



REGIONE DEL VENETO



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



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

**DATI RELATIVI AI VACCINI NON COVID-19
ANNO 2021**

13 Febbraio 2023

A cura di:

Giovanna Zanoni, Rocco Scarmozzino, Alessandra Arcolaci

U.O.C. di Immunologia,

Programma Regionale Di Consulenza Prevaccinale e Sorveglianza degli Eventi
Avversi a Vaccinazione “Canale Verde”

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Ugo Moretti, Laura Augusta Gonella

Centro di Farmacovigilanza Regione Veneto

Francesca Moretti

Alessia Callino, Diana Dalla Valle, Sara Montresor, Francesca Mortara,

Lydia Segalla, Francesco Zunino

Dipartimento di Igiene e Medicina Preventiva e Scuola di Specializzazione in
Igiene e Medicina Preventiva, Università di Verona

Indice

Riassunto	1
Summary.....	3
Introduzione e sintesi metodologica	4
Analisi delle segnalazioni di eventi avversi a vaccini dell'anno 2021	6
Analisi e monitoraggio degli eventi avversi gravi.....	9
Andamento ed analisi delle segnalazioni di eventi avversi a vaccini somministrati in anni precedenti	12
Consulenze pre e post-vaccinali	13
Teleconsulti brevi	15
Considerazioni conclusive	15
Ringraziamenti	16
Elenco delle abbreviazioni.....	16
Bibliografia	17
Tabelle e figure	18

RIASSUNTO

La presente XXV Relazione sull'attività del Canale Verde illustra i dati relativi alle segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini (RAV) non Covid-19 somministrati nella regione Veneto nel corso dell'anno 2021 ed inserite in Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) entro il 30/06/2022. I dati relativi ai vaccini contro il Covid-19 saranno oggetto di una relazione separata.

Le schede di sospetta reazione avversa sono state in totale 1.145 con un tasso di segnalazione regionale pari a 6,9/10.000 dosi di vaccino somministrate nel 2021.

La maggior frequenza di segnalazioni riguarda i vaccini MenB (31,5% delle segnalazioni), il vaccino MPRV (25,2%) seguito dalla co-somministrazione di Esavalente, PCV13 e Rotavirus (6,4%). La fascia di età più rappresentata è quella 0-3 anni (87,5%). L'intervallo di insorgenza dell'evento avverso si colloca entro le 24 ore dalla vaccinazione nel 53,4% dei casi.

Anche per il 2021 gli eventi avversi più segnalati rimangono febbre (51%) e iperpiressia (22%), seguite dalle reazioni cutanee (12,8%) e locali in sede di iniezione (11%).

Riguardo al nesso causale, delle 1.136 schede classificabili, il 95% è stato ritenuto correlabile o indeterminato. Lo 0,8% delle segnalazioni complessive, al momento, risulta "non classificabile" per carenza di dati essenziali.

Sulla base dei criteri di causalità le manifestazioni gravi correlabili e indeterminate sono state 34 (3% delle segnalazioni classificabili), pari ad un tasso di 0,21/10.000 dosi somministrate. Sono riferite nella maggior parte dei casi ai vaccini MPRV (15 segnalazioni) e MenB (7 segnalazioni). Le convulsioni febbrili rappresentano anche nel 2021 l'evento grave più segnalato. Le manifestazioni gravi correlabili si sono risolte completamente in 24 casi, 6 casi sono stati riportati in miglioramento e per 4 l'esito non è disponibile.

Tutte le reazioni descritte rientrano nel profilo di rischio noto dei vaccini somministrati. Non emergono situazioni di allarme nei confronti dei vaccini in uso e il tasso regionale di segnalazione risulta molto buono.

Successivamente al 30/6/2021, termine per l'acquisizione delle segnalazioni oggetto di analisi nella precedente XXIV Relazione, sono state inserite nella RNF ed analizzate 99 segnalazioni riferite a vaccini somministrati nel 2020 o in anni precedenti; esse includono 8 schede con reazioni gravi di cui 2 correlabili alla vaccinazione, 2 indeterminate, 3 non correlabili e 1 inclassificabile. 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 2021, su 42.728.133 dosi di vaccino somministrate nella regione Veneto, sono state inviate alla farmacovigilanza 27.259 schede di sospette RAV, con un tasso di segnalazione medio di 6,4/10.000 dosi.

Anno 2021

- 1.145 segnalazioni di eventi avversi a vaccini
- 79 consulenze pre e post-vaccinali

Segnalazioni di eventi avversi

(1.145 schede)

Dosi somministrate: 1.655.269

Tasso di segnalazione: 6,9/10.000 dosi

Vaccini più frequenti:

- 31,5% MenB
- 25,2% MPRV
- 6,4% Esavalente + PCV13 + Rotavirus

Reazioni avverse gravi correlabili e indeterminate (34 soggetti)

3% delle segnalazioni classificabili

Tasso: 0,21/10.000 dosi

Non sono stati segnalati decessi né causalmente correlabili alla vaccinazione né indeterminati, a conferma della sicurezza dei vaccini e delle procedure di vaccinazione in atto in questa regione.

L'attività di consulenza vaccinale nel corso del 2021 è stata effettuata su 79 casi, dei quali 34 per sospetto evento avverso a vaccinazione, 42 per accertamento di controindicazioni, e 3 per altre motivazioni. Il 78,5% dei soggetti è risultato idoneo alla vaccinazione, con precauzioni personalizzate nel 41,8% dei casi. L'esito delle vaccinazioni consigliate, disponibile per il 93,5% dei casi, ha fatto registrare solo una reazione avversa non grave che si è risolta rapidamente.

La XXV Relazione dell'Attività del Canale Verde e le precedenti sono accessibili all'indirizzo web: <https://www.aovr.veneto.it/area-scientifica/vaccinazioni/canale-verde>.

SUMMARY

25th REPORT ON AEFI SURVEILLANCE AND PRE-VACCINATION CONSULTANCY OF THE YEAR 2021 - GREEN CHANNEL REGIONAL ACTIVITY

This 25th 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 2021. AEFI forms regarding vaccines administered during the year 2021 and sent to the national Pharmacovigilance system up to 30/06/2022 are hereby discussed. A total of 1.145 reports have been collected, corresponding to a regional rate of 6,9/10.000 doses administered. The most frequently involved vaccines are MenB with 31,5% of reports, MPRV with 25,2% of reports and Hexavalent + PCV13 + Rotavirus vaccine (6,4%); the age groups more frequently represented are 1-3 years (43,5%), 0-1 year (44,1%) and 18-64 years (5,0%). The time interval of symptoms onset is within 24 hours after vaccination in 53,4% of cases. In 2021 the most frequently reported AEFIs are fever and hyperpyrexia ($\geq 39,5^{\circ}\text{C}$), corresponding to a total of 73% of adverse events, skin manifestations (12,8%) and injection site reactions (11%).

Among the 1136 classifiable reports, 98% have been judged consistent with vaccination or indeterminate; the remaining forms are not classifiable due to the lack of data necessary for evaluation. Serious reactions consistent with vaccine administration or indeterminate according to 2013 WHO classification are 34 (3% of classifiable reports), with a rate of 0,21/10.000 doses administered. The most frequently involved vaccines are MPRV and MenB. Febrile convulsions are the most frequently reported reactions (nearly a half of serious reactions). The majority of serious reactions recovered completely, 6 were improved at the time of reporting and for 4 subjects the outcome was not available.

All the reactions discussed in this report are known AEFIs and they do not represent any signal of possible alarm regarding the safety of currently used vaccines. The AEFI reporting rate in our Region meets the targeted expectations.

After the deadline of 30/6/2021 fixed for analysis of 2020 reports described in the previous publication, further 99 AEFI reports regarding vaccines administered in 2020 or before have been sent to Pharmacovigilance; these include 8 reports of serious reactions of which 2 consistent with vaccine administration, 2 indeterminate, 3 inconsistent and 1 unclassifiable.

During the 1993-2021 period of the Green Channel Centre activity a total of 27,259 AEFI reports have been analyzed, regarding 42,728,133 doses of administered vaccines, corresponding to a mean rate of 6.4/10,000 doses, and no deaths consistent with vaccination or indeterminate 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 79 subjects. After specialized evaluation, 78,5% of them (62 cases) were found eligible for further vaccination, and personalized precautions were indicated for the 41,8% of them. Follow-up data are available for the 93,5% of cases: 35 subjects were vaccinated and only one of them manifested a non serious reaction that recovered completely.

This report is available in Italian at the following website:

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

Year 2021

- 1145 AEFI reports
- 79 pre e post-vaccination consultations

AEFI reports

(1.145 forms)

- Vaccine doses: 1,655,269
- Reporting rate: 6.9/10,000 doses
- Vaccines involved:
 - 31,5% MenB
 - 25,2 MPRV
 - 6,4%Esavalente+PCV13+Rota

Serious AEFI with causality consistent (38 subjects)

3% of classifiable reports
Rate: 0.21/10,000 doses

INTRODUZIONE E SINTESI METODOLOGICA

In questa XXV relazione sono riportati e discussi i dati relativi alle schede di segnalazione di sospetta reazione avversa a vaccini (RAV) non Covid-19 somministrati nell'anno 2021 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 XXIV relazione. Dato l'elevatissimo numero di segnalazioni da vaccini contro il Covid-19 con caratteristiche peculiari riguardo ai preparati e alla popolazione prevalentemente adulta vaccinata, verrà redatto un documento separato per analizzare tali dati.

Le segnalazioni analizzate nel presente documento sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) gestita dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) entro il 30/6/2022 e trasferite al Canale Verde dal Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV) dell'Università di Verona, secondo il vigente flusso di trasmissione.

Per questo rapporto annuale si utilizza il criterio di estrazione della data di somministrazione del vaccino, poiché grazie alla presenza di un'anagrafe vaccinale regionale informatizzata è possibile ricavare i 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 e di particolare interesse. Le segnalazioni vengono classificate per provenienza, tipo di vaccino, età, intervallo temporale e tipo di reazione. L'analisi delle RAV per numero di dose non è più consentita in maniera automatica, a causa di una modifica della banca dati nazionale che ha abolito il campo specifico. 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, 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 ritenuti "concomitanti". Nei casi in cui sulla base dei criteri di causalità tale distinzione non sia possibile, tutti i vaccini somministrati vengono ritenuti sospetti nella genesi della manifestazione.

Le manifestazioni segnalate vengono valutate per gravità clinica e classificate in tre livelli secondo le categorie stabilite dal Canale Verde: *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 (2).

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 rivalutate nel tempo fino a risoluzione o stabilizzazione della manifestazione. Questa modalità di classificazione del nostro sistema regionale si differenzia da quella nazionale che prevede solo le categorie "grave" e "non grave" presenti nella scheda standardizzata, che il segnalatore seleziona sulla base di un suo giudizio soggettivo che di norma viene acquisito dall'AIFA senza ulteriori rivalutazioni (3-4). La classificazione

adottata dal sistema di sorveglianza nazionale si basa sulle definizioni stabilite dalla Conferenza Internazionale sull'Armonizzazione e recepite dalla normativa europea e nazionale. Questa identifica come gravi tutti 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 e periodicamente aggiornata dalla European Medicines Agency) come ad es. la febbre $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ (iperpiressia).

L'esito nella RNF 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 di prassi 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 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 classificazione della causalità elaborata dall'OMS nel 2013 aggiornata al 2019 (5) utilizzata a livello nazionale nelle analisi pubblicate dall'AIFA (3) e internazionale, in sostituzione di quella precedentemente in uso a partire dal 1993, anno di istituzione del Centro 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 note e attribuibili al vaccino, 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), oppure quando siano disponibili pubblicazioni di numerosi e robusti studi epidemiologici che abbiano dimostrato la mancanza di una relazione causale tra evento avverso e vaccino. Esse possono in alcuni casi rendersi evidenti o essere chiarite successivamente, a distanza dall'esordio della sintomatologia.

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).

È importante precisare che tale valutazione spesso non giunge a confermare l'eziologia vaccinale dell'evento, ma attribuisce alla stessa un criterio probabilistico (5). Pertanto, la presente classificazione della segnalazione può discostarsi dall'eventuale giudizio della Commissione CMO ai fini dell'indennizzo per danni da vaccinazione ai sensi della Legge 210/92 e successive modifiche, che ha finalità ispirate al principio della solidarietà sociale verso coloro che abbiano riportato gravi danni in conseguenza di determinati trattamenti sanitari ai quali si siano sottoposti. Per ulteriori dettagli sulle modalità operative dell'attività si rimanda alla XII relazione del Canale Verde (6).

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI EVENTI AVVERSI A VACCINI DELL'ANNO 2021

In questa relazione è riportata l'analisi di 1.145 segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccini non Covid-19, riportanti 1885 eventi, somministrati nell'anno 2021 e inviate alla Farmacovigilanza entro il 30/6/2022, a fronte di 1.655.269 dosi di vaccini somministrate. Il tasso regionale di segnalazione per l'anno 2021 è di 6,9/10.000 dosi. Il tasso risulta leggermente inferiore rispetto all'anno precedente (8,2/10.000) e al tasso nazionale di 7,8/10.000. Il Veneto è risultato la terza regione per numero di segnalazioni da vaccini non Covid-19 nel 2021.

Analizzando la distribuzione delle segnalazioni per Azienda Ulss (**Tabella 1 e Figura 2**), si rileva che il maggior numero di schede proviene dall' Azienda Ulss 7 Pedemontana, dove l'80% delle segnalazioni è attribuibile ad un progetto di sorveglianza attiva, che ha coinvolto altre 10 regioni, e prevedeva di richiedere le informazioni sulle reazioni avverse al genitore via SMS. Altre Aziende che hanno inviato numerose segnalazioni sono l'Ulss 9 Scaligera e l'Ulss 6 Euganea. Nella **Tabella 2** si riporta la distribuzione delle segnalazioni per ULSS relative agli anni 2011-2021: per alcune Aziende (ULSS 1, 4, 5, 6 e 8 è evidente un calo progressivo nel numero di schede negli ultimi 3 anni. Il tasso di segnalazione per singola Azienda Ulss per l'anno 2021 non è disponibile.

Segnalazioni totali di EAV

(1.145 schede)

- Dosi somministrate: 1.655.269
- Tasso di segnalazione: 6,9/10.000 dosi
- Vaccini più frequenti:
 - 31,5% MenB
 - 25,2% MPRV
 - 3,7% Esavalente+PCV13+Rota

Età 0-5 anni: 8,5%

Età 18-64 anni: 5,1%

Intervallo <24 ore: 53,4%

Segnalatore:

operatore sanitario 98,6%

Va ricordato che la variabilità numerica di schede tra diverse Aziende ULSS non è 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 tra le ULSS nella attitudine alla segnalazione, sempre soggettiva nel caso di eventi non gravi ma storicamente elevata nel caso di reazioni gravi.

La frequenza delle segnalazioni distinte per tipologia di soggetti che hanno inviato la scheda è riportata in **Figura 3**.

Nella nostra regione la quasi totalità proviene da personale sanitario (medici, farmacisti e altri operatori sanitari), e il restante 1,7% da paziente/cittadino. Si evidenzia che la segnalazione da parte dell'operatore sanitario proviene nella maggior parte dei casi, in Veneto, dai Servizi Vaccinali. Analizzando l'andamento degli ultimi anni continua ad essere scarsamente rappresentata la figura del farmacista, presumibilmente perché questo professionista non viene coinvolto nella segnalazione delle RAV pediatriche, e la categoria paziente/cittadino, che si può affidare agli operatori sanitari per la segnalazione (**Tabella 3**).

La **Figura 4** mostra la distribuzione per fascia di età e sesso: la maggior parte delle segnalazioni riguarda le fasce di età fino a 3 anni, che 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 distribuzione delle segnalazioni per intervallo temporale tra somministrazione dell/i vaccino/i e l'insorgenza dell'evento avverso mostra che il 53% delle manifestazioni è insorto entro le 24 ore (**Figura 5**). Solo per il 4% delle schede non è stato possibile calcolare l'intervallo temporale.

L'analisi sulla base del tipo di vaccini evidenzia che per il 2021 la maggior frequenza di segnalazione di eventi segnalati riguarda il vaccino MenB singolo (361 - 31% delle schede) e l'MPRV (288 - 25%) (**Tabella 4**). Sulla base del numero di dosi somministrate per i vaccini di routine i tassi più elevati sono attribuiti a MPRV tetravalente (49/10.000 dosi) e MenB (42/10.000 dosi) come nel 2020 (**Tabella 5**). I tassi relativi alle co-somministrazioni più frequenti sono riportati nella **Tabella 6**.

Per trasparenza e completezza di informazione si riporta la tipologia e frequenza di tutti gli eventi correlabili e non correlabili segnalati nelle 1145 schede (**Tabella 7**).

EAV più segnalati (in 1.145 schede)	
➤	Febbre <39,5 °C: 50,8 %
➤	Iperpiressia ≥39,5 °C: 22,0 %
➤	Eruzione cutanea: 12,8 %
➤	Reazione Locale: 11%

Nel 2021 prevalgono per frequenza la febbre (51%) e l'iperpiressia (febbre con TC≥39,5°C: 22%), le eruzioni cutanee e le reazioni nella sede di iniezione (11%). Conseguentemente, se si considerano gli eventi avversi per classe sistemico-organica (SOC) prevalgono come in passato le "patologie sistemiche e relative alla sede di somministrazione" (58% degli eventi segnalati, presenti nell' 84% delle schede – **Tabella 8**). Tra le reazioni cutanee è stato segnalato il caso di una bambina di un anno che ha presentato reazione locale estesa e vescicole il giorno della somministrazione di esavalente + Men4con; 3 mesi dopo è stata riscontrata affetta da mastocitosi. Per questa patologia è indicata la premedicazione con anti-istaminico per os evitando le co-somministrazioni di più vaccini.

L'analisi del grado di causalità, aspetto principale dell'attività di vaccinovigilanza, è stata condotta come di consueto su tutte le segnalazioni applicando i criteri dell'OMS secondo la classificazione revisionata nel 2019 e descritta nella sintesi metodologica (1,5). Sul totale delle 1145 segnalazioni, 1136 sono risultate classificabili e 9 inclassificabili. (**Tabella 9**). Sul totale delle segnalazioni classificabili la percentuale di schede definite come correlabile o indeterminata è risultata essere del 98% (1113/1136). In dettaglio la percentuale di reazioni correlabili/indeterminate sulle segnalazioni lievi è stata del 98,5% (711/722), sulle segnalazioni rilevanti del 96% (368/385) e sulle gravi dell'89% (34/38).

Delle 1136 schede classificabili, solo 23, di cui 4 gravi, sono risultate non correlabili causalmente **(Tabella 9)**.

La distribuzione per gravità mostra che il 63% delle schede si riferisce a manifestazioni lievi, il 34% ad eventi rilevanti e solo il 3,3% riporta eventi classificati gravi secondo i criteri (riportati a pagina 5). Nove schede sono risultate inclassificabili per assenza di informazioni essenziali come la data di somministrazione del vaccino e/o di insorgenza della manifestazione descritta o di dati clinici indispensabili.

ANALISI E MONITORAGGIO DEGLI EVENTI AVVERSI GRAVI

Delle 1136 segnalazioni classificabili riferite a vaccini somministrati nell'anno 2021, le manifestazioni gravi sono state 38 (3,33%), 22 delle quali sono state giudicate "correlabili", 12 "indeterminate" e 4 "non correlabili" (**Tabella 9**).

Le 34 schede gravi in correlazione causale con le vaccinazioni (correlabili ed indeterminate) rappresentano il 3,3% delle segnalazioni classificabili, con un tasso complessivo pari a 0,21/10.000 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 vaccini imputati (**Tabella 11** e **Tabella 12**), tra le segnalazioni gravi prevalgono eventi noti da MPRV: di 15 schede (pari al 44%), 10 sono relative a convulsioni febbrili, 4 a piastrinopenia, 1 a convulsioni afebrili, quest'ultima con causalità indeterminata. Seguono le segnalazioni da MenB (7 schede, pari al 20,6%), da vaccino esavalente, esavalente co-somministrato con MenACWYcon e da vaccino zoster vivo attenuato.

Considerando le dosi somministrate, il tasso di segnalazione di reazioni gravi causalmente correlabili e indeterminate dopo vaccino MPRV risulta più elevato e pari a 2,44/10.000,. Considerando solo le prime dosi di MPRV si raggiunge un tasso di reazioni gravi pari a 3,27/10.000. La maggior frequenza di convulsioni febbrili dopo la prima somministrazione di MPRV tetravalente, rispetto alla co-somministrazione MPR+Varicella è nota dalla letteratura scientifica (7-12). Per le reazioni gravi associate a vaccino MenB il tasso è risultato pari a 0,7/10.000 dosi, le convulsioni febbrili sono state segnalate con un tasso pari a 0,41/10.000 dosi di MenB.

Le 34 segnalazioni di reazioni gravi con nesso causale "correlabile" o "indeterminato" sono state inviate quasi esclusivamente da personale sanitario. Per tutte le reazioni gravi segnalate è stato effettuato un approfondimento richiedendo informazioni aggiuntive e di follow up sulla guarigione; per le segnalazioni riportate "in miglioramento"; sono stati inclusi i dati clinici sollecitati e pervenuti entro il 30/1/2023.

Trenta segnalazioni gravi sono riferite a bambini in fascia d'età 0-5 anni (88,2 %), 2 ad adulti in fascia 18- 64 anni (5,4%) e 2 ad anziani oltre 65 anni (5,4%).

Le 22 segnalazioni classificate come "correlabili" riportano (**Tabella 12**):

- 12 convulsioni febbrili, che rappresentano il 54,5% delle segnalazioni gravi correlabili; 9 si sono verificate in bambini di un anno (75%) e singoli casi in bambini di 6 mesi, 8 mesi e 9 mesi. Le convulsioni si sono presentate dopo i seguenti vaccini: MPRV (10 casi), MenB (4 casi), esavalente (2 casi), esavalente co-somministrato con MenACWYcon (1 caso). L'esito non è disponibile per 1 caso, uno è riportato in miglioramento.
- 3 casi di piastrinopenia all'età di un anno, tutte dopo somministrazione di MPRV, che hanno necessitato di ricovero ospedaliero, guarite completamente.
- 2 casi di anafilassi. Il primo caso si riferisce ad un soggetto maschio di 54 anni che, dopo vaccino per epatite B ha presentato una reazione pruriginosa diffusa, con nausea e precordialgia, ipotensione e sudorazione, lipotimia. Trattato con adrenalina, steroide e antistaminico. Il secondo caso si riferisce ad un soggetto maschio di 57 anni, che dopo trenta minuti dalla vaccinazione con DTaP ha presentato orticaria, angioedema, senso di nodo alla gola e dispnea, trattato con antistaminico e prodotto topico. Il quadro clinico ha avuto risoluzione completa in tre giorni.

- 1 caso di convulsione afebrile in una bambina di 8 mesi con documentato idrocefalo e macrocrania cha, a 22 ore dalla prima dose di vaccinazione con MenB, ha presentato stato di male epilettico. Trattata con farmaci antiepilettici per via endovenosa si è ottenuta la risoluzione completa del quadro. Lo stesso evento si era già presentato anche dopo la prima dose di vaccino esavalente, pertanto la manifestazione è stata ritenuta correlabile.
- 1 caso di ipossia neonatale all'età di 2 mesi in un neonato prematuro affetto da malattia respiratoria cronica (BPD), dopo co-somministrazione di vaccino esavalente con PCV13. Il neonato ha presentato un netto peggioramento delle crisi di apnea, bradicardia e desaturazione, con risoluzione del quadro acuto dopo circa 12 ore.
- 1 casi di invaginazione intestinale correlato a vaccinazione anti Rotavirus, in una bambina di 2 mesi, insorta entro 48 ore dalla vaccinazione. La bambina è stata sottoposta a intervento chirurgico risolutivo; non è stata fornita ulteriore documentazione.
- 1 caso di Herpes Zoster oftalmico in un uomo di 66 anni, dopo 17 giorni dalla vaccinazione con HZV vivo attenuato. La manifestazione era riferita alla branca oftalmica destra, è stato trattato con terapia antivirale ma non sono ad oggi disponibili informazioni sull'esito.
- 1 caso di ascesso sterile in sede di iniezione in una bambina di un anno, dopo la seconda dose del vaccino per MenB, rilevato a tre mesi dalla vaccinazione e riportato in miglioramento. La documentazione richiesta non è pervenuta.

Le schede gravi classificate come “indeterminate” riguardano:

- 5 casi di convulsioni febbrili: 4 dopo somministrazione di MPRV, in concomitanza con eventi infettivi, in particolare faringiti, otiti medie, e in un caso di sesta malattia, fattori confondenti che rendono le segnalazioni indeterminate.
- 2 casi di piastrinopenia, uno in uomo di 66 anni dopo vaccinazione con HZV con comparsa di emorragie muco cutanee esordite dopo circa 48 ore dalla vaccinazione. Si segnala che il paziente presentava una storia di piastrinopenia autoimmune riscontrata nel 2017 ed era in remissione al momento della vaccinazione. Il secondo caso in un bambino di un anno, dopo somministrazione di MPRV, con ricovero ospedaliero e diagnosi di piastrinopenia sintomatica con concomitante infezione delle vie respiratorie da Rhinovirus e virus Parinfluenza-3, Coxsackievirus/Enterovirus, che rende il nesso di causalità “indeterminato”.
- 3 casi di convulsioni afebrili: in una bambina di 4 mesi dopo co-somministrazione di esavalente, PCV13 e Rotavirus con ricovero ospedaliero e riscontro di idrocefalo benigno; il secondo caso dopo vaccinazione con MPRV, per la quale è stato chiesto approfondimento ed esito. Il terzo caso riguarda un bambino di 13 mesi dopo somministrazione di MPR ed epatite A: sussiste un nesso di correlabilità tra la febbre, manifestatesi entro 24 ore dalle dosi co-somministrate, e l'antiepatite A; le crisi afebrili presentatesi dopo 6 giorni sono poste in relazione con la vaccinazione MPR. La manifestazione è stata segnalata da cittadino e non è disponibile documentazione utile all'approfondimento del caso.
Sulla base delle evidenze attualmente disponibili le convulsioni afebrili sono eventi atipici e di incerta correlazione causale con le vaccinazioni di routine.
- 1 caso di sospetta encefalite con alterazione dello stato di coscienza, pleiocitosi liquorale e negatività degli accertamenti microbiologici in una bambina di un anno, dopo co-somministrazione di esavalente con Men4con, segnalata guarita in 5 giorni.
- 1 caso di tachicardia parossistica sopraventricolare in una bambina di un anno dopo vaccinazione con MenB. Ricoverata e dimessa con diagnosi di scompenso cardiaco acuto in

corso di TPSV e versamento pleurico destro. Secondo la valutazione cardiologica la manifestazione sarebbe da attribuire a possibile substrato elettrico predisponente.

Le schede gravi classificate come “non correlabili” ai vaccini di routine per assenza di plausibilità biologica e/o criterio temporale sono pari a 4 (**Tabella 13**):

- 1 caso di diabete mellito in un bambino di 3 anni, insorto dopo 10 giorni dalla vaccinazione con esavalente. Ricoverato per polidipsia e poliuria e dimesso con diagnosi di “esordio di diabete mellito tipo 1”; concomitava un’infezione da Rhinovirus prima dell’esordio. In questo caso non sussiste plausibilità biologica ma solo un nesso temporale con l’insorgenza della patologia.
- 1 caso di convulsione febbrile in un bambino di 1 anno, dopo vaccinazione con MPRV con insorgenza dei sintomi in relazione temporale non compatibile con il tipo di vaccino, in concomitanza con infezione da Adenovirus e neutropenia.
- 1 caso di ictus emorragico in un anziano di 76 anni paraparetico che ha presentato febbre e rapido peggioramento delle condizioni dopo vaccino anti-influenzale, eseguito anche negli anni precedenti; è stato allertato il 118 ma è stato rifiutato il trasporto in ospedale e accertamenti diagnostici. L’evento ha avuto come esito il decesso del paziente.
- 1 caso di arresto cardiorespiratorio verosimilmente asfittico in una bambina di tre mesi, riportato 4 giorni dopo co-somministrazione di esavalente, PCV13 e Rotavirus. Ritrovata incosciente e cianotica nel lettino, con tracce di rigurgito, in arresto cardio-respiratorio. Sono stati eseguiti tentativi di RCP fino alla constatazione del decesso. In questo caso non sussiste né plausibilità biologica né correlazione temporale con la vaccinazione.

Con riferimento agli eventi gravi di particolare interesse e in continuo monitoraggio, relativi a vaccini virali vivi attenuati, si riporta in **Tabella 14** l’andamento negli ultimi quattro anni delle segnalazioni di piastrinopenia, atassia e convulsioni febbrili aggiornati al 30/6/2022 con l’inclusione delle segnalazioni pervenute dopo la pubblicazione delle rispettive relazioni annuali del Canale Verde (13-14). Si evidenzia che il tasso elevato di convulsioni febbrili dopo MPR+V nel 2020 è influenzato dal basso numero di dosi somministrate.

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

Dopo il termine del 30/06/2021 per l'acquisizione dei dati oggetto della 24a relazione, in cui è stata descritta l'analisi di 1653 segnalazioni di cui 49 gravi correlabili o indeterminate, sono state inviate al sistema di farmacovigilanza 99 segnalazioni relative a vaccini somministrati nel corso degli anni precedenti, di cui 24 relative al 2020. La **Tabella 15** riporta l'aggiornamento del numero delle segnalazioni 2020 divise per ULSS. Le 99 segnalazioni inviate in ritardo sono state sottoposte ad analisi e approfondimento, al fine di poterle classificare secondo gravità della manifestazione e grado di probabilità dell'associazione causale con la vaccinazione (**Tabella 16**).

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

Il 98% delle schede classificabili, pari a 88, è risultato correlabile con la vaccinazione o indeterminato.

Dall'analisi per gravità risulta che 8 riportano manifestazioni gravi:

- 2 casi di convulsioni febbrili correlabili alla prima dose di MPR + Varicella in due pazienti di 1 anno.

Le 2 segnalazioni con nesso di causalità **indeterminato**, si riferiscono a:

- 1 caso di piastrinopenia dopo la seconda dose MPR in un paziente di 14 anni con risoluzione spontanea. È segnalata concomitante infezione respiratoria.

- 1 caso di epatite B: in paziente vaccinato di 27 anni e segnalato come fallimento vaccinale.

Le 3 segnalazioni valutate come **non correlabili** per mancanza di plausibilità biologica riportano:

- 1 caso di alopecia in una donna di 41 anni dopo vaccinazione con HPV. La paziente ha riferito precedente diagnosi di alopecia all'età di 16 anni con recidiva dopo il vaccino.
- 1 caso di diabete mellito di tipo 1 in un soggetto di 12 anni dopo tredici giorni dalla seconda dose MPR. Non è stata fornita documentazione clinica.
- 1 caso di fibromialgia insorta in una donna di 34 anni subito dopo la somministrazione di vaccino HPV.

Una scheda che riporta una polineuropatia in un paziente di 51 anni dopo somministrazione di vaccino antinfluenzale è risultata **inclassificabile** per carenza di dati essenziali.

Nella **Tabella 18** è riportato l'andamento delle segnalazioni nel periodo 2009-2021 con i dati aggiornati al 30/6/2022. Sono incluse tutte le segnalazioni per anno pervenute anche dopo le rispettive relazioni.

Si ricorda che il tasso relativo agli anni 2013-14 è elevato per la presenza delle segnalazioni derivanti dal progetto di sorveglianza attiva sui vaccini virali vivi MPRV/MPR+V. Negli anni successivi il tasso si è mantenuto molto più alto rispetto agli anni precedenti il progetto. Il tasso delle reazioni gravi ha mantenuto valori più stabili ma si osserva un calo progressivo dal 2018, anche se la sensibilità del sistema di vaccinovigilanza regionale nella rilevazione degli eventi clinicamente più importanti rimane ad un buon livello (**Figura 6**).

Il riepilogo dei dati complessivi delle segnalazioni evidenzia che dal 1993 al 2021, su 42.728.133 dosi di vaccino somministrate nella regione Veneto, sono state inviate alla farmacovigilanza 27.259 schede di segnalazione di sospette RAV, con un tasso di segnalazione medio di **6,37/10.000 dosi**.

Segnalazioni Anni 1993-2021:	
totale 27.259	
➤	Dosi somministrate: 42.728.133
➤	Tasso di segnalazione: 6,37/10.000 dosi
Nessun decesso causalmente correlabile né indeterminato	

Non sono stati segnalati decessi né causalmente correlabili alla vaccinazione né indeterminati, a conferma della sicurezza dei vaccini e delle procedure di vaccinazione.

CONSULENZE PRE- E POST-VACCINALI

La consulenza viene effettuata per la 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 attualmente la compilazione da parte del medico vaccinatore di una scheda informativa certificata (MU/AMB 304501 20). Il parere viene erogato in teleconsulto via e-mail sulla base della documentazione clinica fornita e, in casi selezionati, con valutazione ambulatoriale del paziente presso il Centro, quando ritenuto necessario.

La procedura di consulenza è certificata per la qualità e 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 la valutazione vengono utilizzate linee guida e raccomandazioni aggiornate, redatte da istituzioni sanitarie e società scientifiche per la gestione delle potenziali criticità nell'idoneità alle vaccinazioni in soggetti con patologie di base o pregresse reazioni a vaccini, in particolare la "Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni – V edizione" (15), documento di riferimento nazionale realizzato anche con il contributo del Canale Verde.

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 organizza la vaccinazione dei residenti presso i reparti dell'A.O.U.I. di Verona collegati; per i pazienti di altre ULSS fornisce ai referenti dei Servizi vaccinali indicazioni specifiche sulla procedura di somministrazione con le precauzioni del caso.

Nell'anno 2021 sono state effettuate 79 consulenze pre- o post- vaccinali per soggetti che avevano presentato eventi avversi a vaccini non Covid-19 o con possibili controindicazioni alle vaccinazioni di routine da approfondire a livello specialistico; nella **Tabella 19** viene riassunta la distribuzione della provenienza dei pazienti. Quasi l'80% delle consulenze (78.5%) ha riguardato bambini di età inferiore ai 13 anni, con la fascia maggiormente rappresentata da 0 a 5 anni (65,8%).

Il 53,2% delle valutazioni ha riguardato l'accertamento di controindicazioni generali o specifiche alla somministrazione di uno o più vaccini, il 43% l'idoneità alla prosecuzione delle vaccinazioni dopo una sospetta reazione avversa, il 3,8 % dei casi ha riguardato altre situazioni (parere sulla schedula o sulla sicurezza, risposta alle vaccinazioni).

La maggioranza delle consulenze ha riguardato i vaccini previsti per l'inizio o il completamento del calendario vaccinale dell'infanzia (**Tabella 20**). Tra le consulenze per EAV, risultano più numerosi i casi di manifestazioni cutanee (29,4% includendo i casi di orticaria-angioedema), le manifestazioni neurologiche inclusa la cefalea (14,7%); un ulteriore 14,7% ha riguardato eventi di orticaria/angioedema.

Consulenze per EAV (34 casi)

- 29,4% manifestazioni cutanee
- 14,7% manifestazioni neurologiche
- 14,7% orticaria/angioedema

L'accertamento di controindicazioni è stato richiesto nella maggior parte dei casi per patologie presenti nella storia personale; tra queste prevalgono malattia allergica grave (11,9%), patologia genetica (11,9%), piastrinopenia (9,5%), reazioni ad altri vaccini (9,5%) (**Tabella 21**).

La consulenza si è svolta presso l'ambulatorio del Centro per 8 soggetti (10,1%), uno dei quali è stato sottoposto a test allergologici con le componenti dei vaccini.

I soggetti giudicati idonei alla vaccinazione sulla base degli elementi già disponibili al momento della consulenza o dopo gli approfondimenti consigliati sono stati 62 (78,5% delle consulenze), mentre 17 soggetti sono stati ritenuti non idonei, includendo gli esoneri e le sospensioni temporanee; in 4 casi sono stati richiesti ulteriori accertamenti o il titolo anticorpale.

La vaccinazione con procedura standard è stata consigliata per 29 soggetti (46,8% degli idonei – 36,7% delle consulenze), mentre sono state suggerite precauzioni personalizzate per 33 soggetti (41,8%); tra questi ultimi, 3 hanno ricevuto l'indicazione alla vaccinazione in ambiente protetto (**Tabella 22**).

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. In mancanza di riscontro alcune somministrazioni sono state verificate in SIAVR.

Consulenze per controindicazioni (42 casi)

- 11,9% malattia allergica grave
- 11,9% malattia genetica
- 9,5% piastrinopenia
- 9,5% reazioni ad altri vaccini

Conclusioni Consulenze (79 casi)

- 62 idonei (29 procedura standard, 33 con precauzioni)
- 5 con richiesta accertamenti
- 2 altre indicazioni
- 9 non idonei

Sui soggetti con parere di idoneità alla vaccinazione o prescrizione di accertamenti è stato possibile ottenere un riscontro nel 93,5% dei casi, mentre alla data del 20/12/2022 manca ancora per 4 casi (**Tabella 23**). In totale, 35 soggetti sono stati vaccinati, dei quali 4 in ambiente protetto, per un totale di 68 dosi (**Tabella 24**). In 20 casi, che rappresentano il 32,2 % dei soggetti di cui si è chiesto il riscontro, la vaccinazione o la prosecuzione del ciclo è stata rifiutata nonostante il parere di idoneità del Canale Verde (**Tabella 25**).

Solamente un soggetto (2,8% dei vaccinati) ha riportato una reazione non grave alla vaccinazione regredita rapidamente con antistaminico (**Tabella 26**).

L'andamento delle consulenze effettuate nell'ultimo decennio è riassunto nella **Tabella 27** e **Figura 7**.

TELECONSULTI BREVI

Con l'attività di teleconsulenza per gli operatori sanitari dei servizi vaccinali del territorio ed ospedalieri di cui anche una fuori regione, a mezzo telefonico o e-mail, nel 2021 sono stati complessivamente forniti 27 ulteriori pareri, talvolta con carattere di urgenza.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Relativamente all'anno 2021 il tasso di segnalazione di eventi avversi a vaccinazioni non Covid-19 nella nostra Regione è risultato in leggera ulteriore flessione rispetto agli anni precedenti e pari a 6,9/10.000 dosi somministrate, ma rimane comunque ad un buon livello. Una lieve riduzione si osserva anche per le reazioni gravi correlabili e indeterminate, pari a 34 (0,21/10.000 dosi) anche se rispetto ai dati nazionali per i vaccini non Covid-19 il calo del Veneto è più contenuto, in assenza peraltro di progetti di farmacovigilanza attiva. Le sospette reazioni avverse segnalate in Veneto sono per la maggior parte inviate da operatori sanitari dei servizi vaccinali, che si avvalgono della procedura che prevede l'inserimento della segnalazione all'interno dell'applicativo dell'anagrafe vaccinale SIAVR e il trasferimento automatico alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

L'anno 2021 è stato influenzato dalla vaccinazione di massa contro il Covid-19, che ha comportato l'invio di oltre 19.000 segnalazioni nella nostra regione, che saranno oggetto di una relazione separata. Per i principali vaccini di routine i tassi di segnalazione non mostrano significative variazioni rispetto agli ultimi anni analizzati. Come osservato negli anni precedenti, il tasso di segnalazione per il vaccino antiinfluenzale rimane molto basso: sarebbe opportuno aumentare la sorveglianza nei confronti di tale vaccino, che rimane il più somministrato come numero di dosi nella nostra regione, sensibilizzando maggiormente i medici di medicina generale.

Il 95% delle segnalazioni classificabili del 2021 è stato ritenuto correlabile causalmente alla vaccinazione e un ulteriore 2,4% indeterminato, ovvero in possibile nesso anche se erano presenti fattori confondenti o concomitanti. 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.

Tra le manifestazioni classificate "gravi", le convulsioni febbrili rappresentano ancora l'evento più segnalato. Tutte le reazioni gravi "correlabili" rientrano nel profilo di rischio noto dei vaccini somministrati e la loro frequenza risulta inferiore a quella attesa, mentre le manifestazioni "indeterminate" potrebbero essere dovute a cause diverse dai vaccini. Il vaccino MPRV è associato al tasso più alto di eventi gravi, in particolare convulsioni febbrili e, in minor misura, piastrinopenie. Non emergono comunque segnali di allarme sulla sicurezza dei vaccini.

L'attività di consulenza pre- e post-vaccinale ha riguardato prevalentemente i vaccini per il Covid-19 e sarà discussa in una relazione separata. Nel 2021 il 78,5% dei soggetti valutati per vaccini non Covid-19 è risultato idoneo alla vaccinazione, per il 42% di questi sono state indicate precauzioni personalizzate per condizioni di aumentato rischio di reazioni. Il riscontro delle vaccinazioni eseguite ha confermato la bassa frequenza di reazioni avverse dopo gli approfondimenti del Canale Verde; l'unico caso riportato è risultato non grave.

In conclusione, è possibile confermare che il Programma Regionale Canale Verde dopo 28 anni di attività rappresenta ancora un riferimento specialistico per il personale vaccinatore.

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, il dr. Michele Tonon e la dr.ssa Chiara Poma della Regione Veneto per l'invio dei dati relativi ai vaccini somministrati, il prof. Stefano Tardivo e la dr.ssa Francesca Moretti per il coordinamento degli specializzandi in formazione presso il Canale Verde.

In AOUI di Verona si ringraziano: il sig. Daniel Lovato e la sig.ra Antonella Valentini dell'UOC di Immunologia per l'attività di segreteria; il dr. Gianenrico Senna, la dr.ssa Patrizia Bonadonna, la dr.ssa Elisa Olivieri e la dr.ssa Fabiana Furci dell'UOC di Allergologia, la dr.ssa Laura Tenero, l'infermiera professionale Stefania Tavoso e il prof. Giorgio Piacentini dell'UOC di Pediatria per il supporto nelle vaccinazioni in ambiente protetto.

Infine si ringrazia ogni persona che abbia inviato una segnalazione di sospetta reazione avversa a vaccino e il personale sanitario che ha fornito il riscontro delle vaccinazioni somministrate per il contributo determinante alla sorveglianza della sicurezza vaccinale nella regione Veneto.

ELENCO DELLE ABBREVIAZIONI

AOPD: Azienda Ospedaliera Padova

AOUI VR: Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

I.R.C.C.S. IOV: Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico Istituto Oncologico Veneto

Covid-19: vaccino anti Sars-Cov2 dT: vaccino antidiftotetnico

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

DTaP: (comprende DTaP e TdaP): vaccino antidiftotetnico - antipertosse acellulare

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

DTaP-Hib-IPV: vaccino pentavalente antidiftotetnico – antipertosse acellulare – anti Haemophilus influenzae tipo b - antipolio inattivato

Esavalente: vaccino antidiftotetnico - pertosse acellulare - epatite B - polio inattivato - Haemophilus influenzae b

HA: vaccino antiepatite A

HB: vaccino antiepatite B

Hib: vaccino anti Haemophilus 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

PNEUMO: vaccino antipneumococcico non altrimenti specificato

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

TBE: vaccino anti encefalite da zecca

Tetano: vaccino antitetanico

Varicella: vaccino antivariella

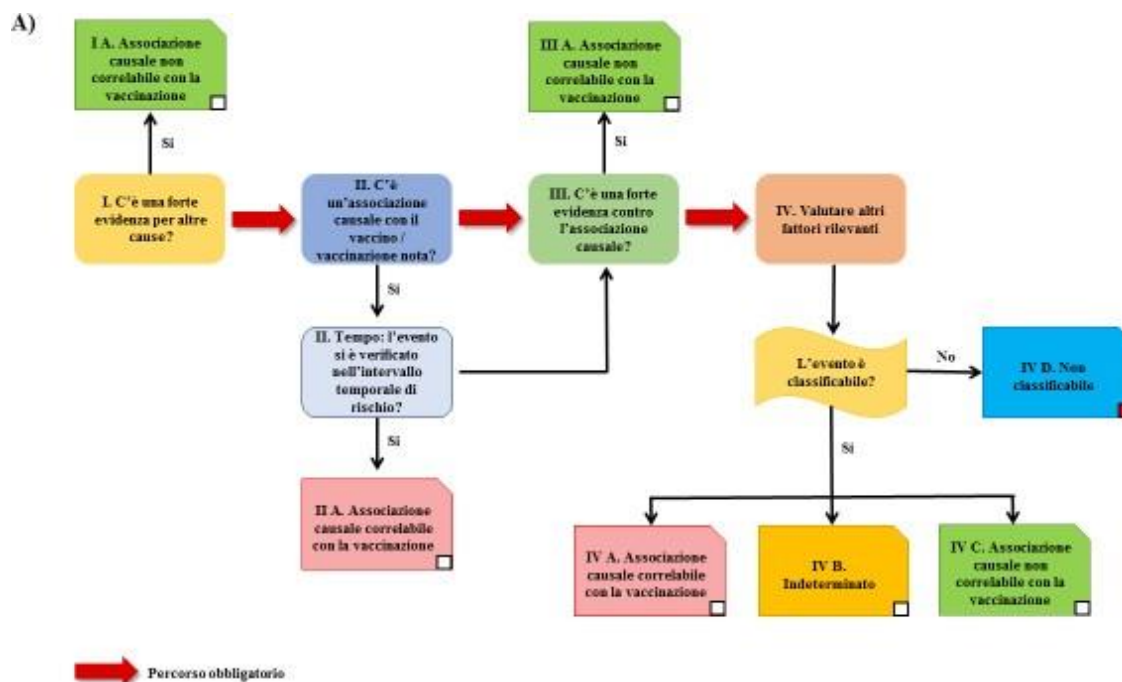
HZV: vaccino anti herpes zoster vivo attenuato

BIBLIOGRAFIA

1. WHO. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization. Geneva, 2014 (revised in 2018)
2. Micheletti F, Moretti U, Tridente G, Zanoni G. Consultancy and surveillance of post-immunisation adverse events in the Veneto region of Italy for 1992-2008. *Hum Vaccin*. 2011 Jan-Feb;7 Suppl:234-9.
3. AIFA. Rapporto vaccini non Covid-19 2021. La sorveglianza postmarketing in Italia. A cura di: Petronzelli Felicetti P F Marchione P, Marvulli M, Saccomandi V, Marra A.R https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1801920/Rapporto_Vaccini_2021.pdf
4. AIFA. La vaccinovigilanza in Italia: ruolo e obiettivi. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/La_Vaccinovigilanza_in_Italia_18.04.2017.pdf
5. WHO. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification. Second edition. 2019 update
6. Canale Verde. XII Relazione sull'attività del "Canale Verde". Riepilogo dati 1992-2008. <https://www.aovr.veneto.it/area-scientifica/vaccinazioni/canale-verde>
7. 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.
8. Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Apr 20;4(4)
9. Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Lewis E, et al. Effect of age on the risk of Fever and seizures following immunization with measles containing vaccines in children. *JAMA Pediatr*. 2013;167:1111-1117.
10. 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.
11. 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.
12. MMRV Vaccine and Febrile Seizures | CDC <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/mmr/mmr-febrile-seizures.html#print>
Accessed: 2023-02-07
13. Bailey A, Sapra A. MMR Vaccine. [Updated 2022 Jun 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554450/>
14. Klein NP, Lewis E, Fireman B, et al. Safety of measles-containing vaccines in 1-year-old children. *Pediatrics* 2015;135:e321-9. A Vaccine Safety Datalink study published since the 2012 IOM report found a lowered risk of ataxia in the interval shortly after both MMR and MMRV (ProQuad) vaccination versus the comparison interval of 57 to 180 days after vaccination
15. 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: Algoritmo dell'OMS per la valutazione del nesso di causalità (A) e classificazione (B)



B)

Informazioni disponibili adeguate	A. Associazione causale correlabile con la vaccinazione ☐ A1. Reazione correlata alla vaccinazione (in accordo con la letteratura pubblicata) ☐ A2. Reazione correlata a difetti qualitativi del vaccino ☐ A3. Reazione correlata ad errori nella vaccinazione ☐ A4. Reazione correlata al timore della vaccinazione (ITSR**)	B. Indeterminato ☐ B1*. La relazione temporale è correlabile ma le prove definitive sono insufficienti per definire l'associazione causale con il vaccino (possibile evento nuovo correlato al vaccino) ☐ B2. Dalla revisione dei fattori emergono elementi contrastanti di correlabilità e non correlabilità nell'associazione causale con la vaccinazione	C. Associazione causale non correlabile con la vaccinazione ☐ C. Concomitante Condizioni di base o in via di insorgenza, o causata dalla esposizione ad un fattore diverso dal vaccino
	☐ Non Classificabile Specificare le informazioni aggiuntive richieste per la classificazione		

B1* E' potenzialmente considerato un segnale e può essere considerato in fase di approfondimento

ITSR** Immunization Triggered Stress Response (Reazione di stress scatenata dalla vaccinazione)

Tabella 1: Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso per Azienda ULSS, anno 2021

Azienda Ulss	N. Segnalazioni	% Sul totale delle segnalazioni	N. Segnalazioni gravi totali *	% Segnalazioni gravi
1 Dolomiti	12	1,0	0	0,0%
2 Marca Trevigiana	97	8,5	10	10,3%
3 Serenissima	136	11,9	7	5,1%
4 Veneto Orientale	20	1,7	0	0,0%
5 Polesana	7	0,6	0	0,0%
6 Euganea	225	19,7	6	2,7%
7 Pedemontana	322	28,1	4	1,2%
8 Berica	33	2,9	2	6,1%
9 Scaligera	282	24,6	5	1,8%
AOPD	7	0,6	2	28,6%
AOUI VR	3	0,3	2	66,7%
Non segnalata **	1	0,1	0	0,0%
Totale complessivo	1.145	100,0	38	

Dosi totali di vaccini somministrate nel 2021: 1.655.269. Tasso per 10.000 dosi: 6,92 (Dati trasmessi dalla Direzione Regionale della Prevenzione)

* Sono incluse tutte le segnalazioni anche non correlabili

** Segnalazioni inserite in rete da Azienda Farmaceutica e prive di indicazioni riguardo all'ULSS di provenienza

Tabella 2: Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso per Azienda ULSS - periodo 2011-2021

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
1 Dolomiti	14	55	86	114	178	243	136	63	59	25	12
2 Marca Trevigiana	98	110	526	1450	89	211	196	197	203	131	97
3 Serenissima	20	42	549	935	124	129	136	133	151	128	136
4 Veneto Orientale	19	18	39	44	100	91	39	70	71	71	20
5 Polesana	14	27	23	37	27	29	27	26	30	16	7
6 Euganea	54	140	915	1526	300	402	466	581	658	389	225
7 Pedemontana	77	78	595	767	467	543	401	144	162	76	322
8 Berica	30	38	46	73	91	105	120	64	71	48	33
9 Scaligera	32	39	658	1196	67	127	139	143	211	331	282
AOPD	0	3	0	0	2	5	8	12	11	7	7
AOUI VR	2	4	3	3	6	6	6	7	9	6	3
I.R.C.C.S. IOV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Non segnalata	0	0	2	2	1	1	0	0	1	2	1
Totale complessivo	360	554	3442	6147	1452	1892	1674	1440	1636	1231	1145

Figura 2: Schede di segnalazione di evento avverso per Azienda Ulss, anno 2021

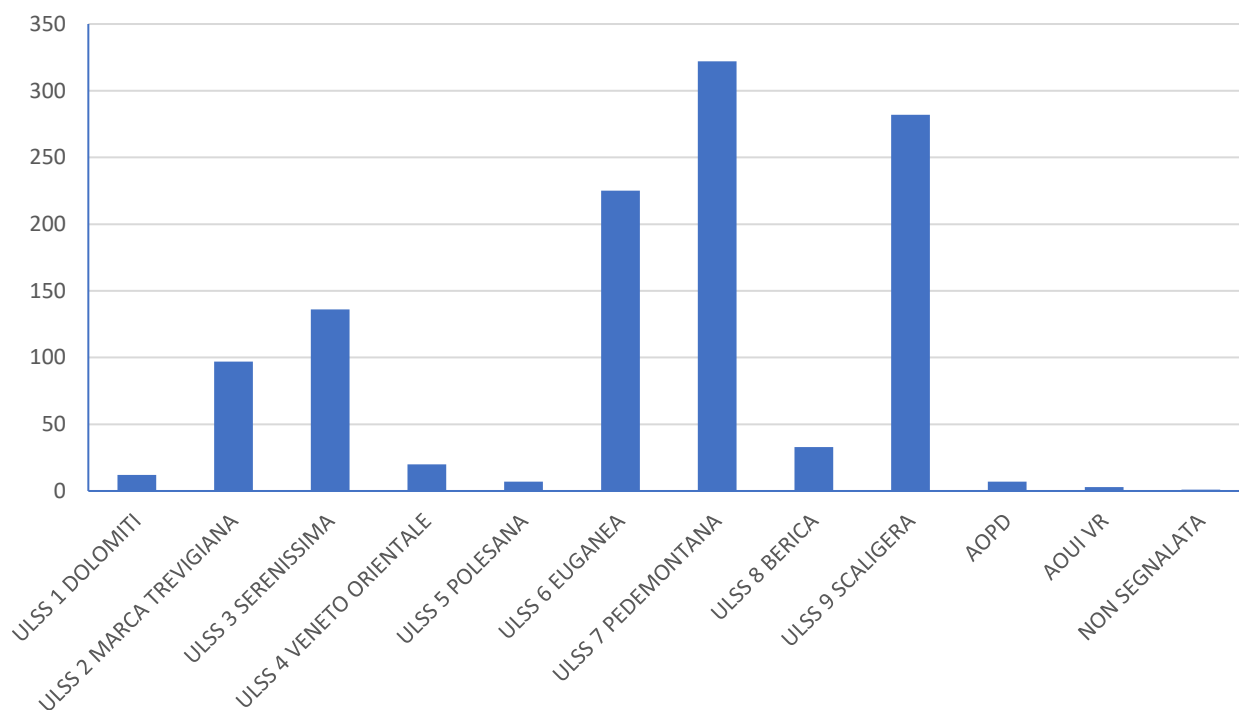
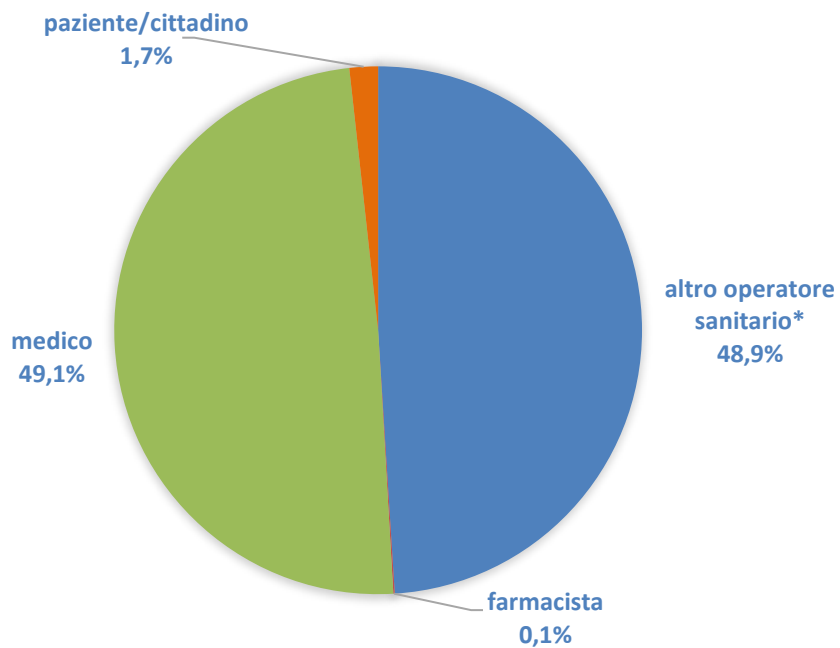


Figura 3: Fonte delle segnalazioni relative all'anno 2021



*Altro operatore sanitario = AS, infermiere etc; può includere anche personale medico dei servizi vaccinali.

Tabella 3: Andamento delle segnalazioni per fonte sulle schede anni 2017-2021

Anno	2017	2018	2019	2020	2021
Medico	957	624	391	838	563
% della categoria come fonte per anno	57,9	43,6	24,0	50,7	49,1
Altro operatore sanitario	637	750	1.200	788	561
% della categoria come fonte per anno	38,5	52,4	73,7	47,7	48,9
Farmacista	1	8	4	5	1
% della categoria come fonte per anno	0,1	0,6	0,2	0,3	0,1
Paziente/Cittadino	58	50	33	22	20
% della categoria come fonte per anno	3,5	3,5	2,0	1,3	1,7
Totale al 11/1/2023*	1.653	1.432	1.628	1.649	1.145
Totale da Relazione annuale	1.492 XXI	1.347 XXII	1.568 XXIII	1.649 XXIV	1.145 XXV

* I dati riferiti agli anni 2017-2020 includono le segnalazioni pervenute dopo la pubblicazione della rispettiva Relazione di Canale Verde

Figura 4: Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso per sesso e fascia d'età, anno 2021

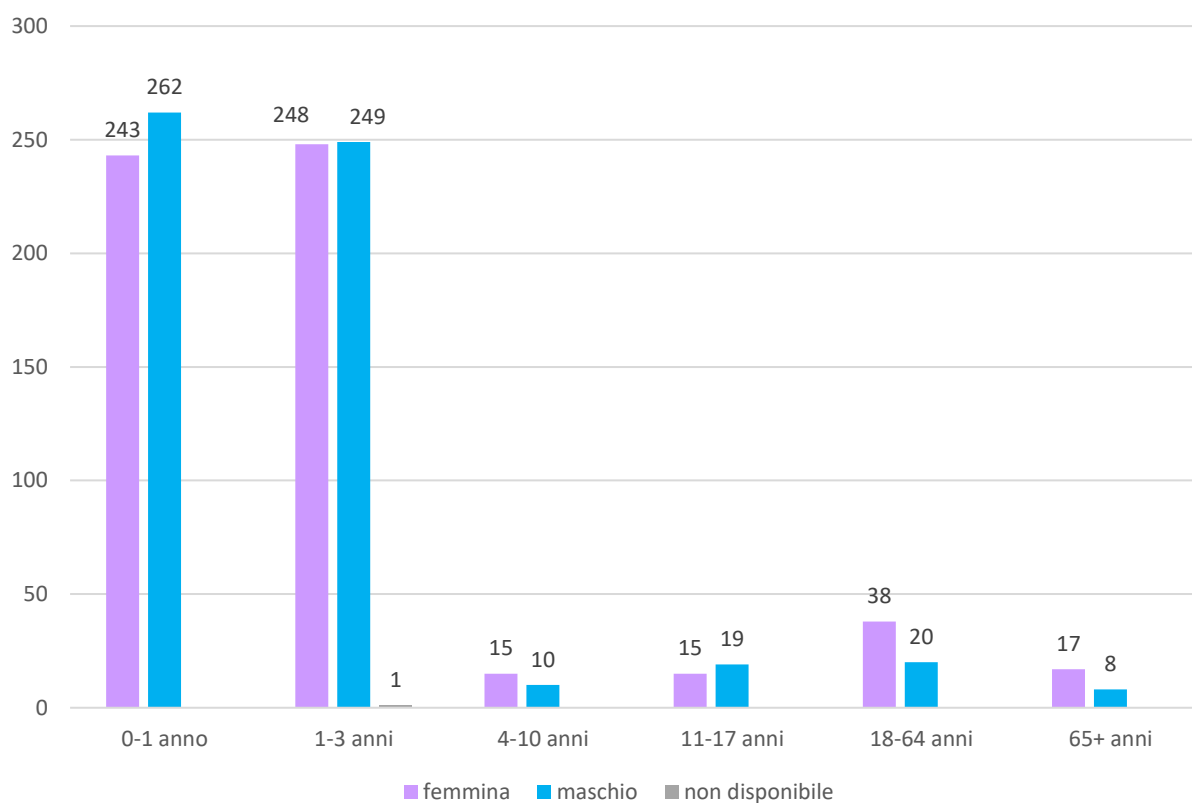


Tabella 4: Distribuzione delle segnalazioni di EAV con vaccini co-somministrati, anno 2021

1° Vaccino	2° Vaccino	3° Vaccino	4° Vaccino	N. Schede	% sul totale schede
MenB				361	31,5%
MPRV				288	25,2%
Esavalente	PCV13	Rotavirus		73	6,4%
MenB	PCV13			57	5,0%
Esavalente	MenACWYcon			52	4,5%
Esavalente	PCV13			47	4,1%
Esavalente				42	3,7%
HPV				36	3,1%
Rotavirus				29	2,5%
MPR				22	1,9%
MPR	Varicella			16	1,4%
DTaP-IPV				14	1,2%
INF				14	1,2%
PCV13				12	1,0%
HA	MPRV			10	0,9%
PNEUMO				10	0,9%
DTaP				9	0,8%
Varicella				8	0,7%
HZV				7	0,6%
MenACWYcon				7	0,6%
HB				6	0,5%
Tetano				5	0,4%
PCV13	HZV			3	0,3%
TBE				3	0,3%
DTaP-IPV	MPRV			2	0,2%
DTaP-IPV	MenACWYcon			2	0,2%
DTaP	MenACWYcon			1	0,1%
Esavalente	PCV13			1	0,1%
DTaP	MPRV			1	0,1%
DTaP-IPV	HIB	PCV13	Rotavirus	1	0,1%
HA				1	0,1%
HA	MPR			1	0,1%
HIB				1	0,1%
PNEUMOCAT				1	0,1%
PCV13	Rotavirus			1	0,1%
HB	MPR			1	0,1%
Totale				1145	100,0%

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

Tabella 5: Distribuzione delle segnalazioni di EAV per singoli vaccini, anno 2021

Vaccino	N.	% su vaccini (1489)	% su schede (1145)	Dosi*	Tasso per 10.000 dosi
MenB	418	28,1	36,5	98.494	42,4
MPRV	301	20,2	26,3	61.488	49,0
Esavalente	215	14,4	18,8	94.782	22,7
PCV13	195	13,1	17,0	124.278	15,7
Rotavirus	104	7,0	9,1	53.864	19,3
MENACWYcon	62	4,2	5,4	69.324	8,9
MPR	40	2,7	3,5	10.288	38,9
HPV	36	2,4	3,1	77.922	4,6
Varicella	24	1,6	2,1	8.679	27,7
DTaP-IPV	19	1,3	1,7	73.994	2,6
INF	14	0,9	1,2	858.693	0,2
HA	12	0,8	1,0	13.498	8,9
DTaP	11	0,7	1,0	46.289	2,4
HZV	10	0,7	0,9	22.002	4,5
PNEUMO	10	0,7	0,9	2.455	40,7
HB	7	0,5	0,6	11.180	6,3
Tetano	5	0,3	0,4	2.097	23,8
TBE	3	0,2	0,3	14.568	2,1
HIB	2	0,1	0,2	1.940	10,3
PNEUMOCAT	1	0,1	0,1	non disponibile	
Totale	1489	100		1.645.835	

* Dati trasmessi dalla Direzione Regionale della Prevenzione

Tabella 6: Tasso di segnalazione di EAV dopo i principali vaccini co-somministrati - Anno 2021

Combinazione vaccini	N. schede	Dosi somministrate	Tasso per 10.000 dosi
Esavalente + PCV13 + Rotavirus	73	51269	14,2
MenB + PCV13	57	30468	18,7
Esavalente + MenACWYcon	52	29932	17,4
Esavalente + PCV13	47	8426	55,8
MPR + Varicella	16	3481	46,0

Tabella 7: Tipologia e frequenza degli eventi avversi riportati in 1.145 segnalazioni accorpate a livello di Preferred Terms (PT) MedDRA.

Evento avverso	N.	% su totale schede	Evento avverso	N.	% su totale schede	Evento avverso	N.	% su totale schede
Febbre (T <39,5°C)	582	50,8	Mialgia	5	0,4	Eczema	2	0,2
Iperpiressia (T ≥39,5°C)	252	22,0	Vertigine	5	0,4	Flatulenza	2	0,2
Eruzione cutanea	147	12,8	Stipsi	5	0,4	Ecchimosi	2	0,2
Reazione locale	125	10,9	Iperidrosi	5	0,4	Tachicardia	2	0,2
Irrequietezza	59	5,2	Edema	5	0,4	Cianosi	2	0,2
Diarrea	44	3,8	Piastrinopenia	5	0,4	Insonnia	2	0,2
Vomito	40	3,5	Capogiro	4	0,3	Clono	2	0,2
Orticaria	37	3,2	Tremore	4	0,3	Brividi	2	0,2
Pianto	28	2,4	Edema localizzato	4	0,3	Papula	2	0,2
Astenia	25	2,2	Vescicola	4	0,3	Parestesia orale	2	0,2
Irritabilità	24	2,1	Crisi convulsiva	4	0,3	Sincope	2	0,2
Dolore	21	1,8	Rinite	3	0,3	Massa cutanea	2	0,2
Convulsione febbrile	18	1,6	Morbillo post-vaccinale	3	0,3	Dolore addominale superiore	2	0,2
Appetito ridotto	18	1,6	Neutropenia	3	0,3	Otite media	2	0,2
Dolore addominale	17	1,5	Dolore toracico	3	0,3	Tumefazione degli occhi	2	0,1
Prurito	14	1,2	Disidratazione	3	0,3	Dermatite atopica	1	0,1
Cefalea	13	1,1	Dissenteria	3	0,3	Epistassi	1	0,1
Nervosismo	13	1,1	Feci anormali	3	0,3	Diabete mellito di tipo 1	1	0,1
Dolore a un arto	13	1,1	Nasofaringite	3	0,3	Encefalite	1	0,1
Linfoadenopatia	12	1,0	Dermatite bollosa	3	0,3	Emorragia dell'orecchio	1	0,1
Sonnolenza	12	1,0	Agitazione	3	0,3	Alterazione del colore della pelle	1	0,1
Presincope	11	1,0	Feci molli	3	0,3	Dermatite esfoliativa generalizzata	1	0,1
Ematochezia	11	1,0	Rigidità muscolare	3	0,3	Alterazione del colore delle feci	1	0,1
Malessere	11	1,0	Sensazione di caldo	3	0,3	Eritema labiale	1	0,1
Nausea	10	0,9	Rossore	3	0,3	Deambulazione in punta di piedi	1	0,1
Artralgia	10	0,9	Edema periferico	3	0,3	Collera	1	0,1
Tosse	9	0,8	Ematoma	3	0,3	Compromissione del movimento articolare in sede di vaccinazione	1	0,1
Ipotonia	8	0,7	Sguardo fisso	3	0,3	Compromissione della visione	1	0,1
Disturbo del sonno	7	0,6	Apnea	3	0,3	Eruzione vescicolare della mucosa orale	1	0,1
Fastidio	7	0,6	Edema delle labbra	3	0,1	Disturbo dell'equilibrio	1	0,1
Tumefazione periferica	7	0,6	Laringospasmo	2	0,2	Dolore al collo	1	0,1
Iporesponsività agli stimoli	6	0,5	Ipotensione	2	0,2	Asma	1	0,1
Pallore	6	0,5	Ipertensione	2	0,2	Arresto cardio-respiratorio	1	0,1
Petecchie	6	0,5	Alterazione del ritmo circadiano del sonno	2	0,2	Angioedema	1	0,1
Dispnea	5	0,4	Episodio ipotonico-iporeattivo	2	0,2	Alterazione dell'andatura	1	0,1

Continua Tabella 7

Evento avverso	N.	% su totale schede	Evento avverso	N.	% su totale schede	Evento avverso	N.	% su totale schede
Dolore linfonodale	1	0,1	Torcicollo	1	0,1	Ipossia	1	0,1
Dolore orofaringeo	1	0,1	Nistagmo	1	0,1	Exanthema subitum	1	0,1
Bradycardia	1	0,1	Tachicardia sopraventricolare	1	0,1	Ipertonia	1	0,1
Emorragia dalla bocca	1	0,1	Stereotipia	1	0,1	Ipersensibilità	1	0,1
Capacità di guida compromessa	1	0,1	Stato epilettico	1	0,1	Iperglicemia	1	0,1
Dispnea notturna	1	0,1	Spasmo facciale	1	0,1	Iperemia oculare	1	0,1
Disfagia	1	0,1	Somministrazione di prodotto errato	1	0,1	Iperemia	1	0,1
Discinesia	1	0,1	Sindrome di Gianotti-Crosti	1	0,1	Iperattività psicomotoria	1	0,1
Dolore dorsale	1	0,1	Sindrome da dolore centrale	1	0,1	Vomito a getto	1	0,1
Diarrea emorragica	1	0,1	Fotofobia	1	0,1	Ipossia neonatale	1	0,1
Emicrania	1	0,1	Infiammazione	1	0,1			
Dolore osseo	1	0,1	Infezione da Coronavirus	1	0,1			
Pleiocitosi	1	0,1	Herpes zoster oftalmico	1	0,1			
Nodulo	1	0,1	Herpes zoster	1	0,1			
Sbalzi di umore	1	0,1	Herpes simplex	1	0,1			
Rigurgito	1	0,1	Ictus emorragico	1	0,1			
Rigidità nucale	1	0,1	Gengivite	1	0,1			
Ridotta mobilità dell'arto sede di iniezione	1	0,1	Insufficienza cardiaca	1	0,1			
Ptosi palpebrale	1	0,1	Feci mucose	1	0,1			
Porpora trombocitopenica	1	0,1	Fatica respiratoria	1	0,1			
Invaginazione intestinale	1	0,1	Fastidio orofaringeo	1	0,1			
Sensazione di freddo	1	0,1	Fastidio al torace	1	0,1			
Perdita sensoriale	1	0,1	Fastidio al capo	1	0,1			
Perdita di coscienza	1	0,1	Fastidio agli arti	1	0,1			
Parestesia	1	0,1	Faringite	1	0,1			
Orticaria emorragica	1	0,1	Extrasistoli	1	0,1			
Occhio secco	1	0,1	Ipoestesia	1	0,1			
Infiammazione delle vie respiratorie superiori	1	0,1	Nevralgia del trigemino	1	0,1			
Tinnito	1	0,1	Movimenti tonico-clonici	1	0,1			
Versamento della pleura	1	0,1	Mancanza di crescita	1	0,1			
Umore alterato	1	0,1	Macula	1	0,1			
Ulcera aftosa	1	0,1	Lamentosità	1	0,1			
Tumefazione articolare	1	0,1	Lacrimazione aumentata	1	0,1			
Tumefazione	1	0,1	Itterizia	1	0,1			
Sensazione di agitazione	1	0,1	Infiammazione delle vie respiratorie	1	0,1			

Tabella 8: Distribuzione degli eventi avversi per classe sistemico-organica (SOC)*

Classificazione sistemica organica (SOC)	Esempi nelle segnalazioni del 2021	Eventi appartenenti al gruppo SOC		Schede contenenti eventi appartenenti al gruppo SOC **	
		N. singoli eventi	% sul totale eventi	N. schede	% sul totale delle schede (1653)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Febbre, Iperipressia, Astenia, Reazione in sede di iniezione	1098	58,2	958	83,7
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritema, Eruzione cutanea, Orticaria, Prurito	226	12,0	193	16,9
Patologie gastrointestinali	Diarrea, Dolore addominale, Ematochezia, Nausea	153	8,1	114	10,0
Disturbi psichiatrici	Irritabilità, Insonnia, Aggressività	116	6,2	107	9,3
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, Convulsioni febbrili, Ipotonia, Sonnolenza	105	5,6	90	7,9
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, Mialgia, Dolore agli arti	40	2,1	32	2,8
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea, Broncospasmo, Tosse	30	1,6	23	2,0
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfoadenopatia, Piastrinopenia, Neutropenia	25	1,3	21	1,8
Infezioni ed infestazioni	Cellulite in sede di iniezione, Herpes Zoster, Rinite, Bronchite	23	1,2	21	1,8
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Disidratazione, Inappetenza, Disfagia	23	1,2	22	1,9
Patologie vascolari	Pallore, Rossore, Vasculite	20	1,1	18	1,6
Patologie dell'occhio	Edema periorbitale, Iperemia congiuntivale, Disturbi visivi	9	0,5	6	0,5
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Otalgia, Vertigine	7	0,4	7	0,6
Patologie cardiache	Cianosi, Tachicardia	7	0,4	6	0,5
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità immediata, Reazione allergica	1	0,1	1	0,1
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Ipotonia, Vertigine	1	0,1	1	0,1
Patologie epatobiliari	Ipertransaminasemia, Ittero	1	0,1	1	0,1
		1885	100	-	-

* Eventi totali segnalati, indipendentemente dal nesso di causalità.

** Il totale non corrisponde al numero totale delle schede (1.145) in quanto ogni scheda può riportare ≥1 eventi appartenenti a classi SOC diverse. Terminologia MedDRA (versione 24.1)

Tabella 9: Distribuzione delle 1145 segnalazioni per grado di causalità e di gravità - Anno 2021

Nesso di Causalità		Gravità			Totale N. (%)
		Lieve N. (%)	Rilevante N. (%)	Grave N. (%)	
Categoria	Correlabile	707 (65,2)	356 (32,8)	22 (2,0)	1085* (100)
	Indeterminato	4 (14,4)	12 (42,8)	12 (42,8)	28 (100)
	Non correlabile	9 (39,1)	10 (43,5)	4 (17,4)	23 (100)
	Inclassificabile	2 (22,2)	7 (77,8)	0	9 (100)
	Totale	722 (63,1)	385 (33,6)	38 (3,3)	1145 (100)

* Includono alcune reazioni riportate dai genitori nell'ambito del progetto di segnalazione via APP Vigifarmacovax

Tabella 10: Segnalazioni di reazioni avverse gravi correlabili e indeterminate per Ulss - Anno 2021

Azienda ULSS	N. schede	N. schede con RAV gravi	% RAV gravi su totale schede
1 DOLOMITI	12	0	0
2 MARCA TREVIGIANA	97	8	8,2
3 SERENISSIMA	136	6	4,4
4 VENETO ORIENTALE	20	0	0,0
5 POLESANA	7	0	0,0
6 EUGANEA	225	5	2,2
7 PEDEMONTANA	322	4	1,2
8 BERICA	33	2	6,1
9 SCALIGERA	282	5	1,8
AOPD	7	2	28,6
AQUI VR	3	2	66,7
n.d.	1	0	0
totale	1145	34	3,0

Tabella 11: Segnalazioni con reazioni avverse gravi correlabili e indeterminate per tipo di vaccino - Anno 2021

Primo vaccino	Secondo vaccino	Terzo vaccino	Segnalazioni	
			N.	%
MPRV			15	44,1
MenB			7	20,6
Esavalente			2	5,9
Esavalente	MenACWYcon		2	5,9
HZV			2	5,9
Esavalente	PCV-13		1	2,9
Esavalente	PCV-13	Rotavirus	1	2,9
MPR	HA		1	2,9
DTaP			1	2,9
HB			1	2,9
Rotavirus			1	2,9
Totale			34	100,0

Tabella 12: Reazioni gravi correlabili e indeterminate a vaccini somministrati nell'anno 2021

Reazioni avverse	N.	Vaccini somministrati	Nesso di Causalità	Esito
Convulsioni febbrili	17	MPRV (10) MenB (4) Esavalente (2) Esavalente + MenACWYcon (1)	Correlabile: 12 Indeterminato: 5	Guariti (16) Non disponibile (1)
Piastrinopenia	5	MPRV (4) HZV (1)	Correlabile: 3 Indeterminato: 2	Guariti (3) Miglioramento (2)
Convulsioni afebrili	4	Esavalente+PCV13+Rotavirus (1) MenB (1) MPRV (1) MPR + HA (1)	Correlabile: 1 Indeterminato: 3	Guarito (2) Non disponibile (1) Miglioramento (1)
Anafilassi	2	DTaP (1) HB (1)	Correlabile: 2	Guariti (1) Non disponibile (1)
Alterazione del sensorio	1	Esavalente + MenACWYcon (1)	Indeterminato: 1	Guarito
Ascesso sterile	1	MenB (1)	Correlabile: 1	Miglioramento
Herpes zoster oftalmico	1	HZV (1)	Correlabile: 1	Non disponibile
Invaginazione intestinale	1	Rotavirus	Correlabile: 1	Miglioramento
Ipossia neonatale	1	Esavalente + PCV13 (1)	Correlabile: 1	Guarito
Tachicardia parossistica sopraventricolare	1	MenB (1)	Indeterminato: 1	Miglioramento
Totale	34			

Tabella 13: Eventi avversi gravi non correlabili a vaccini somministrati nell'anno 2021

EAV principale	N.	Vaccino somministrato
Diabete mellito tipo I	1	Esavalente
Convulsioni febbrili	1	MPRV
Ictus emorragico	1	INF
Arresto cardio-respiratorio	1	Esavalente+PCV13+Rotavirus
Totale	4	

Tabella 14: Tassi di segnalazione di reazioni avverse gravi di particolare interesse per prime dosi somministrate di vaccini virali vivi*

	MPRV				MPR				MPR + Varicella				Varicella			
	2018	2019	2020	2021	2018	2019	2020	2021	2018	2019	2020	2021	2018	2019	2020	2021
Anno*																
Numero prime dosi	59.760	58.464	57.487	45.892	15.914	13.739	5.866	6.726	2.550	4.395	1.480	3.481	11.707	11.255	5.870	6.708
Piastropenia N. casi	0	4	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tasso segnalazioni /10.000 dosi	0,0	0,7	0,7	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Disturbo atassico N. casi	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tasso segnalazioni /10.000 dosi	0,0	0,5	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Convulsioni febbrili N. casi	10	13	11	10	4	2	2	0	0	0	3	0	0	1	1	0
Tasso segnalazioni /10.000 dosi	1,7	2,2	1,9	2,2	2,5	1,5	3,4	0,0	0,0	0,0	20,3	0,0	0,0	0,9	1,7	0,0

* I dati riferiti ad ogni anno sono aggiornati al 11/01/2023 con l'inclusione delle segnalazioni pervenute dopo la pubblicazione delle rispettive Relazioni Annuali

Tabella 15: Aggiornamento sulle segnalazioni relative all'anno 2021

Azienda ULSS	N. schede XXIV Relazione di Canale Verde	N. schede aggiornato al 30/6/2022	Differenza al 30/6/2021	Dosi totali somministrate nel 2020
1 Dolomiti	36	36	0	Nd
2 Marca Trevigiana	147	151	4	-
3 Serenissima	133	135	2	-
4 Veneto Orientale	75	75	0	-
5 Polesana	22	22	0	-
6 Euganea	395	399	4	-
7 Pedemontana	115	115	0	-
8 Berica	310	311	1	-
9 Scaligera	334	346	12	-
AOPD	61	61	0	-
AQUI VR	22	22	0	-
I.R.C.C.S. IOV	1	1	0	-
Non nota	2	2	0	-
Totale	1.653	1.676	24	2.005.686

Tabella 16: Classificazione delle 99 segnalazioni degli anni precedenti inserite nel 2021 dopo la stesura della XXIV Relazione

Nesso di Causalità		Livello di Gravità			Totale
		Lieve	Rilevante	Grave	
Categoria	Correlabile	51	30	2	83
	Indeterminato	1	2	2	5
	Non correlabile	3	3	3	9
	Inclassificabile	1	0	1	2
	Totale	56	35	8	99

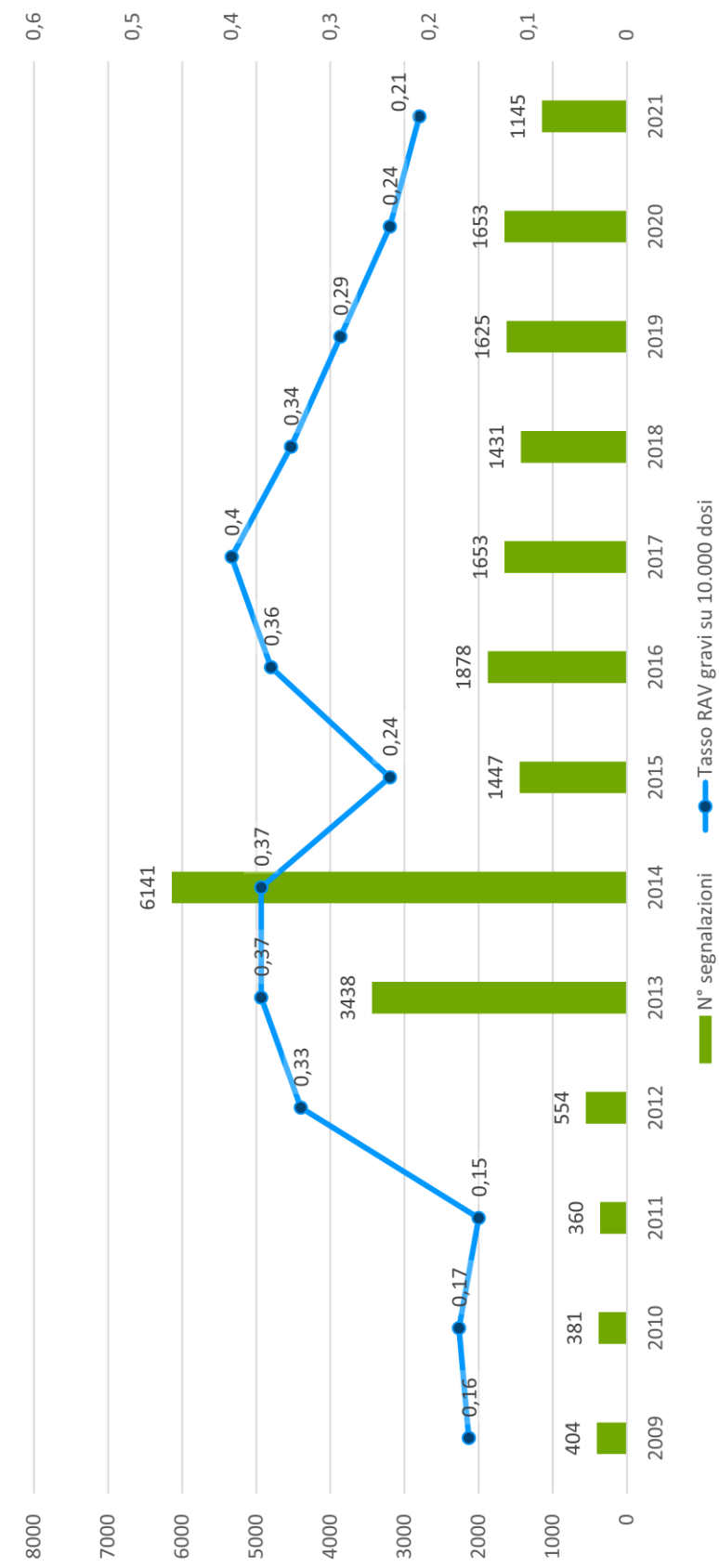
Tabella 17: Segnalazioni degli anni precedenti con eventi avversi gravi inviate dopo l'analisi dei dati 2020

Evento avverso	Nesso di Causalità	N.	Vaccino	Anno di somministrazione	Esito
Convulsione febbrile	Correlabile	2	MPR + Varicella (2)	2014 (1) 2020 (1)	Guarito Guarito
Piastrinopenia	Indeterminato	1	MPR	2018	Risoluzione con postumi
Epatite B (fallimento vaccinale)	Indeterminato	1	HB	1995	Risoluzione con postumi
Alopecia	Non correlabile	1	HPV	2016	Non guarito
Fibromialgia	Non correlabile	1	HPV	2020	Non guarito
Diabete mellito tipo1	Non correlabile	1	MPR	2018	Non guarito
Polineuropatia	Inclassificabile	1	INF	2020	Non guarito
Totale		8			

Tabella 18: Riepilogo delle segnalazioni e dei tassi per anno di somministrazione, anni 2009-2021 (aggiornate al 11/01/2023).

Anno	N. Segnalazioni	Dosi di vaccini somministrate	Tasso di segnalazione su 10.000 dosi	Segnalazioni di eventi gravi		
				EAV gravi totali	RAV gravi Correlabili e indeterminate	Tasso RAV gravi su 10.000 dosi
2021	1.145	1.655.269	6,9	38	34	0,21
2020	1.653	2.005.686	8,2	59	49	0,24
2019	1.625	1.857.119	8,8	72	54	0,29
2018	1.431	1.767.568	8,1	78	60	0,34
2017	1.653	1.805.076	9,2	89	72	0,40
2016	1.878	1.655.354	11,3	68	60	0,36
2015	1.447	1.467.891	9,9	52	35	0,24
2014	6.141	1.445.816	42,5	71	54	0,37
2013	3.438	1.510.726	22,8	73	56	0,37
2012	554	1.500.652	3,7	62	50	0,33
2011	360	1.654.402	2,2	37	24	0,15
2010	381	1.674.819	2,3	49	29	0,17
2009	404	1.899.747	2,1	49	31	0,16
Totale anni 2009-2021	22.110	21.900.125	10,1	797	608	0,27

Figura 6: Andamento del numero di segnalazioni e del tasso di eventi avversi gravi correlabili per 10.000 dosi, anni 2009-2021*



*dati al 11/01/2023, con aggiornamento relativo a tutti i singoli anni

Tabella 19: Distribuzione delle richieste di consulenza 2021 per provenienza e motivazione

Azienda ULSS	Totale		Sospetta reazione avversa	Accertamento controindicazioni	Altro*
	N.	%			
1 Dolomiti	2	2,5	0	1	1
2 Marca Trevigiana	4	5,1	3	1	0
3 Serenissima	12	15,2	6	6	0
4 Veneto Orientale	1	1,3	0	1	0
5 Polesana	7	8,9	1	6	0
6 Euganea	9	11,4	6	2	1
7 Pedemontana	3	3,8	2	1	0
8 Berica	10	12,7	4	5	1
9 Scaligera	25	31,6	12	13	0
AOPD	1	1,3	0	1	0
AOUIVR	5	6,3	0	5	0
Totale	79	100	34	42	3

* 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
Inizio o completamento del ciclo vaccinale	34	43,0	11	23	0
Altri vaccini inattivati	20	25,3	12	6	2
MPRV/MPR/V	19	24,1	7	11	1
HZV	2	2,5	0	2	0
HPV	4	5,1	4	0	0
Totale	79	100	34	42	3

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

Sospetta reazione avversa	N. consulenze	%
Manifestazione cutanea*	10	29,4
Manifestazione neurologica/cefalea	5	14,7
Orticaria/angioedema	5	14,7
Febbre e sintomi generali	3	8,8
Ipersensibilità a componenti	2	5,9
Reazione in sede di iniezione	2	5,9
Linfoadenopatia	1	2,9
Manifestazione articolare	1	2,9
Manifestazione gastrointestinale	1	2,9
Reazioni ad altri vaccini	1	2,9
Reazione allergica	1	2,9
Spasmo affettivo	1	2,9
Virosi	1	2,9
Totale	34	100

Accertamento controindicazioni	N. consulenze	%
Malattia allergica grave	5	11,9
Malattia genetica	5	11,9
Piastrinopenia	4	9,5
Reazioni ad altri vaccini	4	9,5
Immunodeficit	3	7,1
Malattia ematologica	3	7,1
Manifestazione neurologica/cefalea	3	7,1
Patologia cutanea	3	7,1
Malattia congenita/ neonatale	2	4,8
Disturbi renali	1	2,4
ipersensibilità a componenti	1	2,4
Manifestazione autoimmune	1	2,4
Mastocitosi	1	2,4
Reazioni a farmaci	1	2,4
Virosi	1	2,4
Familiarità per malattia autoimmune	1	2,4
Familiarità per reazioni avverse	3	7,1
Totale	42	100
Altre motivazioni	3	

* ad esclusione di orticaria e reazione locale

Tabella 22: Conclusioni delle consulenze sui casi sottoposti al Canale Verde nel 2021

Raccomandazioni dopo consulenza		n	%
Idonei	Idoneo con procedura standard	29	46,8
	Idoneo con precauzioni		
	Idoneo con sedute separate	16	25,8
	Idoneo sotto osservazione prolungata	7	11,3
	In ambiente protetto	3	4,8
	Idoneo parziale	3	4,8
	In ambiente protetto con sedute separate	2	3,2
	idoneo sotto osservazione prolungata con sedute separate	1	1,6
	Idoneo con premedicazione	1	1,6
Totale idonei		62	100
Non Idonei	Sospensione	8	88,9
	Esonero	1	11,1
	Totale non idonei	9	100
Richiesta accertamenti /dati clinici /titolo anticorpale		5	-
Valutazione del nesso causale o altra richiesta		2	-
Vaccinazione non indicata		1	-
Totale		79	

Tabella 23: Riscontri dalle vaccinazioni consigliate e degli accertamenti sui casi valutati*

Riscontro vaccinazioni consigliate	Modalità	Totale N.	Totale %
Vaccinati (totale 35)	In ambulatorio, completamente	25	
	In ambulatorio, parzialmente	6	56,4
	In ambiente protetto	4	
Non vaccinati	Sospensione da altri operatori sanitari	3	4,8
Rifiuto		20	32,3
Riscontro mancante		4	6,5
Totale		62	100

* Dati riferiti ai riscontri pervenuti entro il 20/12/2022, sui casi di idoneità, richiesta ulteriori dati, accertamenti, titolo anticorpale o di vaccinazione posticipata

Tabella 24: Vaccini somministrati dopo la consulenza (in 35 soggetti)

Vaccino somministrato	N. dosi
Esavalente	15
PCV13	13
MPR	9
MenB	7
MenACWYcon	5
Varicella	5
MPRV	4
DTaP-IPV	3
HPV	2
HBV	1
INF	1
IPV	1
Rotavirus	1
HZV	1
Totale	68

Tabella 25: Vaccini rifiutati dopo consulenza con parere di idoneità

Vaccino rifiutato	N. casi
MPRV	5
Esavalente	4
MenB	4
HB	3
DTaP-IPV	2
MPR	2
PCV13	2
HZV	1
HPV	1
MenACWYcon	1
Rotavirus	1
Varicella	1
Totale	27

Tabella 26: Eventi avversi dopo le vaccinazioni consigliate dal Canale Verde (in 1 soggetto)

Vaccini somministrati	N.	Evento avverso
PCV13	1	eruzione cutanea con pomfi al tronco
Totale	1	

Tabella 27: Richieste di consulenza annuali del periodo 2010-2021

Relazione annuale	Anno di analisi	N. Consulenze	N. Teleconsulenze brevi	Totale
XXV	2021	957*	27	984
XXIV	2020	145	23	168
XXIII	2019	288	18	306
XXII	2018	300	51	351
XXI	2017	404	233	637
XX	2016	261	141	402
XIX	2015	220	80	300
XVIII	2014	213	91	304
XVII	2013	188	68	256
XVI	2012	135	69	204
XV	2011	120	120	240
XIV	2010	165	74	239
Totale anni 2010-2021		2439	968	3513

*Il dato comprende le consulenze effettuate per vaccini Covid-19. (cfr Fig. 7)

Figura 7: Andamento del numero di consulenze totali, anni 2010-2021

