

REGIONE DEL VENETO
PROGRAMMA REGIONALE DI CONSULENZA PREVACCINALE
E SORVEGLIANZA DEGLI EVENTI AVVERSI A VACCINAZIONE “CANALE VERDE”
DGR N. 1616 del 15/6/2010 e N. 1872 del 15/11/2011

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

DATI RELATIVI AL 2011

ROBERTA OPRI °, UGO MORETTI *, FABIOLA MICHELETTI §,
ANNA PERONI ^, GIOVANNA ZANONI °

°U.O.C. DI IMMUNOLOGIA,
AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA INTEGRATA DI VERONA

* UNITA' DI FARMACOLOGIA MEDICA,
AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA INTEGRATA di VERONA

§ CENTRO PER LA RICERCA E VALUTAZIONE DEI PRODOTTI IMMUNOBIOLOGICI
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ DI ROMA

^ CLINICA DERMATOLOGICA, UNIVERSITA' DI VERONA

GIUGNO 2012

INDICE

INTRODUZIONE	pag. 3
ANALISI DELLE NOTIFICHE DEGLI EVENTI AVVERSI A VACCINI	pag. 3
Analisi e monitoraggio degli eventi gravi	pag. 4
Segnalazioni di eventi gravi a vaccini somministrati negli anni precedenti	pag. 6
ATTIVITA' DI VACCINOVIGILANZA SPECIFICA	pag. 6
AGGIORNAMENTO SUGLI EVENTI AVVERSI DA MPRV	pag. 7
CONSULENZE PRE- E POST- VACCINALI	pag. 8
TELE-CONSULENZE	pag. 10
ATTIVITA' DI SOSTEGNO ALLA SOSPENSIONE DELL'OBBLIGO VACCINALE	pag. 10
ATTIVITA' FORMATIVA PER IL PERSONALE SANITARIO	pag. 11
ATTIVITA' DI COLLABORAZIONE SCIENTIFICA CON ORGANISMI NAZIONALI E INTERNAZIONALI E PROMOZIONE DEL MODELLO DI SORVEGLIANZA REGIONALE DEGLI EVENTI AVVERSI	pag. 11
CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE	pag. 12
RINGRAZIAMENTI	pag. 14
ELENCO ABBREVIAZIONI	pag. 14
TABELLE	pag. 15-30

INTRODUZIONE

Nella presente relazione annuale, prevista ai sensi delle DGR n. 1616 del 15/6/2010 e n. 1872 del 15/11/2011, sono riportati i dati sulle consulenze pre- e post-vaccinali effettuate nel 2011 e sulle schede di segnalazione degli eventi avversi a vaccini (EAV) somministrati nell'anno 2011 acquisite dal Centro di Riferimento Regionale sul Farmaco ed inserite in Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) entro il 31/12/2011, secondo il vigente flusso di trasmissione delle schede di notifica al Canale Verde.

Le modalità operative delle attività di consulenza e sorveglianza delle reazioni avverse a vaccino sono invariate rispetto a come descritte in dettaglio nella XII Relazione che riassume tutti i dati del periodo 1992-2008.

ANALISI DELLE NOTIFICHE DEGLI EVENTI AVVERSI A VACCINI

Il Canale Verde ha analizzato un totale di 248 segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccini somministrati nel 2011, corrispondenti ad un tasso di 1,5/10000 dosi somministrate.

Persiste una certa disparità nel numero di notifiche pervenute dalle diverse Aziende, con la maggior numerosità proveniente dalle ULSS n. 9 e n. 3. Sulla base del numero di dosi totali di vaccini somministrate nelle diverse Aziende, si evidenzia un tasso di segnalazioni variabile, con un massimo di 5,1/10.000 dosi per l'ULSS n. 3 (Tabella 1).

Per quanto riguarda il tipo di vaccino somministrato, anche nel 2011 si evidenzia la maggiore frequenza di segnalazione di EAV da vaccino MPRV (17,3%); altre segnalazioni numerose riguardano l'anti-pneumococcico 13-valente (9,3%), il DTaP-IPV e l'antinfluenzale (8,9% per entrambi) (Tabella 2).

La Tabella 3 riassume la distribuzione complessiva delle singole dosi di vaccino riportate nelle 248 notifiche, conteggiati indipendentemente dalle co-somministrazioni. Dei 301 vaccini somministrati singolarmente o in associazione, la maggior parte riguarda, nell'ordine, il vaccino MPRV (16,3%, corrispondente al 19,8% delle notifiche), l'esavalente ed antipneumococcico coniugato (circa 15% ciascuno, 18% delle notifiche).

La maggiore frequenza di EAV segnalati è riferita a bambini nella classe di età 1-5 anni (48%); il 52% delle notifiche riguarda femmine e il 48% maschi (Tabella 4).

Analizzando le notifiche di EAV per il numero ordinale della dose imputata, emerge che il 50% delle reazioni si riscontra alla prima somministrazione del vaccino (Tabella 5).

La distribuzione delle notifiche per intervallo temporale tra somministrazione e insorgenza dell'evento avverso rivela che circa il 40,7% degli eventi si manifesta dopo 1-7 giorni (Tabella 6). Sei schede (2,4%) non riportano la data di somministrazione, dato necessario per la valutazione dell'intervallo temporale e del nesso di causalità degli eventi sistemici.

Dati 2011 al 31/12/2011

- **248 notifiche di eventi avversi**
- **120 consulenze pre-vaccinali**
- **120 tele-consulenze**

Notifiche di EAV su 248 schede

- dosi somministrate: 1.654.402
- tasso di segnalazione: 1,5/10.000 dosi
- 17,3% da MPRV
- 8,9% da DTaP-IPV
- 8,9% da influenzale
- 8,5% da esavalente+PCV13
- 7,7% da tetano
- 7,7% da HPV
- 48% 1-5 anni
- 50,2% alla prima dose
- 41% intervallo 1-7 giorni

La maggior parte delle schede (58,5%) riporta EAV di tipo solo sistemico (Tabella 7). Le reazioni locali (29% delle segnalazioni) sono più frequentemente associate a vaccino anti-pneumococcico 13-valente (23,6% delle notifiche di reazione locale), anti-tetanico (19,4% delle notifiche di reazione locale), DTaP-IPV (15,3% delle notifiche di reazione locale, 4,4% del totale delle notifiche), anti-influenzale (12,5% delle notifiche di reazione locale). La tipologia dei 366 eventi riportati nelle 248 schede di notifica, anche se non tutti correlabili causalmente ai vaccini somministrati, evidenzia una notevole varietà di manifestazioni (Tabella 8). Anche nel 2011 prevalgono per frequenza le reazioni locali (28,4% sul totale degli eventi segnalati, 42% delle notifiche) e la febbre ($TC > 39,5^{\circ}C$ nel 12,3%-18,1% delle notifiche, $TC < 39,5^{\circ}C$ nel 10,4%-15,3% delle notifiche). Se si suddividono gli EAV per classe sistemico-organica (SOC) prevalgono le alterazioni delle condizioni generali (32,9%-46,4% delle notifiche) e le reazioni nella sede di iniezione (29,4%-41,5% delle notifiche) (Tabella 9).

L'analisi del grado di causalità è stata condotta secondo i criteri in uso (vedi XII e XIII relazione); il 90,3% delle segnalazioni è stato ritenuto *correlabile* causalmente, pur con diversi gradi di probabilità (Tabella 10). Le 3 schede attualmente *non classificabili* risultano carenti di elementi indispensabili per il loro inquadramento, ma potranno essere rivalutate quando verranno forniti i dati richiesti.

L'analisi del livello di gravità mostra che, tra le schede ritenute causalmente correlabili, le manifestazioni di grado "rilevante" rappresentano la maggioranza delle segnalazioni (43,1%), in riduzione rispetto al 2010 (51,2%). Gli eventi gravi correlabili risultano pari al 6,5%, in lieve calo rispetto al 2010 (8,7%) e con un tasso stabile, pari a 0,1/10.000 dosi somministrate.

Dato l'elevato numero di notifiche (22,6%) inviate dall'ULSS 9, è stata effettuata un'analisi dettagliata sugli eventi descritti, al fine di escludere eventuali cluster di reazioni (Tabella 11). Le schede riportano reazioni locali nel 60% dei casi, generali nel 26% e reazioni locali associate a reazioni sistemiche nel 14%. Il vaccino con più reazioni segnalate risulta essere l'anti-pneumococcico 13-valente (28,6%), seguito da tetano (16%) e MPRV (9%). Per quanto riguarda le reazioni, i vaccini PCV13 ed anti-tetanico rendono conto nell'insieme di più del 60% delle reazioni locali. Il vaccino PCV13 correla inoltre col più alto numero di reazioni combinate locali e sistemiche (37,5%). Le manifestazioni generali prevalgono tra i vaccini MPRV (33%), esavalente in co-somministrazione con Men-C o PCV13 e HPV. Tra gli eventi segnalati emergono 2 manifestazioni gravi, un'anafilassi dopo esavalente+MenC e una convulsione febbrile dopo MPRV.

Analisi e monitoraggio degli eventi avversi gravi

Nel 2011 sono state segnalate 24 manifestazioni gravi; 16 di esse sono state giudicate causalmente correlabili (attribuibili, probabili o possibili) (Tabella 10). Il tasso complessivo di eventi gravi ritenuti causalmente correlabili alla

224 segnalazioni correlabili

- 43,5% attribuibili
- 39,5% probabili
- 7,3% possibili

4 schede (1,6%) non classificabili

vaccinazione è in linea con la media degli anni precedenti, pari a 0,1/10.000 dosi somministrate. Per quanto riguarda il tipo di vaccino imputato (Tabella 12), prevalgono le segnalazioni di eventi avversi dopo MPRV singolo o co-somministrato. Nella Tabella 13 è riportata la distribuzione delle schede gravi per ULSS di provenienza, che risulta diversa da quella delle schede totali elencata nella Tabella 1. Tale dato di nuova introduzione merita un monitoraggio nel tempo, anche se per alcune Aziende appare verosimilmente legato alla propensione a segnalare solo eventi clinicamente importanti.

Prendendo in considerazione il numero di dosi somministrate (Tabella 14), il tasso più elevato di eventi gravi si osserva per l'MPRV con 0,9 notifiche/10.000 dosi, seguito da MPR e varicella (0,8/10.000 dosi) e quindi da DTaP-IPV (0,7/10.000 dosi).

Le 16 notifiche di casi *correlabili a vaccinazione* riportano eventi sistemici nell'ampia maggioranza ed includono (Tabella 15):

- 3 casi di convulsioni febbrili, insorte tutte in bambini di età compresa tra i 13 ed i 19 mesi, dopo vaccinazione con MPR, MPRV e dopo esavalente co-somministrato con Men-C; la presenza di familiarità per convulsioni febbrili non è stata riportata in tali schede.

- 1 caso di crisi in corso di febbre in un soggetto di 5 mesi, affetto da sindrome di Dravet, dopo vaccinazione esavalente in co-somministrazione con antipneumococcica 13valente.

- 2 casi di disturbo atassico transitorio dopo vaccinazione MPRV singola o in co-somministrazione con DTaP-IPV, risoltosi in 48-72 ore;

- 2 casi di crisi afebrili: uno con crisi focali insorte in un bambino di 5 mesi 6 ore dopo la vaccinazione con esavalente+PCV13, risolte senza reliquati; il secondo caso riguarda un bambino di 15 mesi con crisi afebrili verificatesi 3 giorni dopo il vaccino MPRV in assenza di alterazioni degli indici bio-umoral o neuroradiologici.

- 3 casi di reazione anafilattica: 1 caso di broncospasmo ed ipotonia in un lattante di 2 mesi dopo pochi minuti dalla somministrazione di vaccino esavalente in co-somministrazione con PCV13; 1 caso di edema della glottide, vomito, prurito al volto ed edema palpebrale in un bambino di 16 mesi alcuni minuti dopo la somministrazione di vaccino MPRV, trattato con steroidi ed antistaminico; 1 caso di lipotimia ed edema della glottide insorti 5 minuti dopo la vaccinazione DTaP+anti-meningococcica in una ragazza di 14 anni, trattata con adrenalina e steroidi;

- 1 caso di porpora di Schoenlein-Henoch insorta in un bambino di 6 anni 14 giorni dopo vaccinazione DTaP-IPV in co-somministrazione con MPR, con buona risposta alla terapia steroidea;

- 1 caso di paresi del VII nervo cranico insorto in un bambino di 6 anni 13 giorni dopo il vaccino DTaP-IPV in co-somministrazione con MPRV, completamente regredita;

- 2 casi di Herpes Zoster: un caso insorto 3 giorni dopo vaccinazione anti-HPV in una ragazza di 11 anni; un ulteriore caso è insorto nel 2011 in un bambino di 7 anni vaccinato per varicella nel 2006. Tale evento è stato incluso tra le

Eventi Gravi Correlabili (16)

- 7,1% dei correlabili
- 4 convulsioni febbrili
- 2 disturbi atassici
- 2 convulsioni afebrili
- 3 reazioni anafilattiche
- 2 Herpes zoster
- 1 paresi VII nervo cranico
- 1 porpora di Schoenlein-Henoch
- 1 cellulite

Un soggetto in trattamento per epilessia

reazioni gravi del 2011 e ritenuto causalmente correlabile per analogia con altri casi riportati in letteratura (Plotkin, Vaccines, 5th Ed. pag. 942) .

- 1 caso di cellulite da PCV13 insorta in un bambino di 3 anni, che ha richiesto terapia antibiotica.

Con eccezione del paziente con epilessia, che risulta attualmente in trattamento, per tutti i soggetti si è osservata la restituito ad integrum.

Tra gli eventi gravi si riportano anche 8 manifestazioni (Tabella 16) la cui correlazione con la vaccinazione è stata giudicata non correlabile o non classificabile. Tra le improbabili, anche se più verosimilmente non attribuibile, è inclusa la segnalazione di un'insufficienza renale acuta pre-renale insorta 24 ore dopo la vaccinazione anti-influenzale in un paziente di 94 anni affetto da insufficienza renale cronica, cardiopatia ischemica ad evoluzione dilatativa, insufficienza mitralica, fibrillazione atriale parossistica, broncopneumopatia cronica ostruttiva enfisematosa, beta-talassemia. Il paziente ha presentato un'urosepsi intercorrente complicata da insufficienza epatica acuta, che ha avuto come esito il decesso dopo 13 giorni dalla vaccinazione. Il caso verrà ulteriormente approfondito quando saranno rese disponibili le informazioni aggiuntive richieste.

Segnalazioni di eventi gravi a vaccini somministrati negli anni precedenti

Per completezza di informazione si riportano le segnalazioni di eventi gravi effettuate nel 2011 ma riferite a vaccini somministrati negli anni precedenti. Esse non sono state incluse nelle precedenti relazioni del Canale Verde, in quanto pervenute o inserite nella RNF dopo la pubblicazione.

Si tratta di 7 segnalazioni, tutte giudicate in correlazione causale con le vaccinazioni. Esse comprendono (Tabella 17):

- 4 casi di convulsioni febbrili: 1 caso insorto in un bambino di 15 mesi circa 12 ore dopo vaccinazione esavalente co-somministrata con anti-meningococcica, e 3 casi 6-8 giorni dopo vaccinazione MPRV in bambini tra i 15 ed i 18 mesi di età;
- 1 caso di crisi in corso di febbre in un soggetto di 12 mesi verosimilmente affetto da epilessia con crisi facilitate dalla febbre;
- 1 caso con disturbo atassico insorto 11 giorni dopo vaccinazione MPRV in un bambino di 14 mesi, risoltosi in 48 ore circa;
- 1 caso di poliradicoloneuropatia infiammatoria acuta insorta 2 giorni dopo la somministrazione di vaccino HB in una donna di 42 anni, affetta da sarcoidosi ed insufficienza renale cronica in terapia dialitica, che risulta migliorata dopo infusione di immunoglobuline ma non del tutto risolta all'ultimo follow-up.

Attività di vaccinovigilanza specifica

Nel corso dell'anno 2011 è stata completata l'analisi relativa agli eventi avversi gravi a vaccini virali vivi (atassia, convulsioni febbrili) e prodotto un elaborato inviato al Servizio Promozione e Sviluppo Igiene e Sanità Pubblica regionale. Nei mesi successivi alla stesura della XIV relazione (Giugno 2011) sono state segnalate altre 72 sospette reazioni avverse a vaccini somministrati nel 2010, che sono state analizzate e classificate dal Canale Verde, in particolare quelle insorte dopo MPRV e ne sono stati aggiornati i tassi.

Dalla valutazione complessiva delle schede da MPRV somministrato nel 2010 inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) entro il 30/6/2011, risultavano un totale di 10 casi di convulsioni febbrili causalmente correlabili, revisionate singolarmente con lo specialista neuropsichiatra infantile, che hanno innalzato il tasso regionale a 2,2/10.000 (precedentemente calcolato sui dati parziali del 2010: 1,3/10.000 - XIV relazione) e quello degli eventi gravi totali da MPRV a 3,3/10.000 (2,4/10.000 in base ai dati inclusi nella 14a relazione di Canale Verde).

Dal raffronto con gli anni precedenti, non si evidenziano variazioni nel tasso delle convulsioni febbrili, che era pari a 2,3/10.000 nel 2009 e 2,2 nel 2008 (quest'ultimo riferito al vaccino Proquad[®]). E' stata comunque raccomandata una sorveglianza specifica anche a livello di servizi vaccinali e una tempestiva e completa segnalazione degli eventi avversi gravi dopo MPRV.

Per quanto attiene al nuovo vaccino PCV13, è iniziata un'attività di sorveglianza specifica degli eventi avversi osservati dopo tale vaccinazione singola o associata ad altri preparati, in particolare l'esavalente. Dall'analisi dei dati riportati nel presente documento risulta che, mentre le reazioni da PCV13 singolo sono per la maggior parte locali (20/24 schede), quelle segnalate dopo co-somministrazione con esavalente sono di tipo locale solo in 4 notifiche, mentre le rimanenti 17 descrivono reazioni sistemiche, in particolare febbre e pianto. Da segnalare inoltre la notifica di:

- movimenti oculari anomali in 3 casi, non attribuibili a patologia neurologica in 2 casi; 1 caso ad oggi rimane non classificabile per mancato invio della documentazione richiesta;
- manifestazioni critiche in 2 casi e anafilassi (broncospasmo ed ipotensione) in 1 caso, la cui analisi dettagliata è riportata nella sezione "Eventi avversi gravi" (pag. 4).

Aggiornamento sugli eventi avversi a MPRV segnalati nel 2011

Ai fini della specifica sorveglianza in atto delle sospette reazioni avverse a **MPRV**, è stato verificato l'inserimento nella RNF di ulteriori segnalazioni riferite a tale vaccino somministrato nel 2011 e inserite in RNF nei primi 5 mesi del 2012. Rispetto alle 49 notifiche inserite in RNF entro il 31/12/11, sono state riscontrate 84 segnalazioni complessive, che innalzano il tasso specifico per vaccino da 7,2 a 12,3/10.000 dosi somministrate.

Anno 2010
Convulsioni febbrili da MPRV
2,2/10.000 dosi

Gli ulteriori eventi gravi risultano i seguenti:

- 4 casi di convulsione febbrile ritenute correlabili al vaccino;
- 1 caso di atassia temporalmente correlabile, preceduta da convulsione febbrile il giorno dopo la vaccinazione
- 1 caso di crisi in apiressia ritenuto correlabile al vaccino.

CONSULENZE PRE- E POST-VACCINALI

La consulenza viene effettuata per l'ammissibilità alla vaccinazione di persone con presunte controindicazioni ed in caso di sospette reazioni avverse a vaccini, emerse all'anamnesi pre-vaccinale standardizzata effettuata prima di ogni vaccinazione. Il personale del Canale Verde seleziona, quindi, i casi da convocare presso il Centro per la visita ambulatoriale; per alcuni pazienti il parere specialistico viene erogato sulla base della documentazione clinica in particolare per coloro che risiedono in zone distanti dal Centro. La consulenza si basa su un'anamnesi approfondita e su eventuali accertamenti, compresi test allergologici ed immunologici mirati, in vivo o in vitro, e/o visite o indagini specialistiche di altre discipline. Per tutti i casi viene stilata una relazione conclusiva con le specifiche indicazioni su come procedere con le vaccinazioni. La visita di consulenza pre/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, come stabilito dalla Regione Veneto.

Nel caso si renda necessaria la vaccinazione in ambiente protetto, il personale del Canale Verde effettua direttamente la vaccinazione dei residenti a Verona presso la Clinica Pediatrica o l'Unità di Terapia Intensiva del Policlinico, mentre i pazienti di altre province vengono gestiti localmente negli ospedali territoriali di competenza secondo le indicazioni del Centro.

Nel 2011 sono state effettuate 120 consulenze pre- o post- vaccinali per soggetti con potenziali rischi di eventi avversi o sospette controindicazioni alla vaccinazione da approfondire a livello specialistico; nella Tabella 18 viene riassunta la distribuzione della provenienza dei pazienti; 7 richieste di consulenza sono state inoltrate da altre regioni (5,8%). Nell'80% dei casi le richieste erano riferite a soggetti di età inferiore ai 13 anni (96 soggetti), il 51,7% ha riguardato maschi.

Il 52,5% delle richieste ha riguardato l'idoneità alla prosecuzione delle vaccinazioni dopo un pregresso EAV e il 47,5% l'accertamento di controindicazioni generali o specifiche alla somministrazione di uno o più vaccini o l'indicazione sulla schedula vaccinale da osservare in particolari soggetti.

La maggioranza dei quesiti ha interessato i vaccini virali vivi MPRV, MPR e/o varicella (30,8%), la serie dei vaccini somministrati nel primo anno di vita (21,7%) e il vaccino HPV (7,5%) (Tabella 19).

Tra le consulenze per pregresso EAV emergono i casi di manifestazioni cutanee e neurologiche (il 25,4% ciascuno), seguiti nell'ordine da casi di

Consulenze pre- e post-vaccinali (120)

- 21,7% vaccini del I anno
- 30,8% MPRV/MPR e/o Varicella
- 80% < 13 anni di età
- 19,2% esame clinico
- 13% test allergologici

Consulenza per EAV (63)

- 25,4% manifestazioni cutanee
- 25,4% neurologica
- 17,5% reazioni locali estese

Consulenza per controindicazioni (56)

- 28,1% neurologica
- 15,8% ipersensibilità a componenti
- 12,3 % patologia congenita
- 10,5 % atopia/anafilassi

Consulenza per schedula (1)

reazione locale intensa (17,5%), sintomi sistemici (9,5%) e manifestazioni articolari (6,3%) (Tabella 20). L'accertamento di controindicazioni è stato richiesto nella maggior parte dei casi per patologie presenti nella storia personale; tra queste prevalgono le malattie neurologiche (28,1%), la sospetta ipersensibilità a componenti del vaccino (15,8%), le patologie congenite (12,3%) e le manifestazioni allergiche (10,5%), compresa l'anafilassi.

La consulenza presso l'ambulatorio del Centro è stata effettuata su 23 (19,2%) soggetti, per i quali è stata ritenuta necessaria la valutazione clinica diretta; 1 di essi è stato sottoposto a test epicutanei, 2 a dosaggio delle IgE specifiche.

Il totale degli idonei alla vaccinazione dopo l'approfondimento è risultato pari a 91 (75,8%), con procedura standard solo per 52 di essi, mentre 29 soggetti sono stati ammessi alle vaccinazioni adottando precauzioni personalizzate (ambiente protetto, singole somministrazioni vaccinali, antigeni separati, premedicazione, preparato alternativo), specificate di volta in volta dal Canale Verde; a 10 soggetti in base alla valutazione rischio/beneficio, sono state consigliate solo le vaccinazioni necessarie e/o ritenute meno rischiose (Tabella 21). In 3 soggetti la vaccinazione è stata temporaneamente sospesa e 5 casi sono stati esonerati.

Le sospensioni hanno riguardato:

- 1 caso di encefalopatia esordita in concomitanza con rialzo febbrile correlato al vaccino MPRV, in attesa di definizione diagnostica
- la vaccinazione MPRV e PCV in un soggetto in terapia con steroidi ad alte dosi per trattamento di encefalopatia epilettica farmaco-resistente
- il vaccino anti-pneumococcico in un soggetto con rettocolite ulcerosa in fase attiva, gammopatia monoclonale di incerto significato di recentemente esordita ed orticaria cronica.

In 5 soggetti è stata sconsigliata la somministrazione di ulteriori dosi di vaccino dopo pregressi eventi avversi.

Per 4 soggetti è stato interrotto il ciclo di vaccinazione per HPV a causa di:

- cefalea intensa nelle prime 48 ore dopo il vaccino, in 2 casi;
- cefalea ed eritema palmare urente insorto 48h dopo la vaccinazione, in 1 caso;
- orticaria ed angioedema insorti dopo circa 6 ore dalla somministrazione del vaccino, in 1 caso.

In un caso (extraregionale) si è controindicata la rivaccinazione anti-febbre gialla per una pregressa reazione avversa rilevante allo stesso vaccino.

In 2 casi la richiesta ha riguardato un parere sul nesso di causalità di un sospetto evento avverso con la vaccinazione ricevuta; in entrambi i casi non è stata riscontrata correlazione tra gli eventi. In un caso la richiesta di consulenza è stata motivata dalla necessità di ottimizzare la schedula vaccinale del soggetto.

A 18 soggetti sono state consigliate ulteriori indagini per poter esprimere un parere sulla vaccinazione. In particolare:

- in 9 casi è stato richiesto il titolo anticorpale specifico (2 per MPR, 1 MMRV, 1 MMR+DTAP-IPV, 2 DTaP-IPV, 1 DTaP+Men-C, 1 per MMR+V, 1 TT+PV23): 1

Esito Consulenze (120)

- 91 (75,8%) idonei, di cui:
 - ✓ 52 (43,3%) standard
 - ✓ 8 (6,7%) in ambiente protetto
 - ✓ 10 (8,3%) idonei parziali
 - ✓ 21 (17,5%) con precauzioni
- 3 sospensioni
- 5 soggetti (4,2%) con controindicazione alla rivaccinazione

soggetto è risultato protetto e non necessita quindi di ulteriori dosi di vaccino, 2 hanno rifiutato gli accertamenti, 2 non si sono ancora sottoposti all'esame e di 3 casi non è stato ancora fornito il riscontro; un soggetto, risultato non protetto, è stato vaccinato.

- in altri 9 casi sono stati prescritti approfondimenti di tipo neurologico (8) o programmati test allergologici (1): in 2 soggetti si è proceduto alla vaccinazione una volta effettuati gli accertamenti, 1 soggetto ha rifiutato ulteriori esami. In 6 casi non è stato ancora fornito il riscontro.

Nel corso del 2011, sulla base dei riscontri ricevuti entro il 31/05/12, su un totale di 91 idonei 42 sono stati sottoposti alle vaccinazioni consigliate (Tabella 22), di cui 34 presso il distretto e 8 in ambiente protetto secondo le indicazioni del Canale Verde.

In Tabella 23 sono riassunti i risultati delle vaccinazioni effettuate dopo parere di idoneità del Canale Verde (58 vaccini somministrati in 42 soggetti); 9 soggetti hanno riportato reazioni locali o sistemiche di lieve entità, 1 soggetto una reazione di entità rilevante (iperpiressia >39,5°C), tutte regredite completamente in qualche giorno con o senza terapia sintomatica (Tabella 24).

Tra i 49 idonei rimanenti, sono stati segnalati 6 rifiuti alla vaccinazione, mentre 7 soggetti sono in attesa di vaccinazione. Ad oggi non è ancora stato fornito il riscontro per 53 casi.

TELE-CONSULENZE

Nell'ultimo anno, oltre alle consulenze sopra descritte, sono stati erogati 120 pareri per vie brevi (fax, e-mail), 100 su casi di eventi avversi o controindicazioni e 20 su argomenti generali riguardanti la sicurezza delle vaccinazioni.

Dei 100 pareri sui casi singoli, 63 sono stati richiesti dal personale vaccinatore dei Distretti Sanitari, 10 da medici ospedalieri, 8 da medici curanti, 6 da singoli cittadini e 13 da sanitari di altre regioni (Lombardia, Trentino-Alto Adige, Friuli Venezia Giulia, Emilia Romagna, Abruzzo, Istituto Superiore di Sanità).

ATTIVITA' DI SOSTEGNO ALLA SOSPENSIONE DELL'OBBLIGO VACCINALE

L'attività di consulenza prevaccinale e sorveglianza degli eventi avversi a vaccinazione svolta dal Canale Verde nell'anno 2010 è stata illustrata alla riunione del Comitato Tecnico Scientifico in materia di "Sospensione dell'obbligo vaccinale per l'età evolutiva" tenutasi a Venezia il 29/6/2011. In tale sede sono state discusse le problematiche legate alle segnalazioni di eventi avversi a vaccini inviate in ritardo da un'Azienda ULSS e rimaste escluse dall'analisi dell'anno 2010, nonché decise le relative azioni correttive. E' stata inoltre discussa la reattogenicità dei vaccini virali vivi singoli e combinati e confermato l'uso del vaccino tetravalente MPRV.

Esito vaccinazioni negli idonei (91)

- 42 vaccinati (38,5%)
- 7 da vaccinare (6,4%)
- 6 rifiuti (5,5%)
- 53 dati mancanti (48,7%)

- 58 vaccini somministrati

- 10 reazioni locali o sistemiche lievi
- 1 evento rilevante (iperpiressia)

Nessun reliquato

Consulenze Telematiche (120)

- 63 dai Distretti
- 10 da medici ospedalieri
- 8 da medici curanti
- 6 da cittadini
- 13 extra-regionali

- 100 casi clinici
- 20 argomenti generali

ATTIVITA' FORMATIVA PER IL PERSONALE SANITARIO

Dopo la conclusione dell'edizione 2010 del Master di formazione a distanza (FAD) "Individuazione e segnalazione delle reazioni avverse ai vaccini con particolare riguardo alle vere e alle false controindicazioni" per gli operatori dei servizi vaccinali e i pediatri di libera scelta, nell'ambito di un incontro regionale con i referenti delle vaccinazioni nel mese di giugno 2011 si è discusso sulle modalità di erogazione della formazione a livello locale. In particolare, è stata prevista un'attività di formazione sul campo coordinata dall'ASL n. 20 che avrà inizio nell'autunno 2012.

Nell'Aprile 2011 l'attività didattica e formativa sulla sicurezza dei vaccini e sul modello del Canale Verde è stata svolta per i partecipanti al Master di Farmacovigilanza organizzato presso l'Università di Verona. Inoltre, l'organizzazione dei servizi vaccinali nel Veneto e le reazioni avverse ai vaccini e controindicazioni sono state illustrate ad un gruppo di professionisti provenienti da università straniere, che hanno partecipato al Master "Sustainable Regional Health System" presso l'Università di Verona nel mese di Ottobre 2011.

Durante l'anno accademico 2010-2011 sono state inoltre svolte lezioni sulle reazioni avverse a vaccini e controindicazioni per gli studenti del corso di laurea in Medicina e Chirurgia e per gli specializzandi in Igiene e Medicina Preventiva dell'Università di Verona.

ATTIVITA' DI COLLABORAZIONE SCIENTIFICA CON ORGANISMI NAZIONALI E INTERNAZIONALI E PROMOZIONE DEL MODELLO DI SORVEGLIANZA REGIONALE DEGLI EVENTI AVVERSI

Attività nazionale e interregionale di vaccinovigilanza

Il Canale Verde, su mandato della Direzione Prevenzione regionale, è stato inserito nel network nazionale per la vaccino-vigilanza costituito dall'AIFA e ha iniziato la collaborazione con l'ente nazionale e le regioni partecipanti sull'analisi dei segnali di eventi avversi a vaccini, ottenendo l'accesso alla RNF (Rete Nazionale di Farmacovigilanza). Nel 2011 il network si è riunito periodicamente per analizzare potenziali segnali emersi dal sistema di sorveglianza passiva attraverso il calcolo della disproporzionalità tra eventi e decidere quali eventi debbano essere approfonditi. Si segnala in particolare la decisione di monitorare le convulsioni febbrili post-MPRV anche a livello nazionale oltre che regionale, come già avviene in Veneto dall'introduzione di tale vaccino.

Inoltre, nell'ambito delle attività di farmacovigilanza attiva finanziate dall'AIFA, nel progetto interregionale di "Sorveglianza sulle reazioni avverse da vaccino",

di cui il Veneto è capofila, è stato inserito il Canale Verde quale riferimento per la vaccinovigilanza.

Pubblicazioni scientifiche e relazioni a congressi

Nel 2011 è stata conclusa la stesura dell'articolo scientifico originale sulle consulenze svolte per sospetta allergia ai vaccini dal titolo "Vaccine allergy evaluation and management by the Green Channel Consultation Clinic", in corso di pubblicazione sulla rivista *Clinical and Experimental Allergy*. Il lavoro è stato anche selezionato tra gli articoli del numero di Luglio 2012 e commentato positivamente dall'editore.

Il Canale Verde ha ottenuto l'invito a tenere una relazione sull'allergia ai vaccini e presentare i dati del Veneto al corso internazionale sull'allergia da farmaci organizzato dall'EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) nel settembre 2011 a Peschiera del Garda (Verona). In tale occasione il Canale Verde è stato invitato a far parte dell'ENDA (European Network for Drug Allergy) per gli aspetti scientifici riguardanti i vaccini e a revisionare le linee guida europee sull'esecuzione dei test cutanei per farmaci e vaccini di imminente pubblicazione.

I dati regionali del Canale Verde sono stati presentati su invito al congresso europeo "Pediatric Allergy and Asthma Meeting" tenutosi a Barcellona nel mese di Ottobre 2011.

Il Canale Verde ha partecipato inoltre alla preparazione di 2 poster presentati dall'Unità di Farmacologia dell'Università di Verona in collaborazione con l'AIFA al congresso internazionale dell'ISOP (International Society of Pharmacovigilance), dal titolo "Impact of non-vaccine-related reports on statistical signal detection for vaccines" e "Risk of Febrile Seizures associated to the Measles-Mumps-Rubella-Varicella Combination Vaccine (MMRV): Data from Spontaneous reporting in Italy".

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

I risultati relativi alle segnalazioni del 2011 mostrano un'ulteriore anche se lieve diminuzione del tasso per dosi somministrate, tuttavia va tenuto in conto che tale dato non è da considerarsi definitivo per molte ULSS in quanto schede riferite a reazioni del 2011 continuano a essere inserite con variabile ritardo. Quest'anno inoltre, a causa della predisposizione di una nuova modalità di acquisizione dei dati direttamente dal RNF, il download delle schede è stato effettuato con 3 mesi di anticipo rispetto all'anno precedente, incidendo quindi sul numero di segnalazioni disponibili per l'analisi.

Per quanto attiene alle singole Aziende, emergono gli ottimi tassi delle ULSS n. 9 e n. 3 quali obiettivi da raggiungere su tutto il territorio regionale per ridurre il grado di sottosegnalazione. Tale problema è presente anche nella regione Veneto per motivi di carico di lavoro sempre più pressante, ritardi

nell'inserimento in rete da parte di alcuni responsabili di farmacovigilanza locali e l'equivoco di dover segnalare solo reazioni rilevanti o gravi anziché tutte. Va ribadito invece che l'attuale sistema di farmaco- e vaccinovigilanza richiede di segnalare ogni sospetta reazione avversa da qualsiasi vaccino indipendentemente dalla severità.

Considerando il tipo di vaccino somministrato, tra le cause di EAV emerge ancora il tetravalente MPRV con il 16% di notifiche; al secondo posto per numerosità di segnalazioni di eventi avversi si colloca il PCV13 (15% dei vaccini somministrati, 18% sul totale delle notifiche): la reattogenicità di questa specialità recentemente introdotta è ora sotto osservazione da parte dell'autorità di Farmacovigilanza nazionale e internazionale, sia per singola somministrazione che in associazione ad altri vaccini (esavalente, e altri). Si evince pertanto l'importanza della tempestiva notifica di sospetta reazione completa di tutte le informazioni necessarie per la sua classificazione. Inoltre, per una vaccinovigilanza efficiente è necessario poter disporre del numero di dosi co-somministrate, dato tuttora lacunoso anche nella nostra regione, che potrà essere superato con l'adozione del software unico per l'anagrafe vaccinale in tutte le ULSS.

Nel 2011 il tasso preliminare delle segnalazioni di eventi gravi correlabili a vaccino risulta stabile. Dei 16 eventi gravi segnalati, quasi il 40% è stato associato al vaccino MPRV singolo o co-somministrato, di tipo neurologico in quasi tutti i casi. Si rimanda comunque la discussione definitiva su tali eventi ed il calcolo dei tassi specifici per patologia a quando verrà effettuato il prossimo download di dati dalla RNF, previsto per l'estate 2012, al fine di includere le schede inserite in ritardo.

L'attività di consulenza, considerando insieme le valutazioni cliniche e le teleconsulenze, risulta stabile per numerosità. Nel 2011 gli idonei sono risultati pari al 76%, tuttavia per più del 30% in via precauzionale sono state indicate modalità personalizzate di vaccinazione. Si è registrato inoltre un ulteriore aumento delle richieste extraregionali, per cui si è resa necessaria la creazione di una rete interregionale di attività di controllo degli EAV. Circa le reazioni nei vaccinati dopo consulenza, apparentemente aumentate per frequenza ma quasi tutte lievi e nessuna grave, si ritiene prematura una discussione approfondita, in quanto mancano ancora molti riscontri di vaccinazioni consigliate a seguito della consulenza.

Gruppo di lavoro per lo sviluppo del progetto PRP Canale Verde

Dr.ssa Giovanna Zanoni, Referente del Progetto

Dr.ssa Roberta Opri, collaboratore medico, neuropsichiatra infantile

Dr. Ugo Moretti, Unità di Farmacologia, Università di Verona

Dr.ssa Giuseppina Napoletano, Dipartimento di Prevenzione ULSS 20, Verona

Dr.ssa Francesca Russo, Direzione Prevenzione, Servizio Igiene e Sanità

Pubblica, Regione Veneto

Dr.ssa Alessandra Napoletano, Servizio Organi e Relazioni Istituzionali, AOUI di Verona

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia la dr.ssa Anna Peroni che ha collaborato per alcuni mesi all'attività del Canale Verde, il sig. Daniel Lovato per l'attività amministrativa e tutti i collaboratori e gli specialisti consultati: la Dr.ssa Rita Balter, il Prof. Attilio Boner, il Prof. Bernardo Dalla Bernardina, la Dr.ssa Francesca Darra, la Dr.ssa Daniela Degani, la Dr.ssa Elena Fontana, il Dr. Roberto Leone, il Prof. Salvatore Monaco, la Dr.ssa Giuseppina Napoletano, il Dr. Diego Peroni, il Prof. Giorgio Piacentini, il Prof. Gabriele Romano, il Dr. Vittorio Schweiger, il Prof. Giuseppe Tridente, il Dr. Massimo Valsecchi, il Dr. Dino Veneri e il Dr. Marco Zaffanello.

Si ringrazia la Direzione Regionale per la Prevenzione: la Dirigente Dr.ssa Giovanna Frison, la Responsabile del Servizio Sanità Pubblica e Screening Dr.ssa Francesca Russo, e la Dr.ssa Francesca Pozza; la Direzione dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona ed in particolare il Direttore Generale Dr. Sandro Caffi e il Direttore Sanitario Dr. Pierpaolo Benetollo; la Dr.ssa Alessandra Napoletano, nonché tutto il personale vaccinatore della regione Veneto che ha collaborato alla raccolta dei dati.

ELENCO ABBREVIAZIONI

dT: vaccino antidiftotetnico; *DTaP*: vaccino antidiftotetnico-antipertosse acellulare; *DTaPIP*: vaccino antidiftotetnico - antipertosse acellulare - antipolio inattivato; esavalente (*DTaPHBIPVHib*): vaccino antidiftotetnico - antipertosse acellulare - antiepatite B - antipolio inattivato - antihaemophilus influenzae tipo b; *HA*: vaccino antiepatite A; *HA-HB*: vaccino antiepatite A-antiepatite B; *HB*: vaccino antiepatite B; *Hib*: vaccino antihaemophilus influenzae tipo b; *HPV*: vaccino anti-papillomavirus; *INF*: vaccino antinfluenzale stagionale; *IPV*: vaccino antipolio inattivato; *H1N1*: vaccino pandemico influenza A (H1N1); *MEN*: vaccino antimeningococcico tetravalente ACWY; *Men C*: vaccino antimeningococcico C coniugato; *Men. Polisacc*: vaccino antimeningococcico polisaccaridico; *MPR*: vaccino antimorbillo-parotite-rosolia; *MPRV*: vaccino antimorbillo-parotite-rosolia-varicella; *PCV7*: vaccino antipneumococcico coniugato eptavalente; *PCV13*: vaccino antipneumococcico coniugato 13valente; *PV23valente*: vaccino antipneumococcico 23valente; *Rabbia*: vaccino antirabbico; *Rotavirus*: vaccino anti rotavirus; *TBE*: vaccino anti-encefalite da morso di zecca; *TT/Tetano*: vaccino antitetnico; *Tifo iniettabile*: vaccino antitifico iniettabile; *Tifo orale*: vaccino antitifico orale; *Varicella*: vaccino antivaricella; *YF*: vaccino antifebbre gialla; *EAV*: eventi avversi a vaccini.

TABELLE

Tabella 1: Frequenza delle notifiche di EAV per Unità Sanitaria di appartenenza

ULSS	N°	%	N° dosi somministrate*	Tasso per 10.000 dosi
ULSS n. 1 - Belluno	6	2,4	42891	1,4
ULSS n. 2 - Feltre	0	0	28385	0,0
ULSS n. 3 - Bassano d. G.	25	10,1	49396	5,1
ULSS n. 4 - Alto vicentino	13	5,2	60847	2,1
ULSS n. 5 - Ovest vicentino	4	1,6	60106	0,7
ULSS n. 6 - Vicenza	16	6,5	109620	1,5
ULSS n. 7 - Pieve di Soligo	14	5,6	75674	1,9
ULSS n. 8 - Asolo	12	4,8	77866	1,5
ULSS n. 9 - Treviso	56	22,6	130998	4,3
ULSS n. 10 - Veneto orientale	12	4,8	76366	1,6
ULSS n. 12 - Veneziana	3	1,2	110708	0,3
ULSS n. 13 - Mirano	5	2,0	80126	0,6
ULSS n. 14 - Chioggia	6	2,4	26429	2,3
ULSS n. 15 - Alta padovana	8	3,2	90396	0,9
ULSS n. 16 - Padova	16	6,5	176845	0,9
ULSS n. 17 - Este	15	6,0	61168	2,5
ULSS n. 18 - Rovigo	12	4,8	67806	1,8
ULSS n. 19 - Adria	0	0	27197	0,0
ULSS n. 20 - Verona	17	6,9	171942	1,0
ULSS n. 21 - Legnago	5	2,0	51175	1,0
ULSS n. 22 - Bussolengo	1	0,4	78461	0,1
A.O.U.I. Verona	2	0,8	-	-
Azienda Osp. Padova	0	0	-	-
TOTALE	248	100,0	1654402	1,5

^a Dati trasmessi dalla Direzione Regionale della Prevenzione il 25/5/2012

Tabella 2: Frequenza e percentuale delle notifiche di EAV con vaccini co-somministrati

1° vaccino	2° vaccino	N°	%
MPRV		43	17,3
PCV13		23	9,3
Influenza *		22	8,9
DTaP-IPV		22	8,9
Esavalente	PCV13	21	8,5
Tetano		19	7,7
HPV		19	7,7
Esavalente	Men-C	15	6,0
Esavalente		9	3,6
PV 23-valente		8	3,2
MPR		6	2,4
DTaP-IPV	MPRV	6	2,4
DTaP		6	2,4
DTaP	Men-C	5	2,0
Men-C		4	1,6
DT		4	1,6
Varicella		3	1,2
YF		2	0,8
Rabbia		2	0,8
HA		2	0,8
TBE		1	0,4
PCV7		1	0,4
PV 23-valente	Tetano	1	0,4
Men. polisacc.	PV 23-valente	1	0,4
HIB-DTaP-IPV	Men-C	1	0,4
DTaP-IPV	MPR	1	0,4
DT	HB	1	0,4
Totale		248	100

Tabella 3: Frequenza e percentuale delle notifiche di EAV per tipo di vaccino somministrato singolarmente o in associazione

Vaccino	N°	% su tot.	% su tot.	Dosi somministrate	Tasso per 10.000 dosi
		vacc. (301)	schede (248)		
MPRV	49	16,3	19,8	68793	7,1
Esavalente	45	15,0	18,1	131540	3,4
PCV13	44	14,6	18,1	158363 *	2,8
DTaP-IPV	29	9,6	11,7	43168	6,7
Men-C	26	8,6	10,5	77612	3,3
Influenza	22	7,3	8,9	877770 °	0,3
Tetano	20	6,6	8,1	46625	4,3
HPV	19	6,3	7,7	53538	3,5
DTaP	12	4,0	4,8	31858	3,8
PV 23-valente	10	3,3	4,0	24592	4,1
MPR	7	2,3	2,8	25574	2,7
DT	5	1,7	2,0	18047	2,8
HA	2	0,7	0,8	27645	0,7
Rabbia	2	0,7	0,8	1129	17,7
Varicella	2	0,7	0,8	12244	1,6
YF	2	0,7	0,8	5862	3,4
HB	1	0,3	0,4	15821	0,6
HIB-DTaP-IPV	1	0,3	0,4	485	20,6
Men. Polisaccaridico	1	0,3	0,4	2731	3,7
PCV7	1	0,3	0,4	236 *	42,4
TBE	1	0,3	0,4	3298	3,0
Totale	301	100,0			-

* dosi ricalcolate dopo verifica presso le ULSS

° dosi riferite alla campagna vaccinale 2011-12

Tabella 4: Frequenza e percentuale delle notifiche di EAV per classe di età e sesso

Fascia d'età	Sesso		Totale	
	Femmine	Maschi	N°	%
<12 mesi	9	15	24	9,7
1-5 anni	47	72	119	48,0
6-12 anni	23	10	34	13,7
>13 anni	50	22	71	28,6
Totale N°	129	119	248	100,0
Totale %	52,0	48,0	100,0	

Tabella 5: Frequenza e percentuale delle notifiche di EAV per dose somministrata

Numero dose	N°	%
Prima	151	50,2
Seconda	34	11,3
Terza	33	11,0
Richiamo	62	20,6
Mancante	21	7,0
Totale	301	100,0

Tabella 6: Frequenza e percentuale delle notifiche di EAV per intervallo temporale

Intervallo	N° schede	%
<1 ora	16	6,5
1-5 ore	12	4,8
6-12 ore	61	24,6
12-24 ore	30	12,1
1-7 giorni	100	40,7
8-14 giorni	15	6,0
15-30 giorni	7	2,8
>30 giorni	1	0,4
Data non riportata	6	2,4
Totale	248	100

Tabella 7: Frequenza e percentuale delle notifiche per localizzazione della manifestazione

Tipo manifestazione	N°	%
Generale	145	58,5
Locale	72	29,0
Locale e Generale	31	12,5
TOTALE	248	100,0

Tabella 8: Tipologia e frequenza di tutti gli eventi riportati nelle 248 schede di notifica

Evento	N°	%	Evento	N°	%
Reazione nella sede di iniezione	104	41,9	Sonnolenza	2	0,8
Iperpiressia (TC>39,5°C)	45	18,1	Disturbi dell'equilibrio	2	0,8
Febbre (TC<39,5°C)	38	15,3	Cellulite	1	0,4
Esantema	16	6,5	Porpora di Schonlein-Henoch	1	0,4
Orticaria	11	4,4	Petecchie	1	0,4
Eritema	10	4,0	Proteinuria	1	0,4
Cefalea	10	4,0	Paresi VII nervo cranico	1	0,4
Pianto persistente	10	4,0	Otalgia	1	0,4
Sincope vaso-vagale	6	2,4	Diplopia	1	0,4
Eruzione cutanea	6	2,4	Nistagmo	1	0,4
Edema del volto	5	2,0	Movimenti oculari anomali	1	0,4
Astenia	6	2,4	Strabismo	1	0,4
Artralgia	6	2,4	Disturbi del linguaggio	1	0,4
Sindrome simil-influenzale	6	2,4	Vertigine	1	0,4
Irritabilità	5	2,0	Disfagia	1	0,4
Vomito	5	2,0	Linfoadenite	1	0,4
Nausea	4	1,6	Ipotensione arteriosa	1	0,4
Malessere	4	1,6	Ipertensione arteriosa	1	0,4
Linfoadenopatia	4	1,6	Insufficienza renale acuta	1	0,4
Convulsioni febbrili	4	1,6	Insufficienza epatica acuta	1	0,4
Convulsioni afebrili	4	1,6	Dolore nevralgico	1	0,4
Prurito	3	1,2	Dolore arti inferiori	1	0,4
Parestesie (locali o diffuse)	3	1,2	Dolorabilità muscolare diffusa	1	0,4
Ipotonia	3	1,2	Difficoltà di concentrazione	1	0,4
Reazione anafilattica	2	0,8	Debolezza muscolare	1	0,4
Edema della glottide	2	0,8	Tremore	1	0,4
Herpes Zoster	3	1,2	Tachipnea	1	0,4
Diarrea	2	0,8	Apnea	1	0,4
Mialgia	2	0,8	Cianosi	1	0,4
Pallore	2	0,8	Broncospasmo	1	0,4
Ansia	2	0,8	Broncopolmonite	1	0,4
			Totale	366	100,0

Tabella 9: Distribuzione degli eventi avversi per classe sistemico-organica (SOC)

Gruppo	N°	%	% su 248 schede
Alterazioni delle condizioni generali	115	32,9	46,4
Alterazioni relative alla sede di iniezione	103	29,4	41,5
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	43	12,3	17,3
Patologie del sistema nervoso centrale e periferico	31	8,9	12,5
Patologie gastrointestinali	12	3,4	4,8
Disturbi psichiatrici	11	3,1	4,4
Patologie del sistema muscolo-scheletrico	10	2,9	4,0
Patologie del sistema emolinfopoietico	7	2,0	2,8
Patologie respiratorie	6	1,7	2,4
Alterazioni genito-urinarie	5	1,4	2,0
Patologie dell'apparato cardiovascolare	4	1,1	1,6
Patologie degli organi di senso	3	0,9	1,2
Totale	350	100,0	

Tabella 10: Distribuzione delle notifiche per grado di causalità e livello di gravità

Classificazione	Lieve		Rilevante		Grave		Totale	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
<i>EAV correlabili</i>								
Attribuibile	46		57		5		108	43,5
Probabile	51		40		7		98	39,5
Possibile	4		10		4		18	7,3
Tot. EAV correlabili	N°	101	N°	107	N°	16	224	
	%	40,7	%	43,1	%	6,5		90,3
<i>EAV non correlabili</i>								
Improbabile		2		4		4	10	4,8
Non attribuibile		3		6		2	11	3,2
Non classificabile		1				2	3	1,2
Tot. EAV non correlabili	N°	6	N°	10	N°	8	24	
	%	2,4	%	4,1	%	3,2		9,7
Totale complessivo	N°	107	N°	117	N°	24	248	
	%	43,1	%	47,2	%	9,7	100	

Tabella 11: Frequenza e percentuale delle notifiche di EAV per tipo di vaccino somministrato nell'ULSS n. 9, singolarmente o in associazione

Vaccino	EAV						Totale	
	Generali		Locali		Generali+locali		N°	%
	N°	%	N°	%	N°	%		
DTaP	1	6,7	1	3,0	1	12,5	3	5,4
DTaP+Men-C	0	0,0	0	0,0	1	12,5	1	1,8
DTaP-IPV	0	0,0	3	9,1	0	0	3	5,4
Esavalente	0	0,0	3	9,1	1	12,5	4	7,1
Esavalente+Men-C	3	20,0	1	3,0	0	0	4	7,1
Esavalente+PCV13	3	20,0	0	0,0	1	12,5	4	7,1
HPV	2	13,3	1	3,0	0	0	3	5,4
MPRV	5	33,3	0	0,0	0	0	5	8,9
PCV13	0	0,0	13	39,4	3	37,5	16	28,6
PV 23-valente	0	0,0	2	6,1	0	0	2	3,6
Tetano	0	0,0	8	24,2	1	12,5	9	16,1
Varicella	0	0,0	1	3,0	0	0	1	1,8
DTaP-IPV+MPRV	1	6,7	0	0,0	0	0	1	1,8
Totale	15	100,0	33	100,0	8	100,0	56	100,0

Tabella 12: Frequenza delle notifiche di EAV gravi per tipo di vaccino*

1° vaccino	2° vaccino	N°	%
MPRV		4	25
Esavalente	PCV13	3	19
DTaP-IPV	MPRV	2	13
PCV13		1	6,3
MPR		1	6,3
Men-C	DTaP	1	6,3
Varicella		1	6,3
HPV		1	6,3
DTaP-IPV	MPR	1	6,3
Esavalente	Men-C	1	6,3
Totale		16	100

* solo eventi correlabili causalmente

Tabella 13: Frequenza delle notifiche di EAV gravi suddivisi per ULSS

ULSS	N° notifiche correlabili	Totale schede	% EAV gravi
ULSS n. 1 - Belluno	0	6	0
ULSS n. 2 - Feltre	0	0	0
ULSS n. 3 - Bassano del Grappa	0	25	0
ULSS n. 4 - Alto vicentino	0	13	0
ULSS n. 5 - Ovest vicentino	0	4	0
ULSS n. 6 - Vicenza	1	16	6
ULSS n. 7 - Pieve di Soligo	2	14	14,3
ULSS n. 8 - Asolo	0	12	0
ULSS n. 9 - Treviso	3	56	5,3
ULSS n. 10 - Veneto orientale	1	12	8,3
ULSS n. 12 - Veneziana	1	3	33,3
ULSS n. 13 - Mirano	0	5	0
ULSS n. 14 - Chioggia	0	6	0
ULSS n. 15 - Alta padovana	1	8	12,5
ULSS n. 16 - Padova	3	16	18,7
ULSS n. 17 - Este	0	15	0
ULSS n. 18 - Rovigo	0	12	0
ULSS n. 19 - Adria	0	0	0
ULSS n. 20 - Verona	3	17	17,6
ULSS n. 21 - Legnago	1	5	20
ULSS n. 22 - Bussolengo	0	1	0
A.O.U.I. Verona	0	2	0
Azienda Ospedaliera di Padova	0	0	0
Totale	16	248	6,5

Tabella 14: Tasso di notifica di EAV gravi per vaccino somministrato singolarmente o in associazione^a

Vaccino somministrato	N°	Tasso per 10.000 dosi
MPRV	6	0,9
Esavalente	4	0,3
PCV13	4	0,3
DTaP-IPV	3	0,7
MPR	2	0,8
Men-C	2	0,2
HPV	1	0,2
Varicella	1	0,8
DTaP	1	0,3

^a solo gli eventi correlabili causalmente

Tabella 15: EAV gravi correlabili a vaccinazioni

EAV codificato	N°	Vaccino somministrato	Esito
Convulsioni febbrili	3	Esavalente+Men-C (1), MPRV (1), MPR (1)	Risolti (3)
Anafilassi	3	DTaP+ Men-C (1), MPRV (1), Esavalente+PCV13 (1)	Risolti (3)
Herpes Zoster	2	HPV (1), Varicella (1)	Risolti (2)
Disturbo atassico	2	DTaP-IPV+MPRV (1), MPRV (1)	Risolti (2)
Crisi afebrili	2	Esavalente+PCV13 (1), MPRV (1)	Risolti (2)
Crisi in febbre in soggetto epilettico	1	Esavalente+PCV13	In terapia per epilessia
Porpora di Schoenlein-Henoch	1	DTaP-IPV+MPR	Risolto (1)
Paresi VII nervo cranico	1	DTaP-IPV+MPRV	Risolto (1)
Cellulite	1	PCV13	Risolto (1)
Totale	16		Risolti:15; In terapia: 1

Tabella 16: Eventi gravi segnalati non correlabili a vaccinazione o non classificabili in base ai dati al momento disponibili

EAV codificato	N°	Vaccino somministrato	
Crisi afebrili	1	MPRV	Improbabile
Proteinuria	1	DTaP+Men-C	Improbabile
Petecchie	1	MPRV	Improbabile
Insufficienza renale ed epatica	1	Influenza	Improbabile
Convulsioni febbrili	1	MPRV	Non attribuibile
Broncopneumonia con cavitazione	1	MPRV	Non attribuibile
Strabismo e spasmi periorali	1	Esavalente+PCV13	Non classificabile
Diplopia e lipotimia	1	Men-C	Non classificabile
Totale	8		

Tabella 17: Eventi avversi gravi correlabili a vaccinazione, segnalati nel 2011 e riferiti a vaccini somministrati negli anni precedenti

EAV codificato	N°	Vaccino somministrato	Anno	Esito
Disturbo atassico	1	MPRV	2010	Risolto
Poliradicolonevrite	1	HB	2010	Reliquati
Convulsioni febbrili	4	Esavalente+Men-C (1), MPRV (3)	2010	Risolti: 4
Crisi in febbre in soggetto epilettico	1	Esavalente+Men-C	2010	In terapia per epilessia

Tabella 18: Frequenza delle richieste di Consulenza per ULSS di appartenenza

ULSS	N.	%
1 - Belluno	1	0,8
2 - Feltre	3	2,5
3 - Bassano del Grappa	4	3,3
4 - Alto vicentino	7	5,8
5 - Ovest vicentino	4	3,3
6 - Vicenza	4	3,3
7 - Pieve di Soligo	15	12,5
8 - Asolo	1	0,8
9 - Treviso	1	0,8
10 - Veneto orientale	2	1,7
12 - Veneziana	6	5,0
13 - Mirano	3	2,5
14- Chioggia	0	0,0
15- Alta padovana	3	2,5
16 - Padova	7	5,8
17 - Este	5	4,2
18 - Rovigo	17	14,2
19- Adria	0	0,0
20 - Verona	9	7,5
21 - Legnago	6	5,0
22 - Bussolengo	7	5,8
Medico ospedaliero	3	2,5
Pediatra di famiglia	3	2,5
Utente	2	1,7
Extraregione *	7	5,8
Totale	120	100,0

* Trentino (3), Emilia Romagna (2), Lombardia (1), Lazio (1)

Tabella 19: Distribuzione delle consulenze per tipo di valutazione e vaccino da somministrare

VACCINO	Progresso EAV		Accertamento controindicazioni		Schedula	TOTALE	
	N°	%	N°	%	N°	N°	%
MPR o MPRV o MPR e/o V	9	14,3	28	50,0	0	37	30,8
MPR+PCV13	0	0,0	1	1,8	0	1	0,8
Serie primo anno	23	36,5	3	5,4	0	26	21,7
Esavalente+PCV13+Men-C+MPR e/o Varicella	0	0,0	2	3,6	0	2	1,7
Esavalente+Men-C+MPRV	0	0,0	1	1,8	0	1	0,8
Esavalente+PCV13+Men-C+MPR	0	0,0	2	3,6	0	2	1,7
HPV	8	12,7	1	1,8	1	9	7,5
Tetano	1	1,6	7	12,5	0	8	6,7
Tetano+PV 23-valente	1	1,6	0	0,0	0	1	0,8
Tetano+HB	0	0,0	1	1,8	0	1	0,8
TT+PV 23-valente+INF	0	0,0	1	1,8	0	1	0,8
DTaP	2	3,2	0	0,0	0	2	1,7
DTaP+Men-C	1	1,6	2	3,6	0	3	2,5
DTaP+Men-C+HB	0	0,0	1	1,8	0	1	0,8
DTaP+Men-C+MPR	0	0,0	1	1,8	0	1	0,8
DTaP-IPV+MPRV	1	1,6	0	0,0	0	1	0,8
DTaP-IPV	1	1,6	0	0,0	0	1	0,8
DT+PV 23-valente+INF	0	0,0	1	1,8	0	1	0,8
DT+MPR	0	0,0	1	1,8	0	1	0,8
DT+PCV13+MPR	1	1,6	0	0,0	0	1	0,8
DTaP+HPV+Men-C	0	0,0	1	1,8	0	1	0,8
DTaP+MPR	3	4,8	0	0,0	0	3	2,5
INF	3	4,8	0	0,0	0	3	2,5
MPR+PCV13	1	1,6	1	1,8	0	2	1,7
IPV	2	3,2	0	0,0	0	2	1,7
YF	1	1,6	0	0,0	0	1	0,8
Tifo iniettabile	1	1,6	0	0,0	0	1	0,8
TBE	1	1,6	1	1,8	0	2	1,7
Men-C	1	1,6	0	0,0	0	1	0,8
HB	1	1,6	0	0,0	0	1	0,8
Men-C+PCV13+MPR+TT	1	1,6	0	0,0	0	1	0,8
TOTALE	63	100,0	56	100,0	1	120	100,0

Tabella 20: Motivazioni delle richieste di consulenza pre- e post-vaccinale al Canale Verde.

Progresso EAV	N°	%	Accertamento controindicazioni	N°	%
			Storia personale di:		
Manifestazione cutanea°	16	25,4	Manifestazione neurologica	16	28,1
Manifestazione neurologica	16	25,4	Ipersensibilità a componenti	9	15,8
Reazione locale intensa	11	17,5	Patologia congenita	7	12,3
Sintomi sistemici *	6	9,5	Malattia allergica	6	10,5
Manifestazione articolare	4	6,3	Immunodeficit	3	5,3
Episodio di ipotonia-iporesponsività	3	4,8	Manifestazione cutanea	2	3,5
Manifestazione respiratoria	2	3,2	Patologia autoimmune	2	3,5
Pianto persistente	2	3,2	Piastrinopenia	2	3,5
Cefalea	2	3,2	Patologia articolare	1	1,8
Anafilassi	1	1,6	Patologia ematologica	1	1,8
			Patologia muscolare	1	1,8
			Patologia respiratoria	1	1,8
			Porpora di Schoenlein-Henoch	1	1,8
			Storia familiare di:		
			Reazione avversa al vaccino	2	3,5
			Patologia neurologica	2	3,5
			Parere su schedula vaccinale	1	1,8
Totale	63	100,0	Totale	57	100,0

° di cui 4 orticaria non immediata e 2 angioedema

* febbre e/o astenia e/o linfadenopatia

Tabella 21: Giudizio di idoneità sui casi sottoposti al Canale Verde

Esito consulenza	Progresso EAV	Accert. controind.	Altro	Totale	
	N°	N°	N°	N°	%
<i>Idonei</i>					
con procedura standard	29	23	-	52	43,3
con dosi separate	7	11	-	18	15,0
con preparato alternativo	1	1	-	2	1,7
con premedicazione	0	1	-	1	0,8
in ambiente protetto	0	8	-	8	6,7
in ambiente protetto con dosi separate	0	0	-	0	0,0
idoneo parziale	5	5	-	10	8,3
Totale	42	49	-	91	75,8
<i>Non idonei</i>					
Prescrizione accertamenti	7	2	-	9	7,5
Prescrizione titolo anticorpale	6	3	-	9	7,5
Interruzione ciclo vaccinale	3	2	-	5	4,2
Sospensione	3	0	-	3	2,5
Parere su schedula vaccinale	-	-	1	1	0,8
Parere sul nesso di causalità	2	-	-	2	1,7
Totale	21	7	1	29	24,2
Totale complessivo	63	56	1	120	100

Tabella 22: Riscontro delle richieste di consulenza al Canale Verde

Riscontri	Progresso EAV		Controindicazioni		Totale	
	N°	%	N°	%	N°	%
<i>Vaccinati</i>						
con procedura standard	16	14,7	11	10,1	27	24,8
in ambiente protetto	2	1,8	6	5,5	8	7,3
parzialmente	4	3,7	3	2,8	7	6,4
Totale	22	20,2	20	18,3	42	38,5
Protetto						
Vaccinazione da eseguire in futuro	6	5,5	1	0,9	7	6,4
Rifiuto vaccinazione o accertamenti	6	5,5	0	0,0	6	5,5
Vaccinazione sospesa da altri sanitari	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Totale	12	11,0	2	1,8	14	12,8
Riscontro mancante	21	19,3	32	29,4	53	48,7
Totale complessivo	55	50,5	54	69,7	109	100

Tabella 23: Vaccini somministrati dopo il parere di idoneità (in 42 soggetti)

Vaccino somministrato	N°	%
MMR	19	32,8
Esavalente	10	17,2
PCV13	8	13,8
Varicella	6	10,3
DTaP	4	6,9
MMRV	3	5,2
TT	3	5,2
HA	1	1,7
DTaP-IPV	1	1,7
Men-C	1	1,7
HPV	1	1,7
YF	1	1,7
Totale	58	100,0

Tabella 24: Eventi avversi dopo le vaccinazioni consigliate dal Canale Verde

Vaccino somministrato	N° EAV segnalati	Evento avverso
HA	1	reazione locale
MMR	4	febbre <39,5°C (3); esantema (1)
PCV13	3	febbre <39,5°C (2); febbre >39,5°C + reazione locale intensa (1)
Esavalente	2	febbre <39,5°C
MMRV	1	febbre <39,5°C
Totale	11*	

* In 10 soggetti vaccinati