
Patologie congenite, familiari e genetiche	Malformazione cerebrale	1	0,0	1	0,1
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Prurito vulvo-vaginale	1	0,0	1	0,1
		2381	100	-	-

* Eventi totali segnalati, indipendentemente dal nesso di causalità.

** Il totale non corrisponde al numero totale delle schede (1.347) in quanto ogni scheda può riportare ≥1 eventi appartenenti a classi SOC diverse.

Nota: terminologia MedDRA (versione 22.0)

Tabella 8: Distribuzione delle 1.347 segnalazioni per grado di causalità e livello di gravità

		Gravità			Totale
		Lieve	Rilevante	Grave	
Categoria	Correlabile	646	492	43	1.181
	Indeterminato	16	29	11	56
	Non correlabile	45	25	15	85
	Inclassificabile	15	8	2	25
	Totale	722	554	71	1.347

Tabella 9: Distribuzione delle segnalazioni classificabili (1.322) per grado di causalità e livello di gravità

		Lieve	Rilevante	Grave	Totale
Correlabile	N.	646	492	43	1181
	% riga	54,7	41,7	3,6	100
	% colonna	91,4	90,1	62,3	-
	% totale	48,9	37,2	3,3	89,3
Indeterminato	N.	16	29	11	56
	% riga	28,6	51,8	19,6	100
	% colonna	2,3	5,3	15,9	-
	% totale	1,2	2,2	0,8	4,2
Non correlabile	N.	45	25	15	85
	% riga	52,9	29,4	17,6	100
	% colonna	6,4	4,6	21,7	-
	% totale	3,4	1,9	1,1	6,4
Totale	N.	707	546	69	1322
	% riga	-	-	-	-
	% colonna	100	100	100	-
	% totale	53,5	41,3	5,2	100

Tabella 10: Segnalazioni di reazioni avverse gravi correlabili e indeterminate per Azienda
Ulss, anno 2018

Azienda Ulss	N. schede	N. schede con RAV gravi	% RAV gravi sul totale schede	Dosi somministrate*	Tasso schede con RAV gravi su 10.000 dosi
1 Dolomiti	58	4	6,9	77.222	0,52
2 Marca Trevigiana	182	16	8,8	316.895	0,50
3 Serenissima	127	11	8,7	230.017	0,48
4 Veneto Orientale	66	1	1,5	86.502	0,12
5 Polesana	25	2	8,0	87.196	0,23
6 Euganea	551	11	2	340.680	0,32
7 Pedemontana	133	2	1,5	120.055	0,17
8 Berica	59	4	6,8	166.018	0,24
9 Scaligera	129	1	0,8	342.983	0,03
Azienda Osp. PD	12	2	16,7	-	-
AQUI Verona	5	0	0,0	-	-
Totale complessivo	1.347	54	4	1.767.568	0,31

* Dati trasmessi dalla Direzione Regionale della Prevenzione

Tabella 11: Segnalazioni con reazioni avverse gravi in correlazione causale per tipo di vaccino

Primo vaccino	Secondo vaccino	Terzo vaccino	Segnalazioni		Dosi somministrate*	Tasso su 10.000 dosi
			N.	%		
MenB			10	18,5	136.955	0,7
MPRV			9 (tutti alla prima dose)	16,7	73.097 (di cui 59.760 prime dosi)	1,2 1,5 (su prime dosi)
Esavalente	MenACWYcon		7	13,0	33.482	2,09
RV			6	11,1	43.072	1,39
MPR			6 (5 alla prima dose, 1 alla seconda dose)	11,1	28.525 (di cui 15.914 prime dosi) (di cui 12.611 seconde dosi)	2,1 3,14 (su prime dosi) 0,79 (su seconde dosi)
HZ-va			3	5,6	10.535	2,85
PCV13			2	3,7	128.220	0,16
MenB	PCV13		2	3,7	28.178	0,17
INF			2	3,7	784.037	0,03
HPV			2	3,7	80.690 64.228 (solo HPV9)	0,23 0,31 (solo HPV9)
Esavalente			2	3,7	105.100	0,19
TBE			1	1,9	10.811	0,92
MenACWYcon			1	1,9	83.864	0,12
Esavalente	PCV13	RV	1	1,9	41.709	0,24
Totale			54	100	1.767.568 **	0.31

* Dati trasmessi dalla Direzione Regionale della Prevenzione

** Si riferisce al totale delle dosi di vaccini somministrate nell'anno 2018

MPRV: tutti EAV alla prima dose. Prime dosi MPRV: 59.760, Tasso eventi gravi segnalati = 1,5/10.000 prime dosi

MPR: 5 EAV alla prima dose, 1 alla seconda dose

Prime dosi MPR: 15.914, Tasso eventi gravi segnalati = 3,14/10.000 prime dosi

Seconde dosi MPR: 12.611, Tasso eventi gravi segnalati = 0,79/10.000 dosi

MenB: 136.955 dosi somministrate, Tasso eventi gravi segnalati dopo MenB = 0,7/10.000 dosi

HPV: tutti eventi per HPV9, dosi somministrate 64228, Tasso eventi gravi segnalati HPV9= 0,3/10.000 dosi

Tabella 12: Reazioni gravi in correlazione causale a vaccinazioni somministrate
nell'anno 2018

RAV principali	N.	Vaccino somministrato	Causalità	Esito
Convulsione febbrile	31	MPRV (8) Esavalente + MenACWYcon (7) MenB (7) MPR (4) Esavalente (2) PCV13 (2) MenB + PCV13	Correlabile: 24 Indeterminato: 7	Guariti
Edema della laringe	3	HPV9 (2) MenACWYcon	Correlabile (3)	Guariti
Herpes Zoster	3	HZ-va	Correlabile (3)	Guariti (2), Miglioramento (1)*
Invaginazione intestinale	3	RV	Correlabile (3)	Guariti
Cellulite in sede di vaccinazione	3	INF (2) MenB	Correlabile (3)	Guariti
Crisi convulsiva	2	MenB Esavalente + PCV13 + RV	Indeterminato (2)	Guariti
Sospetta anafilassi	1	MPR	Correlabile	Guarito
Apnea del prematuro	1	RV	Correlabile	Guarito
Ascesso sterile	1	MenB	Correlabile	Guarito
Dispnea	1	TBE	Correlabile	Guarito
Disidratazione da gastroenterite	1	RV	Correlabile	Guarito
Orchite	1	MPR	Correlabile	Guarito
Strabismo accessuale in piressia	1	MenB + PCV13	Correlabile	Guarito
Artrite	1	MPRV	Indeterminato	Guarito
Ipertransaminasemia	1	RV	Indeterminato	Guarito
Totale	54			

* non risulta ancora regredita la nevralgia postterpetica

Tabella 13: Eventi avversi gravi non correlabili a vaccinazioni somministrate nell'anno 2018

EAV principale	N.	Vaccino somministrato
Crisi convulsive	4	PCV13 (1), DTaP-IPV (1), HB + IPV (1), MenB (1)
Convulsione febbrile	2	MPRV
Porpora di Schonlein Henoch	1	HB
Edema emorragico acuto del lattante	1	Esavalente + MenACWYcon
Herpes Zoster	1	INF
Strabismo	1	MPR
Infezione delle vie urinarie	1	Esavalente
Sepsi	1	DTaP-IPV + MPRV
Malformazione cerebrale fetale	1	MPR + Varicella
Disturbi dell'equilibrio	1	HPV9
Iperpiressia con neutropenia e piastrinopenia	1	Esavalente + PCV13
Totale	15	

Tabella 14: Tassi di segnalazione di RAV gravi di interesse per prime dosi di vaccini virali vivi

	MPRV			MPR			MPR + Varicella			Varicella		
Anno [§]	2016	2017	2018	2016	2017	2018	2016	2017	2018	2016	2017	2018
Prime dosi somministrate	20.365	33.692	59.760	27.400	23.866	15.914	18.483	8.973	2.550	26.875	16.902	11.707
Piastrinopenia	2	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Tasso segnalazioni /10.000 dosi	0,98	0,89	0	0,36	0	0	0	0	0	0	0	0
Disturbo atassico	1	2	0	1	1	0	1	0	0	1	1	0
Tasso segnalazioni/10.000 dosi	0,49	0,59	0	0,36	0,42	0	0,54	0	0	0,37	0,59	0
Convulsioni febbrili	12	16	8	10	6	4	5	2	0	0	0	0
Tasso segnalazioni/10.000 dosi	5,89	4,75	1,34	3,65	2,51	2,51	2,71	2,23	0	0	0	0

[§] i dati riferiti ad ogni anno sono aggiornati al 31/03/2019 con l'inclusione delle segnalazioni pervenute dopo le singole relazioni annuali

Tabella 15: Aggiornamento sulle segnalazioni relative all'anno 2017 per Azienda Ulss

Azienda ULSS	N. schede XXI Relazione °	N. schede aggiornato al 31/3/2019	Differenza	Dosi totali somministrate nel 2017	Tasso al 30/06/2018	Tasso al 31/3/2019
1 Dolomiti	130	132	2	78.807	16,5	16,7
2 Marca Trevigiana	188	194	6	320.465	5,9	6,1
3 Serenissima	120	125	5	236.291	5,1	5,3
4 Veneto Orientale	37	38	1	90.463	4,1	4,2
5 Polesana	21	21	0	92.279	2,3	2,3
6 Euganea	445	453	8	361.198	12,3	12,5
7 Pedemontana	300	398	98 *	116.853	25,7	34,1
8 Berica	114	119	5	172.688	6,6	6,9
9 Scaligera	124	130	6	336.032	3,7	3,9
Azosp PD	8	9	1	—	—	—
AOUI VR	5	6	1	—	—	—
Totale	1.492	1.625	133	1.805.076	8,3	9,0

° al 30/6/2018

* Azienda Ulss con procedura di sorveglianza per mezzo di un diario vaccinale compilato dai genitori dei minori vaccinati e riconsegnato in occasione della vaccinazione successiva, a cui fa seguito la segnalazione di sospetta reazione avversa da parte dell'operatore sanitario.

Tabella 16: Distribuzione delle 215 segnalazioni pervenute dopo la XXI Relazione per grado di causalità e livello di gravità

		Gravità			Totale
		Lieve	Rilevante	Grave	
Categoria	Correlabile	130	45	4	179
	Indeterminato	2	3	3	8
	Non correlabile	7	8	5	20
	Inclassificabile	4	3	1	8
	Totale	143	59	13	215

Tabella 17: Segnalazioni con eventi avversi gravi* degli anni precedenti pervenute dopo l'analisi dei dati 2017

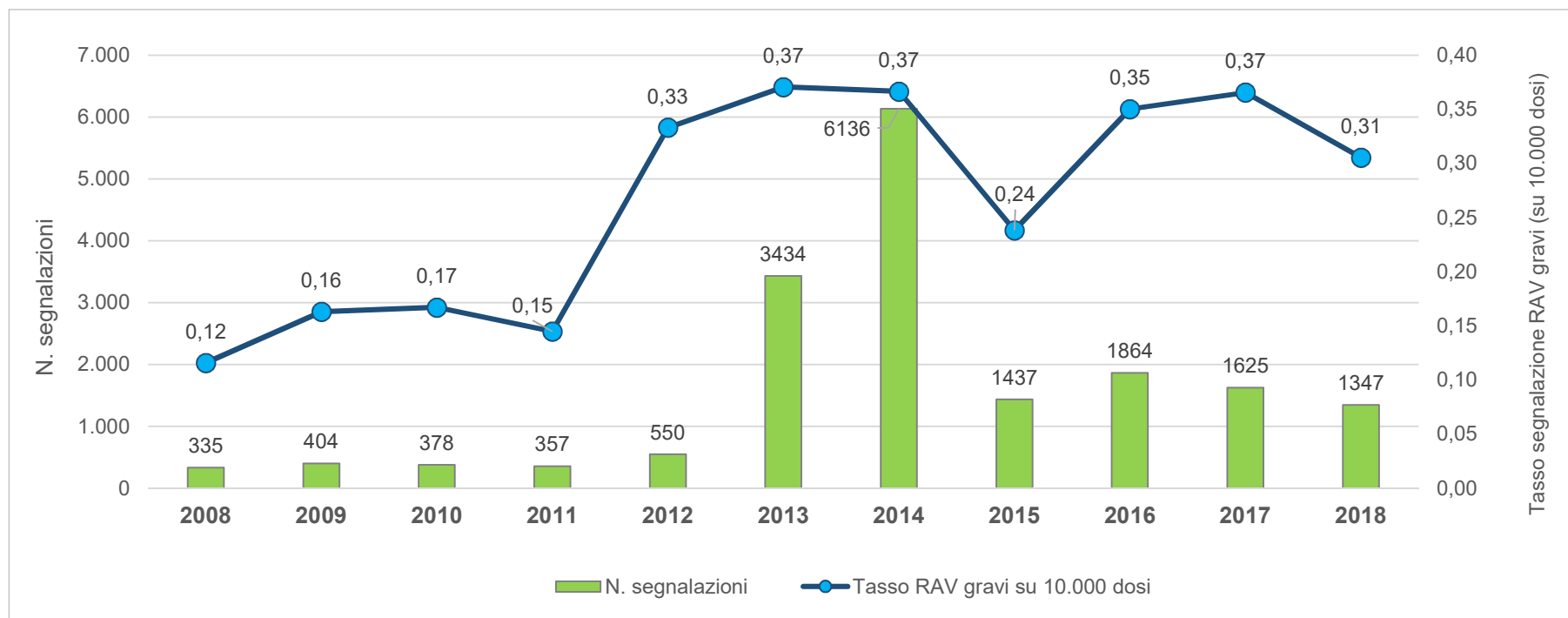
	EAV principale	N.	Anno di somministrazione	Vaccino somministrato	Esito
Correlabile	Convulsione febbrile	2	2017	MenACWYcon (1) MPR (1)	risoluzione completa
	Fallimento vaccinale	1	2015	MPRV	risoluzione completa
	Apnea	1	2017	Esavalente, PCV13	risoluzione completa
Indeterminato	Convulsione febbrile	2	2014 2017	Tetano (1) PCV13 + MenB (1)	risoluzione completa
	Orticaria vasculitica	1	2012	MPRV + DTaP-IPV	risoluzione completa
Non correlabile	Disturbo dello spettro autistico	3	2003, 2012 2017	Esavalente (2) MPR (1)	non ancora guarito (3)
	Crisi convulsiva	1	2007	Esavalente	risoluzione completa
	Piastrinopenia	1	2017	HPV4	non disponibile
Totale		12			

* tutti gli EAV gravi, con nesso correlabile, indeterminato e non correlabile

Tabella 18: Riepilogo delle segnalazioni e dei tassi per anno di somministrazione,
anni 2008-2018

Anno	N. segnalazioni	Dosi somministrate	Tasso di segnalazione su 10.000 dosi	Segnalazioni di eventi gravi		
				EAV gravi	RAV gravi	Tasso RAV gravi su 10.000 dosi
2018	1.347	1.767.568	7,6	71	54	0,31
2017	1.625	1.805.076	9,0	82	66	0,37
2016	1.864	1.655.354	11,3	65	58	0,35
2015	1.437	1.467.891	9,8	52	35	0,24
2014	6.136	1.445.816	42,4	70	53	0,37
2013	3.434	1.510.726	22,7	72	56	0,37
2012	550	1.500.652	3,7	60	50	0,33
2011	357	1.654.402	2,2	37	24	0,15
2010	378	1.674.819	2,3	48	28	0,17
2009	404	1.899.747	2,1	49	31	0,16
2008	335	1.897.102	1,8	32	22	0,12
Totale 2008-2018	17.867	18.279.153	9,8	638	477	0,26

Figura 6: Andamento del numero di segnalazioni e del tasso di eventi avversi gravi correlabili per 10.000 dosi, anni 2008-2018*



*dati al 31/03/2019, con aggiornamento relativo a tutti i singoli anni

Tabella 19: Distribuzione delle richieste di consulenza per provenienza e motivazione

Azienda ULSS	Totale complessivo		Sospetta reazione avversa	Accertamento controindicazioni	Altro°
	N.	%			
1 Dolomiti	7	2,3	4	3	0
2 Marca Trevigiana	31	10,3	14	17	0
3 Serenissima	34	11,3	14	19	1
4 Veneto Orientale	6	2,0	4	1	1
5 Polesana	18	6,0	6	10	2
6 Euganea	27	9,0	15	11	1
7 Pedemontana	22	7,3	13	6	3
8 Berica	23	7,7	6	15	2
9 Scaligera	104	34,7	28	72	4
Az. Osp. Verona	17	5,7	8	6	3
Az. Osp. Padova	1	0,3	0	1	0
Extra Regione*	10	3,3	5	5	0
Totale complessivo	300	100	118	165	17

* Trentino A.A. (2), Friuli V.G. (3), Lombardia (2), Vaccinarsinveneto.org (1)

° Parere su schedula, sicurezza, risposta al vaccino

Tabella 20: Distribuzione delle consulenze per tipo di valutazione e vaccino

Vaccino	N.	%	Sospetta reazione avversa	Accertamento controindicazioni	Altro
Inattivati del primo anno*	110	36,7	65	42	3
MPRV/MPR/V**	90	30,0	25	59	6
Altri inattivati	45	15,0	20	19	6
Inizio o completamento del calendario vaccinale***	42	14,0	0	41	1
HPV	9	3,0	7	1	1
Altri vivi attenuati	4	1,3	1	3	0
Totale	300	100	118	165	17

* anche in co-somministrazione con RV

** anche in co-somministrazione con altri vaccini

*** oggetto della richiesta non era un vaccino specifico (inizio o prosecuzione delle vaccinazioni indicate secondo calendario)

Tabella 21: Motivazioni delle richieste di consulenza pre- e post- vaccinale

Sospetta reazione avversa	N.	%
Manifestazione cutanea*	23	19,5
Febbre e sintomi generali	19	16,1
Orticaria/Angioedema	16	13,6
Manifestazione neurologica	15	12,7
Reazione locale	8	6,8
Sintomatologia gastrointestinale	7	5,9
Episodio ipotonico-iporesponsivo	5	4,2
Ipersensibilità a componenti	5	4,2
Anafilassi	4	3,4
Patologia ematologica**	3	2,5
Sintomatologia respiratoria	3	2,5
Patologia infettiva	2	1,7
Sincope	2	1,7
Patologia autoimmune	1	0,8
Sintomatologia articolare	1	0,8
Cefalea	1	0,8
Piastrinopenia	1	0,8
Sintomatologia muscolare	1	0,8
Vasculite	1	0,8
Totale	118	100
Accertamento controindicazioni	N.	%
Ipersensibilità componenti	42	25,5
Patologia neurologica	40	24,2
Patologia genetica	19	11,5
Timori di reazioni	10	6,1
Immunodeficit	9	5,5
Mastocitosi	5	3,0
Patologia autoimmune	4	2,4
Piastrinopenia	3	1,8
Altra patologia ematologica **	3	1,8
Prematurità	3	1,8
Virosi	3	1,8
Patologia autoinfiammatoria	2	1,2
Patologia gastroenterologica	2	1,2
Patologia renale	2	1,2
Patologia respiratoria	2	1,2
Vasculite	2	1,2
Patologia cardiaca	1	0,6
Cefalea	1	0,6
Patologia cutanea	1	0,6
Patologia vascolare	1	0,6
Storia familiare di:		
Evento avverso a vaccino	3	1,8
Patologia neurologica	5	3,0
Patologia genetica	2	1,2
Totale	165	100

* ad esclusione di orticaria e reazione locale

** ad esclusione della piastrinopenia

Tabella 22: Giudizio di idoneità sui casi* sottoposti al Canale Verde

Esito		Totale	
		N.	% sull'esito
Idonei	Idoneo con procedura standard	98	44,5
	Idoneo con sedute separate	40	18,2
	Idoneo parziale	26	11,8
	In ambiente protetto	15	6,8
	Altre precauzioni	41	18,6
	Totale idonei	220	100
Non idonei	Vaccinazione non indicata	6	26,1
	Sospensione	12	52,2
	Esonero	5	21,7
	Totale non idonei	23	100

* Sono esclusi i casi ancora in attesa di aggiornamento su dati necessari o accertamenti consigliati (31 casi) ed i casi in cui il parere non implicava un giudizio di idoneità

Tabella 23: Riscontri* nei soggetti con parere di idoneità alle vaccinazioni

Riscontro		Totale	
		N.	%
Vaccinati	in ambiente protetto	8	3,6
	in ambulatorio, parzialmente	35	15,9
	in ambulatorio, completamente	35	15,9
Non ancora vaccinati	in programma	1	0,5
	rinvio per motivi di salute	2	0,9
	rinvio per patologia non stabilizzata	5	2,3
	rinvio per accertamenti disposti da altro servizio	3	1,4
	vaccinazione prevista in futuro	10	4,5
Esonero disposto da altri operatori sanitari		1	0,5
Rifiuto		47	21,4
Riscontro mancante		73	33,2
Totale complessivo		220	100,0

* I dati presentati si riferiscono ai riscontri pervenuti entro il 31/07/2019

Tabella 24: Vaccini somministrati dopo la consulenza (in 78 soggetti)

Vaccino somministrato	N. dosi	%
Esavalente	48	22,6
PCV13	33	15,6
MenB	32	15,1
MPR	30	14,2
MPRV	16	7,5
Men4con	14	6,6
V	7	3,3
DTaP-IPV	6	2,8
HPV	4	1,9
dT	3	1,4
IPV	3	1,4
dTaP	3	1,4
Tetano	2	0,9
HB	2	0,9
RV	2	0,9
INF	2	0,9
Pentavalente	1	0,5
dT_IPV	1	0,5
Hib	1	0,5
PV23	1	0,5
YF	1	0,5
Totale	212	100

Tabella 25: Eventi avversi dopo le vaccinazioni consigliate dal Canale Verde

Vaccini somministrati	N.	Evento avverso
MenB	2	Febbre (38°C)
Esavalente	1	Reazione locale e pianto poco consolabile
MPRV	1	Reazione locale lieve
MPR	1	Linfoadenopatia laterocervicale
MPR	1	Insufficienza epatica*
Esavalente	1	Episodi di mioclono**
Totale	7	

* Bambino con sindrome genetica rara che predispone ad insufficienza epatica e renale a seguito di infezioni, con storia di numerosi ricoveri ospedalieri, in attesa di trapianto epatico (vedi testo).

** Bambino con episodi transitori di mioclono negativo del capo, che si accentuano con infezioni e febbre. Ha presentato circa 10 episodi nelle 2 settimane successive alla terza dose di vaccino esavalente, esauriti in maniera autonoma.