

**Rapporto sulla sorveglianza
postmarketing dei vaccini in Italia
2014-2015**

A cura di:
Patrizia Felicetti
Pasquale Marchione
Antonella Biasiotta
(AIFA)

Roberto Da Cas
Francesca Menniti Ippolito
Stefania Spila Alegiani
(ISS-CNRVF)

Questo Rapporto deriva dalle attività condotte in collaborazione con il Gruppo di lavoro per la vaccinovigilanza per la cui composizione si rinvia all'appendice 3.

Si riportano di seguito i nominativi dei referenti e degli altri collaboratori che hanno contribuito alla stesura di questo rapporto:

- **Istituto Superiore di Sanità:** A. Bella, C. Rizzo
- **Regione Calabria.** Prevenzione: S. Giuffrida
- **Regione Campania.** CRFV: A. Capuano, MG. Sullo
- **Regione Emilia Romagna.** CRFV: L. Marzi, M. Melis; Prevenzione: M. G. Pascucci
- **Regione Lazio.** CRFV: Nadia Mores
- **Regione Liguria.** CRFV: C. Merlano, S. Zappettini; Prevenzione: C. Alicino
- **Regione Lombardia.** CRFV: O. Leoni; Prevenzione: G. Monaco
- **Regione Piemonte.** Prevenzione: L. Ferrara
- **Regione Puglia.** CRFV: P. Stefanizzi; Prevenzione: S. Tafuri
- **Regione Sicilia.** CRFV: C. Minore; Prevenzione: F. Belbruno
- **Regione Toscana.** CRFV: M. Parrilli, M. Rossi, M. Tuccori
- **Regione Umbria.** CRFV: R. E. Rocchi; Prevenzione: A. Tosti
- **Regione Veneto.** CRFV: U. Moretti, L. Gonella; Prevenzione: G. Zanoni, R. Opri;
- **Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio (DEP):**
F. Trotta

Un ringraziamento va inoltre a tutti coloro che hanno inviato le segnalazioni di sospette reazioni avverse e ai responsabili di FV che le hanno gestite.

Si ringraziano inoltre:

Ufficio Stampa AIFA
Carmela Santuccio
Fiorella Petronzelli

RAPPORTO SULLA SORVEGLIANZA POSTMARKETING DEI VACCINI IN ITALIA. ANNI 2014-2015

Il Rapporto riassume le attività di sorveglianza post-marketing sui vaccini condotte in Italia negli anni 2014 e 2015. Nella prima sezione sono state analizzate le sospette reazioni avverse osservate dopo somministrazione di vaccini, inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza. E' stato quindi esaminato l'andamento delle sospette reazioni avverse per tipologia di vaccino. Nella sezione successiva sono stati descritti i principali eventi che negli anni 2014 e 2015 hanno riguardato i vaccini. Sono stati inoltre descritti i risultati delle attività del Gruppo di Lavoro Internazionale sulle vasculiti in collaborazione con la Brighton Collaboration. Infine viene riportato un breve elenco di articoli di autori/gruppi italiani riguardanti vaccini pubblicati nel biennio considerato.

REPORT ON POST-MARKETING SURVEILLANCE OF VACCINES IN ITALY DURING 2014 AND 2015

This report resumes the post-marketing vaccine surveillance conducted in Italy during the years 2014 and 2015. In the first section, the analysis of the suspected adverse reactions reported after vaccines administration through the National Pharmacovigilance Network and the trend of suspected adverse events notifications for vaccine type are detailed. In the second section, the main regulatory events related to vaccines, occurred during the period of interest, 2014-2015 have been reported. The results of Vasculitis International Working Group with Brighton Collaboration are also described. In the last section, we provide an update on the active surveillance projects. A list of the most relevant Italian vaccine-related articles published in 2014 and 2015 can be found at the end of the report.

Nota introduttiva alla lettura dei dati

Le reazioni avverse segnalate attraverso i sistemi di vigilanza passiva rappresentano dei sospetti e non la certezza di una relazione causale tra prodotto medicinale (vaccino) somministrato ed evento avverso.

Infatti, alcuni eventi possono essere interpretati come reazioni avverse perché si manifestano in coincidenza temporale con la vaccinazione.

Nelle segnalazioni spontanee possono essere riportate altre condizioni (cliniche o terapie farmacologiche) che possono spiegare o concorrere a spiegare l'insorgenza della reazione.

In un'unica segnalazione o caso, possono essere riportate più reazioni, quindi il numero dei casi segnalati può non corrispondere al numero delle reazioni.

Dalle analisi delle segnalazioni spontanee non è possibile calcolare l'incidenza delle reazioni.

Infine, gli eventuali segnali emersi dall'analisi delle segnalazioni spontanee devono essere approfonditi al fine di verificare se possa esistere o meno una relazione causale tra evento e vaccino.

Principali abbreviazioni usate nel testo

ADR - Adverse drug reaction (reazione avversa al farmaco)
AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco
AEFI – Adverse Event Following Immunization
AESI - Adverse Event of Special Interest
AOU - Azienda Ospedaliera Universitaria
ASL - Azienda Sanitaria Locale
ATC - Classificazione Anatomico Terapeutica Chimica
BC – Brighton Collaboration
CNRVF - Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione preclinica e clinica dei Farmaci
CRFV - Centro Regionale di Farmacovigilanza
CRPS - Complex Regional Pain Syndrome
DMI – Dipartimento Malattie Infettive
DT - Difterite-Tetano
DTP - Difterite-Tetano-Pertosse
EV- Efficacia Vaccinale
FV - Farmacovigilanza
EMA – European Medicines Agency
GVP – Good Pharmacovigilance Practices
HBV - Hepatitis B Virus
HBA - Hepatitis A Virus
HiB - *Haemophilus influenzae tipo b*
HSP - Henoch-Schönlein Porpora
HPV - Human Papilloma Virus
IC - Intervallo di confidenza
ILI - Influenza Like Illness
IME - Important Medical Event
IPV - Inactivated Polio Vaccine
ISS - Istituto Superiore di Sanità
IRCCS - Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
MMG - Medici di medicina generale
MPR - Morbillo-Parotite-Rosolia
MPRV - Morbillo-Parotite-Rosolia-Varicella
OMS - Organizzazione Mondiale della Sanità
PLS - Pediatri di libera scelta
POTS - Postural Orthostatic Tachycardic syndrome
PRAC - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PRR - Proportional Reporting Rate
PSUR - Periodic Safety Update Report
RCP - Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
RMP - Risk Management Plan
RNF - Rete Nazionale di Farmacovigilanza
RR - Rischio Relativo
SAG - Scientific Advisory Group

SIDS - Sindrome della morte improvvisa del lattante

SOC - Systemic Organ Class

WHO - World Health Organization

INDICE

PREFAZIONE

INTRODUZIONE

SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE: ASPETTI GENERALI

- Premessa
- Aggiornamento segnalazioni anni precedenti
- I dati del 2014 e del 2015
- Descrizione dei casi a esito fatale
- Segnalazioni a vaccini inserite nella RNF senza indicazione del nome commerciale

SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE: DATI 2014 PER TIPOLOGIA DI VACCINO

- Vaccini esavalenti
- Vaccini tri- e tetravalenti
 - o Vaccini tetravalenti
 - o Vaccini trivalenti
- Vaccinazione antipneumococcica
- Vaccinazione antimeningococcica
- Vaccinazioni contro morbillo, parotite, rosolia e varicella
- Vaccinazione HPV
- Vaccinazione contro il rotavirus
- Vaccinazione contro epatite A e contro epatite B
- Altri vaccini
 - o Vaccini diftoteranici e tetanici
 - o Vaccini contro la febbre gialla
 - o Vaccini antitifoidei
 - o Vaccini antipoliomelitici
 - o Vaccini anti encefalite
- Segnalazioni di reazioni avverse dopo vaccinazione antiinfluenzale stagionale 2014/2015
 - o Il "Caso Flud"

SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE: DATI 2015 PER TIPOLOGIA DI VACCINO

- Vaccini esavalenti
- Vaccini tri- e tetravalenti
 - o Vaccini tetravalenti
 - o Vaccini trivalenti
- Vaccinazione antipneumococcica
- Vaccinazione antimeningococcica
- Vaccinazioni contro morbillo, parotite, rosolia e varicella
- Vaccinazione HPV
- Vaccinazione contro il rotavirus
- Vaccinazione contro epatite A e contro epatite B

- Altri vaccini
 - o Vaccini diftoteranici e tetanici
 - o Vaccini contro la febbre gialla
- Segnalazioni di reazioni avverse dopo vaccinazione antiinfluenzale stagionale 2015/2016

-

IMPATTO DELLE STAGIONI INFLUENZALI 2014/2015 E 2015/2016 IN ITALIA

- Andamento delle stagioni influenzali 2014/2015 e 2015/2016
 - o Sorveglianza epidemiologica
 - o Sorveglianza virologica
 - o Sorveglianza dei casi gravi
 - o Copertura vaccinale
 - o Efficacia sul campo e sicurezza del vaccino antiinfluenzale
 - o Conclusioni

PRINCIPALI EVENTI DEL 2014 E DEL 2015 CON IMPATTO SUI VACCINI

- Aspetti regolatori
 - o La nota informativa sul Mencevax
 - o Il ritiro di Meningitec
 - o Il divieto dei vaccini anti influenzali
- Ebola e il vaccino
- Vaccini HPV e *referral*
- Altri eventi del 2014
- Decreto Ministeriale 30 aprile 2015

L'ALTRA FACCIA DELLA MEDAGLIA 2014 E 2015: LE MALATTIE

PROGETTO DI SORVEGLIANZA ATTIVA DEGLI EVENTI AVVERSI A VACCINI VIRALI VIVI: MPRV E MPR+V

- Materiali e metodi
- Risultati
- Conclusioni

PROGETTO MULTIREGIONALE DI SORVEGLIANZA SULLE REAZIONI AVVERSE DA VACCINO

WORKING GROUP DELLA BRIGHTON COLLABORATION (BC) PER LA DEFINIZIONE DI CASO DI VASCULITE E PROGETTO PER L'AGGIORNAMENTO DELLA REVISIONE DI CASO DEL DM 12/12/2003

ELENCO DELLE PUBBLICAZIONI EDITE NEL CORSO DEL 2014

ELENCO DELLE PUBBLICAZIONI EDITE NEL CORSO DEL 2015

CONCLUSIONI

Appendice 1. Elenco dei vaccini utilizzati nel 2014 e 2015 per la prevenzione delle malattie infettive

Appendice 2. Calendario vaccinale

Appendice 3. Le coperture vaccinali nel 2014 e nel 2015

Appendice 4. Gruppo di lavoro sull'analisi dei segnali dei vaccini

PREFAZIONE

Giunto alla sua quinta edizione, il “Rapporto sulla Sorveglianza Post-Marketing dei Vaccini in Italia” per il biennio 2014-2015 prosegue l’attività dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) di fornire un’informazione di ritorno ai segnalatori e, in generale, a tutti gli operatori sanitari che operano nel campo dei vaccini, in merito al funzionamento della farmacovigilanza.

L’obiettivo principale è informare in maniera corretta e trasparente su nuove evidenze disponibili riguardanti gli aspetti di sicurezza, nonché evidenziare e chiarire i benefici delle vaccinazioni, che costituiscono una preziosa protezione da malattie anche gravi e dalle loro possibili complicanze.

Il rapporto è di tipo descrittivo e fornisce una fotografia dello status delle segnalazioni ai diversi tipi di vaccini nel periodo in esame. La relazione causa-effetto rappresenta invece un’attività quotidiana continua di analisi del segnale che l’Area Sorveglianza Post-Marketing dell’AIFA porta avanti in collaborazione con i Centri Regionali di Farmacovigilanza, come descritto nel recente documento pubblicato sul portale dell’Agenzia, dal titolo “La vaccinovigilanza in Italia: ruoli e obiettivi”. Come verrà dettagliatamente spiegato nell’Introduzione, tale attività di approfondimento ha l’obiettivo di caratterizzare l’evento, valutare la plausibilità della relazione temporale e fisiopatologica con la vaccinazione, definire la frequenza con cui quell’evento si verifica in relazione al vaccino rispetto alla frequenza nella popolazione generale ed escludere la coesistenza di altre condizioni che possano spiegare o concorrere a spiegare l’insorgenza della reazione. L’esito di queste analisi condotte a livello nazionale necessita di un ulteriore approfondimento a livello internazionale, sulla base dei dati mondiali di segnalazione spontanea e con il contributo degli esperti delle altre autorità regolatorie europee, nell’ambito delle attività dei comitati dell’Agenzia Europea del Farmaco.

Pertanto, prima di intraprendere la lettura di questo Rapporto, è di fondamentale importanza ricordare che non è possibile valutare il rischio e calcolare l’incidenza delle reazioni avverse dall’analisi dell’andamento delle segnalazioni spontanee. Questo tipo di valutazione viene effettuata attraverso procedure europee specifiche che nascono dall’attività di analisi del segnale (come i segnali europei, i referral, gli studi post-

autorizzativi), e/o rientrano nelle valutazioni periodiche di sicurezza a cui tutti i prodotti medicinali vengono sottoposti dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio (PSUSA). Nella prima parte del rapporto sono riportate le elaborazioni effettuate sulle segnalazioni spontanee dei sospetti eventi avversi che seguono l'immunizzazione (Adverse Event Following Immunization o AEFI), registrati nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza. A tal proposito, è opportuno sottolineare che le segnalazioni spontanee dei sospetti eventi avversi raccolte attraverso i sistemi di vigilanza rappresentano soltanto un sospetto di reazione avversa, basato sulla possibile coincidenza temporale fra gli eventi, e non la certezza di una relazione causale tra prodotto somministrato (vaccino) e reazione.

Nella seconda parte di questo rapporto sono descritti i principali eventi regolatori che hanno riguardato i vaccini, ovvero gli approfondimenti e le azioni intraprese a livello regionale, nazionale ed europeo nel biennio in esame nell'ambito della sorveglianza post-marketing. Il capitolo "L'altra faccia della medaglia: le malattie", invece, fornisce una visione di insieme di alcune malattie prevenibili da vaccino in relazione all'andamento delle coperture vaccinali.

Il rapporto si conclude, quindi, con la descrizione dei progetti di farmacovigilanza attiva coordinati dall'AIFA, delle altre iniziative nazionali relative ai vaccini e dell'elenco delle pubblicazioni edite nel corso degli anni 2014 e 2015, sia di tipo scientifico che di tipo operativo (guide, linee di indirizzo) e divulgativo.

Consapevoli dell'elevata risonanza mediatica di questo rapporto, invitiamo i Lettori e in particolar modo i non addetti ai lavori, a focalizzare l'attenzione sulle note introduttive e alle indicazioni su come leggere i dati, al fine di evitare possibili errori di interpretazione o letture alternative che possano generare la diffusione di informazioni non corrette con possibili ricadute sulla tutela della salute pubblica.

INTRODUZIONE

I vaccini rappresentano una delle principali risorse in termini di salute pubblica e individuale, per il loro rilevante impatto non solo sulla prevenzione di numerose malattie infettive, ma anche sullo stato di salute generale della popolazione. Nel corso del tempo, infatti, questi medicinali hanno contribuito alla notevole riduzione della morbosità e della mortalità, soprattutto in età infantile e alla riduzione della diffusione (fino all'eradicazione, come nel caso del vaiolo) di malattie infettive trasmissibili potenzialmente letali o invalidanti, con conseguente marcata riduzione dei costi umani, economici e sociali.

I vaccini autorizzati per l'uso nell'uomo sono prodotti biologici sicuri poiché sono sottoposti a una serie di controlli accurati che vengono effettuati sia prima della loro immissione in commercio, sia durante la produzione e dopo la loro commercializzazione. I controlli effettuati prima dell'immissione in commercio vengono attuati allo scopo di verificare gli standard previsti dalle autorità nazionali e internazionali (Organizzazione mondiale della sanità e, per quanto riguarda l'Unione europea, l'EMA). I controlli eseguiti dopo l'immissione in commercio vengono effettuati per verificare continuamente e per tutta la "vita" di un vaccino o un farmaco che il rapporto fra i benefici e i rischi sia a favore dei benefici.

Le segnalazioni spontanee degli eventi avversi che seguono l'immunizzazione (Adverse Events Following Immunization - AEFI) sono molto importanti per il monitoraggio della sicurezza dei vaccini e possono essere effettuate tramite schede di segnalazione o direttamente online da medici, operatori sanitari e cittadini attraverso il database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNFV). La loro analisi continua permette di evidenziare possibili segnali di sicurezza che vengono quindi esaminati e approfonditi anche a livello internazionale per essere smentiti o confermati e quantificati in termini di rischio.

La sorveglianza post marketing in Italia, infatti, si inserisce in un ambito internazionale, in particolare europeo, all'interno del quale i problemi che emergono vengono condivisi, confrontati e discussi con le altre autorità regolatorie alla luce di un maggior numero di dati. Pertanto, i segnali vengono approfonditi non solo a livello nazionale ma anche e soprattutto a livello europeo nell'ambito delle attività del Comitato per la valutazione del

rischio in farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee o PRAC) dell'EMA.

L'attività condivisa a livello europeo permette di superare i limiti di ampiezza dei singoli database nazionali. Considerando tutti i vaccini, infatti, il tasso di segnalazione medio annuale in Italia è nell'ordine di alcune decine di segnalazioni ogni 100.000 dosi (in media 18-25 su 100.000 dosi negli ultimi anni) e può non essere sufficiente ad evidenziare nuovi e poco frequenti rischi. In termini generali, quindi, l'analisi delle informazioni che derivano dalle segnalazioni spontanee ha l'obiettivo di generare "segnali di allerta" ovvero sospetti di possibili correlazioni da approfondire ulteriormente nell'ambito di database più ampi come la Rete Europea di Farmacovigilanza (EudraVigilance) e la Rete del Centro di Monitoraggio di Uppsala dell'OMS (Vigilyze) che raccolgono le segnalazioni di sospette reazioni avverse da tutto il mondo. Più ampio è il database maggiore è la possibilità di catturare eventi avversi anche rari che possano eventualmente contribuire a modificare il profilo di rischio di un vaccino o più in generale di un medicinale, soprattutto per quanto riguarda gli eventi avversi rari.

AIFA ha profuso un impegno continuo negli anni volto a migliorare, rendere più agevole e promuovere il sistema di segnalazione spontanea delle sospette reazioni avverse. Il presupposto fondamentale dell'attività di analisi del segnale è che ogni segnalazione di un evento rappresenta di per sé solo un sospetto che una determinata reazione avversa possa essere correlata ad uno specifico farmaco o vaccino. Nel momento in cui una segnalazione viene inserita nella rete di farmacovigilanza, il singolo caso viene preso in esame ed approfondito e spesso è necessario richiedere al segnalatore ulteriori informazioni o documentazione aggiuntiva, attraverso il Centro Regionale di Farmacovigilanza di riferimento. Questa attività è necessaria ad accertare se si tratta di eventi solo coincidenti temporalmente con la vaccinazione, se siano presenti altre condizioni (cliniche o terapie farmacologiche) che possano spiegare o concorrere a spiegare l'insorgenza della reazione o se non possa essere del tutto esclusa una relazione di causalità con il vaccino, essendo molto rara l'eventualità che attraverso una singola scheda si riesca a correlare direttamente l'evento al prodotto utilizzato.

Nel dettaglio, al momento dell'acquisizione di una nuova scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa, si susseguono vari passaggi:

- verifica di completezza e congruità dei dati con eventuale richiesta al segnalatore di eventuali elementi mancanti e necessari per la valutazione del caso;
- verifica se il caso non sia già inserito all'interno della RNF (per evitare duplicati);
- codifica con precisione e accuratezza delle informazioni fornite (utilizzo di termini standard per definire l'evento, il medicinale e l'indicazione terapeutica per cui il medicinale è stato assunto, ecc.);
- ulteriore acquisizione di documentazione e dati di follow up mediante richiesta diretta al segnalatore.

Questi passaggi hanno lo scopo di verificare la qualità del dato, la gravità della sospetta reazione e la notorietà del caso, cioè se la reazione sia già presente nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Queste attività sono importanti poiché un segnale di allerta può emergere da un possibile rischio non noto in precedenza, un aumento della frequenza o della gravità di un rischio già noto o ancora un rischio possibile per una specifica categoria di persone. Per i casi gravi e inattesi, in particolare, il nesso di causalità viene effettuato attraverso uno specifico algoritmo dell'OMS. Nella valutazione degli AEFI, è di fondamentale importanza tener conto di vari aspetti quali: specifiche patologie età correlate e loro frequenza nella popolazione target del singolo vaccino (background d'incidenza), plausibilità temporale (distanza fra vaccinazione e comparsa della sospetta reazione avversa) e biologica, meccanismi fisiopatologici coinvolti nella sospetta reazione avversa al vaccino ed infine ma di certo non meno importante, corretta definizione dell'evento che è stato osservato (definizione di caso).

Questi aspetti richiedono una particolare attenzione durante la valutazione quotidiana delle singole schede e l'analisi periodica dell'insieme delle segnalazioni, soprattutto quando si tratta di definire un nesso di causalità fra l'evento avverso segnalato e uno specifico vaccino. È anche per tale motivo che, in parallelo alla raccolta, valutazione e analisi delle schede di segnalazione, il Gruppo di Lavoro per la Vaccinogilanza ha predisposto recentemente una ["Guida alla valutazione delle reazioni avverse osservabili dopo vaccinazione"](#) e ha tradotto per l'Italia (prossima pubblicazione) il documento per la

valutazione del nesso di causalità (causality assessment) proposto dall'OMS e validato a livello internazionale. Entrambi i documenti forniscono delle indicazioni specifiche e basate sulle evidenze su come valutare il singolo caso segnalato nell'ambito della definizione dei rischi correlati ad ogni singolo vaccino.

Oltre a queste valutazioni di tipo qualitativo del contenuto informativo di una singola scheda, è necessaria un'analisi quantitativa delle segnalazioni al fine di valutare con quale frequenza una determinata reazione avversa viene segnalata per un determinato vaccino. Il numero totale di segnalazioni per quel singolo vaccino o per uno specifico gruppo di vaccini di per sé ha scarso o nullo significato in termini di valutazione del rischio, dal momento che può essere influenzato da vari fattori, come per esempio il numero di dosi utilizzate e non è sempre correlato al numero di soggetti esposti, per cui non è possibile calcolare la frequenza delle reazioni avverse. Le informazioni aggregate sul numero di sospette reazioni avverse non possono e non devono pertanto essere interpretate nel senso che il farmaco in questione generalmente causa l'effetto osservato o che l'uso dei vaccini non sia sicuro. Ogni conclusione robusta in riferimento ai benefici e ai rischi di uno specifico prodotto richiede sempre considerazioni più approfondite e i dati di farmacovigilanza, in particolare i dati di segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse, devono essere integrati da valutazioni scientifiche di tutti i dati disponibili. Informazioni aggiuntive vengono raccolte dagli studi clinici condotti prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un vaccino (che prevedono il confronto fra vaccinati e placebo), dagli studi di farmacovigilanza attiva e di farmacoepidemiologia che sono di tipo osservazionale (valutazione della prevalenza delle reazioni avverse in una popolazione di vaccinati) o caso-controllo (confronto della prevalenza di alcuni eventi in una popolazione di vaccinati rispetto ad un gruppo di controllo, per esempio rispetto alla prevalenza di quegli eventi nella popolazione prima dell'introduzione della vaccinazione [serie storica] o quando possibile, rispetto alla prevalenza degli stessi eventi in una popolazione contemporanea di non vaccinati). È importante sottolineare che gli studi di farmacovigilanza passiva, quelli di farmacovigilanza attiva e quelli di farmacoepidemiologia hanno scopi e obiettivi tendenzialmente diversi ma che consentono di raccogliere

informazioni utili per l'aggiornamento continuo del rapporto fra il beneficio e il rischio de farmaci.

Nel dettaglio, la prima parte del documento si concentra sull'andamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse, integrata con un aggiornamento relativo ai casi degli anni precedenti che sono stati ricevuti dopo la stesura dei precedenti rapporti. I dati vengono forniti in modo *aggregato indipendentemente dalla valutazione del nesso di causalità*, al fine di fornire un'importante informazione di ritorno ai segnalatori e a tutti gli operatori sanitari che operano nel campo dei vaccini sulla performance del sistema italiano di Vaccinovigilanza e sull'effetto relativo di fattori che possono influenzare il tasso di segnalazione. Come già detto, infatti, le segnalazioni del biennio 2014-2015 sono già state valutate in termini di impatto sul rischio e pertanto, i dati riportati non possono essere utilizzati per calcolare l'incidenza delle reazioni avverse. Nell'analisi delle segnalazioni per tipologia di vaccino, invece, si è preferito lasciare spazio all'approfondimento di alcune sospette reazioni avverse che hanno richiesto una valutazione aggiuntiva nel corso del biennio esaminato.

La seconda parte di questo Rapporto, descrive le nuove raccomandazioni relative al vaccino meningococcico Mencevax ACWY, il ritiro cautelativo del vaccino meningococcico Meningitec e i provvedimenti cautelativi messi in atto in Italia relativamente al vaccino antinfluenzale FLUAD. Viene inoltre descritto l'andamento e l'esito di una procedura di referral sollevata dall'autorità competente nazionale danese su due possibili rischi associati alla vaccinazione per HPV: la sindrome dolorosa loco-regionale e la tachicardia ortostatica parossistica. In continuità con il rapporto precedente, infine, viene proposto un aggiornamento sintetico dell'epidemiologia delle malattie prevenibili con vaccinazione rispetto all'andamento delle coperture vaccinali nel tempo. In particolare, il capitolo "L'altra faccia della medaglia: le malattie" si concentra sulle fluttuazioni epidemiologiche delle malattie invasive e sugli effetti della riduzione delle coperture vaccinali contro il morbillo nel biennio 2014-2015.

L'esito dei progetti di farmacovigilanza attiva sui vaccini e l'attività scientifica del Gruppo di Vaccinovigilanza, compreso l'elenco delle pubblicazioni operative (guide) e scientifiche chiudono il rapporto, nell'ottica di definire la dimensione dell'impegno dell'AIFA, in

collaborazione con il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e le Regioni a tutela della salute pubblica.

SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE: ASPETTI GENERALI

PREMESSA

Prima di passare alla lettura dei risultati delle analisi condotte sulle segnalazioni ricevute si ritiene opportuno richiamare l'attenzione su alcuni concetti preliminari al fine di evitare che i risultati prodotti possano essere erroneamente interpretati:

a) **gravità**: in farmacovigilanza il criterio secondo il quale una segnalazione viene definita grave non è stabilito su base soggettiva ma è definito dalla normativa (REF). Una reazione è definita grave quando:

- E' fatale
- Ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione
- Ha provocato invalidità grave o permanente
- Ha messo in pericolo la vita del paziente
- Ha causato anomalie congenite e/o difetti alla nascita

Per tanto nei casi in cui si verificano queste condizioni, ad esempio un ricovero in ospedale, potrebbero risultare gravi reazioni che di per se non lo sono.

Come specificato nel documento FAQ dell'AIFA (pubblicato sul portale al seguente link: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/FAQ_Maggio_2014.pdf) una reazione è grave anche quando:

- riporta un evento clinicamente rilevante a prescindere dalle conseguenze, l'EMA ha pubblicato ed aggiorna secondo criteri specificati una lista di eventi considerati rilevanti o lista IME - Important Medically Event (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000166.jsp)
- viene riportata la mancanza di efficacia per alcuni prodotti come: farmaci salvavita, contraccettivi, vaccini
- si tratta di qualsiasi sospetta trasmissione di un agente infettante attraverso il medicinale
- si tratta di una qualunque reazione riconducibile a:
 - o disturbi congeniti, familiari e genetici
 - o neoplasie benigne, maligne e non specificate (inclusi cisti e polipi)
 - o infezioni e infestazioni

b) **sospette reazioni avverse**: le reazioni avverse sono inserite in rete in forma codificata attraverso la selezione di un termine del Dizionario MedDRA, il dizionario medico per le attività di regolamentazione che è costituito dalla terminologia medica internazionale elaborata nell' ambito della Conferenza Internazionale dell'Armonizzazione (ICH), dei requisiti tecnici per la registrazione dei prodotti farmaceutici. Va tenuto presente che MedDRA ha una struttura peculiare caratterizzata da:

1. relazioni di equivalenza (raggruppamento di sinonimi sotto Termini Preferiti o Preferred Terms)
2. relazione di gerarchia che fornisce gradi di subordinazione o superordinazione. In sintesi la struttura gerarchica è costituita da: Classi sistemiche organiche (SOC), Termini di gruppo di alto livello (HLGT), Termini di alto livello (HLT), Termini preferiti (PT), Termini di basso livello (LLT)

Rimandando per maggiori informazioni al sito www.meddra.org, per le finalità di questo rapporto si ritiene opportuno ricordare che le SOC, 26 classi, rappresentano il livello più alto della gerarchia, i termini preferiti descrivono un concetto medico unico e sono usati in fase di recupero e analisi dei dati e sono oltre 20.000, mentre i termini di basso livello che sono utilizzati in fase di inserimento dati sono oltre 70.000 (MedDRA versione 17.0).

Nel presente rapporto i dati vengono quindi presentati per lo più in forma aggregata per SOC ricordando che ogni SOC include un'ampia varietà di concetti medici diversi, ad esempio la SOC Patologie del sistema nervoso include condizioni come la cefalea o la sonnolenza e non solo convulsioni o encefalopatie, analogamente la SOC dei Disturbi psichiatrici include irrequietezza o agitazione e non solo disturbi rilevanti.

Nel calcolo del tasso di segnalazione va tenuto presente che per molti vaccini l'offerta vaccinale proposta riguarda diverse classi di età (basti pensare alla vaccinazione contro lo pneumococco 13 valente non più limitata ai bambini) ma va considerato che, in assenza di un denominatore estraibile dalle anagrafi vaccinali che permetta di definire non solo le dosi somministrate ma anche la tipologia dei vaccinati, l'unico denominatore disponibile è rappresentato dai dati di vendita dei vaccini (Appendice 1) che non permettono di stratificare tra bambini, adulti ed anziani.

AGGIORNAMENTO SU DATI ANNI PRECEDENTI

(segnalazioni di sospette reazioni avverse inserite dopo il 31 marzo 2014 e fino al 31 dicembre 2016)

Nei precedenti rapporti sulla sorveglianza post-marketing dei vaccini in Italia relativi agli anni 2009-2010; 2011; 2012 e 2013 l'analisi delle sospette reazioni avverse è stata effettuata elaborando i dati per anno di insorgenza della reazione ponendo, come limite alla data di inserimento delle segnalazioni, alcuni mesi dopo l'inizio dell'anno successivo (15 luglio per i primi due rapporti e 31 marzo per i rapporti del 2012 e del 2013). La scelta della "data di insorgenza" come criterio di estrazione delle segnalazioni dalla RNF permette di riportare le segnalazioni, e quindi le reazioni osservate, all'esposizione dello stesso anno, ma ha il limite di non considerare le segnalazioni che sono state notificate anche molti mesi dopo la data di insorgenza e che nel caso dei vaccini possono essere anche numerose, dal momento che reazioni non gravi non vengono sempre riferite immediatamente, ma, a volte, in occasione della somministrazione della dose successiva. La stessa situazione potrebbe verificarsi anche scegliendo come criterio la data di inserimento, ma questa scelta avrebbe lo svantaggio di includere numerose segnalazioni riferite ad anni differenti da quello oggetto del rapporto e quindi non riconducibili all'esposizione dell'anno di riferimento.

Al fine di non tralasciare queste informazioni, è riportato nella tabella 1 del presente Rapporto un breve aggiornamento sulle segnalazioni di reazioni avverse osservate negli anni 2009-2013 ma inserite in rete dopo la pubblicazione dei rapporti stessi e disponibili al 31 dicembre 2016. Nella tabella viene presentato l'aggiornamento per anno di insorgenza delle reazioni e per tipologia di vaccino. Il totale delle segnalazioni non corrisponde alla somma dei valori delle categorie ATC, in quanto è possibile che uno stesso soggetto abbia manifestato una reazione avversa dopo somministrazione di più vaccini.

Tabella 1. Aggiornamento delle segnalazioni di reazioni avverse, 2009-2013

| Classe ATC | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|
| J07B - Vaccini virali | 46 | 29 | 36 | 32 | 2.118 |
| J07A - Vaccini batterici | 2 | 8 | 19 | 22 | 995 |
| J07C - Vaccini batterici e virali in associazione | 2 | 10 | 9 | 24 | 832 |
| Totale | 48 | 39 | 45 | 61 | 2.962 |

Elaborando i dati con gli stessi criteri per classe ATC si osserva che il numero di segnalazioni relative ad anni precedenti e non incluse nelle analisi dei precedenti rapporti a causa del periodo di inserimento, è piuttosto consistente.

Verosimilmente ciò è dovuto all'acquisizione delle segnalazioni raccolte nell'ambito dei progetti di farmacovigilanza attiva. L'80% delle reazioni insorte nel 2009 e il 70% di quelle insorte negli anni 2010 e 2011 sono segnalazioni non gravi provenienti dalla stessa struttura e riferite allo stesso vaccino, Gardasil. Questo supporta quanto sopra riportato.

Tra le reazioni insorte nel 2009 si riporta un caso di porpora trombocitopenica verificatosi circa 20 giorni dopo la vaccinazione con Priorix Tetra, ed un caso di sindrome di West con oculorotazione ritenuto non classificabile.

Per le reazioni con insorgenza 2011 è descritta di seguito una reazione ad esito fatale: linfocitopenia emofagocitica, una malattia del sistema immunitario. Al bambino erano stati somministrati il vaccino esavalente e il vaccino antipneumococcico. Tale malattia si è manifestata due mesi dopo la seconda vaccinazione ed in coincidenza con una probabile infezione da Epstein-Barr Virus. L'evento è stato ritenuto non correlabile. Si riporta anche un caso di perdita della vista e successiva diagnosi di sclerosi multipla in associazione con Engerix B e un caso di iridociclite in associazione con Tetravac e Priorix Tetra. Nel primo caso, l'associazione causale fra vaccinazione anti-epatite B e sclerosi multipla non è confermata dalla letteratura¹, pertanto il nesso di causalità risulta indeterminato. Nel secondo caso, invece, le informazioni disponibili sono scarse e la segnalazione risulta non classificabile.

Per l'anno 2012, il 30% delle sospette reazioni avverse sono state ritenute gravi; la maggior parte di esse sono reazioni attese, come ipertensione ed iperipertensione. Tra queste si

segnala una fascite eosinofila (diagnosi eseguita mediante biopsia) verificatasi circa 20 giorni dopo la somministrazione di Gardasil in una bambina di dodici anni. Dopo conferma della diagnosi la paziente è stata sottoposta a terapia cortisonica con completa risoluzione del quadro. Si riporta inoltre un caso di mielite manifestatosi con parestesie in un individuo di sesso maschile circa un mese dopo le vaccinazioni Imovax Polio, Imovax Tetano ed Epaxal. In assenza di dati univoci circa l'associazione fra vaccini e fascite eosinofila e la sua plausibilità biologica², il caso risulta indeterminato sulla base dell'algoritmo OMS.

Delle reazioni insorte nel 2013 solo il 5% sono state indicate come gravi; tra queste si segnala un caso di embolia venosa, tre giorni dopo la 2° dose di Gardasil; la paziente, di diciotto anni, assumeva contemporaneamente un estroprogestinico. Il caso risulta non correlabile per la presenza di una forte evidenza di una causa alternativa (terapia ormonale).

Tra le segnalazioni inserite nel 2014 e 2015, ma riferite agli anni precedenti, ci sono anche segnalazioni di autismo e diabete, temporalmente associate con le vaccinazioni. Per entrambe le patologie diversi studi anche pubblicati di recente hanno ribadito la mancanza di associazione con le vaccinazioni. Tra questi uno studio di coorte prospettico condotto in Germania³ che ha dimostrato che vaccinazioni in età pediatrica non sono associate con lo sviluppo di diabete in bambini ad alto rischio. Per l'autismo, tra le altre, una recente pubblicazione⁴ ha confrontato il numero di vaccinati in un gruppo di bambini autistici ad esordio regressivo con altri ad esordio precoce. Non sono state riscontrate differenze tra i due gruppi, questo non supporta un legame tra autismo ad esordio regressivo e vaccini.

BIBLIOGRAFIA

1. Langer-Gould A et al. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases *JAMA Neurol.* 2014 Dec;71(12):1506-13.
2. Mertens JS et al. Morphea and Eosinophilic Fasciitis: An Update. *Am J Clin Dermatol.* 2017 Mar 16. doi: 10.1007/s40257-017-0269-x.

3. Beyerlein A, Strobl A, Winkler C, Carpus M, Knopff A, Donnachie E, Ankerst D., Ziegler A. Vaccinations in early life are not associated with development of islet autoimmunity in type 1 diabetes high-risk children: Results from prospective cohort data, *Vaccine* 35 (2017), 1735-1741
4. Goin-Kochel RP, Mire SS, Dempsey AG, Fein RH, Guffey D, Minard GC, Cunningham RM, Sahn LC, Boom JA, Parental Report of Vaccine receipt in children with autism spectrum disorder: Do rates differ by pattern of ASD onset? *Vaccine*. 2016 Mar 8;34(11):1335-42.

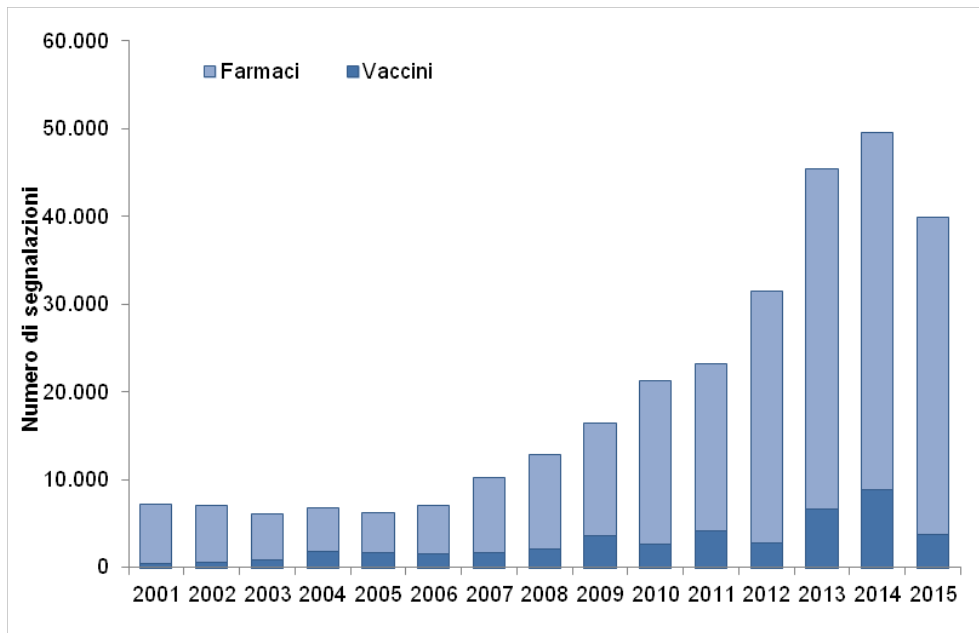
I DATI DEL 2014-2015

In questo rapporto sono descritte tutte le segnalazioni a vaccini (ATC J07) con data di insorgenza nel periodo 01/01/2014 - 31/12/2015 e inserite nella RNF fino al 31/12/2016 (questo criterio è diverso da quello utilizzato nei rapporti OSMED¹⁻² nei quali le segnalazioni a farmaci e vaccini sono selezionate sulla base di inserimento nella RNF). Da queste sono escluse le segnalazioni della categoria ATC J07AX (altri vaccini batterici) e i casi di letteratura.

Alla data del 31 dicembre 2016 le segnalazioni a vaccini, con insorgenza nel 2014, sono state 8.873 (18% del totale delle segnalazioni a farmaci e vaccini) mentre le segnalazioni relative al 2015 sono state 3.772 (9% del totale). Con queste segnalazioni devono essere considerate anche le segnalazioni a vaccini inserite nella RNF senza nome commerciale e senza indicazione precisa della ATC, 105 nel 2014 e 55 nel 2015; queste segnalazioni sono descritte separatamente alla fine di questo capitolo.

Nella figura 1 è riportato l'andamento delle segnalazioni a farmaci e vaccini dal 2001 al 2015. A partire dal 2012 si è osservato un aumento complessivo del numero di segnalazioni, in particolare quelle relative ai farmaci. Per i vaccini dopo un incremento del numero di segnalazioni nel 2013 e nel 2014, nel corso del 2015 si è tornati ai livelli degli anni precedenti .

Figura 1. Andamento delle segnalazioni a vaccini e farmaci per anno, 2001-2015



Nel 2014 le segnalazioni sono state 8.873, corrispondenti a un tasso di 48,9 segnalazioni per 100.000 dosi (Tabella 2), mentre nel 2015 sono state 3.772, con un tasso di 18,8 per 100.000 dosi. Nel confronto tra i due anni va tenuto presente che gli studi di farmacovigilanza attiva svolti nel 2014 hanno portato ad un notevole incremento nel numero di segnalazioni giunte alla RNF in tale anno. Infatti nel 2014, il 67% del totale delle segnalazioni proviene da progetti di FV attiva svolti soprattutto nelle regioni Veneto (4.856 segnalazioni), Liguria (449 segnalazioni) e Sicilia (175 segnalazioni), mentre nel 2015 questa percentuale è stata del 12%. Se non si considerano le segnalazioni provenienti dai progetti di FV attiva, il numero di segnalazioni è simile nei due anni (2.948 nel 2014 e 3.311 nel 2015), ciò nonostante permane una forte variabilità regionale, con un tasso di segnalazione del Nord superiore a quello del Centro e del Sud (Tabella 2).

Tabella 2. Distribuzione delle segnalazioni di eventi avversi per regione, 2014-2015

| Regione | 2014 | | | 2015 | | |
|------------------|---------------------|-----------|------------------------|---------------------|-----------|------------------------|
| | Segnalazioni totali | | Segnalazioni FV attiva | Segnalazioni totali | | Segnalazioni FV attiva |
| | N. | Tasso* | % | N. | Tasso* | % |
| Piemonte | 194 | 14 | 36,1 | 127 | 10 | 11,0 |
| Valle d'Aosta | 5 | 13 | - | 3 | 8 | - |
| Lombardia | 453 | 16 | 26,7 | 333 | 12 | 12,9 |
| P.A. Bolzano | 85 | 59 | - | 147 | 97 | - |
| P.A. Trento | 209 | 120 | 75,6 | 31 | 18 | 3,2 |
| Veneto | 5.854 | 360 | 83,0 | 1.396 | 85 | 3,3 |
| Friuli V. Giulia | 123 | 28 | 4,1 | 172 | 39 | 42,4 |
| Liguria | 468 | 105 | 95,9 | 221 | 42 | 79,6 |
| Emilia Romagna | 384 | 24 | 15,9 | 368 | 23 | 12,5 |
| Toscana | 315 | 29 | 8,3 | 378 | 22 | 8,2 |
| Umbria | 9 | 3 | - | 19 | 6 | - |
| Marche | 64 | 13 | - | 32 | 5 | - |
| Lazio | 134 | 8 | 0,7 | 89 | 5 | 7,9 |
| Abruzzo | 32 | 9 | - | 24 | 6 | - |
| Molise | 11 | 11 | - | 26 | 19 | - |
| Campania | 60 | 4 | 3,3 | 26 | 1 | - |
| Puglia | 46 | 3 | - | 80 | 5 | - |
| Basilicata | 22 | 13 | - | 14 | 7 | - |
| Calabria | 28 | 6 | - | 7 | 1 | - |
| Sicilia | 332 | 21 | 52,7 | 261 | 15 | 9,2 |
| Sardegna | 42 | 11 | - | 16 | 4 | - |
| Totale^ | 8.873 | 49 | 66,8 | 3.772 | 19 | 12,2 |
| Nord | 7.775 | 90 | 73,6 | 2.798 | 32 | 14,3 |
| Centro | 522 | 15 | 5,2 | 518 | 12 | 7,3 |
| Sud e Isole | 573 | 10 | 30,9 | 454 | 6 | 5,3 |

*per 100.000 dosi, escluse le dosi relative ai lisati batterici (ATC J07AX)

^2014: 3 Regioni non definite; 2015: 2 Regioni non definite

Analizzando il tipo di vaccini si nota che le segnalazioni provenienti da progetti di FV attiva hanno rappresentato il 44,8% del totale delle segnalazioni dei vaccini batterici nel 2014 rispetto al 4,3 nel 2015, la differenza è attribuibile prevalentemente ai vaccini

pneumococcici (54,8% nel 2014 vs 4,8% nel 2015) e meningococcici (25,8 nel 2014 vs 4,2% nel 2015). Per quanto riguarda i vaccini virali i progetti di FV attivi hanno avuto un impatto sul totale delle segnalazioni dell'82,3% nel 2014 e del 22,7% nel 2015. Le differenze sono da attribuirsi principalmente a progetti su vaccini anti morbillo, parotite e rosolia con o senza la componente anti varicella, e sul vaccino anti rotavirus (Tabella 3).

Tabella 3. Distribuzione delle segnalazioni per classe ATC e tipo di segnalazione, 2014-2015

| ATC | Segnalazioni 2014 | | Segnalazioni 2015 | |
|--|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Totali n. | FV attiva % | Totali n. | FV attiva % |
| J07A - Vaccini batterici | 2.771 | 44,8 | 2.282 | 4,3 |
| J07AE - Vaccini colerici | 3 | - | 4 | - |
| J07AG - Vaccini Hemophilus influenzae tipo B | 5 | 20,0 | 3 | - |
| J07AH - Vaccini meningococcici | 519 | 25,8 | 1.135 | 4,2 |
| J07AJ - Vaccini pertossici | 132 | 17,4 | 87 | 1,1 |
| J07AL - Vaccini pneumococcici | 1.948 | 54,8 | 936 | 4,8 |
| J07AM - Vaccini tetanici | 143 | 10,5 | 109 | 4,6 |
| J07AP - Vaccini tifoidei | 21 | - | 8 | - |
| J07B - Vaccini virali | 8.549 | 82,3 | 1.586 | 22,7 |
| J07BA - Vaccini encefalite | 10 | - | 4 | - |
| J07BB - Vaccini influenzali [^] | 391 | 7,9 | 475 | 62,9 |
| J07BC - Vaccini epatitici | 84 | 11,9 | 53 | 1,9 |
| J07BD - Vaccini morbilloso* | 5.217 | 89,3 | 596 | 7,2 |
| J07BF - Vaccini poliomielitici | 11 | 18,2 | 8 | - |
| J07BG - Vaccini rabici | 4 | - | 10 | - |
| J07BH - Vaccini diarrea da rotavirus | 68 | 47,1 | 49 | 4,1 |
| J07BK - Vaccini varicellosi | 2.546 | 89,1 | 247 | 1,2 |
| J07BL - Vaccini febbre gialla | 22 | 13,6 | 20 | - |
| J07BM - Vaccino papillomavirus | 196 | 17,9 | 124 | 9,7 |

| | | | | |
|--|--------------|-------------|--------------|-------------|
| J07C - Vaccini batterici e virali in associazione | 2.171 | 44,7 | 1.290 | 5,4 |
| Totale° | 8.873 | 66,8 | 3.772 | 12,2 |

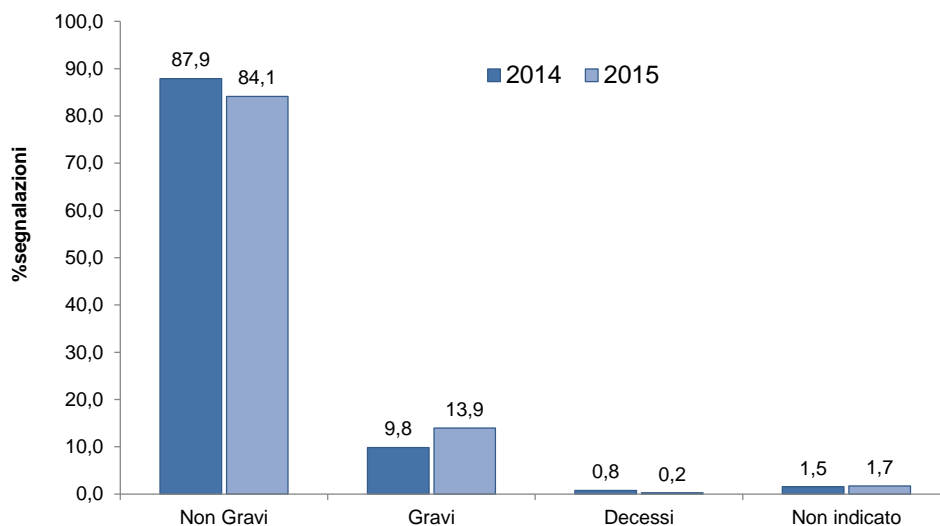
[^]i dati sui vaccini influenzali si riferiscono alle segnalazioni relative all'intero anno 2014

^{*}in associazione con il vaccino parotite, rosolia e varicella (MPR o MPRV)

[°] Il totale delle segnalazioni non corrisponde alla somma dei valori delle categorie ATC, in quanto è possibile che uno stesso soggetto abbia manifestato una reazione avversa dopo somministrazione di più vaccini

Nel 2014 e nel 2015 sono state segnalate rispettivamente 7.798 (87,9%) e 3.173 (84,1%) reazioni classificate come non gravi, mentre le reazioni gravi e i decessi sono state 940 (10,6%) nel 2014 e 535 (14,2%) nel 2015 (Figura 2). Per quanto riguarda le segnalazioni di reazioni a esito fatale sono state 69 nel 2014 e 9 nel 2015. La quasi totalità dei decessi è stata riportata per il vaccino antinfluenzale: 66 nel 2014 e 6 nel 2015.

Figura 2. Distribuzione delle segnalazioni per gravità, 2014-2015



DESCRIZIONE DEI CASI CON ESITO FATALE

Anno 2014

Le reazioni segnalate con esito fatale riguardano 69 casi, 67 anziani di età compresa tra 67 e 95 anni, con età media 83 anni (31 di sesso maschile e 36 di sesso femminile) e due bambini di 2 e 3 mesi, entrambi vaccinati con esavalente e antipneumococco 13. Dei 67 decessi nella popolazione adulta, in un caso il farmaco sospetto è il vaccino antipneumococco, nei restanti è un vaccino antinfluenzale. Per ognuno dei casi fatali è stata effettuata una valutazione del nesso di causalità utilizzando l'algoritmo del OMS³ con le seguenti conclusioni: 43 su 66 casi sono risultati non-correlabili con la vaccinazione per la presenza di cause alternative che giustificano e spiegano l'evento; in 19 casi, l'evento è inclassificabile dal momento che non sono disponibili sufficienti informazioni; 4 casi sono stati definiti come indeterminati per mancanza di prove definitive. Per la discussione dei casi fatali segnalati durante la stagione antinfluenzale 2014/2015 si rimanda alla sezione "*Segnalazioni di Reazioni avverse dopo vaccinazione antinfluenzale stagionale 2014/2015*".

Di seguito la descrizione del caso che coinvolge un vaccino diverso dall'antinfluenzale ed i due casi pediatrici del 2014:

Caso fatale n 1: paziente di 91 anni era affetto da scompenso cardiaco congestizio, cardiopatia ipertensiva, fibrillazione atriale, portatore di pace-maker per blocco AV totale adulto vaccinato con Prevenar 13. Il. La causa di morte è stata aritmia extrasistolica da scompenso cardiaco, reazione che è risultata indeterminata alla valutazione del nesso di causalità.

Caso fatale n 2: si tratta di una sospetta SIDS (sindrome della morte improvvisa del lattante), verificatasi in un bambino di due mesi, nato alla 30° settimana con insufficienza respiratoria ed ittero. Per la profilassi delle apnee del pretermine è stata somministrata caffeina per tre settimane e palivizumab in singola dose per la prevenzione dell'infezione da virus respiratorio sinciziale. Il decesso è avvenuto circa sei ore dopo la

somministrazione della prima dose di Infanrix Hexa e di Prevenar 13. La scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa è stata successivamente aggiornata con il referto dell'accertamento medico-legale (riscontro diagnostico autoptico) che ha evidenziato una enterite emorragica e una anemia acuta poliviscerale con riscontro di rotavirus nelle feci per cui non risulta essere stato vaccinato. È stata disposta la valutazione ad hoc con protocollo specifico per la SIDS/SUD da parte del Gruppo Regionale dei Patologi referenti per i casi di morte improvvisa nei bambini 0-2 anni che concludevano per assenza di nesso causale con la recente vaccinazione.

Caso fatale n 3: si tratta di una sospetta SIDS in un bambina prematura di 34 settimane vaccinata con Infanrix Hexa e Prevenar 13, il caso si è verificato nel 2014 ma la segnalazione è stata ricevuta nel 2016. La morte in ospedale non è stata ritenuta correlata alla vaccinazione quindi il caso non è stato segnalato nel 2014 e la segnalazione è stata fatta successivamente dalla Ditta. Il decesso è avvenuto una settimana dopo la vaccinazione. Nella scheda di segnalazione è riportato: arresto cardiocircolatorio da sospetta verosimile SIDS ma non è stato possibile reperire ulteriori informazioni. La SIDS, conosciuta anche come morte in culla, è una delle più frequenti cause di morte nel primo anno di vita con un'incidenza stimata di un caso ogni 700/1000 bambini nati vivi. Diversi studi condotti negli anni scorsi hanno dimostrato che non esiste alcuna relazione causale tra l'esposizione ai vaccini e la SIDS e che l'incidenza della SIDS è la stessa sia in presenza che in assenza di vaccinazione⁴⁻⁶. Il fatto che una SIDS si possa verificare a breve distanza dalla vaccinazione non implica quindi alcun rapporto di causa effetto.

Sul tema, negli anni scorsi, sono stati pubblicati due ampi studi condotti rispettivamente in Italia (studio Hera)⁷ e in Germania (studio Token)⁸. Lo studio Hera ha valutato il rischio di morte improvvisa dopo vaccinazione nei bambini nati dal 1999 al 2004 (circa 3 milioni di bambini) e non ha riscontrato una possibile relazione causale tra i vaccini somministrati e l'insorgenza di morti improvvise.

Anno 2015

Sono stati segnalati 9 casi ad esito fatale, 6 adulti (in tutti i casi il vaccino sospetto è un antinfluenzale) tra 77 e 92 anni e tre bambini (2 mesi, 2 mesi e 13 anni). Per la discussione dei casi fatali segnalati durante la stagione antinfluenzale 2014/2015 si rimanda alla sezione "*Segnalazioni di Reazioni avverse dopo vaccinazione antinfluenzale stagionale 2015/2016*". Nel 2015 il numero di decessi in seguito a vaccinazione antinfluenzale si è drasticamente ridotto rispetto alla stagione 2014/2015, tornando come ordine di grandezza alle stagioni precedenti: sono state segnalate 6 sospette reazioni avverse con esito fatale dopo somministrazione di vaccino antinfluenzale, in 5 di questi casi il nesso di causalità non supporta una relazione di causa effetto (non correlabile) ed un caso è indeterminato per mancanza di prove definitive.

Di seguito la descrizione dei tre casi pediatrici del 2015:

Caso fatale n 1: decesso di un ragazzo di 13 anni per sepsi da meningococco C in soggetto vaccinato otto anni prima con vaccino singolo antimeningococco C. La protezione conferita dalla somministrazione di una singola dose di questa tipologia di vaccino, secondo quanto riportano i dati di letteratura scientifica, può determinare una riduzione a 3-5 anni del titolo anticorpale battericida; gli studi pubblicati finora hanno preso in considerazione una durata massima di follow up di 5 anni. Di conseguenza, non si può parlare propriamente di fallimento vaccinale.

Caso fatale n 2: neonato di 11 settimane vaccinato con Bexsero otto giorni prima. Al momento del ricovero il paziente si presentava in condizioni cliniche generali scadenti. Un campione di sangue ha consentito di accertare una setticemia da *Neisseria Meningitis* sierogruppo B. Il decesso del neonato si è verificato per le conseguenze della setticemia. La segnalazione presenta le caratteristiche di un evento correlato solo dal punto di vista cronologico. Il vaccino in questione, per le modalità di produzione (tecnica di reverse vaccinology) non contiene né il batterio vivo né il batterio ucciso. Il periodo di incubazione del meningococco B (da 2 a 10 giorni) giustificherebbe un'infezione precedente alla vaccinazione che comunque è stata effettuata con un intervallo troppo breve per aver

determinato la risposta immunitaria. Pertanto, attraverso l'applicazione dell'algoritmo dell'OMS per il causality assessment, la relazione causale tra la vaccinazione e decesso è da considerare non correlabile e la patologia insorta è attribuibile a pregressa infezione e non a fallimento vaccinale.

Caso fatale n 3: neonato di 11 settimane, nato pretermine a 33 settimane, con sequestro polmonare e malformazione già diagnosticata in utero tramite ecografia con stenosi aortica dalla nascita, ipertrofia e sovraccarico ventricolare sinistro. Vaccinato con Infanrix Hexa, Prevenar 13 e Rotarix, in quanto soggetto ad alto rischio, dopo 9 giorni dalla vaccinazione insorgeva dispnea grave, con frequenza cardiaca di 220 bpm ed si verificava il decesso dopo 7 ore dal ricovero. Attraverso l'applicazione dell'algoritmo dell'OMS, il decesso è da considerarsi non correlabile alla vaccinazione per presenza di altre cause note.

BIBLIOGRAFIA

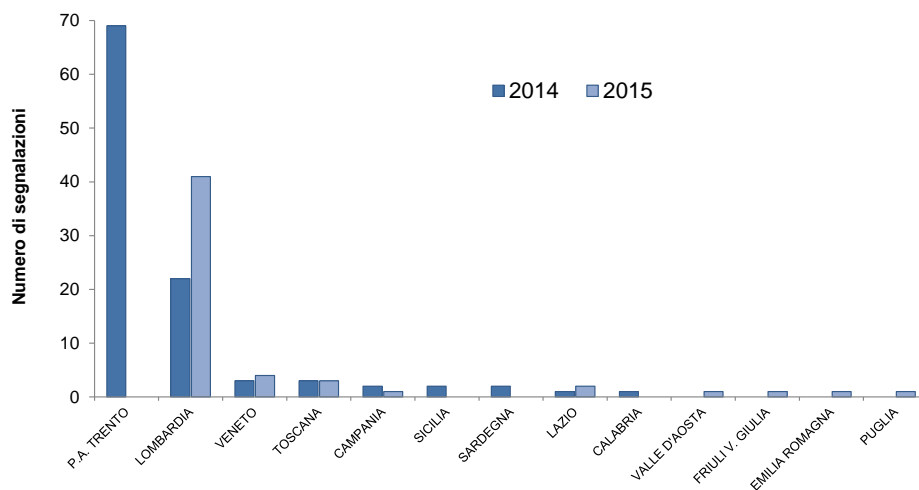
1. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2014>
2. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2015>
3. http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aefi_manual.pdf?ua=1
4. Fleming JP, Blair PS, Ward Platt M, Tripp J, Smith JI, Golding J, The UK accelerated immunisation programme and sudden unexpected death in infancy: case-control study, *BMJ*. 2001 Apr 7; 322(7290): 822.,
5. Hoffman, HJ; Hunter, JC; Damus, K; Pakter, J; Peterson, DR; van Belle, G; Hasselmeyer, EG "Diphtheria-tetanus-pertussis immunization and sudden infant death: results of the National Institute of Child Health and Human Development Cooperative Epidemiological Study of Sudden Infant Death Syndrome risk factors. *Pediatrics* 79 (4): 598–611.
6. Mitchell, E A; Stewart, A W; Clements, M, Immunisation and the sudden infant death syndrome. New Zealand Cot Death Study Group, *Archives of Disease in Childhood* 73 (6): 498–501.
7. http://www.rki.de/EN/Content/Health_Monitoring/Projects/TOKEN_Study/token_node.html
8. Traversa G, Spila-Alegiani S, Bianchi C, Ciofi degli Atti M, Frova L, Massari M, Raschetti R, Salmaso S, Scalia Tomba G and the Hera study group. Sudden Unexpected Deaths and Vaccinations during the First Two Years of Life in Italy: a Case Series Study. *PLoS ONE*, 2011 Jan 26;6(1):e16363.

SEGNALAZIONI A VACCINI INSERITE NELLA RNF SENZA INDICAZIONE DEL NOME COMMERCIALE

Centoquattro segnalazioni di reazioni insorte nel 2014 e 55 nel 2015 sono state inserite in rete senza nome commerciale e senza indicazione precisa dell' ATC.

Le segnalazioni provengono in misura differente da 12 regioni e una provincia autonoma (Figura 3), tutte le segnalazioni del 2014 ad eccezione di 2 provengono da progetti di FV attiva. I vaccini maggiormente segnalati sono stati i vaccini antipneumococcici (50%) e l'esavalente (46%) nel 2014 e i vaccini antinfluenzali (20%) e quelli antipneumococcici (18%) nel 2015.

Figura 3. Distribuzione regionale delle segnalazioni inserite senza indicazione del nome commerciale e della classificazione ATC, 2014-2015



In tali schede di sospette reazioni avverse i vaccini sono stati riportati senza il nome commerciale ma solo con le indicazioni circa le componenti del vaccino utilizzato. Per la mancanza di questa ed altre informazioni basilari, tali schede sono difficilmente valutabili. Sorprende che, ancora oggi non sia possibile risalire non solo al lotto ma neanche al nome

commerciale e che, analogamente, in caso di co-somministrazioni non sia possibile addirittura sapere né cosa né dove è stato somministrato. Le segnalazioni gravi inserite senza indicazione del nome commerciale nel 2014 sono state 18 (Tabella 4), tra cui un decesso con un vaccino antinfluenzale, un caso di polmonite e sepsi diagnosticate nel giorno stesso di vaccinazione e un caso di meningite e polmonite insorte sei giorni dopo la vaccinazione entrambe con vaccino antinfluenzale ed un caso di dispnea, costrizione alla gola con vaccino antimeningococcico e antipoliomelitico. Tutte le schede citate, oltre a non avere indicazione del nome commerciale, mancano anche di molti altri elementi per la valutazione del nesso di causalità.

Nel 2015 sono state inserite 11 segnalazioni gravi senza indicazione del nome commerciale (Tabella 4), tra queste un caso di sindrome di Lyell o necrolisi tossica epidermica in un paziente di 87 anni, tra i farmaci sospetti un vaccino antinfluenzale e allopurinolo, per quest'ultimo la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN) sono reazioni note e presenti negli stampati. E' presente inoltre un caso di neurite bilaterale progressiva del VI nervo cranico in un bambino di due anni vaccinato con vaccino antiepatite A, secondo richiamo, per il quale non è stato possibile risalire al nome commerciale, né ad ulteriori informazioni di follow-up, derivanti dalle visite di controllo. La reazione è comparsa il giorno dopo la vaccinazione, al sintomo iniziale di strabismo convergente transitorio all'occhio sinistro si è aggiunto il reperto di albumina patologicamente elevata e lieve danno alla barriera ematoencefalica. I sintomi si sono attenuati fino a scomparire dopo trattamento cortisonico per poi ricomparire alla sospensione del trattamento. Le cause di paralisi del VI nervo cranico possono essere molteplici ed in assenza di ulteriori informazioni il caso va considerato indeterminato.

Tabella 4. Segnalazioni gravi senza indicazione del nome commerciale e della classificazione ATC J07, 2014-2015

| Caso | Anno | Età/sexo^ | Reazione | Vaccino | Esito |
|------|------|-----------|---|-------------------|----------------------|
| 1 | 2014 | 8a/M | convulsione febbrile | DTP+IPV; MPR | risoluzione completa |
| 2 | 2014 | 1a/F | iperpiressia, dolore in sede di iniezione, esantema sul | MPR; meningococco | risoluzione completa |

| tronco | | | | | |
|--------|------|-------|---|----------------------------------|-------------------------|
| 3 | 2014 | 2a | iperpiressia | MPR; meningococco | risoluzione completa |
| 4 | 2014 | 1a/M | agitazione, iperpiressia, influenza, esantema | MPR; meningococco | risoluzione completa |
| 5 | 2014 | 10m/F | agitazione, iperpiressia, dolore in sede di iniezione | esavalente, antipneumococco | risoluzione completa |
| 6 | 2014 | 6m/F | iperpiressia | esavalente; antipneumococco | risoluzione completa |
| 7 | 2014 | 1a/M | pianto inconsolabile, iperpiressia, dissenteria | MPR; meningococco | risoluzione completa |
| 8 | 2014 | 22a/F | dispnea, costrizione alla gola | meningococco; IPV | risoluzione completa |
| 9 | 2014 | 15a/M | sudorazione, lipotimia, tremore | DTP | risoluzione completa |
| 10 | 2014 | 1a/M | convulsioni febbrili | MPRV | risoluzione completa |
| 11 | 2014 | 76a/F | epigastralgia, diarrea, nausea, febbre | antinfluenzale | miglioramento |
| 12 | 2014 | 77a/M | causa di morte sconosciuta | antinfluenzale | decesso |
| 13 | 2014 | 71a/F | polmonite, sepsi | antinfluenzale | miglioramento |
| 14 | 2014 | 49a/M | meningite, polmonite | antinfluenzale | non ancora guarito |
| 15 | 2014 | 70a/F | diarrea | antinfluenzale | miglioramento |
| 16 | 2014 | 71a/F | astenia, dolore dorsale, tosse, difficoltà nella respirazione, febbre | antinfluenzale | miglioramento |
| 17 | 2014 | 13m/F | dolore alle ginocchia, piressia anormale, incapacità di deambulazione | MPR | miglioramento |
| 18 | 2014 | 64a/M | angioedema, febricola | antinfluenzale | miglioramento |
| 19 | 2015 | 11m/F | iperpiressia, iperattività | antipneumococco, DTP+IPV+ Hib | miglioramento |
| 20 | 2015 | 4m/M | pianto inconsolabile | antipneumococco | miglioramento |
| 21 | 2015 | 7a/M | afasia, cefalea, nausea, febbre , sguardo fisso, tremori | antimeningococco B | risoluzione completa |
| 22 | 2015 | 67a/M | iperpiressia nas | DT | non disponibile |
| 23 | 2015 | 4m/F | febbre | esavalente | miglioramento |
| 24 | 2015 | 5a/M | tumefazione in sede di iniezione | DTP+IPV | miglioramento |

| | | | | | |
|----|------|--------|--|---------------------------------|-----------------------|
| 25 | 2015 | 100a/M | astenia, stato confusionale, malessere generale, anoressia | antinfluenzale | miglioramento |
| 26 | 2015 | 87a/F | necrolisi epidermica tossica (tipo Lyell) | antinfluenzale, allopurinolo | non ancora guarito |
| 27 | 2015 | 88a/F | prurito diffuso | antinfluenzale | miglioramento |
| 28 | 2015 | 2a/M | paralisi del VI nervo cranico | antiepatite A | miglioramento |
| 29 | 2015 | 1a/F | febbre | esavalente, pneumococco | non disponibile |

^a: anni; m: mesi; F: femmina; M: maschio

SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE: DATI 2014 PER TIPOLOGIA DI VACCINO

Alla data del 31 dicembre 2016 le segnalazioni relative solo ai vaccini, con insorgenza nel 2014, sono state 8.873, pari a circa il 18% del totale (49.621 segnalazioni a farmaci e vaccini). In tabella 5 è riportata la distribuzione, in termini assoluti e percentuali, delle segnalazioni per le principali categorie di segnalatori. Il 67% delle segnalazioni sono pervenute dagli specialisti, circa il 12% da altre figure professionali (che non rientrano nelle altre categorie, ad esempio medici vaccinatori), il 9% da medici ospedalieri.

Tabella 5. Distribuzione delle segnalazioni per fonte, 2014

| Fonte | Segnalazioni totali | |
|-----------------------------|---------------------|-------------|
| | N. | % |
| Specialista | 5.947 | 67,0 |
| Altre figure professionali | 1.079 | 12,2 |
| Medico ospedaliero | 818 | 9,2 |
| Infermiere | 319 | 3,6 |
| Medico di medicina generale | 230 | 2,6 |
| Pediatra di libera scelta | 172 | 1,9 |
| Paziente/Cittadino | 23 | 0,3 |
| Farmacista | 80 | 0,9 |
| Forze armate | 10 | 0,1 |
| Azienda farmaceutica | 15 | 0,2 |
| Altro | 1 | 0,01 |
| Non definito | 179 | 2,0 |
| Totale | 8.873 | 100% |

Per quanto riguarda l'età, circa l'88% delle segnalazioni (n. 7.785) ha riguardato i bambini fino a 11 anni (80% nella fascia di età 1 mese – 1 anno), il 3% gli adolescenti (n. 238), il 5% gli adulti (n. 482) e il 4% i soggetti ultrasessantacinquenni (n. 368) (Tabella 6).

Nel 2014 le segnalazioni per i vaccini batterici sono state 2.771 pari a un tasso di 66 segnalazioni per 100.000 dosi, per i vaccini virali sono state 8.549 (tasso 71 per 100.000 dosi), per quelli batterici e virali in associazione sono state 2.171 (tasso 112 per 100.000 dosi) (Tabella 7). Per quanto riguarda i vaccini batterici il tasso più elevato è associato ai

vaccini pneumococcici (tasso di segnalazione 105 per 100.000 dosi), seguiti dai vaccini meningococcici (tasso 74 per 100.000 dosi). Tra i vaccini virali la maggior parte delle segnalazioni ha riguardato i vaccini contro il morbillo, parotite e rosolia (MPR) o morbillo, parotite, rosolia e varicella (MPRV) (tasso 201 per 100.000 dosi), i vaccini antivaricella (tasso 1.272 per 100.000 dosi), e i vaccini contro il rotavirus (tasso 73 per 100.000 dosi). Come già sottolineato in precedenza (vedi tabella 3), il tasso di segnalazione elevato dei vaccini antivaricella è spiegabile da uno specifico progetto di FV attiva.

Tabella 6. Distribuzione delle segnalazioni per fascia di età e sesso, 2014

| Fasce di età | Totale [^] | | Maschi | | Femmine | |
|-----------------|---------------------|------|--------------|------|--------------|------|
| | N. | % | N. | % | N. | % |
| <1 mese | 7 | 0,1 | 4 | 0,1 | 1 | 0,02 |
| 1 mese - 1 anno | 7.114 | 80,2 | 3.384 | 83,1 | 3.277 | 75,9 |
| 2 - 11 anni | 664 | 7,5 | 316 | 7,8 | 335 | 7,8 |
| 12 - 17 anni | 238 | 2,7 | 74 | 1,8 | 163 | 3,8 |
| 18 - 64 anni | 482 | 5,4 | 171 | 4,2 | 302 | 7,0 |
| ≥65 anni | 368 | 4,1 | 125 | 3,1 | 242 | 5,6 |
| Totale | 8.873 | | 4.074 | | 4.320 | |

[^] comprese 479 segnalazioni con sesso non definito.

Tabella 7. Distribuzione delle segnalazioni per classe ATC e per gravità, 2014

| ATC | Decessi | Gravi | Non Gravi | Non indicato | Totale | Tasso di segnalazione (x 100.000 dosi) |
|--|----------|------------|--------------|--------------|--------------|--|
| J07A - Vaccini batterici | 4 | 241 | 2.440 | 86 | 2.771 | 66 |
| J07AE - Vaccini colerici | 0 | 1 | 2 | 0 | 3 | 13 |
| J07AG - Vaccini Hemophilus influenzae tipo B | 0 | 0 | 5 | 0 | 5 | 48 |
| J07AH - Vaccini meningococcici | 0 | 65 | 443 | 11 | 519 | 74 |
| J07AJ - Vaccini pertossici | 0 | 16 | 113 | 3 | 132 | 33 |
| J07AL - Vaccini | 4 | 147 | 1.725 | 72 | 1.948 | 105 |

| | | | | | | |
|--|-----------|------------|--------------|------------|--------------|------------|
| pneumococcici | | | | | | |
| J07AM - Vaccini tetanici | 0 | 11 | 132 | 0 | 143 | 14 |
| J07AP - Vaccini tifoidei | 0 | 1 | 20 | 0 | 21 | 9 |
| J07B - Vaccini virali | 66 | 831 | 7.602 | 50 | 8.549 | 71 |
| J07BA - Vaccini encefalite | 0 | 1 | 9 | 0 | 10 | 53 |
| J07BB - Vaccini influenzali [^] | 66 | 109 | 206 | 10 | 391 | 4 |
| J07BC - Vaccini epatitici | 0 | 9 | 73 | 2 | 84 | 20 |
| J07BD - Vaccini morbilloso* | 0 | 479 | 4.722 | 16 | 5.217 | 501 |
| J07BF - Vaccini poliomielitici | 0 | 2 | 9 | 0 | 11 | 22 |
| J07BG - Vaccini rabici | 0 | 0 | 4 | 0 | 4 | 46 |
| J07BH - Vaccini diarrea da rotavirus | 0 | 11 | 50 | 7 | 68 | 73 |
| J07BK - Vaccini antivaricella | 0 | 193 | 2.343 | 10 | 2.546 | 1.272 |
| J07BL - Vaccini febbre gialla | 0 | 4 | 18 | 0 | 22 | 49 |
| J07BM - Vaccino papillomavirus | 0 | 23 | 168 | 5 | 196 | 36 |
| J07C - Vaccini batterici e virali in associazione | 2 | 194 | 1.896 | 79 | 2.171 | 112 |
| Totale[°] (%) | 69 | 871 | 7.798 | 135 | 8.873 | 49 |
| | (0,8) | (9,8) | (87,9) | (1,5) | | |

[^] i dati sui vaccini influenzali si riferiscono alle segnalazioni relative all'intero anno 2014

* in associazione con il vaccino parotite, rosolia e varicella (MPR o MPRV)

[°] Il totale delle segnalazioni non corrisponde alla somma dei valori delle categorie ATC, in quanto è possibile che uno stesso soggetto abbia manifestato una reazione avversa dopo somministrazione di più vaccini

VACCINI ESAVALENTI

Il vaccino esavalente (DTP, IPV, HBV, Hib), tra i vaccini maggiormente utilizzati nei bambini, è indicato per l'immunizzazione primaria contro difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B e malattie invasive da *Haemophilus Influentiae tipo B*, la schedula vaccinale prevede la somministrazione di tre dosi a partire dal terzo mese di vita (3, 5, 11-13 mesi).

Le segnalazioni di reazioni insorte dopo somministrazione di esavalente nel 2014 sono state 1.803 con un tasso di segnalazione pari a 128 per 100.000 dosi vendute (Tabella 8).

Le reazioni gravi sono state 166 (9,2%), inclusi due casi ad esito fatale già descritti; nella maggior parte dei casi, l'esavalente è stato somministrato contemporaneamente ad altri vaccini (in particolare al vaccino contro lo pneumococco, 82% dei casi) mentre in 194 segnalazioni (11%) risultava essere l'unico vaccino sospetto utilizzato.

Tabella 8. Distribuzione delle segnalazioni dei vaccini esavalenti contenenti DTP, IPV, HBV, Hib, 2014

| | N. | Tasso* | %gravi |
|--------------------------------|-------|--------|--------|
| Esavalente (DTP,IPV, HBV, Hib) | 1.803 | 128 | 9,2 |

* tasso di segnalazione per 100.000 dosi

In tabella 9 è riportata la distribuzione delle segnalazioni per classe sistemico organica (SOC). In circa l'84% delle segnalazioni era riportata almeno una reazione relativa alle "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione". Nel 29,1% delle segnalazioni la reazione segnalata era compresa nella SOC "Disturbi psichiatrici". Le reazioni segnalate più frequentemente fra queste erano prevalentemente non gravi e corrispondevano a: agitazione (n. 311), irritabilità (n. 238) e irrequietezza (n. 128).

Le prime dieci reazioni segnalate in ordine di frequenza sono state ipertensione (n. 1.565), agitazione (n. 311), eritema in sede di iniezione (n. 284), gonfiore in sede di vaccinazione (n. 281), ipertensione (n. 273), sonnolenza (n. 243), irritabilità (n. 238), prurito (n. 232), dolore in sede di vaccinazione (n. 195), e irrequietezza (n. 128). Per quanto riguarda la gravità, le reazioni più numerose sono relative alla SOC "Patologie generali e condizioni

relative alla sede di somministrazione" (n. 221) e, in particolare, iperpiressia (n. 118), piressia (n. 81) e pianto (n. 21).

La quasi totalità delle sospette reazioni avverse che ricadono nelle SOC "Disturbi psichiatrici e Patologie Neurologiche" riportano agitazione, sonnolenza, irritabilità e irrequietezza. L'analisi delle schede di segnalazione non ha determinato alcuno specifico segnale di sicurezza.

Tabella 9. Distribuzione delle segnalazioni per classificazione sistemica organica (System Organ Class, SOC) (vaccini esavalenti, n = 1.803), 2014

| SOC | % segnalazioni [^] |
|--|-----------------------------|
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | 83,9 |
| Disturbi psichiatrici | 29,1 |
| Patologie del sistema nervoso | 16,0 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 10,1 |
| Patologie gastrointestinali | 4,4 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | 2,9 |
| Patologie vascolari | 2,5 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 1,6 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 1,4 |
| Patologie dell'occhio | 1,0 |
| Infezioni ed infestazioni | 0,9 |
| Patologie cardiache | 0,7 |
| Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura | 0,4 |
| Esami diagnostici | 0,1 |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 0,1 |
| Patologie epatobiliari | 0,1 |

[^]La percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Per il 2014 è stato segnalato un caso di meningoccefalite batterica (antigeni Hib positivi nel liquor), osservata dieci anni dopo la terza dose di esavalente (come prima dose era stato somministrato un altro vaccino non più autorizzato, come seconda e terza dose è

stato invece somministrato il vaccino attualmente in commercio). Il caso è stato quindi interpretato come un fallimento vaccinale; la reazione si è risolta.

E' stato segnalato un caso di pertosse dopo quattro anni dal completamento il del ciclo di vaccinazione (Infanrix Hexa e Tetravac). La terapia ha previsto la somministrazione di eritromicina e la risoluzione è stata completa..

Nessun segnale di sicurezza è emerso dalla valutazione periodica delle schede di segnalazione di sospetta reazione avversa ai vaccini esavaleti.

VACCINI TRI- E TETRAVALENTI

Segnalazioni di reazioni avverse sono pervenute anche a seguito della somministrazione di altri vaccini disponibili contro DTP e IPV, in particolare per le dosi di richiamo somministrate dopo il secondo anno di età (Tabella 10).

Tabella 10. Distribuzione delle segnalazioni dei vaccini tri- e tetravalenti contenenti DTP e IPV, 2014

| | N. | Tasso* | % gravi |
|-------------------------|-----|--------|------------|
| Tetravalente (DTP, IPV) | 356 | 70 | 7,6 |
| booster | 223 | 64 | 7,2 |
| Trivalente (DTP) | 132 | 33 | 12,1 |
| booster | 105 | 26 | 11,4 |
| Trivalente (DT, IPV) | 6 | 31 | 0,0 |

*Tasso di segnalazione per 100.000 dosi

Vaccini tetravalenti

Nel 2014 sono state inserite nella RNF 356 segnalazioni da vaccino tetravalente, 223 (62,6%) dopo somministrazione dei vaccini di richiamo (booster) Polioboostrix e Polioinfanrix (16 gravi - 7,2%) e 131 dopo vaccinazione con Tetravac (11 gravi - 8,4%). La quasi totalità delle segnalazioni (n. 351) si riferisce alla popolazione pediatrica e solo 5 casi a soggetti adulti.

In 5 delle 11 segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi osservate con Tetravac il vaccino era stato co-somministrato con vaccino MPR. Circa l'85% delle segnalazioni di Tetravac si riferisce alla SOC "Patologie generali e condizioni relative alla via di somministrazione" e il 24% alle "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" (Tabella 11). Le reazioni più frequenti sono state: eritema in sede di iniezione (n. 29), reazioni in sede di vaccinazione (n. 20), piressia (n. 18) ed eritema (n. 17).

Tabella 11. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccino Tetravac, n = 131), 2014

| SOC | % segnalazioni [^] | |
|--|-----------------------------|--|
| | | |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | 84,7 | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 24,4 | |
| Patologie del sistema nervoso | 6,9 | |
| Patologie gastrointestinali | 4,6 | |
| Patologie vascolari | 3,8 | |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 3,8 | |
| Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura | 1,5 | |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 0,8 | |
| Infezioni ed infestazioni | 0,8 | |
| Esami diagnostici | 0,8 | |
| Disturbi del sistema immunitario | 0,8 | |
| Patologie renali e urinarie | 0,8 | |

[^] la percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Per i vaccini di richiamo (booster) indicati dai 16 mesi ai 13 anni di età (Poliiofanrix) e a partire dai quattro anni (Polioboostrix), le segnalazioni sono state rispettivamente 151, di cui 7 gravi (4,6%) e 72, di cui 9 gravi (12,5%). Nella tabella 12 è riportata la distribuzione per SOC delle sospette reazioni osservate con la somministrazione di Poliiofanrix e Polioboostrix. Le reazioni segnalate con maggiore frequenza sono state: piressia (n. 39), eritema in sede di iniezione (n. 25) ed edema in sede di vaccinazione (n. 20) per Poliiofanrix; piressia (n. 19) e reazione in sede di vaccinazione (n. 10) per Polioboostrix.

Tabella 12. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccini booster n = 223), 2014

| SOC | % segnalazioni [^] | |
|--|-----------------------------|---------------|
| | Poliiofanrix | Polioboostrix |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | 93,4 | 75,0 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 17,9 | 20,8 |
| Patologie vascolari | 7,9 | 6,9 |
| Patologie gastrointestinali | 6,0 | 11,1 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 5,3 | 4,2 |

| | | |
|---|-----|------|
| Patologie del sistema nervoso | 2,6 | 19,4 |
| Infezioni ed infestazioni | 2,0 | |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 1,3 | 2,8 |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 0,7 | 1,4 |
| Patologie cardiache | 0,7 | 1,4 |
| Patologie dell'occhio | 0,7 | 2,8 |
| Disturbi psichiatrici | - | 4,2 |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | - | 2,8 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | - | 2,8 |
| Patologie renali e urinarie | - | 1,4 |
| Esami diagnostici | - | 1,4 |

^la percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Tra le sospette reazioni gravi dopo vaccinazione con tetravalente è stato segnalato un caso di astenia, dolore al torace e diagnosi di miocardite in un ragazzo di 17 anni comparsi il giorno successivo alla vaccinazione con Polioboostrix e Menjugate. Dalla relazione clinica del reparto di cardiologia dove il ragazzo era stato ricoverato risulta che la miocardite era di sospetta natura post-influenzale.

Vaccini trivalenti

I dati riportati in questo paragrafo si riferiscono a 138 segnalazioni, la maggior parte delle quali (75%) insorte nella popolazione con età inferiore a 18 anni. Per il vaccino trivalente Infanrix (DTP) risultano inserite 26 segnalazioni (73% relative bambini da 1 mese ai 2 anni di età) di cui 3 gravi (11,5%).

Per il vaccino Triaxis utilizzato per il richiamo contro difterite, tetano e pertosse, risultano 22 segnalazioni (1 grave), di cui la metà osservate in adolescenti tra 12-17 anni. In 8 segnalazioni il Triaxis era stato co-somministrato con un vaccino antimeningococcico. Per il vaccino Boostrix utilizzato per il richiamo contro difterite, tetano e pertosse nei bambini di età superiore a quattro anni, risultano 83 segnalazioni di cui 11 gravi (13,3%), in quattro segnalazioni il vaccino è stato co-somministrato con un vaccino antimeningococcico e in una con il vaccino MPR.

Nella tabella 13 è riportata la distribuzione per SOC dei vaccini trivalenti booster. Le reazioni segnalate più frequentemente sono state: ipertensione (n. 19) e dolore in sede di vaccinazione (n. 18).

Tabella 13. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccini trivalenti booster: Boostrix e Triaxis, n = 105), 2014

| SOC | % segnalazioni [^] |
|--|-----------------------------|
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | 75,2 |
| Patologie del sistema nervoso | 33,3 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 16,2 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 11,4 |
| Patologie gastrointestinali | 8,6 |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 5,7 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 5,7 |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | 3,8 |
| Patologie vascolari | 2,9 |
| Disturbi del sistema immunitario | 2,9 |
| Patologie dell'occhio | 1,9 |
| Disturbi psichiatrici | 1,9 |
| Infezioni ed infestazioni | 1,9 |
| Patologie cardiache | 1,9 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | 1,0 |

[^]La percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Tra le sospette reazioni avverse a vaccino trivalente Boostrix sono stati riportati:

- un caso di anafilassi in un ragazzo di 17 anni, con allergia alle arachidi e frutta secca, la cui risoluzione è stata completa.
- un caso di iperipertensione osservata dopo la co-somministrazione con un vaccino contro il meningococco riclassificata come grave per la presenza di un termine "iperipertensione" incluso nella lista degli eventi clinicamente rilevanti IME LIST (reazioni gravi di per sé, indipendentemente dalle informazioni sul contesto in cui la sospetta reazione avversa

-ADR si verifica) (<https://eudravigilance.ema.europa.eu/human/textforIME.asp>).
L'attribuzione di un livello di gravità più elevato comporta una gestione più rapida delle segnalazioni in quanto i casi gravi devono essere trasmessi entro 15 giorni al data base europeo di Eudravigilance in modo da essere disponibili per le valutazioni in tempi brevi mentre le segnalazioni relative a reazioni non gravi possono essere trasmesse entro novanta giorni.

VACCINAZIONE ANTIPNEUMOCOCCICA

Nel 2014 le segnalazioni di sospette reazioni avverse al vaccino anti pneumococco sono state 1.948 (di cui 7,7% gravi), 1.879 (7,7 % gravi) sono riferite al vaccino antipneumococcico 13-valente (tasso 105 per 100.000 dosi) e 69 (10,1% gravi) al vaccino antipneumococcico 23-valente (tasso 107 per 100.000 dosi) (Tabella 14). La maggior parte delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccino antipneumococcico 13-valente riguarda i bambini fino ai 2 anni di età (96%), anche se tale vaccino dal 2013 risulta autorizzato anche per adulti. Le segnalazioni relative al vaccino antipneumococcico 23-valente riguardano invece prevalentemente la popolazione adulta (91%), la metà dei pazienti aveva un'età uguale o superiore a 65 anni.

Tabella 14. Distribuzione delle segnalazioni dei vaccini antipneumococcici, 2014

| | N. | Tasso* | % gravi |
|------------------------------|--------------|---------------|----------------|
| Antipneumococcico 13-valente | 1.879 | 105 | 7,7 |
| Antipneumococcico 23-valente | 69 | 107 | 10,1 |
| Totale | 1.948 | 105 | 7,8 |

* tasso di segnalazione per 100.000 dosi

La distribuzione per SOC del vaccino antipneumococcico 13-valente, riportata in tabella 15, ricalca, per le classi sistemiche organiche coinvolte con maggiore frequenza, la distribuzione delle reazioni osservata per l'esavalente con cui questo vaccino è ormai spesso co-somministrato (79%). Le reazioni segnalate con maggiore frequenza sono state per il vaccino antipneumococcico 13-valente piressia (n. 1.034), agitazione (n. 300), gonfiore in sede di vaccinazione (n. 281) e eritema in sede di iniezione (n. 272); mentre per il vaccino antipneumococcico 23-valente sono piressia (n. 20) e dolore in sede di vaccinazione (n. 15).

Tabella 15. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccini antipneumococchi 13-valente, n = 1.879 e vaccini antipneumococchi 23-valente, n = 69), 2014

| SOC | % segnalazioni [^] | |
|--|-----------------------------|------------|
| | 13-valente | 23-valente |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | 84,4 | 91,3 |
| Disturbi psichiatrici | 26,6 | - |
| Patologie del sistema nervoso | 15,1 | 8,7 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 12,1 | 23,2 |
| Patologie gastrointestinali | 4,7 | 8,7 |
| Infezioni ed infestazioni | 3,0 | 2,9 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | 2,8 | - |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 2,5 | 2,9 |
| Patologie vascolari | 2,1 | 2,9 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 1,7 | 17,4 |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 1,0 | 2,9 |
| Patologie dell'occhio | 0,8 | - |
| Patologie cardiache | 0,7 | 1,4 |
| Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura | 0,2 | - |
| Esami diagnostici | 0,1 | - |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | 0,1 | 2,9 |
| Patologie renali e urinarie | 0,1 | - |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | 0,1 | - |
| Patologie epatobiliari | 0,1 | - |

[^]La percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

VACCINAZIONE ANTIMENINGOCOCCICA

Nel 2014 le segnalazioni di reazione avversa dopo vaccinazione contro il meningococco sono state 519 di cui 65 gravi (12,5%), tra queste in 20 casi il vaccino contro il meningococco era l'unico vaccino somministrato. Il 68% delle segnalazioni di sospette reazioni avverse dopo vaccinazione contro il meningococco riguarda i bambini fino a 11 anni. Tutte le segnalazioni (ad eccezione di una) relative ai vaccini Menjugate (n. 274 di cui 10,9% gravi), Meningitec (n. 51 di cui 25,5% gravi) e Neisvac-C (n. 11 di cui il 54,5% gravi) si riferiscono alla popolazione pediatrica e adolescente (Tabella 16).

Il maggior numero di casi è relativo al vaccino contro il meningococco gruppo C coniugato, ed essendo questa tipologia di vaccino inclusa nel calendario vaccinale il dato non sorprende. Il tasso di segnalazione più elevato (172 per 100.000 dosi) si osserva per il Bexsero, vaccino contro il meningococco gruppo B, autorizzato nel 2013 e che pertanto potrebbe risentire della maggiore attenzione generalmente dedicata ai prodotti di recente introduzione sul mercato.

Tabella 16. Distribuzione delle segnalazioni dei vaccini contro il meningococco, 2014

| Vaccino | N. | Tasso* | % gravi |
|------------------------------|------------|-----------|-------------|
| Antimeningococco B | | | |
| Bexsero | 122 | 172 | 8,2 |
| Antimeningococco C^ | 338 | 56 | 14,8 |
| Meningitec | 51 | 69 | 25,5 |
| Menjugate | 274 | 55 | 10,9 |
| Neisvac-C | 11 | 28 | 54,5 |
| Antimeningococco ACWY | 59 | 61 | 8,5 |
| Menveo | 27 | 69 | 7,4 |
| Nimenrix | 32 | 63 | 9,4 |
| Totale° | 519 | 67 | 12,5 |

[^]2 segnalazioni senza nome commerciale

* tasso di segnalazione per 100.000 dosi;

° Il totale delle segnalazioni non corrisponde alla somma dei valori delle categorie ATC, in quanto è possibile che uno stesso soggetto abbia manifestato una reazione avversa dopo somministrazione di più vaccini

Le principali classi SOC coinvolte sono state: “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione” (83%), “Patologie del sistema nervoso” (18%) e “Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo” (187). Gli eventi avversi più segnalati sono stati: ipertensione (n. 212), ipertensione (n. 58), dolore in sede di iniezione (n. 56) e gonfiore in sede di vaccinazione (n. 51) (Tabella 17).

Tabella 17. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccini antimeningococco, n = 519), 2014

| SOC | % segnalazioni [^] |
|--|-----------------------------|
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | 82,8 |
| Patologie del sistema nervoso | 17,6 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 17,4 |
| Disturbi psichiatrici | 13,9 |
| Patologie gastrointestinali | 9,5 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 8,7 |
| Patologie vascolari | 3,7 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 3,3 |
| Infezioni ed infestazioni | 2,5 |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 2,1 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | 1,9 |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | 1,4 |
| Patologie dell'occhio | 1,0 |
| Patologie cardiache | 1,0 |
| Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura | 0,4 |
| Esami diagnostici | 0,4 |
| Patologie renali e urinarie | 0,4 |

[^]La percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Tra le sospette reazioni avverse segnalate a vaccini antimeningococcici sono stati riportati:

- un caso di eritema multiforme e macchie emorragiche, con comparsa di temperatura febbrile (max 39.5°C) e manifestazioni cutanee di tipo eritemato-puntiformi tre giorni dopo la vaccinazione con Menjugate in una bambina di 3 anni; in anamnesi riferito che la bambina era un portatore di Trait beta

talassemico (padre). Gli esami ematochimici eseguiti al ricovero hanno documentato un aumento degli indici infiammatori. Nella relazione clinica ospedaliera è indicato che la manifestazione può essere ascrivibile ad un'orticaria emorragica post – vaccinale, autolimitatasi, la risoluzione è stata completa.

- un caso di artralgia aggravata, eruzione cutanea e tumefazione periferica osservate in una bambina di sette anni. Due giorni dopo la vaccinazione con Bexsero è comparsa l'eruzione cutanea, con diagnosi durante il ricovero di porpora di Henoch-Schönlein , dopo altri cinque giorni sono comparsi dolori alle articolazioni e gonfiori alle caviglie e ginocchia. Ricoverata nuovamente il mese successivo per ispessimento ileale diffuso, in trattamento con cortisonici. Il caso si può definire indeterminato per la mancanza di alcuni elementi diagnostici (biopsia cutanea, panel di analisi effettuate per escludere la causa infettiva). L'esito indicato è miglioramento.

VACCINAZIONI CONTRO MORBILLO, PAROTITE, ROSOLIA E VARICELLA

Le 5.394 segnalazioni (di cui 488 gravi, 9%) ricevute nel 2014 per le vaccinazioni contro morbillo, parotite, rosolia e varicella riguardano i vaccini trivalenti MPR da soli (14%), i vaccini MPR in co-somministrazione con i vaccini contro la varicella (44%), e il tetravalente MPRV (38%). Quindi nel complesso l' 82% delle segnalazioni ha riguardato la somministrazione di morbillo, parotite, rosolia e varicella. In tabella 18 sono riportati il numero totale di segnalazioni per ciascun vaccino, la percentuale delle reazioni gravi e il tasso di segnalazione per 100.000 dosi vendute. In assenza di dati di esposizione, le segnalazioni vengono rapportate al numero di dosi vendute e vengono qui considerate complessivamente, indipendentemente dall'età, poiché in accordo con il Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita è previsto che vengano vaccinati anche i soggetti adulti non immuni e i lavoratori suscettibili. Anche per quanto riguarda la varicella il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014 raccomanda la vaccinazione oltre che agli adolescenti suscettibili ad altri gruppi di popolazione adulta.

Il tasso di segnalazione più elevato ha riguardato i vaccini contro la varicella Varivax (tasso di segnalazione 1.646 per 100.000 dosi) e Varilrix (tasso di segnalazione 464 per 100.000 dosi) con una percentuale di reazioni gravi del 7,6% e 7,5%, rispettivamente. Seguono il vaccino MPRV Priorix tetra (tasso di segnalazione 996 per 100.000 dosi) e il trivalente MPR MMR VaxPro (tasso di segnalazione 446 per 100.000 dosi) con una percentuale di casi gravi rispettivamente del 10,0% e del 8,7%.

Tabella 18. Distribuzione delle segnalazioni dei vaccini contro morbillo, parotite, rosolia e varicella, 2014

| Vaccino | N. | Tasso* | % gravi |
|----------------------|-------|--------|---------|
| Priorix (MPR) | 733 | 250 | 8,6 |
| M-M-RVaxPro (MPR) | 2.414 | 446 | 8,7 |
| Altri MPR | 4 | - | 25,0 |
| Varivax (V) | 2.253 | 1.646 | 7,6 |
| Varilrix (V) | 293 | 464 | 7,5 |
| Priorix Tetra (MPRV) | 2.065 | 996 | 10,0 |

* tasso di segnalazione per 100.000 dosi

La maggior parte delle reazioni osservate dopo somministrazione di vaccini MPR e MPRV si riferisce principalmente a tre SOC sia pure con una differente distribuzione percentuale: “Patologie generali e condizioni relative alla via di somministrazione”, “Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo” e “Infezioni ed infestazioni” (Tabella 19).

Piressia, irritabilità post-vaccinale ed esantema sono le reazioni segnalate con maggiore frequenza per M-M-RVaxPro (n. 1.226; n. 858; n. 756), Priorix (n. 387; n. 197; n. 160), Priorix Tetra (n. 1.502; n. 471; n. 658).

Tabella 19. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccini contro morbillo, parotite, rosolia e varicella, n = 3.151), 2014

| SOC | % segnalazioni [^] | | |
|--|-----------------------------|-------------------|----------------------|
| | Priorix (MPR) | M-M-RVaxpro (MPR) | Priorix tetra (MPRV) |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | 83,7 | 84,6 | 91,4 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 34,1 | 41,2 | 36,0 |
| Infezioni ed infestazioni | 22,6 | 19,2 | 11,5 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 14,2 | 12,9 | 7,3 |
| Patologie del sistema nervoso | 11,9 | 11,8 | 7,3 |
| Patologie gastrointestinali | 4,2 | 5,3 | 3,2 |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 4,2 | 4,6 | 1,7 |
| Disturbi psichiatrici | 4,2 | 3,4 | 1,3 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 2,9 | 2,3 | 0,8 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | 1,2 | 2,0 | 1,9 |
| Patologie vascolari | 1,0 | 0,3 | 0,1 |
| Patologie dell'occhio | 1,0 | 0,2 | 0,2 |
| Esami diagnostici | 0,1 | 0,1 | - |
| Disturbi del sistema immunitario | - | 0,1 | - |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | 0,4 | 0,1 | 0,05 |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | - | 0,1 | - |

| | | | |
|--|-----|------|------|
| Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura | 0,4 | 0,1 | 0,05 |
| Patologie endocrine | - | 0,04 | - |
| Patologie cardiache | 0,3 | | 0,05 |
| Patologie renali e urinarie | 0,1 | - | - |
| Procedure mediche e chirurgiche | - | - | 0,05 |

^La percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Tra le reazioni gravi è riportato un caso di meningite in un bambino di 5 anni, 18 giorni dopo la vaccinazione con Priorix e Tetravac, la risoluzione è stata completa. L'eziologia si ritiene essere di natura virale, la ricerca di Herpes Simplex, Enterovirus, Citomegalovirus (CMV) ed EBV tramite rachicentesi è stata negativa, così come la ricerca sierologica per gli stessi più varicella, non sono stati eseguiti test per virus morbillo, parotite, rosolia.

Sono inoltre stati riportati anche quattro casi di fallimento vaccinali che si riferiscono a:

- un caso di sospetto morbillo insorto nel novembre 2014 (con IgM antimorbillo positive index 1.24) osservato in una bambina di sette anni che aveva ricevuto la prima dose di vaccino MPR (Priorix) nel 2008 e la seconda nel 2012 (M-M-RVaxpro)
- un caso di parotite osservato in una bambina di quasi tre anni, vaccinata due anni prima con Priorix
- due casi di varicella osservati in un soggetto di 42 anni ed in uno di 37 anni appartenenti alla stessa famiglia vaccinati con una dose di Varilrix due e tre anni prima rispettivamente.

Non sono emersi segnali di sicurezza alla valutazione periodica delle segnalazioni di sospetta reazione avversa ai vaccini MPR e MPRV.

VACCINAZIONE HPV

Nel 2014 sono state aggiornate le schedule vaccinali anti papilloma virus (Circolare Ministero della Salute del 24 aprile 2014), a seguito dell'approvazione della modifica della posologia del vaccino bivalente contro HPV limitatamente alla fascia 9-14 anni inclusi e dell'approvazione della nuova posologia del vaccino HPV tetravalente nella fascia 9-13 anni in entrambi i sessi. Sostanzialmente la modifica principale riguarda l'introduzione in queste popolazioni di una schedula a due dosi (0 e 6 mesi) e l'estensione della vaccinazione ai due sessi. Molte informazioni sulla sicurezza dei vaccini sono oggi disponibili anche per l'esperienza acquisita con la vaccinazione nel sesso femminile. Tuttavia, l'estensione della vaccinazione ai ragazzi ed il conseguente monitoraggio post-marketing richiedono degli approfondimenti sui background di incidenza degli eventi di interesse nel sesso maschile, a causa della diversa frequenza con cui alcune patologie si manifestano¹, e richiedono la conoscenza del numero dei vaccinati per sesso. Nel 2014 c'è stata una sola segnalazione non grave (iperpiressia) a seguito di vaccinazione contro HPV in un ragazzo di 11 anni. Nel 2014, le segnalazioni riguardanti vaccinazione HPV sono state 196 (di cui 131 relative a Gardasil e 65 a Cervarix) con un tasso di segnalazione simile tra le due formulazioni. Nel complesso si è osservato il 12% di reazioni gravi con una percentuale più elevata nel Cervarix rispetto al Gardasil (16,9 vs 9,2%) (Tabella 20).

Tabella 20. Distribuzione delle segnalazioni dei vaccini HPV, 2014

| Vaccino | N. | Tasso* | % gravi |
|---------------|------------|-----------|-------------|
| Gardasil | 131 | 39 | 9,2 |
| Cervarix | 65 | 31 | 16,9 |
| Totale | 196 | 36 | 11,7 |

* tasso di segnalazione per 100.000 dosi

Come atteso, il maggior numero di segnalazioni si è osservato nelle classi di età nelle quali la vaccinazione è raccomandata, solo l'8% si riferiva a giovani adulti (Tabella 21).

Tabella 21. Distribuzione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse dopo la somministrazione di vaccino HPV per fascia d'età, 2014

| Fascia d'età (anni) | Numero segnalazioni | |
|------------------------|---------------------|--------------------|
| | Gardasil n. (%) | Cervarix n. (%) |
| <12 | 61 (46,6) | 45 (69,2) |
| 12-17 | 59 (45,0) | 16 (24,6) |
| ≥18 | 11 (8,4) | 4 (6,2) |
| Totale | 131 (100) | 65 (100) |

La maggior parte delle reazioni osservate dopo somministrazione di vaccini HPV ha riguardato “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione” e “Patologie del sistema nervoso” (Tabella 22). Le reazioni riportate con maggiore frequenza per il Gardasil sono state dolore in sede di vaccinazione (n. 21), cefalea (n. 19) e piressia (n. 17), orticaria (n. 11) e pre-sincope, eritema, (n. 10); mentre le reazioni segnalate dopo somministrazione di Cervarix sono state cefalea (n. 16), pre-sincope (n. 9), piressia e mialgia (n. 8) e nausea, vomito (n. 6).

Tabella 22. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccini HPV, n = 196), 2014

| SOC | % segnalazioni [^] | |
|--|-----------------------------|----------|
| | Gardasil | Cervarix |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | 55,7 | 44,6 |
| Patologie del sistema nervoso | 35,1 | 44,6 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 20,6 | 23,1 |
| Patologie gastrointestinali | 11,5 | 23,1 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 7,6 | 24,6 |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | 6,1 | - |
| Patologie vascolari | 5,3 | 6,2 |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 3,8 | 3,1 |
| Disturbi psichiatrici | 2,3 | 1,5 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 2,3 | 1,5 |
| Patologie cardiache | 1,5 | 1,5 |
| Disturbi del sistema immunitario | 0,8 | 1,5 |

| | | |
|---|-----|-----|
| Esami diagnostici | 0,8 | - |
| Infezioni ed infestazioni | 0,8 | 3,1 |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | 0,8 | - |
| Patologie dell'occhio | 0,8 | 3,1 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | - | 1,5 |

^la percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Tra le sospette reazioni avverse osservate dopo vaccinazione HPV si riporta:

- un caso di epatite cinque giorni dopo la vaccinazione con Cervarix. Dopo la vaccinazione sono comparsi cefalea, febbre, vomito e rash cutaneo. E' stata riferita una somministrazione concomitante di paracetamolo. Gli esami ematochimici hanno mostrato aumento delle transaminasi, ma le principali sierologie per epatite sono risultate negative; l'eco addome è risultato negativo e, al successivo controllo dopo un mese il quadro era normalizzato;
- una paralisi del VII nervo cranico sei giorni dopo la vaccinazione con Gardasil. Il medico segnalatore ha precisato che la causa della paralisi non era stata identificata e che paralisi e vaccino sembravano solo temporalmente associati. La risoluzione è stata completa;
- un caso di Guillain Barré (variante bulbare di Miller Fisher) dopo 30 giorni dalla vaccinazione. Due giorni prima della comparsa della sindrome la paziente lamentava osteomialgia e faringodinia, per cui il pediatra impostava terapia antibiotica. Il caso si presenta non correlabile per la presenza di cause alternative e di intervallo temporale troppo lungo, durante il quale intercorre una patologia infettiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Clothier HJ, Lee KJ, Sundararajan V, Buttery JP, Crawford NW Human papillomavirus vaccine in boys: background rates of potential adverse events. MJA 198(10), 2013

VACCINO CONTRO IL ROTAVIRUS

La vaccinazione contro il rotavirus negli anni 2014 e 2015 veniva offerta gratuitamente solo in alcune regioni italiane e i vaccini disponibili sono il Rotarix e il Rotateq indicati nella popolazione pediatrica (<2 anni). Complessivamente sono pervenute 68 segnalazioni: 65 relative a Rotarix (16,9% gravi) e 3 per il Rotateq (nessuna grave) (Tabella 23). In 24 casi (35%) il vaccino contro il rotavirus risultava essere l'unico somministrato, mentre in 38 segnalazioni (56%) era stato co-somministrato con il vaccino esavalente e con quello anti pneumococcico.

Tabella 23. Distribuzione delle segnalazioni dei vaccini contro il rotavirus, 2014

| Vaccino | N. | Tasso* | % gravi |
|---------------|-----------|-----------|-------------|
| Rotarix | 65 | 72 | 16,9 |
| Rotateq | 3 | 102 | - |
| Totale | 68 | 73 | 16,2 |

* tasso di segnalazione per 100.000 dosi

La SOC delle "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" è stata quella maggiormente coinvolta nelle segnalazioni (59%), seguita dalle "Patologie gastrointestinali" (50%) e dai "Disturbi psichiatrici" (22%) (Tabella 24). Le reazioni riportate con maggiore frequenza sono state piressia (n. 25), diarrea (n. 16), dolore addominale (n. 15) e pianto (n. 10). È stato segnalato un caso di invaginazione ileocolica in una bambina di tre mesi dopo 12 giorni dalla somministrazione di Rotarix in co-somministrazione con il vaccino esavalente (concomitante) e quello anti pneumococcico (concomitante). La bambina è stata sottoposta a intervento chirurgico che ha portato alla completa guarigione.

Tabella 24. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccini contro il rotavirus, n = 68), 2014

| SOC | % segnalazioni ^A |
|--|-----------------------------|
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | 58,8 |
| Patologie gastrointestinali | 50,0 |

| | |
|---|------|
| Disturbi psichiatrici | 22,1 |
| Patologie del sistema nervoso | 14,7 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | 10,3 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 7,4 |
| Patologie cardiache | 2,9 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 2,9 |
| Patologie vascolari | 1,5 |
| Patologie dell'occhio | 1,5 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 1,5 |

^La percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

VACCINI CONTRO EPATITE A E CONTRO EPATITE B

Nel 2014 le segnalazioni di reazioni avverse, a prescindere dall'età del vaccinato, relative a somministrazione di vaccini antiepatite A sono state 47 (13% gravi); per l'antiepatite B sono state 36 (8% gravi) e una segnalazione per antiepatite A e B (Tabella 25). Epaxal (HAV) e Havrix (HAV) sono i vaccini con più segnalazioni (n. 18), seguiti da Engerix (HBV) e Hbvaxpro (HBV) con 17 e 16 segnalazioni rispettivamente. Circa un terzo dei casi segnalati ha riguardato l'età pediatrica (24 segnalazioni) e sono state per lo più relative al vaccino contro l'epatite A (16 segnalazioni).

Tabella 25. Distribuzione delle segnalazioni dei vaccini contro epatite A e epatite B, 2014

| | N. | Tasso* | % gravi |
|---------|----|--------|---------|
| HAV | 47 | 20 | 12,8 |
| HBV | 36 | 20 | 8,3 |
| HAV+HBV | 1 | 15 | - |

* tasso di segnalazione per 100.000 dosi

Le classi SOC più coinvolte sono state: "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" (44% per HAV e 57% per HBV) e "Patologie del sistema nervoso" (47% per HAV e 36% per HBV) (Tabella 26). Le reazioni segnalate con maggior frequenza sono state: piressia (n. 22), cefalea (n. 12), artralgia (n. 8) e mialgia (n. 7).

Tabella 26. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccini contro epatite, n = 83), 2014

| SOC | % segnalazioni ^A | |
|--|-----------------------------|------|
| | HAV | HBV |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | 44,4 | 57,4 |
| Patologie del sistema nervoso | 47,2 | 36,2 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 27,8 | 21,3 |
| Patologie gastrointestinali | 11,1 | 19,1 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 25,0 | 17,0 |
| Disturbi psichiatrici | 2,8 | 6,4 |
| Infezioni ed infestazioni | - | 6,4 |

| | | |
|---|-----|-----|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 2,8 | 4,3 |
| Patologie dell'occhio | 2,8 | 4,3 |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | 5,6 | 2,1 |
| Patologie vascolari | 2,8 | 2,1 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 8,3 | - |
| Patologie cardiache | 2,8 | - |

^La percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

ALTRI VACCINI

In questo paragrafo sono descritte le segnalazioni a vaccini prevalentemente somministrati in età adulta e non riportate nei capitoli precedenti (Tabella 27).

Tabella 27. Distribuzione delle segnalazioni di altri vaccini, 2014

| Vaccini | Totale | Tasso* | % Gravi |
|---------------|--------|--------|---------|
| Diftotetanici | 74 | 21 | 5,4 |
| Tetanici | 69 | 11 | 10,1 |
| Febbre Gialla | 22 | 49 | 18,2 |
| Tifoideo | 21 | 9 | 4,8 |
| Poliomelitici | 11 | 22 | 18,2 |
| Encefalite | 10 | 53 | 10,0 |
| Hib | 5 | 48 | - |
| Rabici | 4 | 46 | - |
| Colerici | 3 | 13 | 33,3 |

* tasso di segnalazione per 100.000 dosi

Vaccini diftotetanici e tetanici

Nel 2014 sono state riportate 74 segnalazioni (tasso di segnalazione 21 per 100.000 dosi) dopo vaccinazione bivalente (DT) (Tabella 27), il Diftetall è stato il vaccino con il maggior numero di segnalazioni (n. 33); le classi SOC più coinvolte sono state: “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione” (69%), “Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo” (26%) e “Patologie del sistema nervoso” (23%), le reazioni maggiormente segnalate sono state piressia (n. 12), dolore (n. 10) e orticaria (n. 9).

Sono state riportate 69 segnalazioni dopo vaccinazione contro il tetano (tasso 11 per 100.000 dosi; 10,1% gravi). Il vaccino che ha riportato più segnalazioni è stato l’Imovax tetano (n. 43); le classi SOC che hanno riportato più segnalazioni sono state: “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione” (70%), “Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo” (25%) e “Patologie del sistema nervoso” (16%).

Vaccini contro la febbre gialla

Nel 2014 sono state riportate 22 segnalazioni relative a vaccini contro la febbre gialla (Tabella 27), di cui quattro gravi (18%). In un terzo dei casi riportati (n. 7) il vaccino contro la febbre gialla era l'unico somministrato (Tabella 27). Le reazioni riportate più frequentemente sono state piressia (n. 8), cefalea (n. 7) e artralgia (n. 4).

Tra le sospette reazioni avverse segnalate in associazione con Stamaril e Havrix si riporta un caso di meningite a liquor limpido in una ragazza di venti anni vaccinata circa un mese prima con il vaccino contro la febbre gialla e quello contro l'epatite A, prima di recarsi in Africa. Data la sostanziale negatività degli esami eseguiti (ad eccezione della pleiocitosi liquorale) e la recente vaccinazione anti-amarillica sono stati inviati campioni di siero, liquor e urine presso l'Istituto Superiore di Sanità di Roma per l'esecuzione degli esami microbiologici relativi. Gli esami per febbre gialla sono risultati: sierologia positiva per febbre gialla su liquor e sierologia positiva per febbre gialla su siero. La reazione è risultata correlata con la vaccinazione. La risoluzione della reazione avversa è stata completa.

Vaccini antitifoidei

Nel 2014 sono state riportate 21 segnalazioni a vaccini tifoidei (5% gravi) tutte in soggetti di età 18-64 anni tranne una in un bambino di 7 anni (Tabella 27). Il vaccino è stato somministrato da solo nella metà dei casi (n. 10). Le reazioni riportate più frequentemente sono state cefalea (n. 7), nausea (n. 6) e vomito (n. 5).

Vaccini antipoliomelitici

Nel 2014 sono state riportate 11 segnalazioni a vaccini poliomelitici (18% gravi), il 73% in soggetti adulti (Tabella 27). Nella maggior parte delle segnalazioni il vaccino è stato co-somministrato (n. 9). Le reazioni riportate più frequentemente sono state cefalea e piressia.

Vaccini antiencefalite

Nel 2014 sono state riportate 10 segnalazioni a vaccini dell'encefalite (10% gravi) tutte in soggetti adulti tranne una in un bambino di 6 anni (Tabella 27). Il vaccino è stato

somministrato sempre da solo. Le reazioni riportate più frequentemente sono state rossore e dolore in sede di vaccinazione.

SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE DOPO VACCINAZIONE ANTIINFLUENZALE STAGIONALE 2014/2015

La vaccinazione contro l'influenza stagionale viene effettuata tra la metà di ottobre e la fine di dicembre di ogni anno. Pertanto le segnalazioni che vengono considerate in questa sezione non sono relative all'anno solare 2014 (Tabella 7) ma si riferiscono al periodo ottobre 2014 - marzo 2015.

Sulla base delle informazioni relative ai ceppi circolanti, l'OMS aveva raccomandato per la stagione 2014-2015 la seguente composizione:

- antigene analogo al ceppo A/California/7/2009 (H1N1)pdm09;
- antigene analogo al ceppo A/Texas/50/2012 (H3N2);
- antigene analogo al ceppo B/Massachusetts/2/2012.

Nel caso di impiego di vaccini quadrivalenti, l'OMS ha raccomandato inoltre l'inserimento del virus B/Brisbane/60/2008-like (lineaggio B/Victoria/2/87), in aggiunta ai tre sopramenzionati. La composizione del vaccino per la stagione antinfluenzale 2014/2015 rimane, pertanto, invariata rispetto alla stagione 2013/2014¹.

La circolare del Ministero della Salute prevede la vaccinazione antinfluenzale per gli ultra 65-enni nel calendario vaccinale (*Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2014-2015*): *"Il Piano nazionale prevenzione vaccinale (PNPV) 2012-2014, approvato con Intesa Stato-Regioni nella seduta del 22/02/2012, riporta, l'inserimento nel calendario della vaccinazione antinfluenzale negli ultra 65enni. Tra gli obiettivi del PNPV, inoltre, sono stati inseriti gli obiettivi di copertura per la vaccinazione antinfluenzale: il 75% come obiettivo minimo perseguibile e il 95% come obiettivo ottimale negli ultrasessantacinquenni e nei gruppi a rischio"*.

Il numero di segnalazioni riguardanti i vaccini antinfluenzali dal 01/10/2014 al 31/03/2015 è stato di 390 pari a un tasso di segnalazione di 4 per 100.000 dosi, con piccole differenze tra le diverse tipologie di vaccino (da 3 per 100.000 dosi per i vaccini subunità a 7 per i vaccini intradermici) (Tabella 28).

Tabella 28. Segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini antinfluenzali stagionali per tipologia di vaccino, stagione influenzale 2014/15

| Tipo di vaccino | N. totale | Tasso* | % gravi |
|------------------------|------------------|---------------|----------------|
| Subunità | 41 | 3 | 39,0 |
| Split | 133 | 4 | 33,1 |
| Adiuvato con MF59 | 130 | 4 | 62,3 |
| Intradermico | 86 | 7 | 34,9 |
| Totale | 390 | 4 | 44,4 |

**tasso di segnalazione per 100.000 dosi*

La popolazione maggiormente interessata è stata quella superiore ai 65 anni (66% del totale), ed è anche quella con la maggiore percentuale di reazioni gravi (57,0%) (Tabella 29).

Tabella 29. Segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini antinfluenzali stagionali, stagione influenzale 2014/15

| Fascia d'età (anni) | N. totale | % gravi |
|----------------------------|------------------|----------------|
| < 2 | 3 | 33,3 |
| 2-11 | 15 | 26,7 |
| 12-17 | 4 | 25,0 |
| 18-65 | 110 | 18,2 |
| > 65 | 258 | 57,0 |
| Totale | 390 | 44,4 |

La maggior parte delle reazioni osservate in concomitanza con la somministrazione dei vaccini antinfluenzali hanno riguardato i seguenti sistemi e classi d'organo (Tabella 30): "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" (55,8%); "Patologie del sistema nervoso" (24,4%); "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" (15,2%) e "Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche" (14,4%). Gli eventi avversi più comuni sono stati piressia (16,7%), reazione in sede di vaccinazione e malessere (6,4%) e astenia

(5,4%). Sono stati segnalati 4 casi di sindrome di Guillain-Barré tra le sospette reazioni avverse.

Tabella 30. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccinazione antinfluenzali stagionali, n = 390), stagione influenzale 2014-15

| SOC | % segnalazioni [^] |
|--|-----------------------------|
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | 55,8 |
| Patologie del sistema nervoso | 24,4 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 15,2 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 14,4 |
| Patologie gastrointestinali | 13,9 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 12,9 |
| Infezioni ed infestazioni | 10,5 |
| Patologie cardiache | 10,5 |
| Disturbi psichiatrici | 4,1 |
| Patologie vascolari | 3,1 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | 3,1 |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | 2,1 |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 1,5 |
| Patologie renali e urinarie | 1,5 |
| Patologie dell'occhio | 1,0 |
| Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura | 1,3 |
| Esami diagnostici | 0,8 |
| Patologie epatobiliari | 0,8 |
| Disturbi del sistema immunitario | 0,5 |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | 0,3 |

[^] la percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Il 44% del totale delle segnalazioni di sospetta reazione avversa pervenute (n. 173) sono state definite gravi (Tabella 30), fra cui 66 decessi complessivi per le varie tipologie di vaccino antinfluenzale, 34 in soggetti con età compresa tra 85 e 95 anni e 32 in soggetti

con età compresa tra 67 e 84 anni. La valutazione di questi casi approfondita è riportata nel paragrafo successivo ("il caso Fluad").

È importante notare comunque come questo dato sia in realtà inferiore all'atteso, ovvero a quanto riportato in letteratura, secondo cui ogni giorno in Italia muoiono 15-20 persone durante la campagna vaccinale nelle 48 ore successive alla vaccinazione sulla base della sola probabilità statistica².

IL "CASO FLUAD"

Dopo circa un mese dall'inizio della campagna vaccinale contro l'influenza stagionale in Italia (metà ottobre 2014), sono stati segnalati due casi di sospette reazioni avverse ad esito fatale dopo somministrazione del vaccino antinfluenzale adiuvato Fluad, entrambi provenienti dalla ASL di Siracusa. Entrambi i decessi si sono verificati lo stesso giorno della vaccinazione, ma con lotti differenti (143301 e 142701). Pertanto, per il principio di massima cautela, si è ritenuto opportuno effettuare un campionamento dei lotti coinvolti da far analizzare con urgenza all'Istituto Superiore di Sanità.

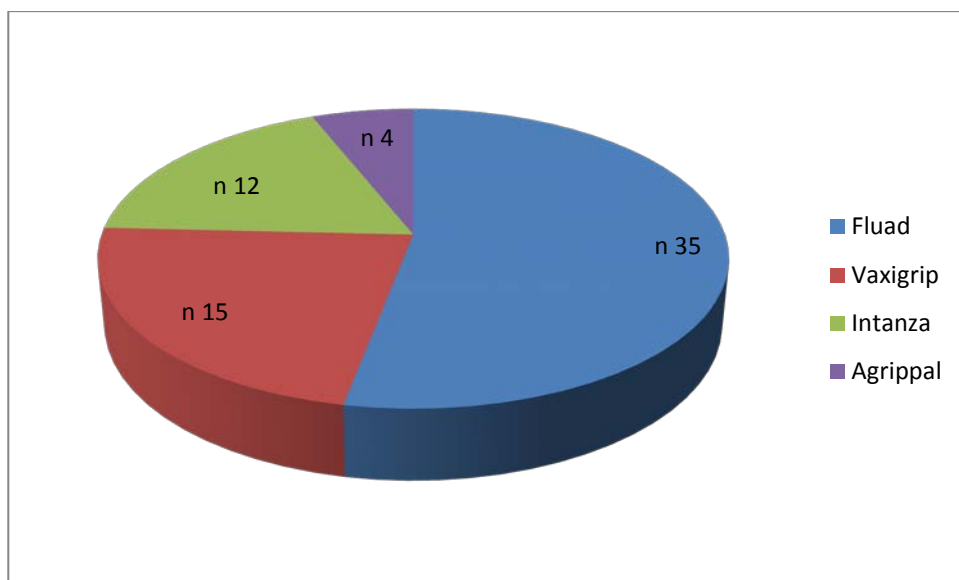
Successivamente sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) altre due segnalazioni in seguito alla somministrazione di Fluad: un caso di meningite ad esito fatale ed un caso di encefalite, tutti avvenuti con lo stesso lotto del primo caso fatale avvenuto in Sicilia (lotto 143301). Il numero di decessi osservati in concomitanza con la somministrazione di due soli lotti è risultato anomalo e si discostava dai dati relativi alle stagioni precedente (3-8 casi fatali, riportati nelle cinque stagioni influenzali precedenti e per il Fluad non erano mai stati superiori a due segnalazioni nell'intera stagione vaccinale). Sono state quindi decise azioni urgenti allo scopo di tutelare la salute pubblica e il 27 novembre è stata disposta la sospensione dei lotti 143301 e 142701 con relativa comunicazione.

(ref. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/aifa-dispone-il-divieto-di-utilizzo-due-lotti-del-vaccino-antinfluenzale-fluad-0>)

Dal 27 Novembre in poi, sono stati segnalati ulteriori casi di decesso che, all'analisi delle schede di segnalazione, presentavano vari elementi di confondimento, soprattutto l'età avanzata, la concomitante presenza di patologie e terapie che potessero giustificare la

reazione avversa, nonché il coinvolgimento di altri lotti di prodotto o di altri vaccini antinfluenzali (Figura 4). La valutazione di tali fattori ha diluito di fatto il potenziale segnale iniziale. Le successive segnalazioni di sospette reazioni avverse, inoltre, non hanno riguardato solo il Flud ma anche altri vaccini antinfluenzali e in conclusione la distribuzione delle 66 segnalazioni è stata la seguente:

Figura 4. Distribuzione delle 66 segnalazioni di decesso per vaccino antinfluenzale, stagione influenzale 2014/2015

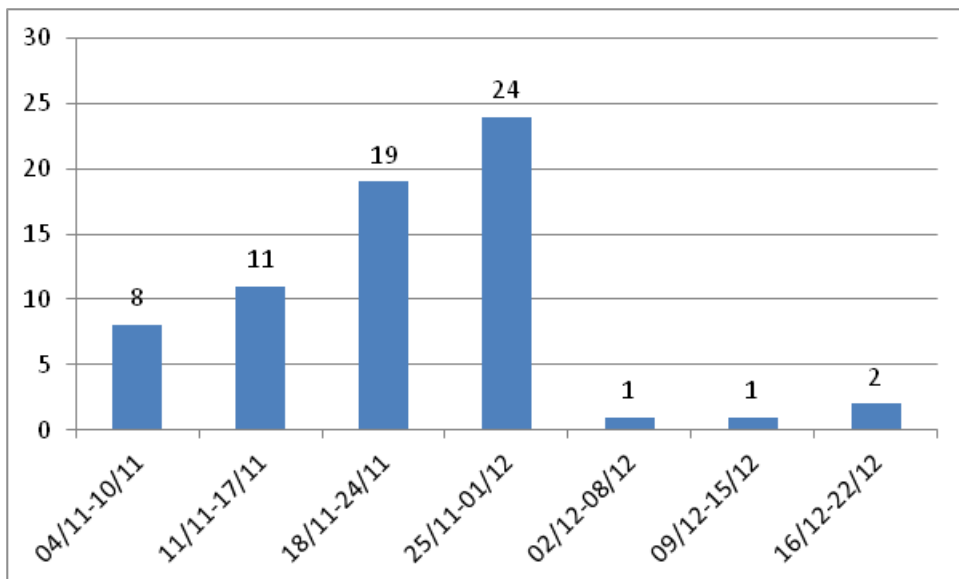


Nel frattempo, i risultati delle analisi condotte presso l'Istituto Superiore di Sanità non hanno mostrato anomalie nei lotti di Flud esaminati Poiché il vaccino Flud era stato usato nelle campagne vaccinali 2014/2015 in Austria, Germania e Spagna sono state coinvolte le autorità regolatorie a livello europeo. Successivamente è stato inviato un rapporto di valutazione al Comitato europeo per la valutazione del Rischio in Farmacovigilanza (PRAC) che ha revisionato i casi segnalati e nel meeting del 1-4

dicembre, ha concluso che sulla base delle evidenze disponibili non c'era evidenza di una relazione causale tra gli eventi riportati, compresi i decessi e la somministrazione di Fluad. (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/12/WC500177992.pdf).

Dopo la pubblicazione del PRAC Advice (3 dicembre 2014), il numero dei decessi segnalati è drasticamente diminuito. Un simile andamento era stato osservato nella stagione 2012/2013, verosimilmente per la maggiore attenzione prestata ai vaccini influenzali a seguito del divieto di utilizzo disposto in via precauzionale dei vaccini antinfluenzali prodotti dall'Azienda Novartis Vaccines and Diagnostics Srl., dovuto al riscontro di un fenomeno di aggregazione proteica osservato nella produzione di tali vaccini. Probabilmente l'iniziale incremento delle segnalazioni e il successivo decremento sono stati influenzati dalla risonanza mediatica della sospensione dei lotti di Fluad (Figura 5).

Figura 5. Distribuzione delle 66 segnalazioni di decesso a vaccino antinfluenzale per data di insorgenza, stagione influenzale 2014/2015



Il caso Flud è un chiaro esempio di come viene analizzato un possibile segnale in parallelo alle decisioni da parte dell'autorità regolatoria che vengono prese a tutela della salute pubblica in base al principio della massima precauzione. Come in altri casi, ciascuna segnalazione di evento avverso ad esito fatale è stata approfondita e aggiornata quotidianamente ogni qualvolta fossero disponibili ulteriori informazioni cliniche, senza peraltro riscontrare elementi che potessero suggerire una relazione causale degli eventi fatali con il vaccino Flud. Contemporaneamente, si è proceduto con il controllo della differenza rispetto all'atteso, attraverso il calcolo della disproporzionalità all'interno del database e la valutazione dell'andamento del PRR nel tempo (ed i relativi intervalli di confidenza al 95 %). Poiché l'incremento delle segnalazioni ha determinato alcune disproporzionalità, è stato effettuato un approfondimento sulle singole coppie vaccino-evento da parte del Gruppo di Lavoro sulla Vaccinovigilanza e per ognuno dei casi fatali è stata effettuata una valutazione del nesso di causalità utilizzando l'algoritmo del WHO³ con le seguenti conclusioni: 43 su 66 casi sono risultati non-correlabili con la vaccinazione per la presenza di cause alternative che giustificano e spiegano l'evento; in 19 casi, l'evento è inclassificabile dal momento che non sono disponibili sufficienti informazioni; 4 casi sono stati definiti come indeterminati per mancanza di prove definitive..

Due casi definiti come inclassificabili sono stati successivamente rivalutati in seguito all'acquisizione tardiva di ulteriori informazioni (reperto autoptico) e sono stati riclassificati come non correlabili.

In considerazione di vari fattori quali la presenza di patologie preesistenti, concomitanti e confondenti, le valutazioni effettuate non hanno evidenziato alcun segnale. Pertanto, in data 23/12/2014, al termine di tutti gli accertamenti, i lotti sono stati sbloccati.

La scelta di sospendere comunque i lotti e di disporre analisi urgenti anche in base al solo sospetto di possibile reazione avversa grave è basata sulle linee guida specifiche per i vaccini dell'EMA (Good Vigilance Practices, GVP) che raccomandano la massima cautela quando si verificano cluster di reazioni avverse concentrate su pochi lotti e confinati in un'area geografica circoscritta, in quanto ciò può essere indice di difetti, specialmente legati alla conservazione del vaccino a livello del sistema produttivo, distributivo (per esempio interruzione della catena del freddo) o di utilizzo

(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/12/WC500157839.pdf). Nel caso specifico, se è vero che la maggior parte delle segnalazioni si sono verificate nei giorni successivi alla sospensione dei lotti per un indiscutibile effetto di amplificazione dei media, la decisione di sospensione dei lotti è stata sostenuta dal numero dei casi ad esito fatale già noto al 27 novembre perché, come già sottolineato, tale dato emerso ad un mese dall'inizio della campagna antinfluenzale è stato insolitamente alto e limitato a due lotti. Nel caso dei vaccini, come per gli altri farmaci biologici, piccole modifiche nel processo produttivo possono avere un impatto importante sul prodotto finale ed è possibile una maggiore variabilità inter-lotto rispetto ai non biologici. L'impatto dell'effetto mediatico riflesso sull'aumento delle segnalazioni di reazione avversa prima evidenziato, richiama l'attenzione sull'importanza della comunicazione trasparente. Fornire informazioni veritiere, oltre ad essere un preciso obbligo legale, è anche fondamentale per mantenere la fiducia dei cittadini nelle istituzioni sanitarie. Infatti, la certezza che nulla viene nascosto ed il poter contare sull'attenta sorveglianza e sulla rapida adozione di misure da parte delle autorità preposte alla vigilanza si traduce nell'utilizzo responsabile dei vaccini da parte degli operatori sanitari e rende i cittadini parte attiva e consapevole delle campagne di vaccinazione.

BIBLIOGRAFIA

1. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=0&codLeg=49871&parte=1%20&serie=>
2. Signorelli C, Odone A, Conversano M, Bonanni P. Deaths after Fluad vaccine and the epidemic of panic in Italy BMJ. 2015 Jan 14;350:h116.
3. http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aefi_manual.pdf?ua=1

SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE: DATI 2015 PER TIPOLOGIA DI VACCINO

Alla data del 31 dicembre 2016 le segnalazioni relative solo ai vaccini, con insorgenza nel 2015, sono state 3.772 (tasso di segnalazione 19 per 100.000 dosi), pari a circa il 10% del totale (39.865 segnalazioni).

Il 38% delle segnalazioni sono pervenute dagli specialisti, il 28% da altre figure professionali e il 13% da medici ospedalieri, solo l'11% delle segnalazioni sono state inviate dai medici di medicina generale e dai pediatri di libera scelta. Nonostante da alcuni anni sia prevista la segnalazione (con apposita scheda) anche da parte dei cittadini, nel 2015 il numero di segnalazioni è stato pari a 77 (2%) (Tabella 31).

Tabella 31. Distribuzione delle segnalazioni per fonte, 2015

| Fonte | Segnalazioni totali | |
|-----------------------------|---------------------|------|
| | N. | % |
| Specialista | 1.443 | 38,3 |
| Altre figure professionali | 1.064 | 28,2 |
| Medico ospedaliero | 470 | 12,5 |
| Infermiere | 234 | 6,2 |
| Medico di medicina generale | 203 | 5,4 |
| Pediatra di libera scelta | 177 | 4,7 |
| Paziente/Cittadino | 77 | 2,0 |
| Farmacista | 62 | 1,6 |
| Forze armate | 7 | 0,2 |
| Azienda farmaceutica | 4 | 0,1 |
| Altro | 2 | 0,1 |
| Non definito | 29 | 0,8 |
| Totale | 3.772 | |

Il 71% delle segnalazioni (n. 2.678) ha riguardato i bambini fino a 11 anni di età (54% nella fascia di età 1 mese - 1 anno), il 5% gli adolescenti (n. 183), il 15% gli adulti (n. 558) e il 9% i soggetti ultrasessantacinquenni (n. 353) (Tabella 32).

Tabella 32. Distribuzione delle segnalazioni per fascia di età e sesso, 2015

| Fasce di età | Totale [^] | | Maschi | | Femmine | |
|-----------------|---------------------|------|--------------|------|--------------|------|
| | N. | % | N. | % | N. | % |
| <1 mese | 3 | 0,1 | 1 | 0,1 | 2 | 0,1 |
| 1 mese - 1 anno | 2.053 | 54,4 | 1.045 | 59,0 | 993 | 50,3 |
| 2 - 11 anni | 622 | 16,5 | 313 | 17,7 | 304 | 15,4 |
| 12 - 17 anni | 183 | 4,9 | 90 | 5,1 | 93 | 4,7 |
| 18 - 64 anni | 558 | 14,8 | 194 | 11,0 | 358 | 18,1 |
| ≥65 anni | 353 | 9,4 | 127 | 7,2 | 225 | 11,4 |
| Totale | 3.772 | | 1.770 | | 1.975 | |

[^]comprese 27 segnalazioni con sesso non definito

Nel 2015 le segnalazioni per i vaccini batterici e virali in associazione sono state 1.290 (tasso di segnalazione 69 per 100.000 dosi), per i vaccini batterici sono state 2.282 pari a un tasso di 49 segnalazioni per 100.000 dosi e per i vaccini virali sono state 1.586 (12 per 100.000 dosi) (Tabella 33). Per quanto riguarda i vaccini batterici il tasso più elevato è associato ai vaccini meningococcici (91 per 100.000 dosi), seguiti dai vaccini pneumococcici (50 per 100.000 dosi). I vaccini anti rabbia hanno fatto rilevare il tasso di segnalazione maggiore tra i vaccini virali (108 per 100.000 dosi), seguiti dai vaccini anti varicella (101 per 100.000 dosi), dai vaccini contro il morbillo, parotite e rosolia (MPR) o morbillo, parotite, rosolia e varicella (MPRV) (57 per 100.000 dosi), e dai vaccini contro la febbre gialla (54 per 100.000 dosi).

Tabella 33. Distribuzione delle segnalazioni per classe ATC e per gravità, 2015

| ATC | Decessi | Gravi | Non Gravi | Non indicato | Totale | Tasso di segnalazione (x 100.000 dosi) |
|--|----------|------------|--------------|--------------|--------------|--|
| J07A - Vaccini batterici | 3 | 304 | 1.941 | 34 | 2.282 | 49 |
| J07AE - Vaccini colerici | 0 | 0 | 4 | 0 | 4 | 22 |
| J07AG - Vaccini Hemophilus influenzae tipo B | 0 | 1 | 2 | 0 | 3 | 27 |
| J07AH - Vaccini meningococcici | 2 | 168 | 942 | 23 | 1.135 | 91 |

| | | | | | | |
|--|----------|------------|--------------|-----------|--------------|-----------|
| J07AJ - Vaccini pertossici | 0 | 11 | 73 | 3 | 87 | 25 |
| J07AL - Vaccini pneumococcici | 1 | 114 | 814 | 7 | 936 | 50 |
| J07AM - Vaccini tetanici | 0 | 10 | 98 | 1 | 109 | 12 |
| J07AP - Vaccini tifoidei | 0 | 0 | 8 | 0 | 8 | 4 |
| J07B - Vaccini virali | 7 | 293 | 1.263 | 23 | 1.586 | 12 |
| J07BA - Vaccini encefalite | 0 | 1 | 3 | 0 | 4 | 27 |
| J07BB - Vaccini influenzali [^] | 6 | 53 | 411 | 5 | 475 | 4 |
| J07BC - Vaccini epatitici | 0 | 11 | 40 | 2 | 53 | 13 |
| J07BD - Vaccini morbillosi* | 0 | 143 | 444 | 9 | 596 | 57 |
| J07BF - Vaccini poliomielitici | 0 | 2 | 5 | 1 | 8 | 20 |
| J07BG - Vaccini rabici | 0 | 1 | 9 | 0 | 10 | 108 |
| J07BH - Vaccini diarrea da rotavirus | 1 | 10 | 37 | 1 | 49 | 42 |
| J07BK - Vaccini varicellosi | 0 | 46 | 199 | 2 | 247 | 101 |
| J07BL - Vaccini febbre gialla | 0 | 4 | 15 | 1 | 20 | 54 |
| J07BM - Vaccino papillomavirus | 0 | 22 | 100 | 2 | 124 | 23 |
| J07C - Vaccini batterici e virali in associazione | 1 | 166 | 1.100 | 23 | 1.290 | 69 |
| Totale[°] (%) | 9 | 526 | 3.173 | 64 | 3.772 | 19 |
| | (0,2) | (13,9) | (84,1) | (1,7) | | |

[^]i dati sui vaccini influenzali si riferiscono alle segnalazioni relative all'intero anno 2015

* in associazione con il vaccino parotite, rosolia e varicella (MPR o MPRV)

[°] Il totale delle segnalazioni non corrisponde alla somma dei valori delle categorie ATC, in quanto è possibile che uno stesso soggetto abbia manifestato una reazione avversa dopo somministrazione di più vaccini

VACCINI ESAVALENTI

Nel 2015 sono state registrate nella RNF 983 segnalazioni di reazioni insorte dopo somministrazione di esavalente pari a un tasso di segnalazione di 68 per 100.000 dosi (Tabella 34).

Le reazioni gravi sono state 141 (14,3%), incluso un caso ad esito fatale (in co-somministrazione con vaccino antipneumococcico e vaccino antirotavirus) già descritto. Le reazioni gravi più frequenti sono state: iperpiressia (n. 52), piressia (n. 39), crisi convulsiva (n. 19) e convulsione febbrile (n. 14).

Nel 72% dei casi il vaccino esavalente è stato somministrato insieme al vaccino antipneumococcico, mentre in 130 segnalazioni (13%) risultava essere l'unico vaccino sospetto utilizzato.

Tabella 34. Distribuzione delle segnalazioni dei vaccini esavalenti contenenti DTP, IPV, HBV, Hib, 2015

| | N. | Tasso* | %gravi |
|-----------------------------------|-----------|---------------|---------------|
| Esavalente (DTP,IPV, HBV, Hib) | 983 | 68 | 14,3 |

** tasso di segnalazione per 100.000 dosi*

Nell'82% delle segnalazioni era riportata almeno una reazione relativa alle "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione", le reazioni più frequenti in questa SOC sono state piressia (n. 558), iperpiressia (n. 127) e pianto (n. 86). Il 16% delle segnalazioni riguardava le "Patologie del sistema nervoso" (sonnolenza n. 49, ipotonia n. 25, crisi convulsiva n. 21), il 14% "Disturbi psichiatrici" (irrequietezza n. 59 e irritabilità n. 56) e il 13% "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" (orticaria n. 38, eritema n. 33 e eruzione n. 32) (Tabella 35).

Tabella 35. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccini esavalenti n = 983), 2015

| SOC | % segnalazioni[^] |
|--|-----------------------------------|
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | 81,9 |
| Patologie del sistema nervoso | 15,9 |
| Disturbi psichiatrici | 14,1 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 13,3 |
| Patologie gastrointestinali | 6,2 |
| Patologie vascolari | 4,3 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | 3,6 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 1,9 |
| Infezioni ed infestazioni | 1,7 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 1,5 |
| Patologie dell'occhio | 1,3 |
| Patologie cardiache | 1,2 |
| Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura | 0,8 |
| Esami diagnostici | 0,7 |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 0,5 |
| Disturbi del sistema immunitario | 0,2 |
| Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali | 0,1 |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | 0,1 |
| Patologie renali e urinarie | 0,1 |
| Procedure mediche e chirurgiche | 0,1 |

[^]La percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Per il 2015 tra le reazioni gravi ci sono state:

- un caso di shock dopo la seconda dose di Infanrix Hexa e Prevenar 13, alla dose precedente il bambino era stato vaccinato senza problemi. La risoluzione della reazione è stata completa;
- un caso di edema emorragico acuto del lattante dopo somministrazione della prima dose di Infanrix Hexa e Prevenar 13, somministrata all'età di nove mesi. Dalla sera della vaccinazione comparsa di febbre. Risoluzione completa dopo trattamento antibiotico e cortisonico.

Non sono emersi segnali di sicurezza alla valutazione periodica delle segnalazioni di sospetta reazione avversa ai vaccini esavalenti.

VACCINI TRI- E TETRAVALENTI

Nel 2015 sono state registrate 391 segnalazioni a vaccini trivalenti o tetravalenti (DTP, IPV) utilizzati in particolare per le dosi di richiamo somministrate dopo il secondo anno di età (Tabella 36).

Tabella 36. Distribuzione delle segnalazioni dei vaccini tri- e tetravalenti contenenti DTP e IPV, 2015

| | N. | Tasso* | % gravi |
|-------------------------|-----|--------|---------|
| Tetravalente (DTP, IPV) | 299 | 76 | 8,7 |
| Booster | 189 | 48 | 7,4 |
| Trivalente (DTP) | 87 | 25 | 12,6 |
| Booster | 72 | 21 | 13,9 |
| Trivalente (DT, IPV) | 5 | 28 | 0,0 |

* tasso di segnalazione per 100.000 dosi

Vaccini tetravalenti

Nella RNF sono presenti 299 segnalazioni da vaccino tetravalente (tasso di segnalazione 76 per 100.000 dosi), 189 (63%) dopo somministrazione dei vaccini di richiamo (booster) Polioboostrix e Polioinfranix (14 gravi- 7,4%) e 109 dopo vaccinazione con Tetravac (12 gravi- 11,0%). La quasi totalità delle segnalazioni (n. 295) si riferisce alla popolazione pediatrica e solo 4 casi a soggetti adulti. In 7 delle 12 segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi osservate con Tetravac il vaccino era stato co-somministrato con vaccino MPR.

Il 76% delle segnalazioni di Tetravac si riferisce alla SOC "Patologie generali e condizioni relative alla via di somministrazione" e il 22% alle "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" (Tabella 37). Le reazioni più frequenti sono state: piressia (n. 23), reazioni in sede di vaccinazione (n. 11) e eritema in sede di iniezione (n. 12).

Tabella 37. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccino Tetravac, n=109), 2015

| SOC | % segnalazioni [^] | |
|--|-----------------------------|--|
| | | |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | 76,1 | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 22,0 | |
| Patologie del sistema nervoso | 16,5 | |
| Patologie vascolari | 11,0 | |
| Patologie gastrointestinali | 10,1 | |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 7,3 | |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 3,7 | |
| Disturbi psichiatrici | 2,8 | |
| Infezioni ed infestazioni | 1,8 | |
| Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura | 1,8 | |
| Esami diagnostici | 0,9 | |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 0,9 | |
| Patologie dell'occhio | 0,9 | |

[^]La percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Per i vaccini di richiamo (booster) indicati dai 16 mesi ai 13 anni di età (Poliioinfanrix) e a partire dai quattro anni (Polioboostrix) le segnalazioni sono state, rispettivamente 127 di cui 8 gravi (6,3%) e 62 di cui 6 gravi (9,7%).

Nella tabella 38 è riportata la distribuzione per SOC delle reazioni osservate con la somministrazione dei due vaccini. Le reazioni segnalate con maggiore frequenza sono state: eritema in sede di iniezione (n. 37) e piressia (n. 31) per Poliioinfanrix; piressia (n. 19) e prurito e iperpiressia (n. 8) per Polioboostrix.

Tabella 38. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccini booster n. 189), 2015

| SOC | % segnalazioni [^] | |
|--|-----------------------------|---------------|
| | Poliioinfanrix | Polioboostrix |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | 90,6 | 74,2 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 15,0 | 29,0 |
| Patologie vascolari | 13,4 | 8,1 |

| | | |
|---|------|------|
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 10,2 | 3,2 |
| Patologie del sistema nervoso | 9,4 | 19,4 |
| Patologie gastrointestinali | 4,7 | 11,3 |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 2,4 | 6,5 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | 1,6 | - |
| Disturbi del sistema immunitario | 1,6 | - |
| Esami diagnostici | 1,6 | - |
| Patologie cardiache | 1,6 | - |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 1,6 | 4,8 |
| Disturbi psichiatrici | 0,8 | 1,6 |
| Infezioni ed infestazioni | 0,8 | - |
| Patologie renali e urinarie | 0,8 | 1,6 |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | - | 3,2 |
| Patologie dell'occhio | - | 1,6 |
| Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura | - | 1,6 |

[^] la percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Vaccini trivalenti

In totale, per i vaccini trivalenti, sono state inserite in RNF 92 segnalazioni, la maggior parte delle quali (70%) insorte nella popolazione con età inferiore a 18 anni. Il vaccino Boostrix, utilizzato per il richiamo contro difterite, tetano e pertosse nei bambini di età superiore a quattro anni, è quello a maggior frequenza con 72 segnalazioni di cui 10 gravi (13,9%), in quattro di queste è stato co-somministrato un vaccino antimeningococcico.

Nella tabella 39 è riportata la distribuzione per SOC del vaccino trivalente booster. Le reazioni più frequenti sono state: piressia (n. 14) e cefalea (n. 10).

Tabella 39. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccino trivalente booster, n. 72), 2015

| SOC | % segnalazioni [^] |
|--|-----------------------------|
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | 69,4 |

| | |
|---|------|
| Patologie del sistema nervoso | 34,7 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 19,4 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 13,9 |
| Patologie gastrointestinali | 12,5 |
| Patologie dell'occhio | 8,3 |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 6,9 |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | 4,2 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 4,2 |
| Patologie vascolari | 4,2 |
| Disturbi psichiatrici | 2,8 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | 1,4 |
| Esami diagnostici | 1,4 |
| Infezioni ed infestazioni | 1,4 |

^la percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Tra le sospette reazioni avverse è stato segnalato un caso di iperpiressia, acidosi metabolica, insufficienza respiratoria, stato di coma, in una ragazza di 14 anni dopo due giorni dalla vaccinazione con Boostrix. La paziente aveva usato anche un preparato cinese a base di paracetamolo e caffeina. Durante il ricovero è stato rilevato un aumento delle transaminasi e degli indici di colestasi. Gli esami del liquor, gli esami colturali e la Risonanza Magnetica dell'encefalo sono risultati negativi, il quadro neurologico si è quindi normalizzato nelle 24 ore successive.

VACCINAZIONE ANTIPNEUMOCOCCICA

Nel 2015 le segnalazioni di sospette reazioni avverse al vaccino antipneumococcico sono state 936 (di cui 12,3% gravi), 884 (12,8% gravi) hanno riguardato il vaccino antipneumococcico 13-valente (tasso 485 per 100.000 dosi) e 52 (3,8% gravi) il vaccino antipneumococcico 23-valente (tasso 83 per 100.000 dosi) (Tabella 40). La maggior parte delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccino antipneumococcico 13-valente ha riguardato i bambini fino ai 2 anni di età (91%), mentre le segnalazioni relative al vaccino antipneumococcico 23-valente hanno riguardato prevalentemente la popolazione adulta (94%).

Tabella 40. Distribuzione delle segnalazioni dei vaccini antipneumococcici, 2015

| | N. | Tasso* | % gravi |
|-----------------------------|------------|---------------|----------------|
| Antipneumococcico13-valente | 884 | 48 | 12,8 |
| Antipneumococcico23-valente | 52 | 83 | 3,8 |
| Totale | 936 | 50 | 12,3 |

* tasso di segnalazione per 100.000 dosi

La distribuzione per SOC del vaccino anti pneumococcico 13-valente, riportata in tabella 41, ricalca, per le classi sistemico organiche coinvolte con maggiore frequenza, la distribuzione delle reazioni osservata per l'esavalente con cui questo vaccino è spesso co-somministrato (78%).

Le reazioni segnalate con maggiore frequenza sono state per il vaccino anti pneumococcico 13-valente piressia (n. 508), iperpiressia (n. 85) e pianto (n. 81), mentre per il quello anti pneumococcico 23-valente sono state piressia (n. 12) e reazione locale (n. 10).

Tabella 41. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccini anti pneumococcici 13-valente, n = 884 e vaccini anti pneumococcici 23-valente, n = 52), 2015

| SOC | % segnalazioni [^] | |
|--|-----------------------------|------------|
| | 13-valente | 23-valente |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | 81,6 | 90,4 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 15,6 | 13,5 |
| Patologie del sistema nervoso | 15,2 | 7,7 |
| Disturbi psichiatrici | 13,0 | - |
| Patologie gastrointestinali | 6,5 | 0,2 |
| Patologie vascolari | 4,4 | 7,7 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | 3,5 | - |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 1,9 | 11,5 |
| Patologie cardiache | 1,5 | - |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 1,5 | - |
| Patologie dell'occhio | 1,4 | - |
| Infezioni ed infestazioni | 1,1 | 5,8 |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 0,9 | - |
| Esami diagnostici | 0,6 | - |
| Disturbi del sistema immunitario | 0,3 | - |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | 0,2 | - |
| Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura | 0,2 | - |
| Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali | 0,1 | - |
| Patologie renali e urinarie | 0,1 | - |
| Procedure mediche e chirurgiche | 0,1 | - |

[^]la percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

VACCINAZIONE ANTIMENINGOCOCCICA

Nel 2015 le segnalazioni di reazione avversa dopo vaccinazione contro il meningococco sono state 1.131 (tasso di segnalazione 91 per 100.000 dosi) di cui 169 gravi (14,9%), tra queste in 113 casi il vaccino contro il meningococco era l'unico vaccino somministrato (Tabella 42). È stato segnalato un decesso in seguito a vaccinazione antimeningococcica B (bambino di 2 mesi) e uno dopo vaccinazione antimeningococcica C (ragazzo di 12 anni), entrambi somministrati come unico vaccino.

L'81% delle segnalazioni di sospette reazioni avverse dopo vaccinazione contro il meningococco riguarda i bambini fino a 11 anni. Le tre tipologie di vaccino antimeningococcico mostrano alcune differenze sia per quanto riguarda l'età della popolazione vaccinata che nella co-somministrazione con altri vaccini. Infatti le segnalazioni a vaccini di gruppo B riguardano prevalentemente bambini nella fascia di età 2 mesi - 2 anni e nella maggior parte dei casi (98,4%) sono somministrati da soli, mentre il 43% delle segnalazioni a vaccini del gruppo ACWY si riferiscono a giovani o adulti (età >11 anni) e in più della metà delle segnalazioni il vaccino è in co-somministrazione con altri vaccini.

Il tasso di segnalazione più elevato (210 per 100.000 dosi) si osserva per il Bexsero, vaccino contro il meningococco gruppo B, seguito dal Nimenrix contro il meningococco ACWY (133 per 100.000 dosi). I vaccini antimeningococcico gruppo C mostrano tassi di segnalazione più bassi (21 per 100.000 dosi).

Tabella 42. Distribuzione delle segnalazioni dei vaccini contro il meningococco, 2015

| Vaccino | N. | Tasso* | % gravi |
|------------------------------|-----|--------|---------|
| Antimeningococco B | | | |
| Bexsero | 750 | 210 | 11,9 |
| Antimeningococco C^ | 103 | 21 | 31,1 |
| Menjugate | 92 | 21 | 26,1 |
| Neisvac-C | 6 | 14 | 66,7 |
| Antimeningococco ACWY | 280 | 70 | 17,5 |
| Menveo | 99 | 38 | 17,2 |

| | | | |
|---------------|--------------|-----------|-------------|
| Nimenrix | 181 | 133 | 17,7 |
| Totale | 1.131 | 91 | 14,9 |

[^] 1 segnalazione senza nome commerciale;

* tasso di segnalazione per 100.000 dosi;

° Il totale delle segnalazioni non corrisponde alla somma dei valori delle categorie ATC, in quanto è possibile che uno stesso soggetto abbia manifestato una reazione avversa dopo somministrazione di più vaccini

Le principali classi SOC coinvolte sono state (Tabella 43): “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione” (83%), “Patologie del sistema nervoso” (18%) e “Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo” (187). Gli eventi avversi più segnalati sono stati: ipertensione (n. 567), iperipertensione (n. 171), irrequietezza (n. 70) e prurito, cefalea e dolore in sede di iniezione (n. 64).

Nel 2015 sono state inserite nella RNF 4 segnalazioni in seguito a vaccinazione con Meningitec, anno in cui il prodotto però non era commercializzato. Due sono riferite a fallimenti vaccinali di soggetti vaccinati nel 2006 e 2007 (da considerarsi tali in base all’attuale RCP che non indica in modo tassativo i tempi dei richiami), mentre per le altre due è stato erroneamente indicato come vaccino sospetto Meningitec invece di Menjugate (confermato dal lotto indicato in una delle due schede).

Tabella 43. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccini antimeningococco (n. 1.131), 2015

| SOC | % segnalazioni[^] |
|--|-----------------------------------|
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | 83,4 |
| Patologie del sistema nervoso | 17,8 |
| Disturbi psichiatrici | 12,5 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 12,1 |
| Patologie gastrointestinali | 8,6 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 6,2 |
| Patologie vascolari | 3,2 |
| Infezioni ed infestazioni | 2,5 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 2,2 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | 1,9 |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 1,3 |

| | |
|--|-----|
| Patologie dell'occhio | 1,1 |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | 0,7 |
| Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura | 0,7 |
| Esami diagnostici | 0,5 |
| Patologie cardiache | 0,4 |
| Circostanze sociali | 0,1 |
| Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali | 0,1 |
| Disturbi del sistema immunitario | 0,1 |
| Patologie congenite, familiari e genetiche | 0,1 |
| Patologie renali e urinarie | 0,1 |
| Procedure mediche e chirurgiche | 0,1 |

^la percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Tra le sospette reazioni avverse osservate:

- un caso di fallimento vaccinale con insorgenza di meningite e sepsi meningococcica in un soggetto vaccinato con Menjugate due anni prima. L'esame colturale del liquido cerebrospinale è positivo per meningococco C. Dopo trattamento con ceftriaxone, la risoluzione è stata completa;
- un caso di encefalopatia e lipotimia in una bambina di due anni, dopo due giorni dalla vaccinazione con Menjugate. Dagli elettroencefalogrammi (EEG), eseguiti durante il ricovero risultano lievi anomalie aspecifiche dell'attività elettrica cerebrale, l'EEG eseguito a distanza di 20 giorni risulta migliore del precedente con lievi anomalie aspecifiche nelle deviazioni posteriori;
- un caso di shock insorto subito dopo la vaccinazione in un bambino di 5 anni vaccinato con Bexsero. Il trattamento con adrenalina ed ossigenoterapia ha permesso la risoluzione completa.
- una paralisi del VI nervo cranico, in apparente relazione temporale con la vaccinazione con Bexsero comparsa dopo un giorno dalla vaccinazione in una bambina di 7 mesi. In anamnesi familiare nonna paterna e bisnonno con strabismo convergente bilaterale, familiarità per miopia. Viene intrapreso trattamento cortisonico. Il nesso di causalità è indeterminato per mancanza di prove definitive.

VACCINAZIONI CONTRO MORBILLO, PAROTITE, ROSOLIA E VARICELLA

Le 641 segnalazioni (di cui 149 gravi, 23%) ricevute nel 2015 per le vaccinazioni contro morbillo, parotite, rosolia e varicella riguardano essenzialmente i vaccini trivalenti MPR da soli (45%), i vaccini trivalenti MPR in co-somministrazione con i vaccini contro la varicella (30%), e il tetravalente MPRV (18%). Quindi nel complesso il 93% delle segnalazioni ha riguardato la somministrazione di morbillo, parotite, rosolia e varicella, e solo il 7% la somministrazione dei vaccini varicellosi da soli.

I tassi di segnalazione più elevati hanno riguardato il vaccino contro la varicella Varivax (138 per 100.000 dosi), il trivalente MPR M-M-RVaxPro (85 per 100.000 dosi) e il vaccino MPRV Priorix tetra (43 per 100.000 dosi) con una percentuale di reazioni gravi del 19,9%, 20,7% e 33% rispettivamente (Tabella 44).

Tabella 44. Distribuzione delle segnalazioni dei vaccini contro morbillo, parotite, rosolia e varicella, 2015

| Vaccino | N. | Tasso* | % gravi |
|----------------------|-----|--------|---------|
| Priorix (MPR) | 98 | 29 | 25,5 |
| M-M-RVaxPro (MPR) | 381 | 85 | 20,7 |
| MMR II (MPR) | 2 | - | 100,0 |
| Varivax (V) | 226 | 138 | 19,9 |
| Varilrix (V) | 13 | 20 | 7,7 |
| Priorix Tetra (MPRV) | 112 | 43 | 33,0 |
| Proquad (MPRV) | 2 | 15 | 0,0 |

**tasso di segnalazione per 100.000 dosi*

La maggior parte delle reazioni osservate dopo somministrazione di vaccini MPR e MPRV si riferisce principalmente a tre SOC sia pure con una differente distribuzione percentuale: “Patologie generali e condizioni relative alla via di somministrazione”, “Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo” e “Patologie del sistema nervoso” (Tabella 45).

Piressia, iperpiressia ed eruzione cutanea sono le reazioni segnalate con maggiore frequenza per M-M-RVaxPro (n. 185; n. 103; n. 47), Priorix Tetra (n. 43; n. 29; n. 15) e Priorix (n. 40; n. 13; n. 10).

Tabella 45. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccini contro morbillo, parotite, rosolia e varicella, n=481), 2015

| SOC | % segnalazioni [^] | | |
|--|-----------------------------|-------------------|----------------------|
| | Priorix (MPR) | M-M-RVaxpro (MPR) | Priorix tetra (MPRV) |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | 71,4 | 85,3 | 75,9 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 44,9 | 34,6 | 38,4 |
| Patologie del sistema nervoso | 17,3 | 8,4 | 19,6 |
| Disturbi psichiatrici | 5,1 | 7,1 | 8,9 |
| Patologie gastrointestinali | 7,1 | 6,0 | 8,9 |
| Infezioni ed infestazioni | 7,1 | 3,7 | 5,4 |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 8,2 | 3,4 | 8,0 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 15,3 | 2,6 | 1,8 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 3,1 | 2,6 | 6,3 |
| Patologie vascolari | 7,1 | 2,4 | 6,3 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | 4,1 | 1,0 | 2,7 |
| Disturbi del sistema immunitario | - | 0,8 | - |
| Patologie dell'occhio | 3,1 | 0,8 | 1,8 |
| Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura | 1,0 | 0,8 | 0,9 |
| Patologie cardiache | 1,0 | 0,5 | 1,8 |
| Patologie renali e urinarie | - | 0,5 | - |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | - | 0,3 | 0,9 |
| Patologie epatobiliari | - | 0,3 | - |
| Esami diagnostici | 1,0 | - | - |

[^]la percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Per il 2015 tra le reazioni gravi ci sono tre casi di fallimento vaccinale:

- due casi di parotite osservati in bambine di 8 anni, vaccinate due anni prima;
- una caso di varicella in una bambina di 8 anni vaccinata due anni prima;

Inoltre sono da segnalare:

- un caso di cerebellite, dopo tre giorni dalla vaccinazione, in una bambina di sei anni vaccinata con Varilrix. In anamnesi, vomito, febbre e faringe iperemico comparsi una settimana prima. Non sono state escluse tutte le possibili cause di cerebellite;
- un caso di encefalite virale in un bambino di un anno vaccinato sei giorni prima con M-M-RVAXPRO e Menjugate; l'esame sul liquor per la ricerca dei virus di morbillo e rosolia è risultato negativo; la risoluzione è stata completa.

Non sono emersi segnali di sicurezza alla valutazione periodica delle segnalazioni di sospetta reazione avversa ai vaccini MPR e MPRV.

VACCINAZIONE HPV

Nel 2015 le segnalazioni riguardanti la vaccinazione HPV sono state 124, di cui 89 di Gardasil (tasso di segnalazione 27 per 1000.000) e 35 di Cervarix (17 per 100.000). Nel complesso si sono osservate 22 reazioni gravi (17,7%), con una percentuale più elevata nel Cervarix rispetto al Gardasil (22,9 vs 15,7%) (Tabella 46).

Tabella 46. Distribuzione delle segnalazioni dei vaccini HPV, 2015

| Vaccino | N. | Tasso* | % gravi |
|---------------|------------|-----------|-------------|
| Gardasil | 89 | 27 | 15,7 |
| Cervarix | 35 | 17 | 22,9 |
| Totale | 124 | 23 | 17,7 |

*tasso di segnalazione per 100.000 dosi

Come atteso, il maggior numero di segnalazioni si è osservato nelle classi di età nelle quali la vaccinazione è raccomandata e solo il 15% si riferiva a giovani adulte (Tabella 47). L'offerta della vaccinazione è stata estesa dal 2014 anche alla popolazione maschile, nel 2015 sono state registrate 13 segnalazioni (10,5%) in bambini e ragazzi sotto i 18 anni.

Tabella 47. Distribuzione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse dopo la somministrazione di vaccino HPV per fascia d'età, 2015

| Fascia d'età (anni) | Numero segnalazioni | |
|------------------------|---------------------|--------------------|
| | Gardasil n. (%) | Cervarix n. (%) |
| <12 | 48 (53,9) | 25 (71,4) |
| 12-17 | 23 (25,8) | 10 (28,6) |
| ≥18 | 18 (20,2) | - |
| Totale | 89 (100) | 35 (100) |

La maggior parte delle reazioni osservate dopo somministrazione di vaccini HPV ha riguardato "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" e "Patologie del sistema nervoso" (Tabella 48). Le reazioni riportate con maggiore frequenza

per il Gardasil sono state cefalea (n. 20) e astenia e piressia (n. 11); mentre per il Cervarix si sono osservati 5 casi di cefalea e 5 di piressia.

Tabella 48. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccini HPV, n. 124), 2015

| SOC | % segnalazioni [^] | |
|--|-----------------------------|-----------------------|
| | Cervarix [^] | Gardasil [^] |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | 48,6 | 56,2 |
| Patologie del sistema nervoso | 42,9 | 40,4 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 22,9 | 25,8 |
| Patologie gastrointestinali | 2,9 | 19,1 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 20,0 | 13,5 |
| Patologie vascolari | 14,3 | 9,0 |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | 8,6 | 4,5 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | - | 4,5 |
| Infezioni ed infestazioni | 2,9 | 2,2 |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | - | 2,2 |
| Disturbi del sistema immunitario | - | 1,1 |
| Disturbi psichiatrici | 2,9 | 1,1 |
| Esami diagnostici | - | 1,1 |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | - | 1,1 |
| Procedure mediche e chirurgiche | - | 1,1 |
| Patologie cardiache | 2,9 | - |
| Patologie dell'occhio | 2,9 | - |
| Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura | 5,7 | - |

[^]La percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Nel 2015 tra le reazioni gravi sono stati riportati :

- un caso di neurite ottica in una ragazza di 12 anni vaccinata con Gardasil una settimana prima. La risonanza magnetica effettuata dopo tre mesi mostra risoluzione completa. Il quadro di neurite ottica bilaterale su base infiammatoria è definito quindi come un primo evento infiammatorio demielinizzante. Non è possibile stabilire una relazione eziopatogenetica univoca tra la vaccinazione antipapillomavirus ed i sintomi presentati né escludere che la neurite ottica

possa essere legata ad un evento parainfettivo. In letteratura sono descritti casi singoli di neurite ottica osservati dopo vaccinazione con vaccino anti papilloma ma vari studi ad hoc (mezzo ineludibile, per confermare e quantificare l'associazione), non hanno fornito riscontri conclusivi¹⁻³.

- una sospetta sindrome di Guillain Barrèa seguito di vaccinazione con Cervarix dopo un mese dalla vaccinazione. Il giorno seguente la vaccinazione viene riportata faringodinia e dopo il ricovero vengono isolati *Pseudomonas Aeruginosa* e *Klebsiella* da tampone nasale e *Candida* da urine, che rappresentano fattori confondenti.

BIBLIOGRAFIA

1. Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H, Ackerson B, Cheetham TC, Hansen J, Deosaransingh K, Emery M, Liaw KL, Jacobsen SJ Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med.* 2012 Feb;271(2):193-203
2. Arnheim-Dahlström L, Pasternak, B, Svanström H, Sparén P, Hviid A, Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study, *BMJ* 2013; 347:f3906–f5916
3. Sridhar G, Tian F, Forshee R, Kulldorff M, Selvam N, Sutherland A, Bryan W, Barone S, Xu L, Izurieta HS. Evaluation of optic neuritis following human papillomavirus vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2017 May 2:1-9. doi: 10.1080/21645515.2017.1310788

VACCINO CONTRO IL ROTAVIRUS

Complessivamente sono pervenute 49 segnalazioni a Rotarix (22,4% gravi) corrispondenti a un tasso di segnalazione di 43 per 100.000 dosi (Tabella 49). In 27 casi (55%) il vaccino contro il rotavirus risultava essere l'unico somministrato, mentre in 21 segnalazioni (43%) era stato co-somministrato con il vaccino esavalente e con quello anti pneumococcico.

Tabella 49. Distribuzione delle segnalazioni dei vaccini contro il rotavirus, 2015

| | N. | Tasso* | % gravi |
|---------|----|--------|---------|
| Rotarix | 49 | 43 | 22,4 |

**tasso di segnalazione per 100.000 dosi*

La SOC delle "Patologie gastrointestinali" è stata quella maggiormente presente nelle segnalazioni (76%), seguita dalle "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" (31%) e dalle "Patologie del sistema nervoso" (14%) (Tabella 50). Le reazioni riportate con maggiore frequenza sono state: diarrea (n. 20), dolore addominale (n. 15) e vomito (n. 9).

Tabella 50. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccini contro il rotavirus, n=42), 2015

| SOC | % segnalazioni [^] |
|--|-----------------------------|
| Patologie gastrointestinali | 75,5 |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | 30,6 |
| Patologie del sistema nervoso | 14,3 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | 12,2 |
| Disturbi psichiatrici | 12,2 |
| Patologie cardiache | 6,1 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 4,1 |
| Patologie vascolari | 4,1 |
| Esami diagnostici | 2,0 |
| Infezioni ed infestazioni | 2,0 |
| Patologie dell'occhio | 2,0 |

| | |
|---|-----|
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 2,0 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | - |

^La percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Nel 2015 è stato segnalato una reazione ad esito fatale in un neonato con sequestro polmonare nove giorni dopo la vaccinazione (già descritto in precedenza). Il segnalatore ha indicato che la causa del decesso non era dovuta al vaccino. Sono stati inoltre segnalati 4 casi di invaginazione intestinale in due bambine di 3 e 4 mesi e in due bambini di 2 e 7 mesi. In un caso il Rotarix era somministrato da solo e in tre casi con il vaccino esavalente e con quello anti pneumococcico (in un caso segnalati come farmaci sospetti e in due come concomitanti). Tutti i casi segnalati hanno avuto un esito positivo (tre risoluzioni complete e un miglioramento). Come precisato dalla Brighton Collaboration, che ha curato la definizione di caso¹ l'invaginazione che si verifica dopo la somministrazione di un vaccino può essere temporalmente associata con la somministrazione dello stesso, ma non vuol dire necessariamente che sia presente un nesso causale. Studi statunitensi e australiani hanno descritto comunque un aumentato rischio di invaginazione intestinale nel mese successivo alla vaccinazione anti-rotavirus, con un picco nei primi 7 giorni, e tale rischio è presente nelle informazioni del prodotto dei vaccini anti-rotavirus autorizzati (Rotarix e Rotateq). Uno studio condotto recentemente in Europa² con il vaccino antirotavirus monovalente ha stimato una incidenza relativa di 13,81, (95% IC 6,44-28,32) dopo la prima dose, superiore a quanto rilevato in studi precedenti. Va sottolineato che il rapporto beneficio/rischio dei vaccini antirotavirus monovalenti è positivo e a fronte di 21 casi addizionali di invaginazione riscontrati ogni anno, sono evitabili ogni anno 25000 ricoveri ospedalieri da infezioni gastrointestinali acute da rotavirus. Le stesse conclusioni possono essere tratte per il tetravalente.

BIBLIOGRAFIA

1. Vaccine. 2004 Jan 26;22(5-6):569-74.
2. Stowe J et al, The risk of intussusception following monovalent rotavirus vaccination in England: a self controlled case-series evaluation; Vaccine 2016, Jul 12; 34 (32): 3684-89

VACCINI CONTRO EPATITE A E CONTRO EPATITE B

Nel 2015 le segnalazioni di reazioni avverse dopo somministrazione di vaccini antiepatite A sono state 24 (tasso di segnalazione 12 per 100.000 dosi; 25% gravi); per l'antiepatite B sono state 21 (11 per 100.000 dosi; 19% gravi) e 8 segnalazioni per antiepatite A e B (166 per 100.000 dosi; 12,5% gravi) (Tabella 51).

Hbvaxpro (HBV) e Avaxim (HAV) sono stati i vaccini con più segnalazioni (n. 11 e n. 10 rispettivamente), seguiti da Engerix (HBV) e Twinrix (HAV) con 9 e 8 segnalazioni rispettivamente. Circa tre quarti dei casi segnalati hanno riguardato l'età adulta (39 segnalazioni).

Tabella 51. Distribuzione delle segnalazioni dei vaccini contro epatite A e epatite B, 2015

| | N. | Tasso* | % gravi |
|---------|----|--------|---------|
| HAV | 24 | 12 | 25,0 |
| HBV | 21 | 11 | 19,0 |
| HAV+HBV | 8 | 166 | 12,5 |

*tasso di segnalazione per 100.000 dosi

Le classi SOC più segnalate sono state (Tabella 52): "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" (71% per HAV e 48% per HBV), "Patologie del sistema nervoso" (46% per HAV e 38% per HBV). Le reazioni segnalate con maggior frequenza sono state: piressia (n. 17), cefalea (n. 9) e astenia (n. 7).

Tabella 52. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccini contro epatite A e B), 2015

| SOC | % segnalazioni [^] | |
|--|-----------------------------|------|
| | HAV | HBV |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | 70,8 | 47,6 |
| Patologie del sistema nervoso | 45,8 | 38,1 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 20,8 | 33,3 |
| Patologie gastrointestinali | 16,7 | 23,8 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 12,5 | 19,0 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 8,3 | 9,5 |

| | | |
|--|-----|-----|
| Disturbi psichiatrici | 4,2 | 4,8 |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 4,2 | 4,8 |
| Esami diagnostici | 4,2 | 4,8 |
| Patologie renali e urinarie | 4,2 | - |
| Patologie dell'occhio | - | 9,5 |
| Patologie vascolari | - | 9,5 |
| Patologie cardiache | - | 4,8 |
| Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura | - | 9,5 |

^La percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

ALTRI VACCINI

In questo paragrafo sono descritte le segnalazioni a vaccini prevalentemente somministrati in età adulta e non riportate nei capitoli precedenti (Tabella 53).

Tabella 53. Distribuzione delle segnalazioni di altri vaccini, 2015

| Vaccino | Totale | Tasso | % Gravi |
|---------------|--------|-------|---------|
| Diftotetanici | 57 | 17 | 10,5 |
| Tetanici | 52 | 9 | 7,7 |
| Febbre Gialla | 20 | 54 | 20,0 |
| Rabici | 10 | 108 | 10,0 |
| Herpes Zoster | 8 | 52 | -0 |
| IPV | 8 | 20 | 25,0 |
| Tifoideo | 8 | 4 | - |
| Colerici | 4 | 22 | - |
| Encefalite | 4 | 27 | 25,0 |
| Hib | 3 | 27 | 33,3 |

**tasso di segnalazione per 100.000 dosi*

Vaccini diftotetanici e tetanici

Sono state riportate 57 segnalazioni (tasso di segnalazione 17 per 100.000 dosi, 10,5% gravi) dopo vaccinazione bivalente (DT) (Tabella 53), in 34 casi il Diftetall è stato indicato come sospetto.

Le classi SOC più coinvolte sono state: “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione” (77%), “Patologie del sistema nervoso” (23%) e “Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo” (21%); le reazioni maggiormente segnalate sono state eritema (n. 9) e piressia (n. 8).

Sono state riportate 52 segnalazioni dopo vaccinazione contro il tetano (tasso 9 per 100.000 dosi; 7,7% gravi). Il vaccino per cui sono state inserite in RNF più segnalazioni è stato Imovax tetano (n. 36).

Le classi SOC che hanno riportato più segnalazioni sono state: “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione” (85%), “Patologie della cute e del

tessuto sottocutaneo" (21%) e "Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo" (13%).

Vaccini contro la febbre gialla

Nel 2015 sono state riportate 20 segnalazioni relative a vaccini contro la febbre gialla (Tabella 53), di cui quattro gravi (20%). Nella metà delle segnalazioni (n. 10) il vaccino contro la febbre gialla era l'unico somministrato (Tabella 56). Le reazioni riportate più frequentemente sono state: piressia (n. 9), cefalea (n. 8) e mialgia (n. 7).

Tra le sospette reazioni avverse osservate in seguito a vaccinazione con vaccino della febbre gialla è da segnalare un caso di glomerulonefrite acuta ed ematuria in un uomo di 25 anni, vaccinato una settimana prima con Stamaril e Havrix e il giorno prima con Diftavax, Nimenrix e Imovax Polio. Dopo l'esecuzione di biopsia renale il quadro è risultato compatibile con glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA.

SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE DOPO VACCINAZIONE ANTIINFLUENZALE STAGIONALE 2015/2016

La vaccinazione contro l'influenza stagionale viene effettuata tra la metà di ottobre e la fine di dicembre, pertanto le segnalazioni che vengono considerate in questa sezione non sono relative all'anno solare 2015 (Tabella 33) ma si riferiscono al periodo ottobre 2015 - marzo 2016. Sulla base delle informazioni relative ai ceppi circolanti, l'OMS aveva raccomandato per la stagione 2015/2016 la seguente composizione:

- antigene analogo al ceppo A/California/7/2009 (H1N1)pdm09;
- antigene analogo al ceppo A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2);
- antigene analogo al ceppo B/Phuket/3073/2013 (lineaggio B/Yamagata).

Il vaccino per la stagione 2015/2016 ha contenuto, pertanto, una nuova variante antigenica di sottotipo H3N2 (A/Switzerland/9715293/2013), che ha sostituito il ceppo A/Texas/50/2012 contenuto nel vaccino della stagione 2014/2015 e una nuova variante di tipo B (B/Phuket/3073/2013), appartenente sempre al lineage B/Yamagata/16/88, in sostituzione del precedente ceppo vaccinale, B/Massachusetts/2/2012¹.

Per quanto riguarda i vaccini antinfluenzali dal 01/10/2015 al 31/03/2016 sono pervenute 478 segnalazioni pari a un tasso di segnalazione di 4 per 100.000 dosi, con differenze tra le diverse tipologie di vaccino (da 2 per 100.000 dosi per i vaccini split a 11 per i vaccini intradermici) (Tabella 54).

Tabella 54. Segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini antinfluenzali stagionali per tipologia di vaccino, stagione influenzale 2015/2016

| Tipo di vaccino | N. totale | Tasso* | % gravi |
|-------------------|------------|----------|-------------|
| Subunità | 177 | 5 | 9,6 |
| Split | 79 | 2 | 17,7 |
| Adiuvato con MF59 | 60 | 3 | 33,3 |
| Intradermico | 162 | 11 | 4,3 |
| Totale | 478 | 4 | 12,1 |

*tasso di segnalazione per 100.000 dosi

La popolazione maggiormente interessata è stata quella con età superiore ai 65 anni (49%); la maggiore percentuale di reazioni gravi è stata osservata in tale popolazione (19,1%) (Tabella 55).

Tabella 55. Segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini antinfluenzali stagionali, stagione influenzale 2015/2016

| Fascia d'età (anni) | N. totale | % gravi |
|---------------------|------------|-------------|
| <2 | 3 | 0 |
| 2-11 | 14 | 14,3 |
| 12-17 | 2 | 0 |
| 18-65 | 223 | 5,4 |
| >65 | 236 | 19,1 |
| Totale | 478 | 12,1 |

La maggior parte delle reazioni osservate dopo somministrazione di vaccini antinfluenzali ha riguardato (Tabella 56): "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" (75,7%); "Patologie del sistema nervoso" (15,1%); "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" (11,7%) e "Patologie del sistema muscolo scheletrico" e "Patologie gastrointestinali (10,7%).

Gli eventi avversi più comuni sono stati: eritema in sede di iniezione (28,0%), gonfiore in sede di vaccinazione (22,2%) e dolore in sede di vaccinazione (21,5%).

Tabella 56. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccinazione antinfluenzale stagionale), stagione influenzale 2015/2016

| SOC | % segnalazioni [^] |
|--|-----------------------------|
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | 75,7 |
| Patologie del sistema nervoso | 15,1 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 11,7 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 10,7 |
| Patologie gastrointestinali | 10,7 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 6,5 |

| | |
|--|-----|
| Infezioni ed infestazioni | 5,0 |
| Patologie vascolari | 3,8 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | 3,1 |
| Patologie cardiache | 1,5 |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 1,5 |
| Disturbi psichiatrici | 1,3 |
| Patologie dell'occhio | 1,3 |
| Esami diagnostici | 0,8 |
| Patologie renali e urinarie | 0,8 |
| Disturbi del sistema immunitario | 0,6 |
| Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura | 0,6 |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | 0,4 |
| Patologie epatobiliari | 0,4 |

^la percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Le reazioni gravi sono state il 12% del totale (n. 58) (Tabella 54). Nel 2015 il numero di decessi in seguito a vaccinazione antinfluenzale si è drasticamente ridotto rispetto alla stagione 2014/2015, tornando come ordine di grandezza alle stagioni precedenti: sono state segnalate 6 sospette reazioni avverse con esito fatale dopo somministrazione di vaccino antinfluenzale, (3 in soggetti con età compresa tra 77 e 82 anni e 3 in soggetti con età compresa tra 85 e 91 anni):

- in 5 di questi casi il nesso di causalità non supporta una relazione di causa effetto (non correlabile);
- un caso presentava patologie e terapie concomitanti che potevano giustificare l'insorgenza della reazione avversa; pertanto, il caso dal punto di vista del nesso di causalità si può considerare indeterminato.

BIBLIOGRAFIA

1. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=0&codLeg=52703&parte=1%20&serie=>

L'IMPATTO DELLE STAGIONI INFLUENZALI 2014/2015 E 2015/2016 IN ITALIA

L'influenza costituisce un rilevante problema di sanità pubblica a causa della sua ubiquità e contagiosità, per la variabilità antigenica dei virus influenzali, per l'esistenza di serbatoi animali e per le possibili complicanze. In Italia, l'influenza si presenta con epidemie annuali durante la stagione invernale. Casi sporadici possono verificarsi anche al di fuori delle normali stagioni influenzali, anche se nei mesi estivi l'incidenza è trascurabile. I casi gravi e le complicanze dell'influenza sono più frequenti nei soggetti al di sopra dei 65 anni di età e con condizioni di rischio. Tuttavia, casi gravi di influenza si possono verificare anche in persone sane. Inoltre, è stato evidenziato un aumentato rischio di malattia grave nei bambini molto piccoli e nelle donne in gravidanza.

In Italia, l'andamento stagionale delle sindromi simil-influenzali (influenza-like-illness, ILI) è rilevato attraverso la rete di medici sentinella, InFluNet, attiva dalla stagione 1999/2000. Tale sistema si basa su una rete di pediatri di libera scelta (PLS) e medici di medicina generale (MMG) che partecipano volontariamente alla sorveglianza, coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) con il contributo del Ministero della Salute e il supporto delle Regioni e Province Autonome. La sorveglianza InFluNet si avvale, inoltre, della collaborazione del Centro Interuniversitario per la Ricerca sull'Influenza e le Malattie Trasmissibili (CIRI-IT) di Genova. La sorveglianza epidemiologica si basa sulle rilevazioni settimanali dei casi di ILI, da parte di un campione di circa 1.000 MMG e PLS nel periodo compreso tra ottobre e aprile [1]. Alla sorveglianza epidemiologica si affianca la sorveglianza virologica mirata alla caratterizzazione qualitativa dei diversi ceppi di virus influenzali circolanti. L'attività di monitoraggio virologico viene coordinata dal Centro Nazionale Influenza dell'Istituto Superiore di Sanità, che si avvale della collaborazione di una rete di laboratori regionali. Durante le stagioni influenzali le attività di monitoraggio virologico sono prioritariamente finalizzate alla caratterizzazione dei virus circolanti e alla valutazione del grado di omologia antigenica tra ceppi epidemici e vaccinali.

Inoltre, per migliorare e integrare la sorveglianza epidemiologica dell'influenza, sono state rafforzate e avviate, negli ultimi anni, una serie di attività come il monitoraggio dell'andamento delle forme gravi e complicate di influenza confermata [2]; la registrazione su una piattaforma web dei dati sulle dosi somministrate di vaccino antinfluenzale in Italia, per ottenere dati di copertura per fascia di età e tipo di vaccino

somministrato ed uno studio per la valutazione dell'efficacia sul campo del vaccino antinfluenzale.

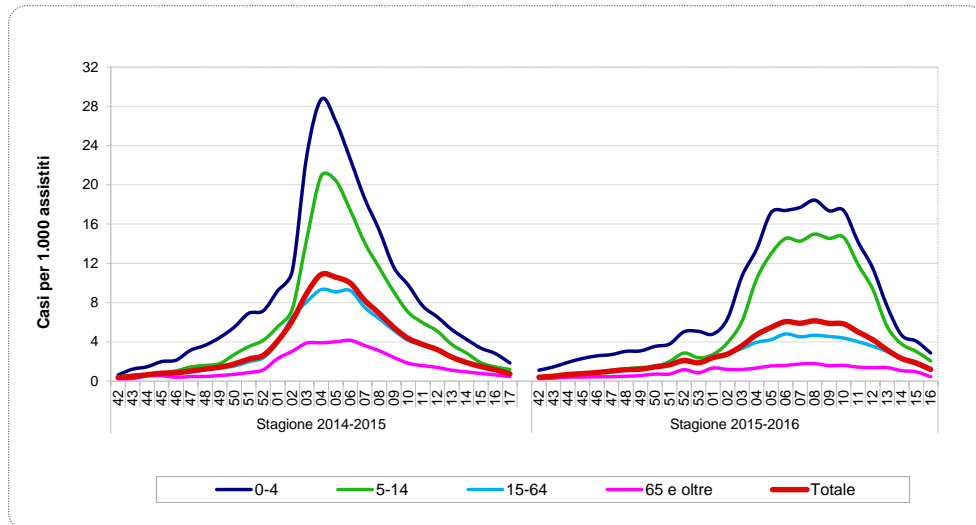
L'integrazione dei diversi sistemi di sorveglianza, infatti, permette, di valutare la diffusione, l'intensità, la gravità dei virus influenzali circolanti e l'efficacia delle misure messe in atto per prevenire l'influenza in Italia.

ANDAMENTO DELLE STAGIONI INFLUENZALI 2014/2015 E 2015/2016

Sorveglianza epidemiologica

Nelle due stagioni considerate, il picco epidemico è stato raggiunto nella quarta settimana del 2015 e nell'ottava del 2016 con un livello di incidenza pari a 10,9 casi nella stagione 2014/2015 e 6,14 casi per 1.000 assistiti nella stagione 2015/2016. Il periodo epidemico (incidenza superiore a 2 casi per 1.000 assistiti) ha avuto una durata di 14 settimane nella stagione 2014/2015 e di 12 settimane in quella 2015/2016. Durante la stagione 2014/2015, l'incidenza cumulativa osservata durante la stagione è stata pari a 108 casi per 1.000 assistiti. La stagione influenzale è stata caratterizzata, quindi, da un'incidenza cumulativa medio/alta (116 casi per 1.000 nella stagione 2004/2005, 99 casi per 1.000 assistiti nella stagione pandemica 2009/2010). L'incidenza cumulativa osservata nelle due fasce di età pediatrica è stata di 260 casi per 1.000 assistiti nella fascia di età 0-4 anni e di 178 casi nella fascia di età 5-14 anni. Come di consueto, l'incidenza ha mostrato una diminuzione all'aumentare dell'età, ed ha raggiunto il valore minimo negli anziani (99 casi per 1.000 assistiti tra gli individui di età compresa tra 15 e 64 anni, e 47 casi tra quelli di età pari o superiore a 65 anni). Mentre la stagione successiva è stata caratterizzata da una bassa incidenza cumulativa (82 casi per 1.000 assistiti) rispetto a quanto osservato nelle precedenti stagioni. L'incidenza cumulativa osservata nelle due fasce di età pediatrica è stata di 227 casi per 1.000 assistiti nella fascia di età 0-4 anni e di 165 casi nella fascia di età 5-14 anni. L'incidenza ha mostrato una diminuzione all'aumentare dell'età, e ha raggiunto il valore minimo negli anziani (70 casi per 1.000 assistiti tra gli individui di età compresa tra 15 e 64 anni, e 29 casi tra quelli di età pari o superiore a 65 anni) (Figura 6).

Figura 6. Incidenza settimanale delle sindromi influenzali in Italia per classi di età. Stagioni influenzali 2014/2015 e 2015/2016



Sorveglianza virologica

Nella stagione 2014/2015 sono stati raccolti e analizzati 10.299 campioni clinici, di cui il 36% sono risultati positivi al virus influenzale. Nella prima fase della stagione la circolazione ha interessato soprattutto il tipo A/H1N1pdm09 (52%) mentre a partire dalla sesta settimana si è assistito a una maggiore diffusione del virus di tipo A/H3N2 (41%). Le caratterizzazioni molecolari degli A/H3N2 circolanti in Italia hanno mostrato una co-circolazione di tre diverse varianti virali tutte non correlate al ceppo contenuto nel vaccino per la stagione 2014/2015 (A/Texas/50/2012). La proporzione di campioni positivi ha raggiunto il picco più elevato (50%) nella 4a settimana. Durante la stagione i virus di tipo A siano risultati dominanti (84%) rispetto ai virus di tipo B (16%).

Nel corso della stagione 2015/2016, sono stati raccolti ed analizzati un numero inferiore di campioni rispetto alla stagione precedente (8.971 campioni clinici), di cui il 27% sono risultati positivi al virus influenzale. Durante questa stagione i ceppi di tipo A e B hanno co-circolato, sebbene i virus di tipo B siano risultati leggermente prevalenti (57%) rispetto ai virus di tipo A (43%). Nell'ambito del tipo A, sono stati prevalentemente isolati e/o

identificati virus appartenenti al sottotipo H3N2 (56%) rispetto a H1N1pdm09 (35%). Il restante 9% dei ceppi di tipo A non è stato sottotipizzato.

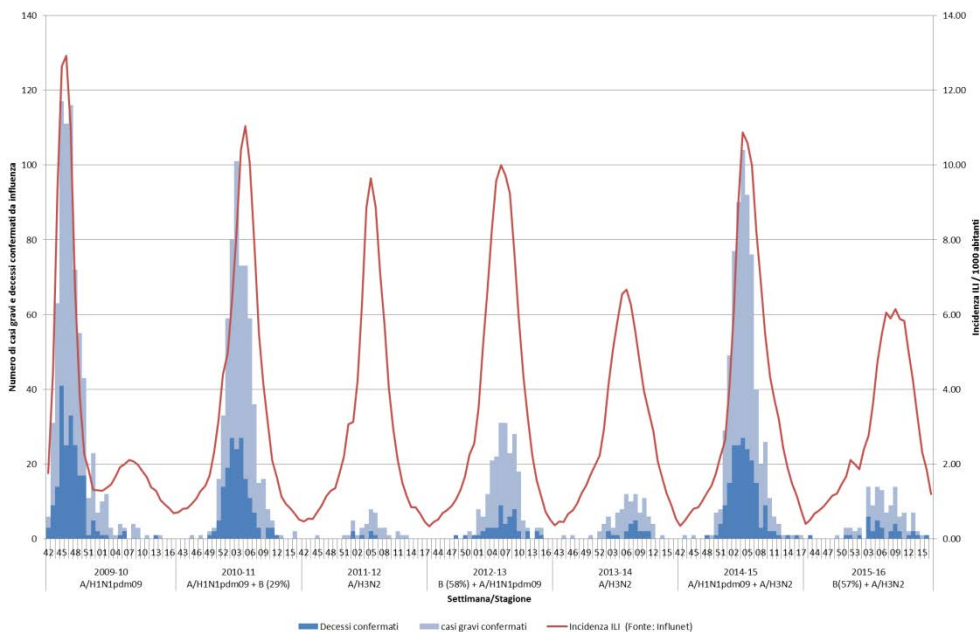
Sorveglianza dei casi gravi

In totale, nella stagione 2014/2015, sono stati segnalati 485 casi gravi e 160 decessi da influenza confermata da 19 regioni e province autonome (PA), nella stagione 2015/2016 i casi gravi e decessi segnalati sono stati, rispettivamente 89 e 53 da 13 regioni e PA. Durante la stagione 2014/2015 l'85% dei casi gravi è stato segnalato, nel complesso, da 7 Regioni (Piemonte, Lombardia, Veneto, Emilia-Romagna, Toscana, Lazio, Puglia). Dopo la stagione pandemica 2009/2010 (che ha fatto registrare 592 casi gravi e 204 decessi) questa stagione ha registrato il maggior numero di casi gravi e decessi superando anche la stagione post-pandemica 2010/2011 (con 421 casi e 162 decessi) (Figura 7). Nella maggior parte dei casi gravi segnalati, durante la stagione 2014/2015, è stato isolato il virus A/H1N1pdm09 (76%), seguito dall'A/H3N2 (13%) e da virus A/non tipizzati (7%) e B (4%). A differenza di quanto osservato nella stagione pandemica e post-pandemica, durante questa stagione, molti casi si sono verificati in soggetti di età inferiore ai 65 anni con un'età media di 63,5 anni (range 0-101) la più alta registrata dopo la stagione 2011/2012 (63,5; range 0-88) dominata dal virus A/H3N2. Il 78% dei casi gravi ed il 91% dei decessi segnalati al sistema nella stagione 2014/2015, presentava almeno una patologia cronica preesistente per la quale la vaccinazione antinfluenzale viene raccomandata. Solo il 7,6% dei casi gravi segnalati al sistema aveva effettuato il vaccino antinfluenzale stagionale. Undici donne erano in gravidanza al momento della segnalazione, una di queste è deceduta, nessuna aveva effettuato la vaccinazione.

La stagione successiva 2015/2016, invece, è stata caratterizzata, rispetto alle precedenti, da un numero di casi gravi e decessi sovrapponibili a quanto osservato nelle stagioni 2011/2012 e 2013/2014. Nonostante la sorveglianza virologica abbia dimostrato la co-circolazione di virus di tipo B (57%) rispetto ai virus di tipo A (56% dei quali erano virus di tipo A/H3N2), anche nella stagione 2015/2016, nella maggior parte dei casi gravi segnalati, è stato isolato il virus A/H1N1pdm09 (70%), seguito dal B (17%) e dall'A/H3N2 (9%) e da virus A/non tipizzati (4%). Anche fra i decessi il virus A/H1N1pdm09 (56%) è stato il più

isolato, seguito dall'A/H3N2 (16%), da virus A/non tipizzati (16%) e dal B (13%), l'età media dei casi gravi è stata di 57 anni (range 0-95); mentre tra i decessi è stata di 59 anni (0-88). Il 76% dei casi gravi ed il 63% dei decessi segnalati al sistema, presentava almeno una patologia cronica preesistente per la quale la vaccinazione antinfluenzale viene raccomandata e solo il 9,7% era vaccinato. Tre donne erano in gravidanza al momento della segnalazione, tutte sono state ricoverate in terapia intensiva, due presentavano una condizione di rischio preesistente, nessuna era vaccinata.

Figura 7. Andamento settimanale delle forme gravi e severe di influenza confermata per stagione e tipo di virus prevalente in Italia e incidenza delle sindromi influenzali. Stagioni: 2009/2010 – 2015/2016



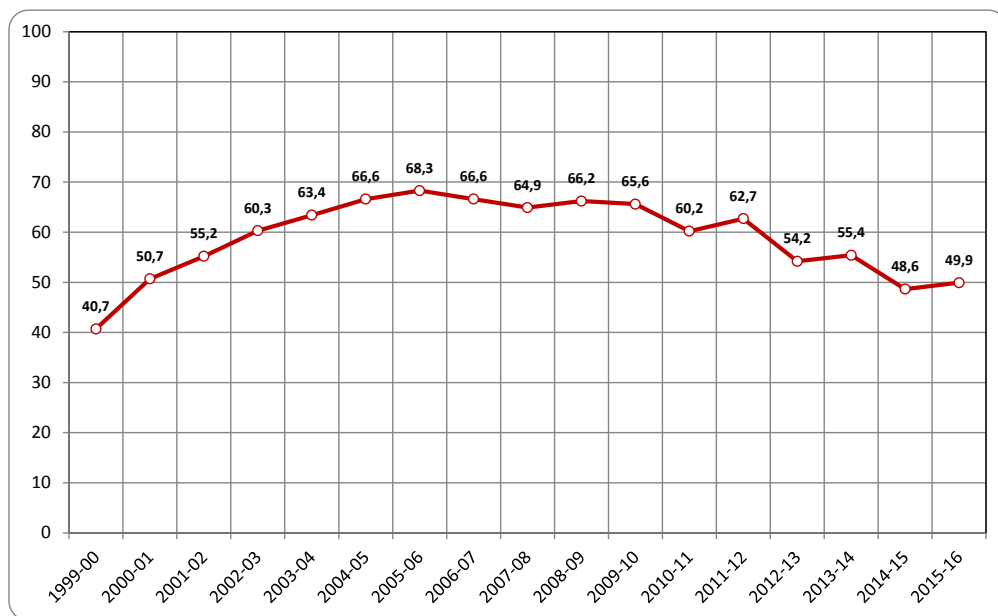
Copertura vaccinale

Nella stagione 2014/2015 la campagna vaccinale, condizionata a inizio stagione dalle notizie riguardanti il ritiro per presunti eventi avversi gravi di alcuni vaccini, ha mostrato un andamento ancor meno soddisfacente rispetto agli anni precedenti. A livello nazionale la copertura vaccinale nella categoria degli ultrasessantacinquenni è stata pari a 48,6%,

con un massimo registrato nella regione Umbria (61,8%) ed un minimo nella Provincia Autonoma di Bolzano (36,6%). La copertura vaccinale negli ultrasessantacinquenni è passata dal 55,4%, della stagione 2013/2014, al 48,6% della stagione 2014/2015 con un calo, a livello nazionale, del 12,3% (Figura 8). Il calo delle coperture è generalizzato in tutte le Regioni italiane con un minimo in Lombardia ove la campagna vaccinale era praticamente giunta al termine al momento della diffusione della notizia del ritiro dei lotti di Flud attraverso i media (4,7%) e un massimo in Abruzzo (29,4%).

Nella stagione 2015/2016 la copertura vaccinale ha mostrato un lieve incremento rispetto alla precedente stagione. Al livello nazionale la copertura vaccinale nella categoria degli ultrasessantacinquenni è stata pari a 49,9%, con un massimo registrato nella regione Umbria (62,8%) ed un minimo nella Provincia Autonoma di Bolzano (37,8%). La copertura vaccinale negli ultrasessantacinquenni, a livello nazionale, è passata dal 48,6%, della stagione 2014/2015, al 49,9% della stagione 2015/2016 con un aumento del 2,6% (Figura 8). L'aumento a livello nazionale è stato lieve poiché, mentre in alcune Regioni è stato osservato un aumento (Abruzzo +18,6%) in altre, al contrario, è stato osservato un calo della copertura vaccinale rispetto alla precedente stagione (Molise -10,5%). I risultati suggeriscono che il vaccino antinfluenzale per la stagione 2015/2016 ha conferito una protezione moderata nei confronti di infezioni da virus A(H1N1)pdm09, e molto bassa nei confronti di infezioni da virus influenzali A(H3N2) e B confermate in laboratorio.

Figura 8. Copertura vaccinale nella popolazione con età ≥65 anni Italia, stagioni influenzali 1999/2000 – 2015/2016)



Efficacia sul campo e sicurezza del vaccino antinfluenzale

La stagione influenzale 2014/2015 è stata caratterizzata dalla predominante circolazione del virus A/H1N1pdm2009 nella prima parte della stagione e A/H3N2 nella seconda parte. Per valutare l'efficacia sul campo del vaccino antinfluenzale, è stato condotto uno studio di tipo caso-controllo. I soggetti sono stati reclutati da medici di medicina generale e pediatri di libera scelta partecipanti alla sorveglianza InluNet, in 4 Regioni (Piemonte, Lombardia Emilia-Romagna, Puglia). La popolazione in studio era rappresentata dai soggetti di età ≥6 mesi che erano arrivati all'attenzione del medico sentinella per una ILI. I casi ed i controlli sono stati classificati sulla base del risultato del test di laboratorio. Un caso è stato considerato vaccinato se aveva ricevuto una dose di vaccino almeno 14 giorni prima l'insorgenza dei sintomi. Nello studio sono stati reclutati 1.193 ILI: 599 casi di influenza confermata e 594 controlli. Il 14% delle ILI reclutate era vaccinato (73 casi e 94 controlli). La stima dell'efficacia vaccinale sul campo (EV) è risultata pari al 26,2% (IC95 %:

-3; 47) in tutte le fasce di età e per tutti i virus. Stratificando per sottotipo virale l'EV stimata è stata del 62% (IC95 %: 33; 80) per A/H1N1pdm0 9,5 % (IC95 %: 3;73) per B, e 10% (IC95 %: -12;14) per A/H3N2. L'EV nella stagione 2014/2015 nei confronti del virus A/H1N1pdm09 è stata buona se confrontata con gli altri virus, al contrario, la circolazione di varianti antigeniche del sottotipo A/H3N2 rispetto ai ceppi contenuti nel vaccino ha determinato una EV bassa.

Lo stesso studio condotto nella stagione 2015/2016 ha visto il reclutamento di 1.094 casi di ILI, dai 64 MMG e PLS partecipanti in 6 Regioni: Piemonte, Lombardia, Friuli-Venezia Giulia, Emilia-Romagna, Puglia, Umbria. Applicando i criteri d'inclusione ed esclusione definiti nel protocollo, 90 casi di ILI sono stati esclusi in quanto reclutati prima della conferma del primo caso di influenza o dopo l'ultimo. Fra i casi di ILI inclusi nell'analisi, 506 sono risultati positivi (casi) e 498 negativi (controlli). Dei 506 casi di influenza, 34 (6,7%) erano positivi per influenza A(H1N1)pdm09, 73 (14,4%) per A(H3N2) e 390 (77,1%) per influenza B; per 9 casi sono stati isolati virus di tipo A non sottotipizzabili che sono stati esclusi dall'analisi. In questa stagione i virus B sono stati predominanti rispetto agli altri virus.

Nella stagione 2015/2016 è stata inoltre condotta una sorveglianza attiva per valutare la sicurezza dei vaccini antinfluenzali in Italia. La popolazione in studio era rappresentata dai soggetti al di sopra dei 6 mesi di età che si erano presentati nei Centri per effettuare la vaccinazione antinfluenzale stagionale. Allo studio hanno partecipato Asl, distretti vaccinali, medici di medicina generale (MMG), pediatri di libera scelta (PLS) e ospedali delle regioni Piemonte, Liguria, Friuli Venezia Giulia, Emilia Romagna, Lazio e Puglia. I medici partecipanti hanno arruolato i vaccinati e successivamente hanno effettuato un follow-up degli eventi insorti dopo 7 e 60 giorni dalla vaccinazione. Durante il periodo ottobre 2015 - marzo 2016 sono stati registrati in una piattaforma web 3.213 soggetti vaccinati con la prima dose, 73 di questi avevano ricevuto anche la seconda dose. L'età mediana dei soggetti reclutati era di 57 anni (range 8 mesi - 100 anni), il 50% del campione era rappresentato da maschi. Nel complesso sono stati rilevati 854 (26%) eventi insorti a 7 giorni dalla vaccinazione con la I o II dose, tutti di lieve entità (99%). Tali eventi hanno riguardato principalmente sintomi locali (dolore, rossore, gonfiore e indurimento sul sito

di iniezione), malessere generalizzato, febbre e cefalea; tutti completamente risolti al follow-up a 60 giorni tranne 4 soggetti in cui i sintomi continuavano a persistere. In 25 soggetti (2,9%) sono stati segnalati nuovi eventi a 60 giorni, la maggior parte di origine respiratoria.

Conclusioni

Le stagioni influenzali, descritte in questo capitolo, presentano caratteristiche differenti. La stagione influenzale 2014/2015 è stata caratterizzata da una elevata incidenza il picco epidemico è stato, infatti, uno dei più elevati delle ultime stagioni influenzali e l'influenza ha colpito circa l'11% degli italiani, per un totale di circa 6.300.000 casi dall'inizio della stagione. Questo valore si colloca a un livello alto rispetto a quello osservato nella stagione 2005/2006, in cui è stato registrato il minimo storico di attività influenzale (4%) e quello osservato nella stagione 2004/2005 in cui l'incidenza ha raggiunto il massimo livello dall'avvio della sorveglianza (12%). Come di consueto l'influenza ha colpito maggiormente la popolazione suscettibile appartenente soprattutto alla classe di età pediatrica. L'incidenza cumulativa decresce all'aumentare dell'età ed è pari a 26,0% nella classe 0-4 anni, a 17,8% nella classe 5-14 anni, a 9,9% nei soggetti della classe 15-64 anni e raggiunge il valore minimo negli anziani con un'incidenza pari al 4,7%. Proprio in quest'ultima fascia di età, negli ultimi anni si è osservato un progressivo aumento dell'incidenza cumulativa che è passata dal 2,6% della stagione pandemica 2009/2010, al 3,8% nella stagione 2012/2013 e ha raggiunto il 4,7% nella stagione 2014/2015.

Parallelamente all'andamento dell'incidenza si è osservato anche un elevato numero di forme gravi da influenza confermata. Infatti, dalla stagione 2009/2010 alla 2015/2016 sono stati segnalati 1.751 casi gravi e 656 decessi in Italia. Considerato che, tra i casi gravi e i decessi registrati, il virus maggiormente isolato è stato il virus pandemico A(H1N1)pdm09 contenuto nel vaccino, che dal 2009 non ha subito variazioni antigeniche rilevanti e che l'efficacia del vaccino antinfluenzale stagionale verso il virus A/H1N1pdm09 è da considerarsi buona, appare evidente come la vaccinazione annuale di questi soggetti avrebbe potuto evitare molti casi complicati e decessi, in particolare nelle persone con patologie croniche e nelle donne in gravidanza.

Pertanto, si può concludere che sia come numero di casi totali che come numero di casi gravi la passata epidemia influenzale si è rivelata come una delle più intense e virulente del periodo post-pandemico. Il progressivo calo delle coperture vaccinali antinfluenzali nella popolazione generale e soprattutto nelle categorie per cui è raccomandata la vaccinazione, dalla stagione 1999/2000 al 2014/2015 mostra come nell'ultima stagione sia stato fatto un salto indietro di quindici anni tornando al livello di copertura vaccinale raggiunto nella stagione 2000/2001. Si può ipotizzare che tale andamento sia da ricondurre all'ulteriore calo delle coperture vaccinali nei soggetti a maggior rischio (ipotesi confermata anche dall'incidenza più elevata di casi negli anziani rispetto agli anni precedenti) e all'intensa circolazione di un virus A/H3N2 mutato che ha certamente influenzato le stime dell'efficacia sul campo dei vaccini antinfluenzali che sono risultate basse per il virus A/H3N2.

La stagione influenzale 2015/2016, è stata, invece, caratterizzata da una circolazione virale più tardiva con il picco raggiunto nella seconda settimana di febbraio, due settimane dopo rispetto alle precedenti stagioni influenzali. Il picco epidemico è stato uno dei più bassi delle ultime stagioni influenzali e l'influenza ha colpito circa l'8% degli italiani, per un totale di circa 4.900.000 casi dall'inizio della stagione. Questo valore colloca la stagione appena trascorsa a un basso livello di intensità. Anche in questa stagione le classi di età pediatriche sono state maggiormente colpite e infatti l'incidenza cumulativa è pari a 22,7% nella classe 0-4 anni, a 16,5% nella classe 5-14 anni, a 7% nei giovani adulti della classe 15-64 anni e raggiunge il valore minimo negli anziani con un'incidenza del 2,9%.

Anche sul fronte del monitoraggio dei casi gravi da influenza confermata, questa stagione si colloca tra le stagioni a minore gravità rispetto alle precedenti con 89 casi gravi e 53 decessi.

Dal punto di vista virologico, la stagione è stata caratterizzata dalla co-circolazione dei virus influenzali di tipo A (43% dei campioni risultati positivi) e del tipo B (57% dei campioni positivi). Tra i virus di tipo A ha maggiormente circolato il sottotipo A(H3N2) (62%) rispetto al sottotipo A(H1N1)pdm2009 (38%).

I risultati dello studio per la stima dell'efficacia sul campo dei vaccini antinfluenzali, condotto durante la stagione 2015/2016, suggeriscono che il vaccino antinfluenzale per la

stagione 2015/2016 ha conferito una protezione moderata nei confronti di infezioni da virus A(H1N1)pdm09, e molto bassa nei confronti di infezioni da virus influenzali A(H3N2) e B confermate in laboratorio. Ciò è conseguenza diretta sia della predominante circolazione del ceppo virale B/Victoria, non incluso nella composizione del vaccino trivalente, che della scarsa efficacia sul campo dei vaccini antinfluenzali nei confronti della componente A(H3N2) del vaccino, confermata anche da studi pubblicati sulla letteratura internazionale. Inoltre, per la stagione 2015/2016, i risultati dello studio per la valutazione della sicurezza dei vaccini antinfluenzali suggeriscono un buon profilo di sicurezza del vaccino antinfluenzale stagionale.

L'integrazione dei diversi sistemi di sorveglianza è fondamentale per definire l'impatto delle diverse stagioni influenzali nella popolazione italiana. La disponibilità di questi dati integrati in tempi relativamente brevi permette sia di definire le caratteristiche della stagione in termini di diffusione e severità sia di valutare rapidamente la necessità, nel caso in cui si presentino stagioni particolarmente severe, di predisporre misure straordinarie per la prevenzione (misure di distanziamento sociale e protezione individuale, uso di antivirali, ampliamento dell'offerta dei vaccini, ecc.).

BIBLIOGRAFIA

1. Del Manso M, Rota MC, Declich S, Giannitelli S, Nacca G, Rizzo C, Bella A per il Gruppo di lavoro INFLUNET. INFLUNET: sistema di sorveglianza sentinella delle sindromi influenzali in Italia. Rapporto sulla stagione influenzale 2013-2014. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (Rapporti ISTISAN 15/48).
2. Monitoraggio andamento forme gravi e complicate di influenza stagionale 2013-2014 http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=1408 (accesso effettuato il 15/02/2016).

PRINCIPALI EVENTI DEL 2014 E DEL 2015 CON IMPATTO SUI VACCINI

ASPETTI REGOLATORI

Nel 2014 i principali interventi regolatori effettuati in Italia a seguito di eventi con impatto sui vaccini hanno riguardato due vaccini antimeningococco ed i vaccini antinfluenzali.

LA NOTA INFORMATIVA SU MENCEVAX

Mencevax ACWY™ (Ditta Pifzer) è un vaccino meningococcico polisaccaridico autorizzato per l'immunizzazione attiva di bambini di età superiore a 2 anni, di adolescenti e di adulti contro la meningite invasiva causata dai meningococchi dei gruppi A, C, W₁₃₅ e Y, da impiegare in accordo con le raccomandazioni ufficiali disponibili.

E' prevista la somministrazione di una dose unica da 0,5 ml ma i "soggetti per i quali rimane elevato il rischio di contrarre la meningite invasiva possono essere rivaccinati a intervalli. Gli intervalli devono essere stabiliti in accordo con le raccomandazioni ufficiali disponibili".

Le evidenze degli studi disponibili hanno dimostrato un declino del titolo anticorpale successivamente alla vaccinazione con Mencevax ACWY™ entro uno - due anni dalla vaccinazione, determinando la necessità di considerare, prima di quanto attualmente raccomandato, la ri-vaccinazione dei soggetti che rimangono ad alto rischio di esposizione a *Neisseria meningitidis* e la scelta dei vaccini da utilizzare per la rivaccinazione. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto del vaccino è stato aggiornato in relazione alla durata della persistenza degli anticorpi dopo il primo ciclo vaccinale (1 dose), che si è dimostrata essere inferiore a quanto in precedenza riportato in RCP (tre anni). Nell'aprile 2014 è pertanto stata inserita una specifica avvertenza per i soggetti che rimangono ad elevato rischio di esposizione alla malattia da meningococco dei gruppi A, C, W₁₃₅ e Y ed è stata diffusa una Nota Informativa Importante, pubblicata anche sul sito AIFA (ref. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Mencevax_DHPCL_15042014.pdf) al fine di fornire indicazioni precise agli operatori in merito al declino anticorpale.

IL RITIRO DI MENINGITEC

Meningitec (Ditta Nuron Biotech), è un vaccino antimeningococcico oligosaccaridico coniugato del sierogruppo C (adsorbito), autorizzato con procedura di mutuo

riconoscimento (Reference Member State UK) ed indicato per l'immunizzazione attiva di bambini a partire dai 2 mesi di età, di adolescenti e di adulti per la prevenzione della malattia invasiva provocata da *Neisseria meningitidis* di sierogruppo C; il suo uso deve essere definito sulla base delle raccomandazioni ufficiali.

In Italia, la vaccinazione contro il meningococco con vaccino antimeningococco C coniugato è stata inserita nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014 ed è prevista nell'età evolutiva (a 13-15 mesi e nell'adolescenza). A settembre 2014 è avvenuto il ritiro cautelativo di alcuni lotti del vaccino Meningitec, commercializzati anche in Italia, a causa di un difetto di qualità riscontrato all'atto della produzione di questo vaccino: la presenza di un particolato rossastro/arancione identificato come ossido di ferro e acciaio ossidato. Il ritiro ha coinvolto numerosi lotti e diversi paesi europei ed extraeuropei.

Dal monitoraggio di sicurezza effettuato sulla documentazione disponibile non è emerso alcun segnale di sicurezza. Le informazioni relative al ritiro e alle valutazioni effettuate sui lotti sono state rese pubbliche attraverso il sito web dell'AIFA (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/ritiro-vaccino-meningitec-13102014> e successivi aggiornamenti).

IL DIVIETO DEI VACCINI ANTINFLUENZALI

Il 27 novembre 2014, a seguito di quattro segnalazioni di sospette reazioni gravi di cui tre fatali, l'AIFA ha disposto, a scopo cautelativo ed in attesa dell'esito degli accertamenti attivati, il divieto di utilizzo di due lotti del vaccino antinfluenzale Flud (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/aifa-dispone-il-divieto-di-utilizzo-due-lotti-del-vaccino-antinfluenzale-flud-0>).

Tale divieto, avvenuto nel pieno della campagna vaccinale antinfluenzale, ha avuto un impatto mediatico notevole e ha determinato il susseguirsi di segnalazioni di sospette reazioni avverse che sono state esaminate e valutate non solo a livello nazionale ma anche a livello europeo. Nell'arco di pochissimi giorni sono state condotte numerose valutazioni sui casi, sono state acquisite elaborazioni da parte della ditta ed è stato recepito il parere scientifico del Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Le valutazioni sono state effettuate e aggiornate man mano che i dati si rendevano disponibili, fornendo

sempre un'informativa, proprio nell'ottica della massima trasparenza. I risultati degli accertamenti qualitativi effettuati su campioni del vaccino hanno confermato l'assenza di difetti qualitativi.

Alcuni aspetti della vicenda meritano delle riflessioni:

- a) i provvedimenti cautelativi, specialmente se emessi per difetti di qualità sospetti o reali dei medicinali in generale, sono interventi regolatori relativamente frequenti e rientrano nelle procedure regolatorie di routine;
- b) quando necessario, bisogna intervenire tempestivamente e non sempre il tempo a disposizione è sufficiente per permettere uno scambio di informazioni tra i molteplici stakeholders;
- c) nello specifico caso, la scelta adottata ha rappresentato un'assunzione di responsabilità da parte di AIFA nei confronti pazienti della popolazione, in quanto la sua tutela è sempre al primo posto;
- d) l'AIFA è tenuta ad obblighi di trasparenza. Se non avesse reso pubbliche le motivazioni del divieto, avrebbe alimentato sospetti e minato la fiducia del pubblico verso le istituzioni. Il fatto che si possa fare affidamento sulla trasparenza e su un'attenta vigilanza da parte delle istituzioni, costituisce la migliore misura perché ciascuno si avvicini senza timore alle vaccinazioni.

Maggior informazioni sono già stati forniti nella sezione relativa ai vaccini antiinfluenzali anno 2014 (vedere paragrafo "Il caso FLUAD").

EBOLA E IL VACCINO

Il 2014 è stato anche l'anno del virus Ebola: a marzo l'Ufficio Regionale Africano dell'OMS ha comunicato l'esistenza di un'epidemia di Ebola in Guinea, diffusa poi in altri quattro stati africani e responsabile della più grande epidemia da virus Ebola osservata dal 1976 (http://www.who.int/csr/don/2014_03_23_ebola/en/). Benché localizzata in un'area geografica ben delineata, l'epidemia ha avuto ripercussioni in molti altri paesi, determinando l'attivazione di piani sanitari d'emergenza per contrastare la malattia, supportare le popolazioni colpite, minimizzare i rischi e gestire eventuali casi o contatti nel proprio territorio.

I vaccini per prevenire la malattia, e per contenere la sua diffusione, non sono ancora disponibili in commercio ed il motivo per cui l'epidemia del 2014 viene menzionata in questo rapporto è solo per ricordare ai lettori che le malattie infettive trasmissibili continuano ad esistere. Gli agenti patogeni non rispettano i confini e viaggiano con velocità maggiore di un tempo, accompagnando gli individui nei loro rapidi spostamenti e proponendo nuove minacce. L'emergenza di una malattia infettiva trasmissibile comporta di regola una serie di contromisure che vanno dal contenimento dell'epidemia all'accelerata ricerca di un vaccino, cosa che si è verificata proprio in occasione dell'epidemia in Africa occidentale quando la ricerca di un vaccino contro il virus Ebola è stata fortemente incoraggiata e sostenuta dalla comunità scientifica internazionale. Infatti, nella storia delle malattie infettive, i vaccini hanno sempre rappresentato un presidio preventivo fondamentale e svolgono un ruolo chiave nel controllo dei focolai di epidemie e della diffusione delle malattie stesse. Nonostante ciò, si è assistito alla ricomparsa di timori spesso infondati e di dietrologie che hanno contribuito al rifiuto delle vaccinazioni. L'Ebola - così come altre malattie infettive - può sembrare lontana, se non si tiene conto del fatto che fenomeni caratteristici del mondo moderno come le migrazioni e gli interventi umanitari l'hanno resa in realtà un'esperienza molto vicina e da cui trarre un'importante lezione: le epidemie anche più vicine a noi possono apparire da un momento all'altro.

VACCINI HPV E REFERRAL

I vaccini contro il papillomavirus umano (HPV) sono stati autorizzati nell'Unione europea dal 2006 per la prevenzione del tumore della cervice uterina e di vari altri tipi di tumore causati dall'HPV. Dopo l'autorizzazione, questi vaccini (Gardasil/Silgard, Gardasil 9 e Cervarix) sono stati introdotti in molti paesi del mondo nei relativi programmi nazionali di vaccinazione in quanto la loro efficacia e sicurezza è stata ampiamente dimostrata.

L'analisi di routine delle segnalazioni di sospette ADR ha ultimamente sollevato interrogativi circa la possibile associazione tra l'uso dei vaccini anti-HPV e due sindromi in particolare, note come sindrome da dolore regionale complesso (CRPS) e sindrome da tachicardia ortostatica posturale (POTS). In passato queste sindromi erano già state prese

in esame dal PRAC, osservando che entrambe possono verificarsi in individui non vaccinati ed inoltre erano già state descritte in letteratura prima dell'introduzione in commercio dei vaccini HPV.

L'Agenzia danese ha tuttavia ritenuto opportuno proporre la questione all'attenzione dell'EMA per un'ulteriore valutazione scientifica che potesse stabilire, in maniera definitiva, un'eventuale relazione tra la vaccinazione HPV e le sindromi suddette. Pertanto, al fine di chiarirne gli aspetti di sicurezza, il 9 luglio 2015 la Commissione Europea ha avviato una procedura di rivalutazione ("referral") di questi medicinali ed il PRAC ha ricevuto l'incarico di effettuarla.

Il PRAC ha quindi chiesto ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei vaccini HPV di fornire i dati analitici sulla CRPS e sulla POTS derivati dagli studi clinici ed i dati sulla sicurezza ottenuti dalla sorveglianza post-immissione in commercio. Ha preso in considerazione anche la letteratura scientifica sull'argomento, i dati presenti in Eudravigilance (database europeo che raccoglie tutte le segnalazioni di sospette ADR), i rapporti presentati dagli Stati membri e le informazioni fornite dai pazienti. È stato inoltre richiesto il parere del gruppo di consulenza scientifica (SAG), la cui competenza è stata integrata dall'esperienza acquisita da specialisti in queste sindromi e, in generale, nei campi della neurologia, cardiologia e farmacoepidemiologia.

La CRPS è una sindrome cronica dolorosa che di solito colpisce un arto e di norma si manifesta a seguito di un episodio traumatico. L'esordio dei sintomi della CRPS è difficile da valutare poiché generalmente la CRPS può essere diagnosticata solo dal momento in cui dovrebbe essersi verificato il recupero dal trauma iniziale e viene quindi riconosciuta qualche tempo dopo nei soggetti che continuano a lamentare dolore. Le stime disponibili suggeriscono che ogni anno circa 150 ragazze, di età compresa tra 10 e 19 anni, su un milione possono sviluppare la CRPS.

I dati ottenuti dagli studi clinici hanno incluso 60.594 soggetti per i vaccini Gardasil/Silgard e Gardasil 9 e 42.047 soggetti per il Cervarix. Non sono stati identificati casi di CRPS né nelle coorti trattate con Cervarix, né nel gruppo di controllo. L'incidenza della CRPS negli studi clinici su Gardasil/Silgard e Gardasil 9 è stata inferiore a 1 caso su 10.000 anni-persona ed è risultata paragonabile nelle coorti trattate con Gardasil/Silgard e Gardasil 9 e

nelle coorti corrispondenti trattate con il placebo. Sono state anche eseguite analisi tra il numero osservato di segnalazioni spontanee rispetto a quello atteso, tenendo conto di un'ampia gamma di scenari di sottosegnalazione (dall'1 al 100%) e includendo nell'esame anche segnalazioni che non soddisfacevano in pieno i criteri diagnostici relativi alla sindrome. Il SAG ha inoltre riscontrato che la maggior parte delle segnalazioni valutate di CRPS non sembra soddisfare pienamente i criteri diagnostici stabiliti per la CRPS. Nel complesso, il confronto tra il numero osservato e il numero atteso di segnalazioni spontanee non suggerisce un aumento dei casi di CRPS in relazione ai vaccini HPV rispetto alla popolazione non vaccinata e non supporta quindi l'esistenza di una possibile associazione. La POTS è una sindrome in cui la frequenza cardiaca aumenta in maniera anomala dopo essersi seduti o alzati, causando sintomi quali vertigini, debolezza, svenimento, mal di testa, dolori, nausea e stanchezza. Le stime disponibili suggeriscono che ogni anno almeno 150 ragazze e giovani donne su un milione possano sviluppare la POTS.

I dati esaminati dagli studi clinici hanno incluso 60.594 soggetti per i vaccini Gardasil/Silgard e Gardasil 9 e 42.047 soggetti per il Cervarix. Non sono stati identificati casi né nelle coorti trattate con il Cervarix, né nel gruppo di controllo. L'incidenza della POTS ricavata dagli studi clinici su Gardasil/Silgard e Gardasil 9 è stata inferiore a 1 caso su 10.000 anni-persona ed è risultata paragonabile nelle coorti trattate con Gardasil/Silgard/Gardasil 9 e nelle coorti corrispondenti trattate con placebo.

Nel complesso, il confronto tra il numero osservato e il numero atteso di segnalazioni spontanee non suggerisce un aumento dei casi di POTS in relazione ai vaccini HPV rispetto alla popolazione non vaccinata e non supporta quindi l'esistenza di una possibile associazione.

L'esame dei dati ha altresì dimostrato che alcuni sintomi di queste sindromi possono confondersi con quelli della sindrome da stanchezza cronica, CFS. Molte tra le segnalazioni analizzate presentavano infatti caratteristiche della CFS e ad alcuni pazienti sono state contemporaneamente diagnosticate sia la POTS sia la CFS. Particolarmente rilevanti sono infine i risultati di un ampio studio che escludono correlazioni tra il vaccino HPV e la CFS.

In conclusione, la revisione europea effettuata non ha fornito risultati evidenti che i tassi di queste sindromi in ragazze vaccinate siano diversi dai tassi attesi in questo gruppo di età, tenendo anche conto della sottosegnalazione. I dati ottenuti non supportano alcun rapporto causale tra i vaccini HPV e l'insorgenza delle sindromi CRPS e POTS: pertanto non è necessario intraprendere, a livello europeo, alcuna azione regolatoria che modifichi l'uso dei suddetti vaccini o le informazioni di sicurezza riportate nelle relative schede tecniche. Dagli esami effettuati risulta che più di 80 milioni di persone nel mondo ha già ricevuto la vaccinazione HPV per cui si attende ora una notevole riduzione dei casi di tumore cervicale e di altri tipi di tumori e infezioni causati da HPV proprio perché la prevenzione primaria a livello mondiale è la migliore arma di difesa a nostra disposizione contro germi e virus. Si ricorda che il tumore cervicale è la 4° causa più comune nel mondo di morte per cancro nelle donne, con oltre 20.000 decessi ogni anno in Europa (tasso standardizzato 4,2 per 100.000 donne) ², nonostante l'esistenza di validi programmi di screening oncologici. Da tutto ciò deriva che i benefici dei vaccini HPV continuano ad essere superiori ai possibili effetti indesiderati e la loro sicurezza, come accade per tutti i medicinali, continuerà ad essere attentamente e costantemente monitorata e sarà tenuta in considerazione qualsiasi eventuale nuova evidenza si verificasse.

BIBLIOGRAFIA

1. Donegan K, et al. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. *Vaccine* 2013; 31: 4961-7.
2. European health for all database (HFA-DB). WHO/Europe. July 2016

ALTRI EVENTI DEL 2014

Nel 2014 è stata pubblicata sul sito dell'EMA la nuova guida sui vaccini influenzali (parte non clinica e clinica) dal titolo "Guideline on influenza vaccines - Non-clinical and clinical module" in seguito ad una consultazione pubblica conclusasi a gennaio 2015, che ha sostituito diverse linee guida e documenti regolatori attualmente esistenti relativi ai vaccini pandemici ed influenzali (Rif EMEA/CHMP/VWP/457259/2014).

Nel mese di novembre 2014 si è svolta inoltre la conferenza sullo "Stato delle vaccinazioni in Europa" organizzata da AIFA nell'ambito del semestre di Presidenza Italiana del Consiglio dell'Unione Europea, una giornata di confronto sulle vaccinazioni quale strumento di tutela della salute e su tematiche ad esse correlate. Hanno partecipato a tale conferenza sia esponenti del mondo regolatorio, accademico e dell'industria che un *panel* di esperti internazionali; un report completo della conferenza è disponibile sul sito dell'AIFA all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/le-vaccinazioni-la-difesa-della-salute-0>.

Il tema delle vaccinazioni in tutti i suoi aspetti è stato anche oggetto di valutazione da parte del Consiglio Europeo che al riguardo, su proposta della Presidenza italiana e a chiusura del nostro semestre di presidenza, ha emanato le "Conclusioni del Consiglio sulle vaccinazioni quale strumento efficace per la sanità pubblica (2014/C 438/04)" con indicazioni rivolte agli Stati Membri e alla Commissione, separatamente e in modo congiunto. Va evidenziato come gli Stati Membri vengano invitati anche esplicitamente ad intervenire sulla comunicazione e la formazione:

"collaborare con gli operatori sanitari in materia di comunicazione dei rischi al fine di massimizzarne il loro ruolo in un processo decisionale informato; intensificare ulteriormente le attività volte ad ampliare, se necessario, le componenti immunologica e vaccinologica dei programmi di formazione medica di base per gli studenti di scienze mediche e della salute e fornire agli operatori sanitari pertinenti opportunità di formazione sul lavoro; informare la popolazione per rafforzarne la fiducia nei programmi di vaccinazione, utilizzando strumenti adeguati e campagne di comunicazione e coinvolgendo anche gli opinion leader, la società civile e i pertinenti soggetti interessati (ad esempio il mondo accademico)..."

Per ulteriori dettagli si rinvia al documento completo pubblicato sulla Gazzetta ufficiale europea del 6 Dicembre 2014

(http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_EventiStampa_198_intervisteRelatori_itemInterviste_2_fileAllegatoIntervista.pdf).

Nel 2014, inoltre, a livello nazionale è proseguita l'attività del Gruppo di Lavoro sulla Vaccinovigilanza istituito con Determina AIFA (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/determinavaccinovigilanza.pdf>): le segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini sono state periodicamente analizzate nell'ambito dell'analisi dei segnali. Nel 2014 non sono stati evidenziati potenziali segnali di allarme, tali da indurre ad azioni regolatorie o alla pubblicazione di comunicazioni. Pertanto il gruppo di lavoro ha concordato di non includere nel Rapporto 2014 la specifica sezione sui segnali.

DECRETO MINISTERIALE 30 APRILE 2015

E' stato pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 143 del 23 giugno 2015 il decreto Ministeriale del 30 aprile 2015 che recepisce le direttive europee sulla farmacovigilanza (Direttive 2010/84/EU e 2012/26/UE) e sostituisce il titolo IX della 219/2006. In particolare, il decreto, oltre ad ampliare la definizione di reazione avversa, introduce importanti modifiche sul sistema nazionale di farmacovigilanza per la raccolta e valutazione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse da medicinali.

Tra le principali modifiche introdotte vi una tempistica ben precisa per la segnalazione delle sospette reazioni avverse: il segnalatore è tenuto a trasmettere la scheda entro 2 giorni, ridotti a 36 ore nel caso di farmaci di origine biologica (vaccini inclusi), al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di competenza (ASL, Azienda Ospedaliera, IRCCS), il quale, entro 7 giorni dal ricevimento della scheda, deve inserirla nella RNF, previa verifica della completezza e della congruità dei dati.

Un'altra novità rispetto al passato è costituita dal fatto che i pazienti/cittadini sono fortemente incoraggiati a segnalare le sospette reazioni avverse da medicinali ed è incentivata la loro attiva partecipazione anche attraverso una semplificazione della

procedura di segnalazione, che può avvenire direttamente tramite il portale web dell'AIFA www.vigifarmaco.it (dopo una fase pilota la segnalazione via web è pienamente operativa dal febbraio 2017). Un punto essenziale del nuovo decreto è la trasparenza: tutte le informazioni importanti inerenti la sicurezza dei medicinali devono essere rese tempestivamente accessibili al pubblico. A questo scopo, il portale web dell'AIFA continuerà a giocare un ruolo fondamentale. Infine, viene sottolineata l'importanza dell'esistenza di un adeguato ed efficace sistema di qualità per lo svolgimento delle attività di farmacovigilanza sia a livello delle autorità competenti che dei titolari di autorizzazione all'immissione in commercio. Pertanto, al fine di garantirne il continuo miglioramento, tutti i sistemi di qualità delle agenzie europee responsabili per la farmacovigilanza devono essere sottoposti ad audit periodici e i risultati riferiti ogni due anni alla Commissione Europea.

L'ALTRA FACCIA DELLA MEDAGLIA: LE MALATTIE

Le malattie infettive contagiose sono causate da agenti patogeni che, in modo diretto o indiretto, vengono trasmessi ad altri soggetti suscettibili. Per contrarre una malattia infettiva, l'individuo deve essere esposto al microrganismo responsabile e trovarsi in uno stato di suscettibilità, cioè quando non ha difese (naturali o acquisite) contro lo specifico agente infettivo. Per prevenire una malattia infettiva, si può agire sul contatto o sulla suscettibilità: la rimozione di una delle due cause rende l'altra incapace di provocare la malattia. Il rischio di contagio per contatto si elimina riducendo l'esposizione al microrganismo, mentre la riduzione della suscettibilità avviene attraverso la vaccinazione o la profilassi.

I dati disponibili in Italia, sull'andamento di alcune malattie prevenibili da vaccino, mettono in evidenza come i livelli di copertura vaccinale raggiunti in Italia dal 2000 fino al 2013¹, per le vaccinazioni oggetto di programmi nazionali o di diffusi programmi regionali, hanno determinato un significativo decremento dell'incidenza delle malattie prevenibili da vaccinazione.

Purtroppo, la flessione generale delle coperture vaccinali osservata dal 2013 al 2015, particolarmente marcata per le vaccinazioni raccomandate², sta determinando un progressivo incremento, seppur lieve, dell'incidenza di alcune malattie al livello nazionale come ad esempio: le infezioni invasive (meningiti e sepsi) da *Haemophilus influenzae* (0,11 casi per 100.000 nel 2012; a 0,13 per 100.000 nel 2013; a 0,17 per 100.000 nel 2014; 0,22 per 100.000 nel 2015) – per lo più da sierotipi non prevenibili con la vaccinazione -, da *S. pneumoniae* (1,37 nel 2012; 1,64 nel 2013; 1,57 nel 2014; 2,00 nel 2015) e da *N. meningitidis* (0,23 nel 2012; 0,29 nel 2013; 0,27 nel 2014; 0,32 nel 2015)³. Per *Haemophilus influenzae* e *S. pneumoniae* va sottolineato che l'aumento potrebbe essere dovuto a normali fluttuazioni epidemiologiche o ad un miglioramento della sorveglianza epidemiologica e della sensibilità diagnostica, mentre per il meningococco l'incremento è da attribuire all'aumento dei casi di meningococco C registrato da gennaio 2015 nella zona centrale della Toscana a causa della circolazione in quell'area di un clone di meningococco particolarmente aggressivo. Per fronteggiarne la diffusione, le autorità sanitarie della Regione Toscana, oltre alla vaccinazione dei nuovi nati come da programma regionale attivo da anni, hanno adottato una politica di offerta vaccinale molto ampia a favore della

popolazione residente o domiciliata nell'area interessata dall'incremento del numero dei casi (soggetti dai 20 anni compiuti)⁴. Tuttavia, l'obiettivo di ridurre la circolazione di questo patogeno tra i portatori, in modo da limitare il numero di casi, non è stato ancora raggiunto probabilmente a causa di livelli di copertura vaccinali non ottimali nella popolazione target della campagna vaccinale straordinaria attuata dalla regione.

Per il morbillo invece, a causa delle basse coperture vaccinali nei bambini (prima e seconda dose) e nei soggetti adulti, in cui erano previste attività di recupero dei soggetti suscettibili, mai realizzate in maniera attiva e capillare, l'Italia continua ad essere lontana dal raggiungere l'eliminazione⁵. Nel 2014, infatti, si è assistito ad una nuova ondata epidemica, con 1.696 casi di morbillo segnalati. L'età mediana dei casi è stata pari a 23 anni (range: 0 – 74 anni). La maggior parte dei casi (n=968; 57,8%) si è verificata nella fascia di età 15-39 anni. Il 12,8% dei casi (n=215) è stato osservato in bambini al di sotto dei cinque anni, di cui 65 con meno di un anno. L'incidenza maggiore è stata osservata nei bambini sotto i cinque anni⁶. Nello stesso anno sono stati segnalati un caso di rosolia congenita ed uno di rosolia in gravidanza. Peraltro da gennaio 2005 ad agosto 2015 sono state segnalate 77 infezioni di rosolia congenita (probabili e confermate) e 163 infezioni rubeoliche in gravidanza (possibili, probabili e confermate)⁷.

In Italia il fenomeno osservato legato al calo delle coperture vaccinali in età pediatrica, indice di una aumentata diffidenza dei genitori verso le vaccinazioni⁸, costituisce un problema di grande rilevanza per la Sanità Pubblica permettendo la circolazione di malattie infettive che potrebbero essere state già eliminate (come il morbillo e la rosolia) o la riemersione di malattie fino ad ora contenute grazie alla vaccinazione (come la difterite).

La fiducia nelle vaccinazioni è fortemente influenzata dalle informazioni disponibili su benefici e rischi dei vaccini, ma anche dalla disinformazione circolante. Fluttuazioni di tale fiducia con conseguente calo delle vaccinazioni non sono rare facendo dimenticare l'altra faccia della medaglia e cioè le malattie infettive che sono prevenibili con vaccino. Per quanto sia migliorato il contesto generale, la possibilità di insorgenza e diffusione di una malattia infettiva trasmissibile e prevenibile con vaccino non va trascurata, anche in considerazione della maggiore possibilità e velocità degli spostamenti delle persone.

BIBLIOGRAFIA

1. Ministero della Salute "Vaccinazioni dell'età pediatrica. Coperture vaccinali"
http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_8_3_1.jsp?id=20
2. Ministero della Salute "Morbilli-parotite-rosolia (MPR), trend in diminuzione della copertura vaccinale"
27 gennaio 2016
http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dal_ministero&id=2420
3. Dati di sorveglianza delle malattie batteriche invasive aggiornati al 16 novembre 2016
http://www.iss.it/binary/mabi/cont/Report_MBI_20161116_v11.pdf
4. Regione Toscana. Campagna contro il meningococco C. <http://www.regione.toscana.it/-/campagna-contro-il-meningococco-c>
5. Piano Nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (PNEMoRc) 2010-2015. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1519_allegato.pdf
6. Sorveglianza Integrata del Morbillo e Rosolia http://www.epicentro.iss.it/problemi/morbillo/bollettino/R&M_News_2014_11.pdf
7. Sorveglianza della Rosolia congenita e in gravidanza http://www.epicentro.iss.it/problemi/rosolia/bollettino/Rosolia_congenita_news_numero%203%20IT.pdf
8. WHO. 2014. "Report of the SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy.":
http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/1_Report_WORKING_GROUP_vaccine_hesitancy_final.pdf

**PROGETTO DI SORVEGLIANZA ATTIVA DEGLI EVENTI AVVERSI A VACCINI VIRALI VIVI:
MPRV E MPR+V**

Al fine di raggiungere e mantenere elevate coperture vaccinali e di valutare sul campo la sicurezza dei vaccini, il Veneto ha avviato una sorveglianza attiva sugli eventi avversi relativi alla somministrazione di prime dosi del vaccino combinato tetravalente MPRV, confrontandoli con gli eventi avversi verificatisi in seguito alla somministrazione dei vaccini MPR e Varicella in co-somministrazione. Il progetto è stato coordinato dalla sede di Igiene del Dipartimento di Medicina molecolare dell'Università di Padova e si è avvalso della collaborazione del Programma Regionale "Canale Verde" per la valutazione e classificazione degli eventi avversi. Il progetto della durata di un anno è stato avviato nel mese di agosto 2013 ed è stato realizzato in sei Aziende ULSS della Regione Veneto, coinvolgendo la coorte di bambini nati dopo il 30/06/2012.

Materiali e metodi

Dalle anagrafiche vaccinali di ognuna delle 6 Aziende partecipanti sono stati estrapolati i bambini eleggibili per età alla prima dose di vaccinazione per morbillo, parotite, rosolia e varicella (7593 per MPRV, 6998 per MPR+V). Durante la seduta vaccinale per Morbillo, Parotite, Rosolia e Varicella, sono state proposte ai genitori le opzioni "vaccino tetravalente MPRV" o "co-somministrazione di vaccino MPR e vaccino Varicella in sedi corporee diverse", in accordo con la strategia adottata dall'Azienda sanitaria e delle eventuali controindicazioni. Durante il counseling sono stati descritti ai genitori i rischi e i benefici di entrambe le opzioni; successivamente, è stata chiesta l'accettazione della strategia vaccinale proposta e la firma del consenso informato alla partecipazione allo studio di sorveglianza degli eventi avversi (EA) a vaccino.

È stata quindi consegnata ai genitori la "Scheda regionale per la sorveglianza delle reazioni alle vaccinazioni", predisposta per la raccolta delle reazioni indesiderate alla vaccinazione e completa di istruzioni per la compilazione e per la restituzione all'Azienda ULSS anche in assenza di reazioni (zero reporting), in occasione della seduta vaccinale successiva, indicativamente a distanza di un mese.

Le schede raccolte sono state poi inviate dalle Aziende al centro di coordinamento del progetto per l'inserimento e per l'analisi dei dati.

Gli eventi avversi sono stati valutati utilizzando i criteri in uso da parte del sistema di sorveglianza regionale "Canale Verde". Dopo valutazione del nesso di causalità, gli eventi avversi sono stati classificati come *attribuibili, probabili/ possibili, improbabili, non correlabili e non classificabili*. In base alla valutazione clinica e alle definizioni di caso del Canale Verde, gli eventi avversi sono stati inoltre classificati per gravità, considerando *gravi* i casi di ricoveri ospedalieri motivati, i casi con interessamento neurologico, gli eventi che determinano postumi permanenti, i casi con pericolo di vita e gli eventi che determinano l'exitus.

Per il calcolo dei tassi relativi ai vaccinati con la strategia MPR+V o MPRV sono stati utilizzati i seguenti denominatori:

- la totalità delle schede incluse nello studio per il calcolo dei tassi sulla totalità delle schede ricevute, indipendentemente dalla data di nascita dei bambini;
- la coorte per protocollo, ossia i nati nel periodo 01/07/2012-30/06/2013 e con età alla vaccinazione compresa tra i 13 e 16 mesi che hanno consegnato la scheda di segnalazione;
- i soggetti vaccinati dalle Aziende ed appartenenti alla coorte per età come da protocollo e che risultano vaccinati nel SIAVr (vaccinati Aziende), indipendentemente dalla consegna della scheda (ipotizzando l'assenza di eventi avversi nei soggetti che non hanno riconsegnato la scheda).

Risultati

Nel periodo dello studio agosto 2013-luglio 2014¹, sono pervenute 12.288 schede di segnalazione degli eventi avversi a vaccinazione, riferite a soggetti con età media pari a 15,1 mesi e di sesso maschile nel 51,2% dei casi.

Una quota di schede riguardava vaccini differenti da quelli oggetto di studio (es. MPR o Varicella somministrati singolarmente; co-somministrazione di MPRV o MPR con Esavalente, Pneumococco, Meningococco, HAV, Febbre gialla), e sono state pertanto escluse dall'analisi. Complessivamente, l'84,6% delle schede pervenute è risultato includibile nello studio sulla base della tipologia di vaccini somministrati (tetravalente MPRV somministrato singolarmente o co-somministrazione MPR+V). Di queste 10.395 schede, 5.265 sono riconducibili al gruppo MPRV e 5.130 riferibili al gruppo MPR+V.

Il 38,2% delle schede includibili nello studio non ha riportato alcun evento avverso al vaccino. La distribuzione delle schede senza segnalazioni è risultata uniforme tra i due gruppi (RR: 0,97 IC 95%: 0,92-1,02).

Il 5,8% delle schede includibili ha riportato una reazione locale, con frequenza significativamente più elevata nel gruppo MPR+V [9,1% nel gruppo con co-somministrazione rispetto al 2,5% nel gruppo del tetravalente, (RR: 3,59; IC 95%: 2,97-4,34). L'arrossamento e il gonfiore in sede di iniezione sono stati gli eventi maggiormente riportati. Analizzando la distribuzione delle reazioni locali per singolo vaccino, si è registrato un evento avverso nel 7,4% delle sedi di inoculazione della varicella, nel 5,4% delle sedi di inoculazione di MPR e nel 2,9% nei siti di iniezione di MPRV. L'analisi per singolo evento ha evidenziato come la varicella abbia indotto una reazione locale con una frequenza significativamente più elevata rispetto agli altri vaccini.

Le reazioni generali sono state segnalate nel 60,7% delle schede, senza differenze tra i due gruppi (60,5% vs 60,8% per MPR+V e MPRV, rispettivamente). Complessivamente, la "febbre <39,5°C", riportata nel 40,4% dei casi, è stato l'evento più segnalato. Tale evento è risultato significativamente più frequente nel gruppo MPRV rispetto alla co-somministrazione MPR+V (46,1% vs 34,5%; RR: 0,75; IC95%: 0,72-0,79). La "febbre ≥ 39,5°C" è risultata distribuita nei due gruppi in modo simile. Anche se con frequenze basse, l'irritabilità, le "macchie e segni sulla pelle", il gonfiore delle parotidi e i dolori articolari sono stati riportati con una frequenza significativamente maggiore nel gruppo MPR+V.

Complessivamente, dopo l'applicazione dei criteri di causalità degli eventi avversi, 3.373 eventi (32,4%) sono risultati non correlabili, con una percentuale significativamente superiore nel gruppo MPR+V rispetto al vaccino combinato (RR: 1,71; IC95%: 1,61-1,81).

Come atteso, la valutazione del nesso causale ha comportato una riduzione delle frequenze degli eventi avversi correlabili rispetto agli eventi segnalati, tuttavia sono confermate le differenze tra i due gruppi sia per le reazioni locali, sia per gli eventi generali.

Gli eventi potenzialmente gravi segnalati dai genitori sono stati sottoposti ad ulteriore valutazione da parte dei sanitari. Dopo la verifica dei dati segnalati, su un totale di 10.395

schede relative ai vaccini MPRV o MPR+V oggetto dello studio 23 eventi sono stati classificati come gravi e correlabili alla vaccinazione (22,1 per 10.000 schede), secondo i criteri utilizzati dal Canale Verde (11 nel gruppo MPRV e 12 nel gruppo MPR+V). Le manifestazioni si sono risolte senza esiti a distanza.

Gli eventi gravi e correlabili sono rappresentati da 16 casi di convulsione febbrile (9 dopo MPRV, 7 dopo MPR+V), 3 casi di polmonite (1 dopo MPRV, 2 dopo MPR+V), due casi di atassia (1 dopo MPRV e 1 dopo MPR+V), un caso di gengivo-stomatite con disidratazione (dopo MPR+V) e un caso di invaginazione intestinale (dopo vaccino MPR+V). In merito alle convulsioni febbrili, il tasso complessivo degli eventi confermati e correlabili alla vaccinazione è risultato pari a 15,3 per 10.000 soggetti, in particolare 13,6 per 10.000 dopo MPR+V e 17,1 per 10.000 dopo MPRV. La differenza nella distribuzione delle convulsioni per strategia vaccinale non è risultata statisticamente significativa.

La coorte per età, estratta dall'anagrafe vaccinale delle sei ULSS che hanno partecipato allo studio, era costituita da 14.591 soggetti, il 43,6% dei quali sono stati esclusi perché non vaccinati, non aderenti al protocollo o per intempestività alla schedula vaccinale. Dei rimanenti 8.228 soggetti eleggibili per lo studio, 4.315 sono stati vaccinati con MPRV e 3.913 con MPR+V. Il record linkage tra schede pervenute e dati SIAVr ha evidenziato una compliance dell'83,6% per il gruppo MPRV e dell'85,3% per il gruppo MPR+V.

La coorte per protocollo è costituita da 3.337 vaccinati con MPR+V e 3.606 con MPRV. In tale gruppo le frequenze degli eventi avversi segnalati e le differenze emerse dall'analisi sul totale delle schede pervenute ed incluse nello studio sono risultate simili. Solamente l'evento "febbre $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ " si è discostato dalle osservazioni precedenti, risultando significativamente meno frequente nei soggetti vaccinati con strategia MPR+V indipendentemente dalla correlazione temporale (pre-correlazione RR:0,78; IC95%: 0,63-0,97; post-correlazione: RR:0,75; IC95%: 0,60-0,94).

Relativamente alle coperture vaccinali, la copertura per Morbillo, Parotite e Rosolia è risultata pari all'83,6% nelle Aziende ULSS che hanno adottato la strategia "MPRV", rispetto all'80,9% nelle ULSS che proponevano la co-somministrazione MPR+V. La copertura per Varicella è risultata pari all'80,3% nelle ULSS con strategia "MPRV", rispetto al 75,2% nelle ULSS con proposta di "co-somministrazione MPR+V".

Conclusioni

Il presente lavoro ha evidenziato un profilo di sicurezza simile tra le due strategie vaccinali e, benché il numero delle segnalazioni di evento avverso effettuate dai genitori sia risultato elevato, la durata degli eventi avversi è stata limitata nel tempo e nessuno di essi ha comportato sequele.

BIBLIOGRAFIA

-
1. Cocchio S, Zanoni G, Opri R, Russo F, Baldo V Collaborative group, A postmarket safety comparison of 2 vaccination strategies for measles, mumps, rubella and varicella in Italy. Hum Vaccin Immunother. 2016 Mar 3;12(3):651-4.

PROGETTO MULTIREGIONALE DI SORVEGLIANZA SULLE REAZIONI AVVERSE DA VACCINO

Nel Rapporto sulla sorveglianza dei vaccini del 2013 sono stati pubblicati i risultati di un progetto di sorveglianza attiva sugli eventi avversi dopo vaccinazione condotto in alcuni distretti sanitari di sette Regioni italiane.

Obiettivo del progetto era un maggiore coinvolgimento dei genitori dei bambini vaccinati nella rilevazione degli eventi avversi, con una segnalazione mediata dagli operatori sanitari nei distretti dove le vaccinazioni venivano effettuate.

Per la segnalazione è stato utilizzato un questionario chiamato "Diario Vaccinale" dove il genitore poteva descrivere gli eventi avversi osservati dopo la vaccinazione. La compilazione era facilitata da una check-list con gli eventi avversi più frequentemente associati ai vaccini utilizzati. Il Diario veniva riconsegnato all'operatore sanitario del distretto alla vaccinazione successiva o inviato tramite posta, mail o fax.

Complessivamente il progetto ha evidenziato un'alta adesione dei genitori alla sorveglianza. Circa la metà dei Diari consegnati è stata restituita compilata e il 23% dei questionari restituiti riportava almeno un evento avverso. Le segnalazioni raccolte sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza in accordo con la normativa vigente.

Il Diario è stato accolto positivamente dai genitori, pronti ad intervenire attivamente nel sistema della segnalazione spontanea. Nessun impatto negativo sulla adesione alle vaccinazioni è stato segnalato nei distretti che hanno partecipato al progetto. I dati raccolti sono stati in linea con il previsto profilo di rischio delle vaccinazioni (molto basso). Unico vero problema è stato il carico di lavoro per gli stessi genitori nella compilazione dei Diari, per gli operatori dei distretti nella consegna e valutazione degli stessi e per i Responsabili di Farmacovigilanza nell'inserimento dei dati nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Per questo motivo l'esperienza, pur positiva, non ha potuto avere seguito con questo metodo se non nella Regione Sicilia, dove i Diari sono tuttora utilizzati.

Si è però deciso di proseguire nella stessa direzione utilizzando come strumento di rilevazione la telefonia mobile, integrata in una piattaforma informatizzata denominata VigiFarmacoVax.

La piattaforma invia ai genitori che hanno dato il loro consenso un SMS che chiede se si sono verificati eventi avversi. Il genitore può rispondere e la piattaforma, leggendo il testo, mette in evidenza i messaggi che riportino eventi gravi o rilevanti. Tutti i messaggi ricevuti vengono validati dagli operatori sanitari dei distretti, che possono trasferire le segnalazioni con eventi avversi al sistema di segnalazione nazionale via web (www.vigifarmaco.it). Obiettivi del progetto sono la valutazione dell'adesione dei genitori alla segnalazione (SMS ricevuti rispetto agli inviati) confrontandola con il Diario, la valutazione del numero e gravità degli eventi descritti e l'abilità della piattaforma nella evidenziazione degli eventi gravi o rilevanti. L'automazione di gran parte del processo consentirà di limitare al minimo l'impatto sul carico di lavoro degli operatori sanitari dei distretti così come l'inserimento delle segnalazioni nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Gli stessi genitori potranno utilizzare uno strumento sicuramente più semplice e veloce con probabile impatto positivo sulla percentuale di adesione.

A questo intervento hanno aderito alcuni distretti in Veneto, Emilia Romagna, Piemonte, Calabria, Marche e provincia Autonoma di Bolzano. Il progetto è iniziato a maggio 2017.

**WORKING GROUP DELLA BRIGHTON COLLABORATION (BC) PER LA DEFINIZIONE DI CASO
DI VASCULITI E PROGETTO PER L'AGGIORNAMENTO DELLA REVISIONE DI CASO DEL DM
12/12/2003**

Il primo aprile 2014 è stato avviato il *“Progetto per l’aggiornamento della revisione di caso del DM 12/12/2003 e per il coordinamento di un working group della Brighton Collaboration per la definizione di caso di vasculiti”* della durata di due anni, che ha previsto sia lo sviluppo in collaborazione con la Brighton Collaboration di una definizione di caso per le vasculiti, sia l’aggiornamento delle definizioni di caso incluse nel DM 12/12/2003.

In merito alla definizione di caso di vasculite è stato costituito con la BC un gruppo di lavoro dedicato, composto da professionisti con *expertise* differenti e provenienti da diverse aree geografiche, quali: Italia, Svizzera, USA, Inghilterra, Francia, Albania, Grecia, Svezia, Belgio, Marocco, Indonesia, India, Taiwan, Australia. È stata effettuata preliminarmente una ricerca in letteratura, poi pubblicata *“Vasculitis as an adverse event following immunization -Systematic literature review”*¹ in accordo alla strategia di ricerca definita dal gruppo di lavoro. Inoltre, per evidenziare le vasculiti più frequenti a seguito di immunizzazione, è stata condotta una ricerca inizialmente in Eudravigilance e Vigibase, in un secondo momento estesa al database VAERS (USA), con il supporto dei rispettivi staff, la ricerca è stata pubblicata *“Spontaneous reports of vasculitis as an adverse event following immunization: a descriptive analysis across three databases”*².

Sulla base dei dati ottenuti è stata finalizzata una lista di priorità delle vasculiti su cui concentrare l’interesse. Tale scelta si è resa necessaria perché le vasculiti sono un gruppo di patologie molto vasto, eterogeneo e di difficile inquadramento in un’unica definizione di caso. Di conseguenza è stato concordato di sviluppare più definizioni di caso separate, creando dei sottogruppi (incluso quello generale), in base alla maggiore frequenza di insorgenza a seguito di immunizzazione. Si è quindi proceduto alla suddivisione dell’iniziale unico gruppo di lavoro in 6 sottogruppi ed alla pubblicazione di tutte le relative definizioni di caso: *Vasculitis overall term*, *Henoch-Schoenlein purpura/ IgA vasculitis (HSP)*³, *Kawasaki disease (KD)*⁴⁻⁵, *Systemic Lupus Erythematosus (SLE)*⁶, *Single Organ Cutaneous Vasculitis (SOCV)*⁷, *Vasculitic peripheral neuropathy (VPN)*⁸. Per la KD il lavoro è stato suddiviso in due parti: la prima parte è stata dedicata alla revisione di letteratura e alla necessità di condurre una definizione di caso, la seconda parte propriamente alla definizione di caso.

In relazione all'aggiornamento delle definizioni di caso incluse nel DM 12/12/2003, considerate anche le esigenze di aumentare la chiarezza e la disponibilità delle evidenze in merito agli eventi avversi segnalati dopo vaccinazione, con il gruppo di lavoro sull'analisi dei segnali dei vaccini è stata concordata la creazione di un documento finalizzato a fornire uno strumento per gli operatori sanitari. Tale documento si propone essenzialmente di:

- presentare le definizioni di caso di eventi avversi gravi, aggiornando ed integrando le definizioni riportate nel DM 12/12/2003 alla luce delle evidenze disponibili;
- fornire le finestre temporali plausibili per ogni tipo di reazione e di vaccino ricavate dalla letteratura, oppure da informazioni riportate nei riassunti delle caratteristiche del vaccino considerato;
- presentare il *background* di incidenza per la specifica reazione/evento, se disponibile, e preferibilmente a livello nazionale.¹

Il documento è stato finalizzato e pubblicato sul sito dell'AIFA⁹.

BIBLIOGRAFIA

1. Bonetto C, Trotta F, Felicetti P, Alarcón GS, Santuccio C, Bachtiar NS, Brauchli Pernus Y, Chandler R⁶, Girolomoni G, Hadden RD, Kucuku M, Ozen S, Pahud B, Top K, Varricchio F, Wise RP, Zanoni G, Živković S, Bonhoeffer J; Brighton Collaboration Vasculitis Working Group. Vasculitis as an adverse event following immunization - Systematic literature review. *Vaccine*. 2015 Sep 21. pii: S0264-410X(15)01292-X. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.09.026
2. Felicetti P, Trotta F, Bonetto C, Santuccio C, Pernus YB, Burgner D, Chandler R, Girolomoni G, Hadden RD, Kochar S, Kucuku M, Monaco G, Ozen S, Pahud B, Phuong L, Bachtiar NS, Teeba A, Top K, Varricchio F, Wise RP, Zanoni G, Živkovic S, Bonhoeffer J; Brighton Collaboration Vasculitis Working Group. Spontaneous reports of vasculitis as an adverse event following immunization: A descriptive analysis across three international databases. *Vaccine*. 2015 Sep 18. pii: S0264-410X(15)01293-1
3. Woerner A, Rudin C, Bonetto C, Santuccio C, Ozen S, Wise RP, Chandler R, Bonhoeffer J. IgA vasculitis (Henoch-Schönlein): Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine*. 2017 Mar 13;35(11):1559-1566
4. Phuong LK, Bonetto C, Buttery J, Pernus YB, Chandler R, Felicetti P, Goldenthal KL, Kucuku M, Monaco G, Pahud B, Shulman ST, Top KA, Trotta F, Ulloa-Gutierrez R, Varricchio F, de

- Ferranti S, Newburger JW, Dahdah N, Singh S, Bonhoeffer J, Burgner D; Brighton Collaboration Kawasaki Disease (KD) Working Group. Kawasaki disease and immunisation: A systematic review. *Vaccine*. 2017 Mar 27;35(14):1770-1779
5. Phuong LK, Bonetto C, Buttery J, Pernus YB, Chandler R, Goldenthal KL, Kucuku M, Monaco G, Pahud B, Shulman ST, Top KA Ulloa-Gutierrez R, Varricchio F, de Ferranti S, Newburger JW, Dahdah N, Singh S, Bonhoeffer J, Burgner D; Brighton Collaboration Kawasaki Disease (KD) Working Group. Kawasaki disease and immunisation: Standardised case definition & guidelines for data collection, analysis. *Vaccine*. 2016 Dec 12;34(51):6582-6596
 6. Hersh AO, Alarcón G, Bonetto C, Brauchli Pernus Y, Kucuku M, Santuccio C, Zivkovic S, Bonhoeffer J. Systemic Lupus Erythematosus: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data, *Vaccine* Volume 34, Issue 51, 12 2016, 6572–6581
 7. Zaroni G, Girolomoni G, Bonetto C, Trotta F Häusermann P, Oprea R, Bonhoeffer J. Single organ cutaneous vasculitis: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data, *Vaccine* 34 (2016) 6561–657
 8. Hadden RD, Collins MP, Živković SA, Hsieh ST, Bonetto C, Felicetti P, Marchione P, Santuccio C, Bonhoeffer J; Brighton Collaboration Vasculitic Peripheral Neuropathy Working Group. Vasculitic peripheral neuropathy: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine*. 2015 Dec 2. pii: S0264-410X(15)01696-5. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.11.047
 9. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Guida_valutazione_reazioni_avvers_e_osservabili_dopo_vaccinazione_2.pdf

ELENCO DELLE PUBBLICAZIONI EDITE NEL CORSO DEL 2014

Per identificare gli articoli pubblicati da autori/gruppi italiani nel corso dell'anno 2014 è stata condotta una ricerca su *Pubmed*, al fine di identificare gli studi che hanno valutato la sicurezza, l'efficacia, le politiche sanitarie e l'impatto economico delle vaccinazioni. Sono state escluse le *review*, gli editoriali e gli studi su vaccini non autorizzati o su vaccini terapeutici.

Sono stati identificati 33 articoli, di questi circa un quarto erano relativi alla vaccinazione antinfluenzale (pandemica e stagionale), seguita dalla vaccinazione antipneumococcica e da quella contro HPV. Diciotto dei trentatré studi selezionati hanno fornito informazioni di tipo eziologico, sei hanno riguardato le politiche sanitarie e i restanti sono stati studi descrittivi (5), presentazioni di linee guida (2) e valutazioni economiche (2). Per quanto riguarda gli obiettivi, diciotto sono stati studi di efficacia e cinque hanno avuto come obiettivo la valutazione della sicurezza della vaccinazione. Di seguito è riportato l'elenco completo delle pubblicazioni selezionate.

1. Attena F, Valdes Abuadili A, Marino S. The informed consent in Southern Italy does not adequately inform parents about infant vaccination. *BMC Public Health*. 2014 Feb 28;14:211. doi: 10.1186/1471-2458-14-211.
2. Baldo V, Bonanni P, Castro M, Gabutti G, Franco E, Marchetti F, Prato R, Vitale F. Combined hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type B vaccine; *Infanrix™ hexa*: twelve years of experience in Italy. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(1):129-37. doi: 10.4161/hv.26269.
3. Debin M, Colizza V, Blanchon T, Hanslik T, Turbelin C, Falchi A. Effectiveness of 2012-2013 influenza vaccine against influenza-like illness in general population: estimation in a French web-based cohort. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(3):536-43.
4. Esposito S, Bruno C, Berardinelli A, Filosto M, Mongini T, Morandi L, Musumeci O, Pegoraro E, Siciliano G, Tonin P, Marrosu G, Minetti C, Servida M, Fiorillo C, Conforti G, Scapolan S, Ansaldi F, Vianello A, Castaldi S, Principi N, Toscano A, Moggio M. Vaccination recommendations for patients with neuromuscular disease. *Vaccine*. 2014 Oct 14;32(45):5893-900. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.09.003. Epub 2014 Sep 16. PubMed PMID: 25223270
5. Esposito S, Corona F, Barzon L, Cuoco F, Squarzon L, Marcati G, Torcoletti M, Gambino M, Palù G, Principi N. Immunogenicity, safety and tolerability of a bivalent human papillomavirus vaccine in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Expert Rev Vaccines*. 2014 Nov;13(11):1387-93. doi: 10.1586/14760584.2014.943195.
6. Esposito S, Marchisio P, Prada E, Daleno C, Porretti L, Carsetti R, Bosco A, Ierardi V, Scala A, Principi N. Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection. *Vaccine*. 2014 May 7;32(22):2546-52. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.03.055.

7. Esposito S, Mastrolia MV, Ghio L, Paglialonga F, Terranova L, Scala A, Edefonti A, Principi N. Influenza immunization in hemodialyzed or kidney transplanted adolescents and young adults. *Expert Rev Vaccines*. 2014 Aug;13(8):1059-66. doi: 10.1586/14760584.2014.935768.
8. Franco E, Gabutti G, Bonanni P, Conversano M, Stefano Valente ME, Ferro A, Icardi G, Antonio Volpi ML, Maggi S, Rossi A, Scotti S, Vitale F, Greco D; Italian Universities and Epidemiology. [Herpes Zoster and its prevention in Italy. Scientific consensus statement]. *Ig Sanita Pubbl*. 2014 Jan-Feb;70(1):111-27. Italian.
9. Gabutti G, Rota MC, De Donno A, Guido M, Bella A, Idolo A, Lupi S, Brignole G; Gruppo di studio sulla sieroepidemiologia. [Sero-epidemiology of VZV infection in Italy: impact evaluation of extensive vaccination]. *Epidemiol Prev*. 2014 Nov-Dec;38(6 Suppl 2):57-61.
10. Gessori G, Beggio S, Barin P, Favarato M, Galli C, Valverde S, Nata MB, Salvadego MM, Marchiori G. Significance of anti-HBc only in blood donors: a serological and virological study after hepatitis B vaccination. *Blood Transfus*. 2014 Jan;12 Suppl 1:s63-8. doi: 10.2450/2013.0227-12.
11. Giacomet V, Penagini F, Trabattoni D, Viganò A, Rainone V, Bernazzani G, Bonardi CM, Clerici M, Bedogni G, Zuccotti GV. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-infected and HIV-negative adolescents and young adults. *Vaccine*. 2014 Sep 29;32(43):5657-61. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.08.011.
12. Levi M, Donzellini M, Varone O, Sala A, Bechini A, Boccalini S, Bonanni P. Surveillance of adverse events following immunization with meningococcal group C conjugate vaccine: Tuscany, 2005-2012. *J Prev Med Hyg*. 2014 Dec;55(4):145-51.
13. Liguori G, Parlato A, Zamparelli AS, Belfiore P, Gallé F, Di Onofrio V, Riganti C, Zamparelli B; Società Italiana di Health Horizon Scanning (SIHHS). Adult immunization with 13-valent pneumococcal vaccine in Campania region, South Italy: an economic evaluation. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(2):492-7. doi: 10.4161/hv.26888.
14. Manzoli L, Flacco ME, D'Addario M, Capasso L, De Vito C, Marzuillo C, Villari P, Ioannidis JP. Non-publication and delayed publication of randomized trials on vaccines: survey. *BMJ*. 2014 May 16;348:g3058. doi: 10.1136/bmj.g3058.
15. Martinelli D, Pedalino B, Cappelli MG, Caputi G, Sallustio A, Fortunato F, Tafuri S, Cozza V, Germinario C, Chironna M, Prato R; Apulian Group for the surveillance of pediatric IPD. Towards the 13-valent pneumococcal conjugate universal vaccination: effectiveness in the transition era between PCV7 and PCV13 in Italy, 2010-2013. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(1):33-9. doi: 10.4161/hv.26650.
16. Maurici M, Paulon L, Campolongo A, Meleleo C, Carlino C, Giordani A, Perrelli F, Sgricia S, Ferrante M, Franco E; QuaVaTAR Group. Quality measurement and benchmarking of HPV vaccination services: a new approach. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(1):208-15. doi: 10.4161/hv.26600.
17. McQuaid F, Snape MD, John TM, Kelly S, Robinson H, Houlden J, Voysey M, Toneatto D, Kitte C, Dull PM, Pollard AJ. Persistence of bactericidal antibodies to 5 years of age after immunization with serogroup B meningococcal vaccines at 6, 8, 12 and 40 months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Jul;33(7):760-6. doi: 10.1097/INF.0000000000000327.
18. Menniti-Ippolito F, Da Cas R, Traversa G, Santuccio C, Felicetti P, Tartaglia L, Trotta F, Di Pietro P, Barabino P, Renna S, Riceputi L, Tovo PA, Gabiano C, Urbino A, Baroero L, Le Serre D, Virano S, Perilongo G, Daverio M, Gnoato E, Maretta M, Galeazzo B, Rubin G, Scanferla S, Da Dalt L, Stefani C, Zerbinati C, Chiappini E, Sollai S, De Martino M, Mannelli F, Becciani S, Giacalone M, Montano S, Remaschi G, Stival A, Furbetta M, Abate P, Leonardi I, Pirozzi N, Raucci U, Reale A, Rossi R, Russo C,

- Mancinelli L, Manuela O, Carlo C, Mores N, Romagnoli C, Chiaretti A, Compagnone A, Riccardi R, Delogu G, Sali M, Prete V, Tipo V, Dinardo M, Auricchio F, Polimeno T, Sodano G, Maccariello A, Rafaniello C, Fucà F, Di Rosa E, Altavilla D, Mecchio A, Arrigo T; Italian Multicentre Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children. Vaccine effectiveness against severe laboratory-confirmed influenza in children: results of two consecutive seasons in Italy. *Vaccine*. 2014 Jul 31;32(35):4466-70. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.06.048.
19. Milanetti F, Germano V, Nisini R, Donatelli I, Di Martino A, Facchini M, Ferlito C, Cappella A, Crialesi D, Caporuscio S, Biselli R, Rossi F, Salemi S, D'Amelio R. Safety and immunogenicity of co-administered MF59-adjuvanted 2009 pandemic and plain 2009-10 seasonal influenza vaccines in rheumatoid arthritis patients on biologicals. *Clin Exp Immunol*. 2014 Jul;177(1):287-94. doi: 10.1111/cei.12292.
20. Nicolosi L, Vittucci A, Mancini R, Bozzola E, Cagigi A, Grandin A, Villani A. Vaccine risk assessment in children with a referred reaction to a previous vaccine dose: 2009-2011 retrospective report at the Bambino Gesù' children hospital, Rome, Italy. *Ital J Pediatr*. 2014 Mar 31;40:31. doi: 10.1186/1824-7288-40-31.
21. Orsi A, Ansaldi F, Durando P, Turello V, Icardi G; Gruppo di studio ligure sullo pneumococco. [Immunization campaign with 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in adults in Liguria Region, Italy: one year post-introduction preliminary results]. *Epidemiol Prev*. 2014 Nov-Dec;38(6 Suppl 2):66-72.
22. Perez N, Giaquinto C, Du Roure C, Martinon-Torres F, Spoulou V, Van Damme P, Vesikari T. Rotavirus vaccination in Europe: drivers and barriers. *Lancet Infect Dis*. 2014 May;14(5):416-25. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70035-0. Review. PubMed PMID: 24758998 McQuaid F, Snape MD, John TM, Kelly S, Robinson H, Houlden J, Voysey M, Toneatto D, Kitte C, Dull PM, Pollard AJ. Persistence of bactericidal antibodies to 5 years of age after immunization with serogroup B meningococcal vaccines at 6, 8, 12 and 40 months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Jul;33(7):760-6. doi: 10.1097/INF.0000000000000327.
23. Pelullo CP, Marino S, Valdes Abuadili AJ, Signoriello G, Attena F. Is it reasonable to abandon obligatory vaccinations in Italy? a 2013 survey. *Euro Surveill*. 2014 Sep 4;19(35). pii: 20889. Erratum in: *Euro Surveill*. 2014;19(36):pii=20897.
24. Prymula R, Bergsaker MR, Esposito S, Gothefors L, Man S, Snegova N, Stefkovičova M, Usonis V, Wysocki J, Douha M, Vassilev V, Nicholson O, Innis BL, Willems P. Protection against varicella with two doses of combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine versus one dose of monovalent varicella vaccine: a multicentre, observer-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2014 Apr 12;383(9925):1313-24. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61461-5.
25. Ricciardi GW, Toumi M, Weil-Olivier C, Ruitenbergh EJ, Dankó D, Duru G, Picazo J, Zöllner Y, Poland G, Drummond M. Comparison of NITAG policies and working processes in selected developed countries. *Vaccine*. 2015 Jan 1;33(1):3-11. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.09.023. Epub 2014 Sep 23. PubMed PMID: 25258100
26. Rinaldi S, Cagigi A, Santilli V, Zotta F, di Martino A, Castrucci MR, Donatelli I, Poggi E, Piazza A, Campana A, Guzzo I, Villani A, Rossi P, Dello Strologo L, Palma P. B-sides serologic markers of immunogenicity in kidney transplanted patients: report from 2012-2013 flu vaccination experience. *Transplantation*. 2014 Aug 15;98(3):259-66. doi: 10.1097/TP.0000000000000209.

27. Roberto G, Zanoni G. Disease-related adverse events following non-live vaccines: investigation of a newly described reporting bias through the analysis of the WHO Global ICSR Database, VigiBase. *Vaccine*. 2014 May 30;32(26):3328-35. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.11.051.
28. Spadea A, Unim B, Colamesta V, Meneghini A, D'Amici AM, Giudiceandrea B, La Torre G. Is the adjuvanted influenza vaccine more effective than the trivalent inactivated vaccine in the elderly population? Results of a case-control study. *Vaccine*. 2014 Sep 15;32(41):5290-4. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.07.077.
29. Trotta F, Da Cas R, Spila Alegiani S, Gramegna M, Venegoni M, Zocchetti C, Traversa G. Evaluation of safety of A/H1N1 pandemic vaccination during pregnancy: cohort study. *BMJ*. 2014 May 29;348:g3361. doi: 10.1136/bmj.g3361.
30. van de Vooren K, Duranti S, Curto A, Garattini L. Cost effectiveness of the new pneumococcal vaccines: a systematic review of European studies. *Pharmacoeconomics*. 2014 Jan;32(1):29-45. doi: 10.1007/s40273-013-0113-y.
31. Wiemken TL, Carrico RM, Klein SL, Jonsson CB, Peyrani P, Kelley RR, Aliberti S, Blasi F, Fernandez-Gonzalez R, Lopardo G, Ramirez JA; CAPO Investigators. The effectiveness of the polysaccharide pneumococcal vaccine for the prevention of hospitalizations due to *Streptococcus pneumoniae* community-acquired pneumonia in the elderly differs between the sexes: results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) international cohort study. *Vaccine*. 2014 Apr 17;32(19):2198-203. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.02.048.
32. Zaffina S, Marcellini V, Santoro AP, Scarsella M, Camisa V, Vinci MR, Musolino AM, Nicolosi L, Rosado MM, Carsetti R. Repeated vaccinations do not improve specific immune defenses against Hepatitis B in non-responder health care workers. *Vaccine*. 2014 Dec 5;32(51):6902-10. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.10.066.
33. Zuccotti G, Mameli C, Daprai L, Garlaschi ML, Dilillo D, Bedogni G, Faccini M, Gramegna M, Torresani E; PneuMi Study Group (PMSG), Ballerini E, Benincaso A, Bonvissuto M, Bricalli D, Brioschi M, Calloni CS, Camiletti MI, Colella G, De Angelis L, Decarlis S, Di Nello F, Dozzi M, Galli E, Gandini V, Giuliani MG, Laviola F, Loda B, Macedoni M, Mazzucchi E, Metta MG, Moscatiello A, Nannini P, Petruzzi M, Picicco D, Picciotti M, Pisanelli S, Porta N, Ramponi G, Redaelli F, Rubini R, Sala N, Saitta V, Scelza G, Tiso RM, Tomasetto M, Torcoletti M, Travaini M, Valentini M, Vessia C. Serotype distribution and antimicrobial susceptibilities of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* from healthy children in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. *Vaccine*. 2014 Jan 23;32(5):527-34. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.12.003.

ELENCO DELLE PUBBLICAZIONI EDITE NEL CORSO DEL 2015

Per identificare gli articoli pubblicati da autori/gruppi italiani nel corso dell'anno 2015 è stata condotta una ricerca su Pubmed, identificando gli studi che hanno valutato la sicurezza, l'efficacia, le politiche sanitarie e l'impatto economico delle vaccinazioni. Sono state escluse le review, gli editoriali e gli studi su vaccini non autorizzati o su vaccini terapeutici.

Sono stati identificati 44 articoli, circa un quinto del totale ha riguardato la vaccinazione antinfluenzale (pandemica e stagionale), seguita dalla vaccinazione contro HPV e da quelle antipneumococcica, antimeningococcica e contro la varicella. Diciannove dei quarantaquattro studi selezionati erano di tipo eziologico, dieci hanno riguardato le politiche sanitarie, e i restanti erano revisioni sistematiche (5), sorveglianze virologica (5), studi descrittivi (3), e valutazioni economiche (2). Un elenco completo delle pubblicazioni selezionate è riportato di seguito.

1. Ahmed SS, Oviedo-Orta E, Mekaru SR, Freifeld CC, Tougas G, Brownstein JS. Surveillance for *Neisseria meningitidis* Disease Activity and Transmission Using Information Technology. *PLoS One*. 2015 May 20;10(5):e0127406. doi:10.1371/journal.pone.0127406.
2. Amendola A, Bubba L, Piralla A, Binda S, Zanetti A, Pariani E, Ranghiero A, Premoli M, Pellegrinelli L, Coppola L, Gramegna M, Baldanti F, Zanetti A. Surveillance and vaccination coverage of measles and rubella in Northern Italy. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(1):206-13. doi: 10.4161/hv.35865.
3. Amodio E, Tramuto F, Cracchiolo M, Sciuto V, De Donno A, Guido M, Rota MC, Gabutti G, Vitale F. The impact of ten years of infant universal Varicella vaccination in Sicily, Italy (2003-2012). *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(1):236-9. doi: 10.4161/hv.36157.
4. Bechini A, Boccalini S, Baldo V, Cocchio S, Castiglia P, Gallo T, Giuffrida S, Locuratolo F, Tafuri S, Martinelli D, Prato R, Amodio E, Vitale F, Bonanni P. Impact of universal vaccination against varicella in Italy. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(1):63-71. doi: 10.4161/hv.34311.
5. Bechini A, Taddei C, Barchielli A, Levi M, Tiscione E, Santini MG, Niccolini F, Mechi MT, Panatto D, Amicizia D, Azzari C, Bonanni P, Boccalini S. A retrospective analysis of hospital discharge records for *S. pneumoniae* diseases in the elderly population of Florence, Italy, 2010-2012. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(1):156-65. doi: 10.4161/hv.34418.
6. Bosch FX, Robles C, Díaz M, Arbyn M, Baussano I, Clavel C, Ronco G, Dillner J, Lehtinen M, Petry KU, Poljak M, Kjaer SK, Meijer CJ, Garland SM, Salmerón J, Castellsagué X, Bruni L, de Sanjosé S, Cuzick J. HPV-FASTER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016 Feb;13(2):119-32. Attena F, Valdes Abuadili A, Marino S. The informed consent in Southern Italy does not adequately inform parents about infant vaccination. *BMC Public Health*. 2014 Feb 28;14:211. doi: 10.1186/1471-2458-14-211.
7. Cagigi A, Cotugno N, Rinaldi S, Santilli V, Rossi P, Palma P. Downfall of the current antibody correlates of influenza vaccine response in yearly vaccinated subjects: Toward qualitative rather than quantitative assays. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 Feb;27(1):22-7. doi: 10.1111/pai.12483.

8. Cozza V, Alfonsi V, Rota MC, Paolini V, Ciofi degli Atti ML. Promotion of influenza vaccination among health care workers: findings from a tertiary care children's hospital in Italy. *BMC Public Health*. 2015 Jul 24;15:697. doi:10.1186/s12889-015-2067-9.
9. De Montalembert M, Abboud MR, Fiquet A, Inati A, Lebensburger JD, Kaddah N, Mokhtar G, Piga A, Halasa N, Inusa B, Rees DC, Heath PT, Telfer P, Driscoll C, Al Hajjar S, Tozzi A, Jiang Q, Emini EA, Gruber WC, Gurtman A, Scott DA. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) is immunogenic and safe in children 6-17 years of age with sickle cell disease previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23): Results of a phase 3 study. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Aug;62(8):1427-36. doi: 10.1002/psc.25502.
10. Deichmann KA, Ferrera G, Tran C, Thomas S, Eymin C, Baudin M. Immunogenicity and safety of a combined measles, mumps, rubella and varicella live vaccine (ProQuad®) administered concomitantly with a booster dose of a hexavalent vaccine in 12-23-month-old infants. *Vaccine*. 2015 May 11;33(20):2379-86. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.02.070.
11. Delogu R, Ianiro G, Camilloni B, Fiore L, Ruggeri FM. Unexpected spreading of G12P[8] rotavirus strains among young children in a small area of central Italy. *J Med Virol*. 2015 Aug;87(8):1292-302. doi: 10.1002/jmv.24180.
12. Demicheli V, Barale A, Rivetti A. Vaccines for women for preventing neonatal tetanus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 6;(7):CD002959. doi:10.1002/14651858.CD002959.
13. Domnich A, Gasparini R, Amicizia D, Boccadifuoco G, Giuliani MM, Panatto D. Meningococcal Antigen Typing System Development and Application to the Evaluation of Effectiveness of Meningococcal B Vaccine and Possible Use for Other Purposes. *J Immunol Res*. 2015;2015:353461. doi: 10.1155/2015/353461.
14. Durando P, Rosselli R, Cremonesi I, Orsi A, Albanese E, Barberis I, Paganino C, Trucchi C, Martini M, Marensi L, Turello V, Study Group TL, Bregante A, Cacciani R, Iudici R, La Marca D, Pedano L, Petrucci AF, Santolini M, Sbisà V, Zacconi M. Safety and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the elderly. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(1):172-7. doi: 10.4161/hv.34420.
15. Esposito S, Giavoli C, Trombetta C, Bianchini S, Montinaro V, Spada A, Montomoli E, Principi N. Immunogenicity, safety and tolerability of inactivated trivalent influenza vaccine in overweight and obese children. *Vaccine*. 2016 Jan 2;34(1):56-60. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.11.019.
16. Fabiani M, Bella A, Rota MC, Clagnan E, Gallo T, D'Amato M, Pezzotti P, Ferrara L, Demicheli V, Martinelli D, Prato R, Rizzo C. A/H1N1 pandemic influenza vaccination: A retrospective evaluation of adverse maternal, fetal and neonatal outcomes in a cohort of pregnant women in Italy. *Vaccine*. 2015 May 5;33(19):2240-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.03.041.
17. Fabrizi F, Tarantino A, Castelnovo C, Martin P, Messa P. Recombinant Hepatitis B Vaccine Adjuvanted With AS04 in Dialysis Patients: A Prospective Cohort Study. *Kidney Blood Press Res*. 2015;40(6):584-92. doi: 10.1159/000368534.
18. Fadda M, Allam A, Schulz PJ. Arguments and sources on Italian online forums on childhood vaccinations: Results of a content analysis. *Vaccine*. 2015 Dec 16;33(51):7152-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.11.007.
19. Fortunato F, Martinelli D, Cappelli MG, Cozza V, Prato R. Impact of Pneumococcal Conjugate Universal Routine Vaccination on Pneumococcal Disease in Italian Children. *J Immunol Res*. 2015;2015:206757. doi: 10.1155/2015/206757.

20. Gabutti G, Azzari C, Bonanni P, Conversano M, Esposito S, Prato R, Russo R, Tozzi AE, Vitali Rosati G, Zanetti A, Zuccotti G, Franco E. Universal vaccination against varicella in Italy: the same opportunity for all children. *Ig Sanita Pubbl.* 2015 Jan-Feb;71(1):115-27. Italian.
21. Gabutti G, Franco E, Bonanni P, Conversano M, Ferro A, Lazzari M, Maggi S, Rossi A, Scotti S, Vitale F, Volpi A, Greco D. Reducing the burden of Herpes Zoster in Italy. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(1):101-7. doi: 10.4161/hv.34363.
22. Giufrè M, Daprai L, Cardines R, Bernaschi P, Ravà L, Accogli M, Raponi M, Garlaschi ML, Ciofi degli Atti ML, Cerquetti M. Carriage of *Haemophilus influenzae* in the oropharynx of young children and molecular epidemiology of the isolates after fifteen years of *H. influenzae* type b vaccination in Italy. *Vaccine.* 2015 Nov 17;33(46):6227-34. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.09.082.
23. González-Lorenzo M, Piatti A, Coppola L, Gramegna M, Demicheli V, Melegaro A, Tirani M, Parmelli E, Auxilia F, Moja L; Vaccine Decision Group.. Conceptual frameworks and key dimensions to support coverage decisions for vaccines. *Vaccine.* 2015 Feb 25;33(9):1206-17. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.12.020.
24. Haeussler K, Marcellusi A, Mennini FS, Favato G, Picardo M, Garganese G, Bononi M, Costa S, Scambia G, Zweifel P, Capone A, Baio G. Cost-Effectiveness Analysis of Universal Human Papillomavirus Vaccination Using a Dynamic Bayesian Methodology: The BEST II Study. *Value Health.* 2015 Dec;18(8):956-68. doi: 10.1016/j.jval.2015.08.010.
25. Ianiro G, Delogu R, Fiore L, Ruggeri FM. Genomic characterization and molecular investigation of VP7 epitopes of uncommon G10P[8] group A rotavirus strains detected in Italy in 2009. *J Gen Virol.* 2015 Jul;96(Pt 7):1801-10. doi: 10.1099/vir.0.000123.
26. Jelinek T, Cramer JP, Dieckmann S, Hatz C, Paulke-Korinek M, Alberer M, Reisinger EC, Costantini M, Gniel D, Bosse D, Lattanzi M. Evaluation of rabies immunogenicity and tolerability following a purified chick embryo cell rabies vaccine administered concomitantly with a Japanese encephalitis vaccine. *Travel Med Infect Dis.* 2015 May-Jun;13(3):241-50. doi: 10.1016/j.tmaid.2015.05.008.
27. Jelinek T, Burchard GD, Dieckmann S, Bühler S, Paulke-Korinek M, Nothdurft HD, Reisinger E, Ahmed K, Bosse D, Meyer S, Costantini M, Pellegrini M. Short-Term Immunogenicity and Safety of an Accelerated Pre-Exposure Prophylaxis Regimen With Japanese Encephalitis Vaccine in Combination With a Rabies Vaccine: A Phase III, Multicenter, Observer-Blind Study. *J Travel Med.* 2015 Jul-Aug;22(4):225-31. doi: 10.1111/jtm.12210.
28. Knuf M, Leroux-Roels G, Rümke HC, Abarca K, Rivera L, Lattanzi M, Pedotti P, Arora A, Kieninger-Baum D, Della Cioppa G. Safety and immunogenicity of an MF59-adjuvanted A/H1N1 pandemic influenza vaccine in children from three to seventeen years of age. *Vaccine.* 2015 Jan 1;33(1):174-81. doi: 10.1016/j.
29. Lalwani S, Agarkhedkar S, Gogtay N, Palkar S, Agarkhedkar S, Thatte U, Vakil H, Jonnalagedda R, Pedotti P, Hoyle M, Bhusal C, Arora A. Safety and immunogenicity of an investigational meningococcal ACWY conjugate vaccine (MenACWY-CRM) in healthy Indian subjects aged 2 to 75 years. *Int J Infect Dis.* 2015 Sep;38:36-42. doi: 10.1016/j.ijid.2015.07.003.
30. Levi M, Bellini I, Capecchi L, Pieri L, Bechini A, Boccalini S, Callaioli S, Gasparini R, Panatto D, Tiscione E, Bonanni P. The burden of disease of Herpes Zoster in Tuscany. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(1):185-91. doi: 10.4161/hv.35859.

31. Mariani L, Vici P, Suligo B, Checcucci-Lisi G, Drury R. Early direct and indirect impact of quadrivalent HPV (4HPV) vaccine on genital warts: a systematic review. *Adv Ther.* 2015 Jan;32(1):10-30. doi: 10.1007/s12325-015-0178-4.
32. Medini D, Stella M, Wassil J. MATS: Global coverage estimates for 4CMenB, a novel multicomponent meningococcal B vaccine. *Vaccine.* 2015 May 28;33(23):2629-36. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.015.
33. Odone A, Ferrari A, Spagnoli F, Visciarelli S, Shefer A, Pasquarella C, Signorelli C. Effectiveness of interventions that apply new media to improve vaccine uptake and vaccine coverage. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(1):72-82. doi: 10.4161/hv.34313.
34. Pellegrino P, Falvella FS, Perrone V, Carnovale C, Brusadelli T, Pozzi M, Antoniazzi S, Cheli S, Perrotta C, Clementi E, Radice S. The first steps towards the era of personalised vaccinology: predicting adverse reactions. *Pharmacogenomics J.* 2015 Jun;15(3):284-7. doi: 10.1038/tpj.2014.57.
35. Pellegrino P, Perrone V, Pozzi M, Carnovale C, Perrotta C, Clementi E, Radice S. The epidemiological profile of ASIA syndrome after HPV vaccination: an evaluation based on the Vaccine Adverse Event Reporting Systems. *Immunol Res.* 2015 Feb;61(1-2):90-6. doi: 10.1007/s12026-014-8567-3.
36. Pellegrino P, Radice S, Clementi E. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus vaccine in patients with autoimmune diseases: A systematic review. *Vaccine.* 2015 Jul 9;33(30):3444-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.05.041.
37. Perrett KP, McVernon J, Richmond PC, Marshall H, Nissen M, August A, Percell S, Toneatto D, Nolan T. Immune responses to a recombinant, four-component, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in adolescents: a phase III, randomized, multicentre, lot-to-lot consistency study. *Vaccine.* 2015 Sep 22;33(39):5217-24. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.103.
38. Pileggi C, Lotito F, Bianco A, Nobile CG, Pavia M. Immunogenicity and safety of intradermal influenza vaccine in immunocompromised patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis.* 2015 Oct 14;15:427. doi:10.1186/s12879-015-1161-z.
39. Rondy M, Launay O, Puig-Barberà J, Gefenaite G, Castilla J, de Gaetano Donati K, Galtier F, Hak E, Guevara M, Costanzo S; European hospital IVE network., Moren A. 2012/13 influenza vaccine effectiveness against hospitalized influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B: estimates from a European network of hospitals. *Euro Surveill.* 2015 Jan 15;20(2).
40. Tafuri S, Fortunato F, Cappelli MG, Cozza V, Bechini A, Bonanni P, Martinelli D, Prato R. Effectiveness of vaccination against varicella in children under 5 years in Puglia, Italy 2006-2012. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(1):214-9. doi: 10.4161/hv.36153.
41. Tirani M, Meregaglia M, Melegaro A. Health and economic outcomes of introducing the new MenB vaccine (Bexsero) into the Italian routine infant immunisation programme. *PLoS One.* 2015 Apr 13;10(4):e0123383. doi: 10.1371/journal.pone.0123383.
42. Trucchi C, Gabutti G, Rota MC, Bella A. Burden of varicella in Italy, 2001-2010: analysis of data from multiple sources and assessment of universal vaccination impact in three pilot regions. *J Med Microbiol.* 2015 Nov;64(11):1387-94. doi: 10.1099/jmm.0.000061.
43. van Noort SP, Codeço CT, Koppeschaar CE, van Ranst M, Paolotti D, Gomes MG. Ten-year performance of Influenzanet: ILI time series, risks, vaccine effects, and care-seeking behaviour. *Epidemics.* 2015 Dec;13:28-36. doi: 10.1016/j.epidem.2015.05.001.

44. Vesikari T, Brodzski N, van Damme P, Diez-Domingo J, Icardi G, Petersen LK, Tran C, Thomas S, Luxembourg A, Baudin M. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9-15-Year-Old Girls. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Sep;34(9):992-8. doi: 10.1097/INF.0000000000000773.

CONCLUSIONI

Il rapporto sulla sorveglianza post-marketing dei vaccini giunto alla quinta edizione, analizza le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse insorte negli anni 2014 e 2015.

Il documento è frutto dell'attività del gruppo di lavoro per la Vaccinovigilanza istituito nel 2014 dall'AIFA con l'obiettivo di monitorare costantemente la sicurezza dei vaccini nell'ottica di un sempre maggiore potenziamento delle attività di farmacovigilanza.

Nella lettura dell'andamento delle segnalazioni negli anni 2014 e 2015 va tenuto presente che, nel 2014, sono stati condotti in alcune Regioni studi di FV attiva su alcuni vaccini che hanno stimolato la segnalazione da parte degli operatori sanitari e dei cittadini. Quindi l'incremento osservato nel corso del 2014 per alcuni vaccini (ad esempio MPR e MPRV) è ritornato nel 2015 ai valori del periodo precedente per effetto della conclusione dei progetti di FV attiva. In generale le reazioni segnalate nei due anni sono state considerate non gravi nella maggior parte dei casi (tra l'84 e l'88%) e non è emerso nessun nuovo segnale di sicurezza. Indipendentemente dai progetti di FV attiva permane una rilevante variabilità tra le diverse Regioni con tassi di segnalazione nelle Regioni del Nord superiori a quelli delle Regioni del Centro e del Sud.

Il calo vaccinale registrato negli ultimi anni testimonia che l'insorgenza di problemi di sicurezza, veri o presunti, relativi ai vaccini, o anche la sola ipotesi di un rischio ad essi associato, abbia un impatto non trascurabile sui programmi di immunizzazione. In questo contesto, assumono un ruolo importante le attività di comunicazione indirizzate agli operatori sanitari e ai cittadini, quale la pubblicazione di rapporti sulla sorveglianza post-marketing dei vaccini, aventi come obiettivo principale quello di informare in maniera corretta e trasparente su nuove evidenze disponibili riguardanti gli aspetti di sicurezza, nonché di evidenziare e chiarire i benefici delle vaccinazioni, la protezione da malattie anche gravi e dalle loro possibili complicanze, rispetto ai rischi, potenziali, o dichiaratamente falsi.

Pertanto una comunicazione trasparente si rivela essere di fondamentale importanza per contrastare la dilagante disinformazione e l'impegno delle Istituzioni è quello di fornire informazioni chiare sul monitoraggio dei vaccini e sulle azioni preventive e regolatorie che vengono messe in atto per garantire la salute pubblica.

APPENDICE 1

Elenco dei vaccini utilizzati nel 2014 e 2015 per la prevenzione delle malattie infettive

(Fonte: elaborazione su dati da flusso OsMed relativo all'erogazione di vaccini attraverso le farmacie territoriali (comprensivi dell'acquisto diretto da parte del cittadino), e su dati da flusso Tracciabilità del Farmaco, relativo all'erogazione da parte delle strutture sanitarie pubbliche.)

| ATC | Tipo vaccino | Dosi 2014 (x 1.000) | Dosi 2015 (x 1.000) |
|-------------|---|------------------------|------------------------|
| J07A | DT | 348,9 | 335,6 |
| | DTP | 403,8 | 346,0 |
| | Vaccino colerico | 22,7 | 18,2 |
| | Vaccino haemophilus influenzae b | 10,3 | 11,1 |
| | Vaccino meningococcico | 702,1 | 1.243,1 |
| | Vaccino pneumococcico | 1.853,6 | 1.888,5 |
| | Vaccino tetanico | 637,4 | 592,9 |
| | Vaccino tifoideo | 237,9 | 178,7 |
| J07B | HPV | 545,3 | 533,1 |
| | IPV | 50,6 | 39,7 |
| | MPR | 834,4 | 778,4 |
| | MPR-Varicelloso | 207,4 | 275,0 |
| | Vaccino della febbre gialla | 44,9 | 36,9 |
| | Vaccino encefalite giapponese | 18,9 | 14,8 |
| | Vaccino epatitico a | 229,6 | 201,7 |
| | Vaccino epatitico a+vaccino epatitico b (dna r) | 6,6 | 4,8 |
| | Vaccino epatitico b (dna r) | 180,5 | 186,4 |
| | Vaccino influenzale | 9.562,8 | 11.151,5 |
| | Vaccino rabbico | 8,8 | 9,3 |
| | Vaccino rotavirus | 93,6 | 117,8 |
| | Vaccino varicelloso | 200,0 | 228,9 |
| | Vaccino dell'herpes zoster | 0,2 | 15,3 |
| J07C | DT-IPV | 19,2 | 18,0 |
| | DTP-IPV | 511,4 | 395,8 |
| | DTP-IPV-Hib | 3,9 | 0,1 |
| | DTP-IPV-HBV-Hib | 1.405,5 | 1.447,3 |

APPENDICE 2

Calendario vaccinale (fonte: Ministero Salute, www.salute.gov.it)

| Vaccino | Nascita | 3° mese | 5° mese | 6° mese | 11° mese | 13° mese | 15° mese | 5-6 anni | 11-18 anni | > 65 anni | Ogni 10 anni |
|--------------------------------|------------------|---------|---------|---------|----------|--------------------|----------|-------------------|-------------------------------|-----------|-----------------|
| Difterite-Tetano-Pertosse | | DTPa | DTPa | | DTPa | | | DTPa ¹ | dTpa | | dT ² |
| Poliomielite | | IPV | IPV | | IPV | | | IPV | | | |
| Epatite B | HBV ³ | HBV | HBV | | HBV | | | | | | |
| Haemophilus Influenzae b | | Hib | Hib | | Hib | | | | | | |
| Morbillo-Parotite-Rosolia | | | | | | MPR | | MPR | MPR ⁴ | | |
| Pneumococco | | PCV | PCV | | PCV | | | | | | |
| Meningococco C | | | | | | Men C ⁵ | | | Men C ⁵ | | |
| Infezione papillomavirus umano | | | | | | | | | HPV ⁶ (2 o 3 dosi) | | |
| Influenza | | | | | | | | | | Influenza | |
| Varicella | | | | | | | | | Var ⁷ (2 dosi) | | |

- **3° mese** si intende dal 61° giorno di vita
- **5-6 anni** si intende dal 5° compleanno (5 anni e 1 giorno) ai 6 anni e 364 giorni (7° compleanno)
- **12° anno** si intende da 11 anni e 1 giorno (11° compleanno) fino a 11 anni e 364 giorni (12° compleanno)
- **11-18 anni** si intende da 11 anni e un giorno (11° compleanno) fino ai 17 anni e 364 giorni (18° compleanno)

Note

1. Dopo il compimento dei 7 anni è necessario utilizzare la formulazione con vaccino antidifta-tetanico-pertosso acellulare di tipo adolescenziale-adulto (dTpa).
2. Gli adulti con anamnesi incerta per il ciclo primario di vaccinazione con dT devono iniziare o completare la vaccinazione primaria. Un ciclo primario per adulti è composto da 2 dosi di vaccino contenente tetano e difterite (dT) e una terza dose con vaccino dTpa. Le prime 2 dosi devono essere somministrate a distanza di almeno 4 settimane l'una dall'altra e la terza dose 6-12 mesi dopo la seconda. I successivi richiami devono essere effettuati ogni 10 anni (a partire dal completamento della serie primaria) e almeno una delle dosi booster di vaccino dT dovrebbe essere rimpiazzata da 1 dose di vaccino dTpa.
3. Per i bambini nati da madri positive per HBsAg: somministrare entro le prime 12-24 ore di vita, contemporaneamente alle immunoglobuline specifiche anti-epatite B, la prima dose di vaccino anti-HBV; il ciclo andrà completato con una seconda dose a distanza di 4 settimane dalla prima, con una terza dose dopo il compimento della ottava settimana e con la quarta dose in un periodo compreso tra l'undicesimo e il dodicesimo mese di vita, anche in concomitanza con le altre vaccinazioni.
4. In riferimento ai focolai epidemici in corso, si ritiene opportuno, oltre al recupero dei soggetti suscettibili in questa fascia d'età (catch up) anche una ricerca attiva e immunizzazione dei soggetti conviventi/contatto, non vaccinati (mop up).
5. Dose singola. La somministrazione a 11-18 anni va considerata nei soggetti non vaccinati nell'infanzia.
6. Per entrambi i vaccini il numero di dosi dipende dall'età del soggetto. Per il sesso femminile, nel corso del 12° anno di vita, si segue lo schema a 2 dosi: vaccino bivalente (contro i genotipi 16 e 18 di HPV) e vaccino quadrivalente (contro i genotipi 6, 11, 16 e 18 di HPV): 0 e 6 mesi. Il vaccino quadrivalente può essere somministrato anche secondo una schedula a 3 dosi (0, 2, 6 mesi: la seconda dose ad almeno 1 mese dalla prima dose e la terza dose almeno 3 mesi dopo la seconda dose; le 3 dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno).
7. Nei soggetti anamnesticamente negativi e non precedentemente vaccinati è prevista la somministrazione di due dosi a distanza di un mese l'una dall'altra.

Fonte:

- Piano nazionale prevenzione vaccinale 2012-2014
- Circolare 24 aprile 2014 - Aggiornamento della schedula vaccinale anti-papillomavirus e delle modalità di rilevazione delle coperture vaccinali.

APPENDICE 3

LE COPERTURE VACCINALI NEL 2014 E NEL 2015

Il successo dei programmi vaccinali si fonda sul raggiungimento ed il mantenimento delle coperture di cicli vaccinali completi, a livelli tali da prevenire e controllare efficacemente la diffusione delle malattie infettive prevenibili con vaccino sull'intero territorio nazionale.

Analizzando le coperture vaccinali in Italia nel biennio 2014-2015 e disaggregando il dato per Regione, si evidenziano un tasso generalizzato di diminuzione – per cui si mantiene il trend in diminuzione iniziato nel 2013 - e preoccupanti divari tra ambiti locali; ciò, in alcuni casi, potrebbe innescare fenomeni epidemici di grande pericolosità, anche per vaccinazioni consolidate, come l'antipolio, mentre l'antimorbillo, che in alcune regioni offre una situazione sconsolante dove la diminuzione chiarissima delle coperture deve essere contrastata in maniera forte, per prevenire inevitabili ondate epidemiche, che si stanno certamente preparando nelle nicchie dei non vaccinati.

I dati possono essere consultati sul sito del Ministero della Salute al seguente link: http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_8_3_1.jsp?id=20

APPENDICE 4

Gruppo di lavoro sull'analisi dei segnali dei vaccini

| Regione | Responsabile CRFV | Referente gruppo di lavoro indicato dal CRFV (se diverso dal responsabile del centro) | Referente gruppo di lavoro indicato dalla Prevenzione |
|----------------|---|---|--|
| Abruzzo | | | |
| Basilicata | Maria Rosaria Puzo <i>Ufficio prestazioni Assistenziali e Farmaceutico, Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Basilicata</i> | | Locuratolo Francesco <i>Regione Basilicata-Dipartimento salute sicurezza e solidarietà sociale, servizi alla persona e alla comunità</i> |
| Calabria | Maria Rosaria Maione <i>Centro Regionale Farmacovigilanza -Regione Calabria</i> | | Sandro Giuffrida <i>ASP Reggio Calabria U.O.C. Igiene e Sanità Pubblica</i> |
| Campania | Rossi Francesco <i>Dipartimento di medicina sperimentale- SUN</i> | Annalisa Capuano <i>CRFV Campania-Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"</i> | |
| Emilia Romagna | Ester Sapigni <i>Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna- Servizio Assistenza Territoriale</i> | Mauro Melis <i>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche – Università di Bologna</i> | Pascucci Maria Grazia <i>Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna- Servizio Prevenzione collettiva e Sanità Pubblica</i> |

| | | | |
|-----------------------|---|---|--|
| Friuli Venezia Giulia | Paola Rossi <i>Direzione centrale salute integrazione sociosanitaria, politiche sociali e famiglia, Area Servizi assistenza primaria Servizio farmaceutico Regione Friuli Venezia Giulia</i> | | Tolinda Gallo <i>Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine</i> |
| Lazio | Mores Nadia <i>Gruppo Analisi dei Segnali Farmacovigilanza, Lazio</i> | | |
| Liguria | Merlano Maria Caterina <i>A.Li.Sa. Regione Liguria , Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Liguria</i> | | Cristiano Alicino <i>Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova</i> |
| Lombardia | Mirosa Della Giovanna <i>Centro Regionale Farmacovigilanza Direzione generale WELFARE - Regione Lombardia</i> | Olivia Leoni <i>Centro Regionale Farmacovigilanza Direzione generale WELFARE - Regione Lombardia</i> | Giuseppe Monaco <i>Centro Regionale Farmacovigilanza Direzione generale WELFARE - Regione Lombardia</i> |
| Marche | Stefano Sagratella <i>Centro Regionale Farmacovigilanza- Regione Marche</i> | | Augusto Liverani <i>Asur AV1-Sisp di Urbino</i> |
| Molise | Tagliatela Maurizio <i>Università degli studi del Molise- Dipartimento di Medicina e Scienze per la Salute</i> | | Michele Colitti <i>Servizio Prevenzione, Veterinaria e Sicurezza alimentare</i> |
| PA Bolzano | Verena Moser | | Monica Bevilacqua |

| | | | |
|-----------|---|--|---|
| | <i>Provincia Autonoma di Bolzano- Ripartizione Salute</i> | | <i>Azienda Sanitaria dell'Alto Adige Comprensorio Sanitario di Merano Serv. igiene e sanità pubblica</i> |
| PA Trento | | <i>Elisabetta Debastiani Servizio farmaceutico Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Trento</i> | <i>Silva Franchini Dipartimento Prevenzione U.O. Igiene e Sanità Pubblica Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia autonoma di Trento Centro per i servizi sanitari</i> |
| Piemonte | <i>Eleonora Marrazzo Centro Regionale di Documentazione sul Farmaco ASL TO2</i> | | <i>Lorenza Ferrara SeREMI-ASL AL</i> |
| Puglia | <i>Maria Cristina Carbonara Centro Regionale Farmacovigilanza -Regione Puglia</i> | <i>Angela Chielli Area Farmaceutica Territoriale ASL Bari</i> | <i>Silvio Tafuri Dipartimento Scienze Biomediche ed Oncologia Umana Università degli Studi di Bari Aldo Moro</i> |
| Sardegna | <i>Maria Erminia Stochino Centro Regionale di Farmacovigilanza – Regione Sardegna Unità Complessa di Farmacologia Clinica Azienda Ospedaliero -</i> | | |

| | | | |
|---------------|---|---|---|
| | <i>Universitaria Cagliari</i> | | |
| Sicilia | Spina Edoardo <i>Centro Referente per la segnalazione spontanea – AOU Policlinico G. Martino Messina</i> | Claudia Minore <i>Centro Regionale di Coordinamento di Farmacovigilanza e Vaccinovigilanza. Servizio Farmaceutico, Assessorato della Salute, Palermo</i> | Franco Belbruno <i>Azienda Sanitaria Provinciale di Enna Dipartimento di Prevenzione Enna</i> |
| Toscana | Parrilli Maria <i>Centro Regionale Toscano di Farmacovigilanza III Livello – Settore Politiche del Farmaco, Innovazione e Appropriatelyzza - Regione Toscana</i> | | Emanuela Balocchini <i>Responsabile Servizi di Prevenzione in Sanità Pubblica e Veterinaria</i> |
| Umbria | Bucaneve Giampaolo <i>Azienda Ospedaliera di Perugia</i> | Rosalba Elisabetta Rocchi <i>Centro Regionale di Farmacovigilanza presso Direzione Regionale Salute, Welfare Organizzazione e Risorse Umane-Regione</i> | Anna Tosti <i>Servizio Prevenzione Sanità Veterinaria e Sicurezza Alimentare Sezione Prevenzione-Regione Umbria</i> |
| Valle d'Aosta | Luboz Iacopo <i>Centro Regionale Farmacovigilanza -Regione Valle d'AOSTA</i> | Daniela Barrera <i>Azienda Unità Sanitaria Locale Valle d'Aosta</i> | Marina Verardo <i>Azienda Unità Sanitaria Locale Valle d'Aosta</i> |
| Veneto | Moretti Ugo <i>Azienda Ospedaliera Universitaria integrata di Verona</i> | | Giovanna Zanoni <i>UOC di Immunologia Programma Regionale Canale verde Azienda Ospedaliera Universitaria integrata di Verona</i> |

| | |
|--------|--|
| MinSal | Stefania Iannazzo <i>Ufficio V- malattie infettive e profilassi internazionale direzione generale prevenzione sanitaria</i> |
| ISS | Francesca Menniti Ippolito - <i>Unità di Farmacoepidemiologia Centro Nazionale per la ricerca e la valutazione preclinica e clinica dei farmaci</i> Caterina Rizzo <i>Dipartimento Malattie Infettive</i> |
| AIFA | Antonella Biasiotta, Patrizia Felicetti, Pasquale Marchione <i>Area Vigilanza Post-Marketing</i> |

Errata Corrige

Nell 'appendice 2 del "Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia Anno 2013 le dosi sono da modificare:

| | 2013 |
|-----------------|-------------|
| DTP-IPV-HBV-Hib | 1.486,3 |
| DTP-IPV-Hib | 6,0 |