Rapporto Vaccini 2017

la sorveglianza postmarketing in Italia

AIFA

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Rapporto Vaccini 2017

la sorveglianza postmarketing in Italia

A cura di:

Pasquale Marchione
Patrizia Felicetti
Fiorella Petronzelli
Marialia Guarducci
Simona Angela Barnaba
(AIFA - Area Vigilanza Post-marketing)

Francesca Menniti-Ippolito
Stefania Spila Alegiani
Roberto Da Cas
(ISS - Centro Nazionale Ricerca e Valutazione preclinica e clinica dei Farmaci)

Saverio Vasta
Alessandro Faia
(AIFA - Ufficio Stampa e della Comunicazione)

Grafica & impaginazione:
Ivano Comessatti
(AIFA - Ufficio Stampa e della Comunicazione)

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

Si ringrazia per il contributo ad alcune sezioni:

- Istituto Superiore di Sanità:
  Caterina Rizzo, Antonietta Filia, Antonino Bella, Martina Del Manso, Maria Cristina Rota
- Ufficio Monitoraggio della Spesa Farmaceutica e Rapporti con le Regioni (MSF) dell'AIFA:
  Francesco Trotta
- Ufficio V - malattie infettive e profilassi internazionale direzione generale prevenzione sanitaria, Ministero della Salute:
  Stefania Iannazzo

Si ringraziano i rappresentanti CRFV e i Dipartimenti di Prevenzione delle Regioni che si sono resi disponibili ad inviare i dati delle Anagrafi Vaccinali Informatizzate e che hanno contribuito a vario titolo alla stesura di questo rapporto:

Regione Abruzzo
CRFV: I. Senesi

Regione Basilicata
CRFV: M. Puzo

Regione Calabria
CRFV: G. Fersini, V. Salerno, F. Saullo, R. Virno
Prevenzione: S. Giuffrida

Regione Campania
CRFV: A. Capuano, MG. Sullo, C. Rafaniello

Provincia Autonoma di Bolzano
CRFV: V. Moser
Prevenzione: M. Bevilacqua

Provincia Autonoma di Trento
CRFV: E. Debastiani
Prevenzione: S. Franchini

Regione Emilia-Romagna
CRFV: E. Sapigni; L. Marzi, M. Melis
Prevenzione: M. G. Pascucci

Regione Friuli Venezia Giulia
CRFV: P. Rossi;
Prevenzione: T. Gallo

Regione Lazio
CRFV: N. Mores

Regione Liguria
CRFV: C. Merlano; S. Zappettini

Regione Lombardia
CRFV: O. Leoni
Prevenzione: G. Monaco

Regione Marche
CRFV: L. Patregnani
Prevenzione: A. Liverani

Regione Molise
CRFV: M. Taglialatela
Prevenzione: M. Colitti

Regione Piemonte
CRFV: E. Marrazzo
Prevenzione: L. Ferrara

Regione Puglia
CRFV: MC. Carbonara
Prevenzione: S. Tafuri, P. Stefanizzi

Regione Sardegna
CRFV: ME. Stochino

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 Val D'Aosta
CRFV: J. Luboz, D.Barrera

Regione Veneto
CRFV: U. Moretti, L. Gonella
Prevenzione: G. Zanoni, R. Opri

Un ringraziamento va a Carmela Santuccio Dirigente dell'Ufficio Gestione dei Segnali per la revisione dei testi e a Tommaso Salvitti per l'elaborazione dei dati dalle anagrafi regionali. Si ringraziano inoltre tutti coloro che hanno inviato le segnalazioni di sospette reazioni avverse e i responsabili di FV che le hanno gestite.

Rapporto vaccini 2017

Il Rapporto sintetizza le attività di vaccinovigilanza sui vaccini, condotte in Italia nell'anno 2017. In questa edizione, come in quella precedente, l'analisi delle sospette reazioni avverse osservate dopo somministrazione di vaccini è stata effettuata sulla base della data di INSERIMENTO delle segnalazioni nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (anno 2017), in linea con tutti i dati resi disponibili dall'Agenzia (report RAM).

Alcune novità sono state introdotte in questa edizione del Rapporto rispetto agli anni precedenti. La descrizione delle sospette reazioni avverse non è più rappresentata per classe sistemico-organica (SOC) del dizionario MedDRA ma per termine preferito (PT) per una maggiore comprensibilità della tipologia di eventi avversi segnalati. Inoltre, in considerazione dell'entrata in vigore della nuova legge 119/2017 sull'obbligatorietà vaccinale, sono state approfondite le segnalazione sui vaccini utilizzati per ottemperare agli obblighi normativi nella fascia d'età 0-16 anni. In aggiunta, in accordo con il Ministero della Salute e con i Dipartimenti della Prevenzione delle Regioni, le Regioni con anagrafe vaccinale hanno fornito ad AIFA i dati di utilizzo dei vaccini per il calcolo del tasso di segnalazione per dosi somministrate, relativo alle reazioni avverse gravi correlabili a vaccinazione insorte nel 2017.

Oltre alla descrizione dei casi clinicamente rilevanti, il Rapporto esamina l'andamento delle sospette reazioni avverse per tipologia di vaccino. Un focus è dedicato ai vaccini anti-influenzali e alla situazione epidemiologica relativa al morbillo, osservata durante l'anno in corso.

Vaccines report 2017

This report summarizes the vaccine surveillance conducted in Italy during 2017. As in the previous year, suspected adverse reactions (ADR) reported after vaccines' administration have been retrieved from the National Pharmacovigilance Network by SUBMISSION DATE (solar year 2017), in order to improve consistency among all published documents by the Agency (RAM system).

Some novelties have been introduced in this edition. Descriptive analysis of suspected adverse reactions has been reported by preferred term (PT), instead of systemic-organic class (SOC) of the MedDRA dictionary. Furthermore, since the extension of compulsory vaccinations introduced by law 119/2017, an insight on suspect ADRs after relevant vaccines has been performed. Finally, in agreement with the Ministry of Health and with the Departments of Prevention of the Regions, some Regions provided data on vaccines' utilization from available immunization registries. Based on these data, the reporting rate for administered doses has been calculated by AIFA for the consistent serious adverse events occurred in 2017.

Narratives of both clinically relevant events have been reported, together with descriptive analysis of suspected adverse reactions by vaccines class. A focus is dedicated to seasonal anti-influenza vaccines and to the peculiar epidemiological situation of measles during 2017.

Principali abbreviazioni usate nel testo

ADR	Adverse drug reaction (reazione avversa al farmaco)
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AEFI	Adverse Event Following Immunization
ASL	Azienda Sanitaria Locale
ATC	Classificazione Anatomico Terapeutica Chimica
BC	Brighton Collaboration
CRFV	Centro Regionale di Farmacovigilanza
DMI	Dipartimento Malattie Infettive
DT	Difterite-Tetano
DTaP	Difterite-Tetano-Pertosse Acellulare
EV	Efficacia Vaccinale
FV	Farmacovigilanza
EMA	European Medicines Agency
GVP	Good Pharmacovigilance Practices
HBV	Hepatitis B Virus
HAV	Hepatitis A Virus
HiB	Haemophilus influenzae tipo B
HSP	Henoch-Schönlein Porpora
HPV	Human Papilloma Virus
ILI	Influenza Like Illness
IME	Important Medical Event
IPV	Inactivated Polio Vaccine
ISS	Istituto Superiore di Sanità
MPR	Morbillo-Parotite-Rosolia
MPRV	Morbillo-Parotite-Rosolia-Varicella
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR	Periodic Safety Update Report
PT	Preferred Term (termine preferito)
RCP	Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
RAM	report Reazioni Avverse Medicinali
RMP	Risk Management Plan
RNF	Rete Nazionale di Farmacovigilanza
SIDS	Sindrome della morte improvvisa nell'infanzia
SOC	Systemic Organ Class
WHO	World Health

INTRODUZIONE 7
Nota introduttiva alla lettura dei dati 11
I dati 2017 12

1. SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE: PARTE GENERALE 16
1.1 Andamento generale delle segnalazioni di sospetti AEFI nel 2017 17
1.2 Andamento delle segnalazioni di sospetti AEFI nel 2017 per tipologia di reazione 30
1.3 Descrizione dei casi a esito fatale 42

2. SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE PER TIPOLOGIA DI VACCINO 50
2.1 Vaccini esavalenti 58
2.2 Vaccini tri-, tetra- e pentavalenti 64
2.3 Vaccini anti-pneumococcici 75
2.4 Vaccini anti-meningococcici 82
2.5 Vaccini contro morbillo, parotite, rosolia e varicella 89
2.6 Vaccini anti-HPV 96
2.7 Vaccini contro epatite A e contro epatite B 101
2.8 Vaccini contro il rotavirus 107
2.9 Altri vaccini 111
2.10 Segnalazioni di reazioni avverse dopo vaccinazione antiinfluenzale stagionale 2017/2018 115

3. FOCUS 118
3.1 L'epidemia di morbillo in Italia nel 2017 119
3.2 L'impatto delle stagioni influenzali 2017/2018 in Italia 125

ELENCO DELLE PUBBLICAZIONI EDITE NEL CORSO DEL 2017 129

CONCLUSIONI 135

APPENDICE - Gruppo di lavoro sull'analisi dei segnali dei vaccini 137

Introduzione

Il Rapporto Vaccini 2017 descrive le attività di vaccinovigilanza condotte in Italia nell'anno in esame dall'Agenzia Italiana del Farmaco, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità e con il Gruppo di Lavoro per la Vaccinovigilanza.

Lo scopo principale di questo documento è riportare i risultati complessivi della sorveglianza postmarketing dei vaccini e delle analisi condotte nell'ambito del monitoraggio continuo della loro sicurezza nel periodo di interesse, nonché fornire un'importante informazione di ritorno ai segnalatori e, più in generale, a tutti gli operatori sanitari che operano nel campo dei vaccini.

In linea con le novità introdotte l'anno precedente, il Rapporto prende in esame tutte le sospette reazioni avverse inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nell'anno 2017 per rispondere alla necessità di rendere disponibili con una maggiore tempestività i dati di farmacovigilanza.

Poiché le segnalazioni di sospetta reazione avversa sono elementi dinamici e sottoposti a una valutazione continua (raccolta di ulteriori informazioni, qualità della segnalazione, etc), risulta di fondamentale importanza la disponibilità e valutazione di parametri come la data della reazione avversa, la tipologia del segnalatore e le caratteristiche demografiche (p. es. età e sesso). In questo modo è possibile studiare anche l'andamento delle segnalazioni e i fattori che possono influenzarlo. Questo approccio si è rivelato particolarmente importante per questo Rapporto, in relazione agli eventi normativi e mediatici che hanno caratterizzato il 2017.

In particolare, infatti, l'anno in esame è stato caratterizzato dalla revisione della legislazione in materia di obbligatorietà vaccinale con la discussione parlamentare (dal mese di maggio) e successiva approvazione (nel mese di giugno) di un nuovo decreto del Ministero della Salute, poi convertito in legge (119/2017) a fine luglio. L'intervento legislativo si è reso necessario in quanto, a seguito dell'analisi dei dati di copertura vaccinale nel nostro Paese, si è osservato dal 2013 un calo progressivo del ricorso a tutti i vaccini, anche a causa della crescente "esitazione vaccinale".

Le coperture vaccinali erano infatti scese sotto il 95%, la soglia minima raccomandata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, che consente di prevenire alcune malattie e di

interrompere la circolazione dei patogeni, con conseguente protezione dei soggetti che presentano controindicazioni alle vaccinazioni, o su cui la vaccinazione non è efficace.

In presenza di coperture vaccinali inferiori alla soglia del 95%, il rischio che molte malattie possano riemergere anche drammaticamente diviene reale (come è accaduto per morbillo in Italia e Romania), in particolare per i bambini non vaccinati che corrono il rischio di contrarre malattie gravi. Al fine di assicurare il mantenimento di adeguate condizioni di sicurezza epidemiologica in termini di profilassi e di copertura vaccinale, la legge ha quindi esteso da 4 a 10 le vaccinazioni obbligatorie e gratuite per i minori di età compresa tra zero e sedici anni e per i minori stranieri non accompagnati, e ha individuato altre vaccinazioni a offerta gratuita e attiva. La norma prevede un percorso per il recupero degli inadempienti che si conclude o con la vaccinazione o, in caso di rifiuto definitivo, con l'applicazione di una sanzione amministrativa.

L'approvazione del decreto e la successiva conversione in legge hanno generato due ordini di fenomeni che possono aver influenzato l'andamento delle segnalazioni di sospetta reazione avversa: il recupero degli inadempienti, ovvero la vaccinazione di soggetti non vaccinati per motivi diversi dalle controindicazioni o in ritardo rispetto al calendario vaccinale, e l'accentuazione dell'attenzione mediatica e sociale sull'accettabilità delle vaccinazioni, che sono stati esplorati nella sezione generale.

TASSO DI SEGNALAZIONE
TERMINE PREFERITO
(preferred term, PT)

standardizzato a livello internazionale (diz. MedDRA); descrive in maniera specifica e univoca un sintomo, un segno, una malattia, una diagnosi, un'indicazione terapeutica, etc. che possa essere considerata una reazione avversa.

La legge 119/2017 ribadisce inoltre il ruolo dell'Agenzia Italiana del Farmaco nel monitoraggio postmarketing dei vaccini ai fini della rivalutazione triennale della validità del disposto normativo.

Alcune novità sono state introdotte in questa edizione del Rapporto rispetto agli anni precedenti.

La descrizione delle sospette reazioni avverse non è più rappresentata per classe sistemico-organica (SOC) del dizionario MedDRA ma per termine preferito (PT). Questo comporta che le segnalazioni delle sospette reazioni avverse e delle reazioni avverse correlabili sono

aggregate, con maggiore dettaglio descrittivo, in relazione ai sintomi descritti nelle schede e non in relazione all'organo/sistema interessato, favorendo una maggiore comprensibilità della tipologia di eventi avversi segnalati.

Questa classificazione rappresenta la "fotografia" dell'estrazione dal database della RNF effettuata alla data del 31 dicembre 2017. Le singole segnalazioni passibili possono essere infatti soggette a successivi aggiornamenti in relazione all'acquisizione di nuove informazioni e alla verifica dei possibili duplicati, generati dall'inserimento dello stesso caso da parte di segnalatori diversi. Ulteriori approfondimenti e analisi vengono periodicamente effettuati dall'Agenzia nel corso della quotidiana attività di farmacovigilanza, in collaborazione con gli altri enti regolatori europei.

Inoltre, in accordo con il Ministero della Salute e con i Dipartimenti della Prevenzione delle Regioni, le Regioni con anagrafe vaccinale hanno fornito ad AIFA i dati di utilizzo dei vaccini per il calcolo del tasso di segnalazione per dosi somministrate che fornisce informazioni sulla frequenza delle reazioni avverse nel contesto reale. Le Regioni che hanno fornito il dato di utilizzo corrispondono a quelle da cui proviene il maggior numero di segnalazioni insorte nel 2017, per cui il dato ottenuto è ragionevolmente estrapolabile alla popolazione italiana per l'anno in esame. Anche il tasso di segnalazione per dosi somministrate è un valore dinamico in relazione all'aggiornamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse insorte nell'anno di riferimento.

Struttura del rapporto

Nella prima parte del rapporto, "Segnalazioni di sospette reazioni avverse: parte generale", sono descritti l'andamento temporale e geografico delle segnalazioni e la loro distribuzione per età, sesso, mese di inserimento, fonte e gravità, così come riportate nelle schede di segnalazione. Quest'anno l'analisi descrittiva è stata condotta sia per tutti i vaccini che per i vaccini utilizzati per l'adempimento dei nuovi obblighi di legge nella classe di età interessata ed è stata effettuata in confronto all'anno precedente per evidenziare fenomeni che possano aver influenzato l'andamento delle segnalazioni.

Nella seconda parte "Segnalazioni di sospette reazioni avverse per tipologia di vaccino", sono analizzate le segnalazioni per tipologia di vaccino inserite nella RNF dal 1 gennaio al 31 dicembre 2017 e la distribuzione in base alla tipologia della reazione avversa descritta.

Inoltre, sono state approfondite tutte le reazioni avverse gravi insorte nel 2017, in relazione all'esito e al nesso di causalità. Alcuni casi di interesse, infine, sono descritti separatamente con la valutazione commentata delle informazioni disponibili, come verrà spiegato nell'apposita sezione.

L'ultima parte del Rapporto è costituita da un focus sull'ultima stagione influenzale e da un approfondimento sulla peculiare situazione epidemiologica del morbillo, osservata in Italia nel corso del 2017. L'elenco delle pubblicazioni sul tema vaccinale di autori o gruppi italiani chiude il rapporto, nell'ottica di offrire una panoramica dell'attività scientifica svolta a livello nazionale sui vaccini.

NOTA INTRODUTTIVA ALLA LETTURA DEI DATI

Un evento avverso dopo immunizzazione (adverse events following immunization, AEFI) è un qualsiasi evento di natura medica che occorre dopo una vaccinazione e che non necessariamente presenta una relazione causale con la somministrazione del vaccino.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa inserite nei sistemi di vigilanza passiva rappresentano, pertanto, dei sospetti e non la certezza di una relazione causale tra prodotto medicinale (vaccino) somministrato ed evento avverso che si manifesta in coincidenza temporale o successivamente alla/e vaccinazione/i.

Nelle segnalazioni spontanee possono essere riportate altre condizioni cliniche o terapie farmacologiche che possono determinare o concorrere all'insorgenza della reazione. In un'unica segnalazione o caso, inoltre, 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. 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 l'evento osservato e il vaccino somministrato.

I DATI 2017

Il Rapporto Vaccini 2017 prende in esame tutte le sospette reazioni avverse inserite nel 2017 nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), comprese quelle insorte negli anni precedenti.

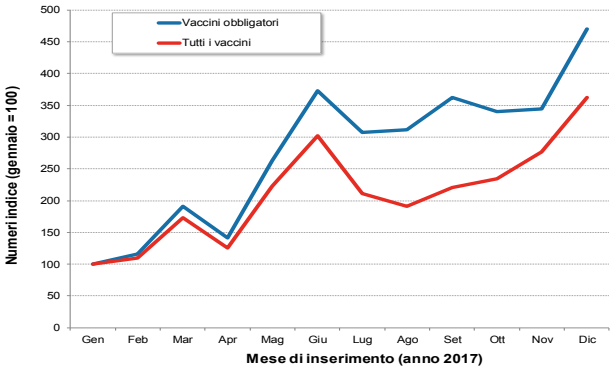
Dalla valutazione delle segnalazioni inserite nel 2017 non emergono problematiche di sicurezza che possano modificare il rapporto beneficio rischio dei vaccini utilizzati.

Le segnalazioni **inserite** nel 2017 sono state **6.696** (16% del totale delle segnalazioni a farmaci e vaccini), di cui **4.821** (72%) si riferiscono a casi del 2017 (inseriti e insorti nell'anno).

Il **tasso di segnalazione** per i vaccini è passato da 7,9 segnalazioni per 100.000 abitanti nel 2016 a 11,1 nel 2017. Il tasso di segnalazione per i vaccini dell'obbligo è stato di 34,3 segnalazioni per 100.000 abitanti. L'aumento del tasso di segnalazione è un aspetto positivo, in quanto indica una maggiore efficienza del sistema di farmacovigilanza ed è in parte dovuto alla maggiore sensibilizzazione degli operatori e degli stessi cittadini sul tema della sicurezza dei vaccini.

Come negli anni precedenti, i tassi di segnalazione del Nord sono superiori a quelli del Centro e del Sud. Al Nord i tassi di segnalazione più elevati si osservano in Friuli Venezia Giulia (54,5 per 100.000) e nella P.A. di Bolzano (41,2 per 100.000). Il Veneto è la Regione con il maggior numero assoluto di segnalazioni (1952, tasso di segnalazione 39,8%).

La **distribuzione delle segnalazioni** nel corso del 2017 mostra un significativo aumento nei mesi successivi alla discussione parlamentare e all'entrata in vigore della legge (maggio-giugno). L'incremento, che riguarda in particolare i vaccini dell'obbligo, è attribuibile principalmente alle segnalazioni di cittadini riferite a casi verificatisi negli anni precedenti al 2015. Nello stesso periodo, inoltre, AIFA lanciava sul portale il sistema di segnalazione online **Vigifarmaco** che semplifica la procedura di segnalazione. Un ulteriore aumento si è registrato nei mesi di settembre-ottobre, in corrispondenza



Andamento mensile delle segnalazioni inserite nel 2017 (tutti i vaccini e vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo).

dell'inizio dell'anno scolastico e delle scadenze per la presentazione alle scuole della documentazione relativa allo stato vaccinale

Provenienza delle segnalazioni

Le segnalazioni provengono principalmente da personale sanitario non medico (57%). Seguono le segnalazioni dei medici (21,4%) e dei cittadini/pazienti (13,2%). Queste ultime registrano un significativo incremento rispetto al 2016 (2,3%).

Per i vaccini dell'obbligo il tasso di segnalazione da cittadini/pazienti nel 2017 raggiunge il 19%, ma quasi 7 eventi segnalati su 10 risalgono agli anni precedenti al 2017.

Distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2017 per fonte (tutti i vaccini, vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo

Fonte	Tutti i vaccini		Vaccini obbligatori, età ≤16 anni	
	N.	**%**	**N.**	**%**
Altro operatore sanitario	3.834	57,3	1.623	50,7
Medico	1.432	21,4	578	18,0
Paziente/Cittadino	882	13,2	614	19,2
Farmacista	524	7,8	381	11,9
Avvocato	1	0,01	-	-
ND	23	0,3	7	0,2
Totale	**6.696**	**100**	**3.203**	**100**

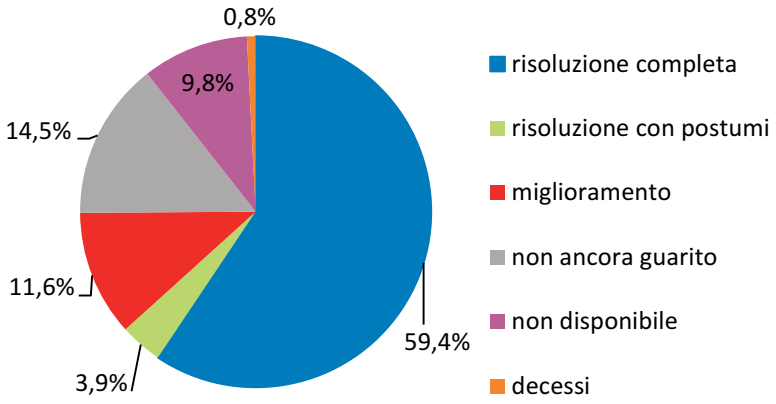
Segnalazioni per gravità delle reazioni avverse

Circa l'80% delle segnalazioni insorte nel 2017 sono state classificate come "non gravi" (75% per i soli vaccini dell'obbligo) in linea con gli anni precedenti.

Le segnalazioni di sospette reazioni avverse considerate gravi sono state rare e nella maggior parte dei casi sono risultate a carattere transitorio, con risoluzione completa dell'evento segnalato e non correlabili alla vaccinazione.

Delle reazioni classificate come "gravi", 2 su 10 si riferiscono a eventi verificatisi prima del 2016 (3 su 10 se si considerano i soli vaccini obbligatori).

Dei 10 casi con esito fatale analizzati nel Rapporto, otto sono risultati “non correlabili” con la vaccinazione e due “indeterminati”.



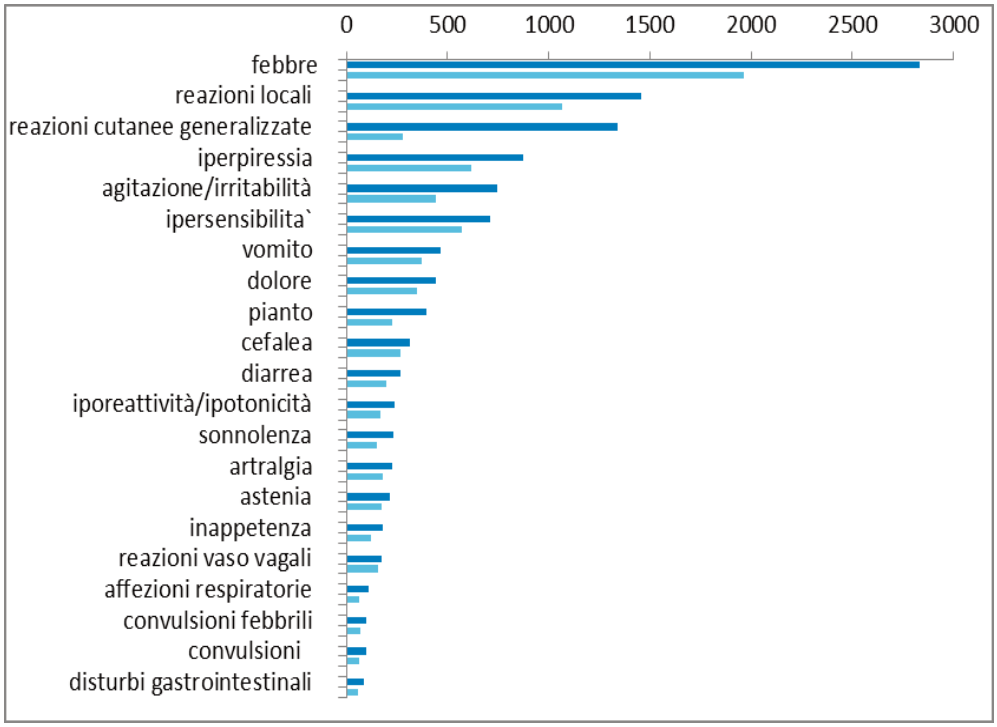
Tutti i vaccini: distribuzione delle segnalazioni gravi inserite nel 2017 per esito (n. 1.307)

Reazioni avverse per sintomi

Le reazioni avverse più frequentemente descritte (>1.000 casi) sono state: febbre (temperatura corporea ≥38°), reazioni locali (sito di inoculazione), reazioni cutanee generalizzate (comprese le reazioni a tipo rash cutaneo e esantema) e iperpiressia (temperatura corporea ≥39,5°). Per la maggior parte dei vaccini, queste reazioni avverse sono descritte nel riassunto delle caratteristiche del prodotto come molto comuni e comuni.

Meno comuni (> 500 e < 1.000 casi) sono risultate le reazioni avverse agitazione/irritabilità, condizioni allergiche, vomito, dolore, pianto e cefalea, in genere riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto con frequenza compresa tra comune e non comune. Le condizioni allergiche e le reazioni cutanee generalizzate sono state descritte con minore frequenza per i vaccini obbligatori.

Tutti i vaccini: distribuzione delle segnalazioni inserite n. 6.696 (barra superiore) e insorte n. 4.822 (barra inferiore) nel 2017 per termine preferito



Segnalazioni vaccini anti-influenzali

Per quanto riguarda i vaccini antinfluenzali, nella stagione influenzale (ottobre 2017 - marzo 2018) sono pervenute 155 segnalazioni pari a un tasso di segnalazione di 1,6 per 100.000 dosi. Più di 8 segnalazioni su 10 sono state classificate come non gravi e rientrano tra le reazioni note riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di questi vaccini.

Capitolo 1

Segnalazioni di sospette reazioni avverse 2017: parte generale

Rapporto Vaccini 2017

1.1 ANDAMENTO GENERALE DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTI AEFI NEL 2017

In questo rapporto sono descritte tutte le segnalazioni relative a vaccini (classe ATC J07) inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dal 01/01/2017 al 31/12/2017. Sono escluse le segnalazioni della categoria ATC J07AX (altri vaccini batterici), riferita ai lisati batterici, e i casi di letteratura. Al fine di raccogliere tutte le segnalazioni inserite nell'anno in esame, indipendentemente da quando si sono verificate le sospette reazioni avverse, è stata effettuata una ricerca per nome commerciale dei vaccini autorizzati o per principio attivo degli stessi.

Le valutazioni dell'andamento generale e per tipologia di reazione riportate nei primi due paragrafi di questo rapporto sono esclusivamente descrittive e non tengono conto del nesso di causalità che verrà analizzato nelle sezioni successive, relative alle singole tipologie di vaccino. Per approfondimenti sul nesso di causalità vedi **Box Informativo 1** al termine della sezione.

Le segnalazioni di sospette reazioni avverse ai vaccini **inserite** dal 1 gennaio 2017 al 31 dicembre 2017 sono state **6.696** (16% del totale delle segnalazioni a farmaci e vaccini). Tra le 6.696 segnalazioni inserite durante il 2017, **4.821** segnalazioni (72%) si riferivano a casi **insorti e inseriti** nel 2017, **1.718** (26%) si riferivano a casi con insorgenza relativa ad **anni precedenti**, **157** (2%) con data di **insorgenza non specificata o assente**.

L'andamento delle segnalazioni dal 2001 al 2017 è riportato nella figura 1.

Il tasso di segnalazione totale (tutti i farmaci, compresi i vaccini) è di 823 segnalazioni inserite in RNF per milione di abitante, un trend relativamente stabile rispetto agli ultimi 4 anni. Dopo il lieve decremento osservato nel 2016 (743 per milione di abitanti), infatti, nel corso del 2017, il valore di questo indicatore è tornato simile a quello riportato nel biennio 2014-2015 (842 e 817 per milione rispettivamente).

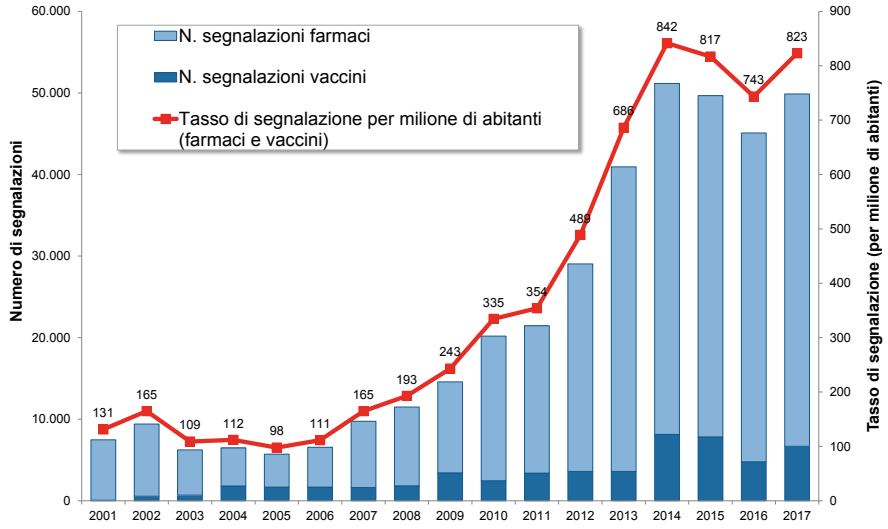
TASSO DI SEGNALAZIONE

numero di segnalazioni di sospetta reazione avversa pervenute nella RNF per milione di abitanti o per 100.000 abitanti (indipendentemente dal nesso di causalità); parametro internazionale per classificare l'efficienza di un sistema di farmacovigilanza.

Un andamento simile è stato osservato per il tasso di segnalazione relativo ai vaccini rispetto agli ultimi 4 anni, con le dovute differenze legate sia ai progetti di farmacovigilanza attiva, sia alla nuova legislazione in materia vaccinale.

Dopo l'incremento osservato nel biennio 2014-2015, dovuto prevalentemente a differenze metodologiche nell'estrazione delle segnalazioni, le oscillazioni osservate fra il 2016 e il 2017 testimoniano un progressivo incremento del tasso di segnalazione per i vaccini rispetto al 2013.

Figura 1. Segnalazioni a farmaci e vaccini per anno di inserimento (2001-2017)



Questo trend in aumento è indicativo di un miglioramento generale della performance del sistema di vaccinovigilanza in Italia, pur tenendo conto dei possibili fattori esterni che hanno influenzato l'andamento delle segnalazioni nel 2017 e che verranno discussi più avanti. In tal senso, un maggior numero di segnalazioni rappresenta un obiettivo della farmacovigilanza passiva che permette di evidenziare possibili segnali da approfondire ed eventuali eventi avversi rari, anche attraverso studi formali.

Il 2017 è stato caratterizzato dall'approvazione, in data 7 giugno 2017, del Decreto Legge del Ministero della Salute n. 73 "Disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale, di malattie infettive e di controversie relative alla somministrazione di farmaci" (GU - Serie

generale n. 130), successivamente convertito con modificazioni in legge in data 31 luglio 2017 (legge n. 119, GU - Serie Generale n. 182 del 05 agosto 2017).

Nelle tabelle e figure di seguito presentate si riportano i dati delle segnalazioni per tutti i vaccini e per quelli utilizzati per adempiere agli obblighi previsti da tale dispositivo, tenendo presente che queste ultime segnalazioni possono riferirsi alla co-somministrazione dei vaccini "obbligatori" con vaccini raccomandati.

La distribuzione per regione delle segnalazioni inserite nel 2017 è riportata nella tabella 1. Il tasso regionale di segnalazione ha come denominatore popolazioni variabili, sia inferiori che superiori al milione, pertanto questo indicatore si riporta per 100.000 abitanti per evitare la sovrastima del dato.

Come negli anni precedenti, si osserva un certo grado di variabilità regionale, con un tasso di segnalazione del Nord superiore a quello del Centro e del Sud. Al Nord i tassi di segnalazione più elevati si osservano nella regioni Friuli Venezia Giulia (54,5 per 100.000) e Veneto (39,8 per 100.000) e nella P.A. di Bolzano (41,2 per 100.000). Il Veneto è la regione da cui è pervenuto il maggior numero di segnalazioni in termini assoluti. Per quanto riguarda i vaccini utilizzati per ottemperare all'obbligo di legge nei soggetti fino a 16 anni, nonostante si osservi complessivamente al Sud un tasso di segnalazione al di sotto della media nazionale (27 per 100.000), nelle regioni Puglia e Sicilia si sono osservati tassi tra i più elevati in Italia (65,9 e 40,5 per 100.000 rispettivamente). Questa variabilità regionale è ampiamente attesa e legata ad alcune differenze osservate nell'implementazione delle attività di farmacovigilanza e nelle risorse disponibili, quindi non a problematiche connesse alla sicurezza dei vaccini.

I tassi di segnalazione sono maggiori per la popolazione di età inferiore ai 16 anni perché attualmente i vaccini, rispetto ai farmaci, sono prevalentemente somministrazioni in tale classe di età.

Tabella 1. Distribuzione delle segnalazioni di reazioni avverse inserite nel 2017 per regione (tutti i vaccini e vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo)

Regioni	Tutti i vaccini		Vaccini obbligatori, età ≤16 anni	
	N.	Tasso	N.	Tasso
Piemonte	340	7,7	198	31,2
Valle d'Aosta	45	35,5	27	137,7
Lombardia	489	4,9	233	14,7
P.A. Bolzano	216	41,2	112	118,2
P.A. Trento	74	13,7	41	45,4
Veneto	1.952	39,8	894	117,2
Friuli V. Giulia	664	54,5	216	126,1
Liguria	91	5,8	43	21,2
Emilia Romagna	704	15,8	279	41,5
Toscana	299	8,0	100	18,6
Umbria	30	3,4	13	10,1
Marche	109	7,1	51	22,5
Lazio	152	2,6	81	8,9
Abruzzo	39	2,9	21	11,0
Molise	10	3,2	8	19,3
Campania	135	2,3	57	5,7
Puglia	520	12,8	420	65,9
Basilicata	16	2,8	12	14,8
Calabria	39	2,0	25	8,2
Sicilia	666	13,2	331	40,5
Sardegna	56	3,4	29	13,2
Non indicato	50	-	12	-
Totale	**6.696**	**11,1**	**3.203**	**34,3**
Nord	4.575	16,5	2.043	48,3
Centro	590	4,9	245	13,6
Sud e Isole	1.481	7,1	903	27,4

Il tasso di segnalazione complessivo per i vaccini è passato da 7,9 per 100.000 di abitanti nel 2016 a 11,1 nel 2017. Il tasso di segnalazione per i vaccini utilizzati per ottemperare all'obbligo di legge nei soggetti fino a 16 anni è di 34,3 per 100.000 abitanti. Le differenze rispetto all'anno precedente sono discusse più avanti.

Allo scopo di individuare i fattori che determinano queste differenze, l'analisi descrittiva delle segnalazioni di sospetto AEFI per tutti i vaccini e per i vaccini obbligatori ha preso in considerazione la loro distribuzione per età, sesso, fonte della segnalazione, anno di insorgenza della sospetta reazione avversa e andamento mensile delle segnalazioni.

Per quanto riguarda l'età, circa il 78% delle segnalazioni (n. 5.131) ha riguardato i bambini fino a 11 anni, fascia d'età nella quale ricade la maggior parte delle vaccinazioni primarie e successivi richiami (56% nella fascia di età 1 mese – 1 anno), il 5% gli adolescenti (n. 332), l'11% gli adulti (n. 710) e il 4% i soggetti ultrasessantacinquenni (n. 239). Nel restante 4% circa, le informazioni relative a sesso e/o età non erano presenti.

Negli adulti, la percentuale di segnalazioni per soggetti femminili è circa il doppio di quella per il sesso maschile (Tabella 2). Questo dato è in linea con quanto osservato anche in altri Paesi e potrebbe dipendere sia da fattori biologici (ormonali, genetici), non ancora completamente definiti, sia da una maggiore attenzione delle donne al proprio stato di salute che comporta una maggiore attitudine alla segnalazione (osservata anche per le reazioni avverse ai farmaci).

Tabella 2. Distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2017 per fascia di età e sesso (tutti i vaccini)

Fascia di età	Segnalazioni tutti i vaccini^					
	Totale		Maschi		Femmine	
	N.	%	N.	%	N.	%
≤1 anno	**3.773**	58,8	1.954	62,6	1.819	55,3
2 - 11 anni	**1.358**	21,2	709	22,7	649	19,7
12 - 17 anni	**332**	5,2	156	5,0	176	5,4
18 - 64 anni	**710**	11,1	228	7,3	482	14,7
≥65 anni	**239**	3,7	76	2,4	163	5,0
Totale	**6.412**	**100**	**3.123**	**100**	**3.289**	**100**

^ 284 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Considerando i soli vaccini per ottemperare all'obbligo di legge nei soggetti fino a 16 anni, 3 segnalazioni su 4 riguardano i bambini sotto l'anno di età, come atteso in base all'attuale calendario vaccinale. Non sono state osservate differenze di genere nella distribuzione delle segnalazioni relative a questi vaccini (Tabella 3).

Tabella 3. Distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2017 per fascia di età e sesso (vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo)

Fascia di età	Segnalazioni vaccini obbligatori, età ≤16 anni^					
	Totale		Maschi		Femmine	
	N.	%	N.	%	N.	%
≤1 anno	**2.296**	74,7	1.218	73,7	1.078	75,9
2 - 11 anni	**627**	20,4	355	21,5	272	19,2
12 - 16 anni	**149**	4,9	79	4,8	70	4,9
Totale	**3.072**	**100**	**1.652**	**100**	**1.420**	**100**

^ 131 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Nelle tabelle seguenti è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2017 per fonte (Tab. 4) e per anno di inserimento, per tutti i vaccini (Tab. 5) e per i vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo (Tab. 6). A seguito dell'adeguamento della RNF al database europeo Eudravigilance avvenuto a novembre 2017, le categorie specialista, medico ospedaliero, medico di medicina generale e pediatra di libera scelta sono ora indicati come "medico" e le categorie infermiere e altre figure professionali sanitarie come "altro operatore sanitario".

Il 57% delle segnalazioni per tutti i vaccini sono pervenute da "altro operatore sanitario".

È stato osservato, inoltre, un marcato incremento del numero di segnalazioni provenienti da cittadini o pazienti (13,2%) rispetto al 2016 (2,3%), che raggiunge il 19% per i vaccini obbligatori (Tabella 4). Le segnalazioni di eventi avversi a vaccini obbligatori da parte di pazienti o cittadini superano quelle provenienti dai medici. Come nel 2016, sono stati individuati cluster di reazioni avverse riferite ad anni passati il cui andamento rispetto agli eventi di interesse mediatico che hanno caratterizzato il 2017 verrà approfondito di seguito. Una quota rilevante di queste segnalazioni non contiene sufficienti informazioni per caratterizzare l'evento (data di somministrazione del vaccino, data di insorgenza della reazione, definizione di caso dell'evento, ecc.) e la richiesta di follow up al segnalatore non ha permesso di ottenere documentazione aggiuntiva. Queste segnalazioni sono scarsamente utili ai fini della farmacovigilanza.

Tabella 4. Distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2017 per fonte (tutti i vaccini, vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo)

Fonte	Tutti i vaccini		Vaccini obbligatori, età ≤16 anni	
	N.	%	N.	%
Altro operatore sanitario	3.834	57,3	1.623	50,7
Medico	1.432	21,4	578	18,0
Paziente/Cittadino	882	13,2	614	19,2
Farmacista	524	7,8	381	11,9
Avvocato	1	0,01	-	-
ND	23	0,3	7	0,2
Totale	**6.696**	**100**	**3.203**	**100**

Tabella 5. Distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2017 per anno di insorgenza e segnalatore (tutti i vaccini)

Anno	Medico, farmacista, altro operatore sanitario	Cittadino/altre figure (%)	Non definito	Totale
<2004	4	21 (84,0)		25
2004	-	5 (100)	-	5
2005	1	5 (83,3)	-	6
2006	3	7 (70,0)	-	10
2007	-	17 (100)	-	17
2008	2	13 (86,7)	-	15
2009	2	20 (90,9)	-	22
2010	3	28 (90,3)	-	31
2011	3	46 (93,9)	-	49
2012	11	52 (82,5)	-	63
2013	12	57 (81,4)	1	70
2014	16	58 (78,4)	-	74
2015	43	45 (51,1)	-	88
2016	1.169	64 (5,2)	3	1.236
2017	4.432	370 (7,7)	19	4.821
ND	89	75 (45,7)	-	164
Totale	**5.790**	**883 (13,2)**	**23**	**6.696**

Complessivamente, la maggior parte delle segnalazioni di sospetta reazione avversa non insorte nel 2017 si sono verificate nell'anno precedente (72% per tutti i vaccini e 60% per i

vaccini obbligatori). Il 67% delle segnalazioni per i vaccini obbligatori inviate dai cittadini o pazienti si riferisce a reazioni insorte negli anni precedenti il 2017, laddove questa percentuale scende al 50% per tutti i vaccini (Tabelle 5-6). In particolare, il 42% delle segnalazioni da paziente/cittadino si riferisce a eventi verificatisi negli anni precedenti al 2016.

Tabella 6. Distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2017 per anno di insorgenza e segnalatore (vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo)

Anno	Medico, farmacista, altro operatore sanitario	Cittadino/altre figure (%)	Non definito	Totale
<2004	1	19 (95,0)	0	20
2004	0	5 (100)	0	5
2005	1	5 (83,3)	0	6
2006	2	6 (75,0)	0	8
2007	0	13 (100)	0	13
2008	2	11 (84,6)	0	13
2009	2	18 (90,0)	0	20
2010	2	25 (92,6)	0	27
2011	2	43 (95,6)	0	45
2012	10	46 (82,1)	0	56
2013	9	53 (84,1)	1	63
2014	7	52 (88,1)	0	59
2015	17	40 (70,2)	0	57
2016	546	37 (6,3)	1	584
2017	1.951	204 (9,4)	5	2.160
ND	30	37 (55,2)	0	67
Totale	**2.582**	**614 (19,2)**	**7**	**3.203**

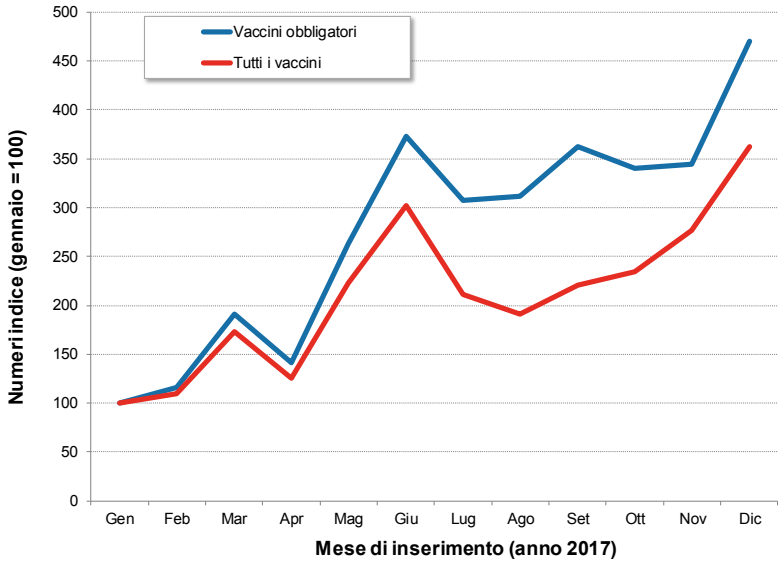
Si segnala inoltre che rispetto al 2016 è stato osservato un marcato incremento delle segnalazioni provenienti da cittadini o pazienti, in particolare per le segnalazioni di eventi avversi "gravi clinicamente rilevanti", che sono passati dal 6% nel 2016 al 18% nel 2017 rispetto al totale delle segnalazioni da paziente/cittadino.

Nella figura 2 è descritto l'andamento mensile delle segnalazioni inserite nel corso del 2017 sia per tutti i vaccini che per vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo. Nelle

figure 3 e 4, invece, l'andamento mensile delle segnalazioni è riportato per fonte, relativamente agli anni 2016 e 2017.

In base all'andamento mensile delle segnalazioni di sospetta reazione avversa, nei mesi successivi alla discussione parlamentare e all'entrata in vigore della legge, è stato osservato un significativo aumento delle stesse, in particolare per i vaccini coinvolti nell'adempimento dell'obbligo nei soggetti fino a 16 anni di età. Questo aumento è di circa 5 volte per i vaccini obbligatori e di oltre 3 volte per tutti i vaccini (Figura 2).

Figura 2. Andamento mensile delle segnalazioni inserite nel 2017 (tutti i vaccini e vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo). Variazioni percentuali.



Nota per la lettura delle figure 2, 3 e 4: i numeri indice sono calcolati mettendo a 100 il numero di segnalazioni inserite nel mese di gennaio e calcolando per i mesi successivi la variazione percentuale rispetto a gennaio

Tale incremento è stato osservato a partire dal mese di maggio, in coincidenza con l'avvio del dibattito parlamentare relativo al Decreto Legge n. 73 e all'inserimento del link alla piattaforma di segnalazione online Vigifarmaco sul portale di AIFA (Figura 2). In

particolare si rilevano due picchi, il primo a giugno, in concomitanza dell'approvazione del DL 73/2017 ed il secondo a settembre-ottobre, in corrispondenza dell'inizio dell'anno scolastico e delle scadenze per la presentazione alle scuole della documentazione relativa allo stato vaccinale.

La percentuale di segnalazioni inserite tramite la piattaforma Vigifarmaco è passata dal 35% circa di tutte le segnalazioni per i vaccini nel 2016 al 54% circa nel 2017. Questo incremento ha interessato soprattutto le segnalazioni da cittadino/paziente che sono aumentate di circa 40 volte rispetto all'anno precedente.

L'andamento mensile delle segnalazioni inserite nella RNF osservato nel corso del 2016 è sostanzialmente stabile, con un numero limitato di segnalazioni da cittadino inserite costantemente, prevalentemente nella seconda metà dell'anno e indipendentemente dal mese (Figura 3). Lo stesso andamento è stato osservato per le segnalazioni da cittadino riferite ai vaccini utilizzati l'anno successivo per l'ampliamento dell'obbligo.

Rispetto all'anno precedente, il numero di segnalazioni complessive inserite nel 2017 per i vaccini necessari all'adempimento dell'obbligo nella classe di età 0-16 anni aumenta di circa il 20% (da 2.361 segnalazioni nel 2016 a 3.072 segnalazioni nel 2017). Tale incremento è stato osservato prevalentemente fra maggio e ottobre del 2017 ed è attribuibile principalmente alle segnalazioni effettuate da cittadini (Figura 4).

Il 69% di tali segnalazioni inserite da cittadino nei mesi di maggio, giugno e luglio è riferibile prevalentemente a sospette reazioni avverse verificatesi negli anni precedenti al 2015.

Figura 3. Andamento mensile delle segnalazioni inserite nel 2016 per segnalatore. Variazioni percentuali

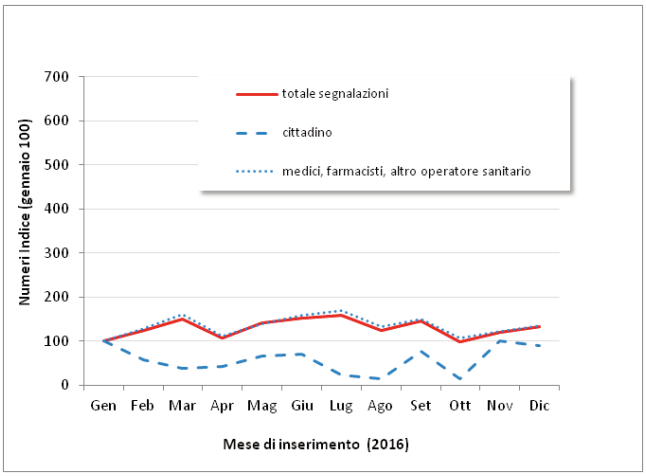
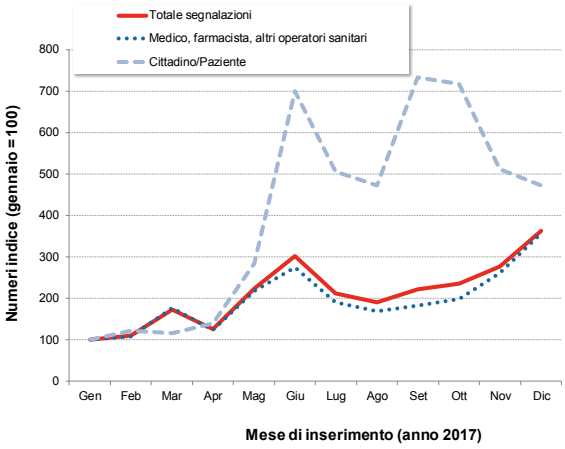


Figura 4. Andamento mensile delle segnalazioni inserite nel 2017 per segnalatore. Variazioni percentuali



La flessione del numero di segnalazioni osservata nel grafico in figura 4 corrisponde ai mesi estivi di luglio e agosto, come atteso in base all'andamento mensile delle segnalazioni osservato nel 2016.

La percentuale di segnalazioni inserite da cittadino e relative a eventi verificatisi prima del 2016 scende al 34% nei mesi di ottobre e dicembre.

Sulla base di queste osservazioni, la differenza osservata nel tasso di segnalazione per tutti i vaccini (11,1 per 100.000 abitanti) e per i soli vaccini obbligatori (34,3 per 100.000 abitanti) sembrerebbe non essere attribuibile a un aumento di reazioni avverse nei soggetti vaccinati per l'adempimento dell'obbligo, in quanto una quota rilevante delle stesse sono correlate a vaccinazioni effettuate prima del 2017.

BOX INFORMATIVO 1. VALUTAZIONE DEL NESSO DI CAUSALITÀ

La valutazione del nesso di causalità di una sospetta reazione avversa è un metodo utilizzato per stimare la forza della relazione tra l'esposizione a un prodotto medicinale, nello specifico a un vaccino, e quella reazione avversa. Attraverso la revisione sistematica dei dati su un singolo caso di sospetto AEFI, questo tipo di valutazione si propone di determinare la probabilità con cui un vaccino e un evento a esso temporalmente associato siano legati da un rapporto di causalità in base alle prove disponibili. In Italia tale valutazione viene effettuata dai Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV).

Nell'ambito della vaccinovigilanza, si utilizza un algoritmo specifico, costruito e validato dal Comitato Consultivo Globale per la Sicurezza dei Vaccini (GACVS) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) in collaborazione con gli esperti dell'Advisory Committee on Causality Assessment Canadese (ACCA), del Comitato Europeo Vaccine Adverse Event Surveillance & Communication (EU-VAESCO), del progetto Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) del Center for Disease Control and Prevention (CDC) statunitense e del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Tale algoritmo si avvale di un metodo sistematico e standardizzato che tiene conto di:

- relazione temporale fra vaccinazione ed evento;
- presenza di possibili spiegazioni alternative;
- prove a favore dell'associazione;
- precedenti evidenze di letteratura;
- frequenza dell'evento nella popolazione generale;
- plausibilità biologica.

La valutazione delle segnalazioni di sospetta reazione avversa contenenti informazioni adeguate può produrre 3 possibili interpretazioni:

- correlabile, per cui l'associazione causale fra evento e vaccino è considerata plausibile;
- non correlabile, per la presenza di altri fattori che possono giustificare l'evento;
- indeterminata, in base alla quale l'associazione temporale è compatibile ma le prove non sono sufficienti a supportare un nesso di causalità.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa per le quali si richiedono ulteriori approfondimenti in quanto prive di informazioni sufficienti a effettuare la valutazione, in questa fase di transizione vengono categorizzate come non classificabili. Per approfondimento:

http://www.who.int/vaccine_safety/publications/AEFI_aide_memoire.pdf?ua=1

1.2 ANDAMENTO DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTI AEFI NEL 2017 PER TIPOLOGIA DI REAZIONE

Nelle tabelle 7 e 8 è riportato l'andamento delle segnalazioni di sospetto AEFI inserite nell'anno 2017 per gravità e per anno di insorgenza della reazione.

Nel complesso, indipendentemente dal nesso di causalità, l'80% delle segnalazioni inserite per tutti i vaccini è stato classificato come "non grave" e il 19,5% come "grave". Questa percentuale sale al 25% quando si considerano i soli vaccini utilizzati per adempiere agli obblighi di legge in soggetti fino a 16 anni di età (Tabella 8).

Tabella 7. Distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2017 per anno di insorgenza e gravità (tutti i vaccini)

	Segnalazioni tutti vaccini			
Anno	**Non gravi**	**Gravi (%)**	**Non definite**	**Totale**
<2004	6	18 (72,0%)	1	25
2004	1	4 (80,0%)	-	5
2005	2	4 (66,7%)	-	6
2006	2	8 (80,0%)	-	10
2007	5	12 (70,6%)	-	17
2008	5	10 (66,7%)	-	15
2009	6	15 (68,2%)	1	22
2010	8	22 (71,0%)	1	31
2011	25	24 (49,0%)	-	49
2012	26	35 (55,6%)	2	63
2013	31	37 (52,9%)	2	70
2014	25	48 (64,9%)	1	74
2015	50	36 (40,9%)	2	88
2016	1.017	205 (16,6%)	14	1.236
2017	3.995	771 (16,0%)	55	4.822
ND	85	58 (35,4%)	21	164
Totale	**5.289**	**1.307 (19,5%)**	**100**	**6.696**

Tabella 8. Distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2017 per anno di insorgenza e gravità (vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo)

	Segnalazioni vaccini obbligatori, età ≤16 anni			
Anno	**Non gravi**	**Gravi (%)**	**Non definite**	**Totale**
<2004	3	16 (80,0%)	1	20
2004	1	4 (80,0%)	-	5
2005	2	4 (66,7%)	-	6
2006	2	6 (75,0%)	-	8
2007	4	9 (69,2%)	-	13
2008	5	8 (61,5%)	-	13
2009	5	14 (70,0%)	1	20
2010	8	18 (66,7%)	1	27
2011	23	22 (48,9%)	-	45
2012	24	30 (53,6%)	2	56
2013	26	35 (55,6%)	2	63
2014	18	40 (67,8%)	1	59
2015	28	27 (47,4%)	2	57
2016	458	120 (20,5%)	6	584
2017	1.728	410 (19,0%)	23	2.161
ND	26	34 (51,5%)	6	66
Totale	**2.361**	**797 (24,9%)**	**45**	**3.203**

Considerando tutti i vaccini, circa il 20% (273 segnalazioni gravi) delle segnalazioni di sospetta reazione avversa gravi inserite in RNF si riferisce a eventi verificatisi prima del 2016. Tale valore sale al 29% (233 segnalazioni gravi) se si considerano i soli vaccini obbligatori.

Le segnalazioni inserite nel 2017 e riferite a eventi insorti negli anni precedenti al 2016 hanno evidenziato una proporzione di segnalazioni gravi superiore al 40% (Tabelle 7 e 8).

SEGNALAZIONI DI REAZIONI INSERITE

sospette reazioni avverse inserite nel periodo in esame, indipendentemente da quando sono insorte e dal nesso di causalità

La stessa proporzione non si osserva quando si considerano le segnalazioni inserite e insorte nel 2017 (16% per tutti i vaccini, 19% per i vaccini obbligatori), in linea con quanto osservato negli anni precedenti.

SEGNALAZIONI DI REAZIONI INSERITE E INSORTE

sospette reazioni avverse inserite e verificatesi nel periodo in esame (indipendentemente dal nesso di causalità)

Nelle figure 5 e 6 è riportata la distribuzione per esito delle segnalazioni gravi inserite e insorte nell'anno 2017 per tutti i vaccini. Per un approfondimento sulla definizione di gravità ed esiti vedi **Box Informativo 2**.

È importante ricordare che la gravità e l'esito si riferiscono a quanto noto al momento della segnalazione e all'eventuale follow up pervenuto entro la data di estrazione dei dati (31/12/2017). Quindi, gli esiti "miglioramento", "non ancora guarito" e "risoluzione con postumi" sono riferiti a casi per i quali non è stato possibile ottenere un follow-up (p. es. sospette reazioni avverse osservate e segnalate in Pronto Soccorso) o si è ancora in attesa di informazioni (p. es. per indagini diagnostiche ancora in corso).

Complessivamente, il 63,3% delle segnalazioni di sospetta reazione avversa gravi inserite nel 2017 per tutti i vaccini riporta come esito la risoluzione dell'evento (completa e con postumi) e l'11,6% delle stesse il miglioramento (Figura 5). L'esito non è stato riportato nel 9,8% delle schede. Considerando le segnalazioni inserite e insorte nel 2017, il 72,6% delle schede riporta come esito la risoluzione dell'evento e il 11,9% il miglioramento. L'esito non è disponibile nel 7,9% delle segnalazioni (Figura 6). Pertanto, circa 1 reazione avversa ogni 10, non riporta l'esito o questa informazione non è stata ottenuta a seguito della richiesta di follow up. In tal senso, si sottolinea l'importanza della completezza delle informazioni al momento della segnalazione e durante il follow up a tutti gli attori coinvolti nel sistema di Farmacovigilanza.

Per tutti i vaccini, lo 0,8% (n. 10) delle segnalazioni gravi inserite nel 2017 e lo 0,8% (n. 6 dei 10 casi totali) delle segnalazioni inserite e insorte nello stesso anno si riferiscono a eventi con esito fatale che verranno descritti nel dettaglio nella prossima sezione.

Figura 5. Tutti i vaccini: distribuzione delle segnalazioni gravi inserite nel 2017 per esito (n. 1.307)

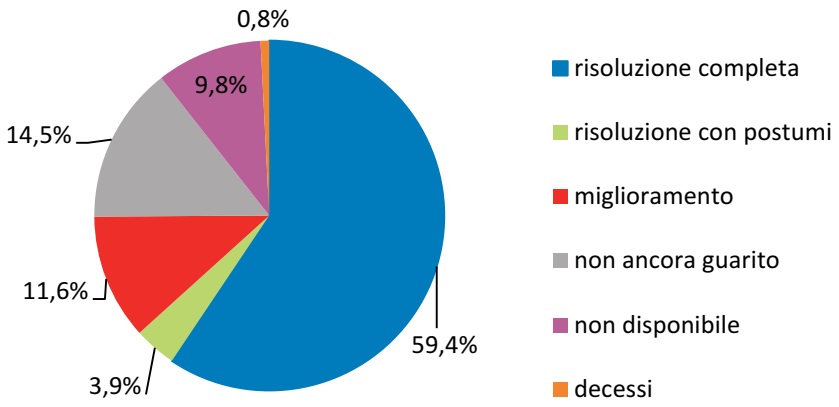
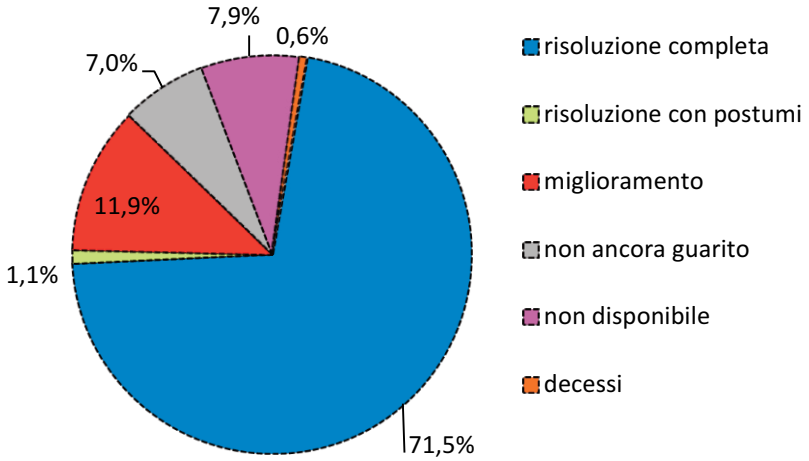


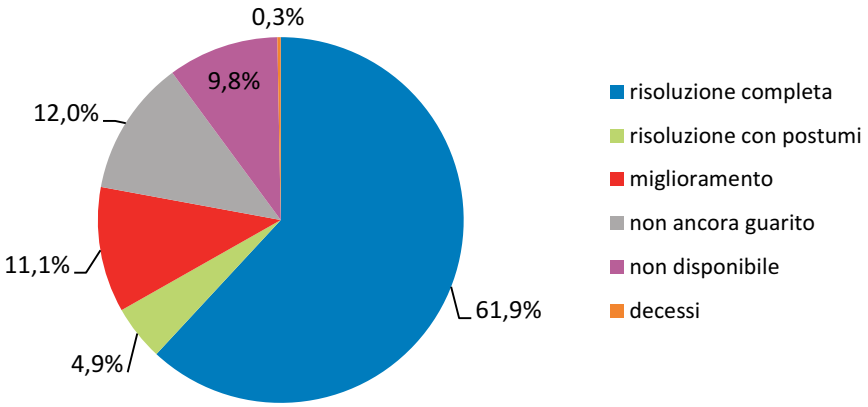
Figura 6. Tutti i vaccini: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2017, per esito (n. 771)



Nelle figure 7 e 8 è riportata la distribuzione per esito delle segnalazioni gravi inserite e insorte nell'anno 2017 per i vaccini utilizzati per ottemperare all'obbligo vaccinale in soggetti fino a 16 anni di età.

Il 66,8% delle segnalazioni gravi riferite ai vaccini obbligatori e inserite nel 2017 riporta come esito la risoluzione dell'evento, mentre l'11,1% il miglioramento. L'esito non è disponibile nel 9,8% delle schede.

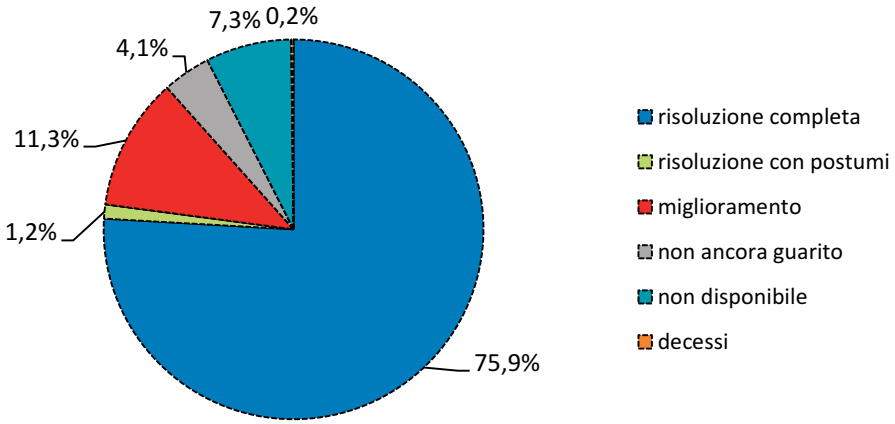
Figura 7. Vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo: distribuzione delle segnalazioni gravi inserite nel 2017 per esito (n. 797)



Considerando le segnalazioni inserite e insorte nel 2017 per i vaccini obbligatori, l'esito "risoluzione" dell'evento avverso è stato osservato nel 77,1% delle schede e il miglioramento nel 15,3%. Il 7,3% delle segnalazioni non riportavano l'esito della sospetta reazione avversa.

Per i vaccini obbligatori, lo 0,4% (n. 3) delle segnalazioni gravi inserite nel 2017 e lo 0,5% (n. 2 sui 3 casi totali) delle segnalazioni inserite e insorte nello stesso anno si riferiscono a eventi con esito fatale che verranno descritti nel dettaglio nella prossima sezione.

Figura 8. Vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2017, per esito (n. 410)



Nelle figure 9 e 10 è riportata la distribuzione delle segnalazioni di sospetto AEFI inserite e insorte nell'anno 2017 per tutti i vaccini e per i vaccini obbligatori per sintomo e/o tipologia di evento, definito attraverso i termini preferiti (*preferred term* o PT) del dizionario MedDRA, indipendentemente dal tipo di vaccino o dalla gravità. Per approfondimenti sul dizionario medDRA vedi **Box informativo 3** al termine della sezione.

TASSO DI SEGNALAZIONE
TERMINE PREFERITO
(preferred term, PT)
standardizzato a livello internazionale (diz. MedDRA); descrive in maniera specifica e univoca un sintomo, un segno, una malattia, una diagnosi, un'indicazione terapeutica, etc. che possa essere considerata una reazione avversa.

Indipendentemente dal nesso di causalità, le reazioni avverse più frequentemente descritte (>1.000 casi) nelle schede di segnalazione, sia inserite che insorte, per tutti i vaccini sono state: febbre (temperatura corporea ≥38°), reazioni locali (sito di inoculazione), reazioni cutanee generalizzate (comprese le reazioni a tipo rash cutaneo e esantema) e iperpiressia (temperatura corporea ≥39,5°). Per la maggior parte dei vaccini, queste reazioni avverse sono descritte nel riassunto delle caratteristiche del prodotto con frequenza compresa fra molto comune (≥1/10) e comune (≥1/100 – <1/10).

Meno comuni (> 500 e <1.000 casi) sono risultate le reazioni avverse agitazione/irritabilità, condizioni allergiche, vomito, dolore, pianto e cefalea, in genere riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto con frequenza compresa fra comune (≥1/100, <1/10) e non comune (≥1/1.000, <1/100).

Come mostrato in Figura 10, considerando i soli vaccini utilizzati per ottemperare all'obbligo vaccinale in soggetti fino a 16 anni di età, le reazioni avverse più frequentemente descritte (>1.000 casi) nelle schede di segnalazione, sia inserite che insorte, indipendentemente dal nesso di causalità sono state: febbre, reazioni locali (nel sito di inoculazione), iperpiressia e agitazione/irritabilità. Per la maggior parte dei vaccini utilizzati per ottemperare all'obbligo di legge, queste reazioni avverse sono descritte nel riassunto delle caratteristiche del prodotto con frequenza compresa fra molto comune (≥1/10) e comune (≥1/100 – <1/10).

Meno comuni (>500 e <1.000 casi) sono reazioni avverse quali pianto, vomito, sonnolenza, inappetenza e diarrea, in genere riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di questi vaccini con frequenza compresa fra comune (≥1/100, <1/10) e non comune (≥1/1.000, <1/100).

Le condizioni allergiche e le reazioni cutanee generalizzate sono state descritte con minore frequenza per i vaccini obbligatori.

Note per la lettura dei grafici 9 e 10:

per ogni termine preferito, sono presenti due barre che si riferiscono alle segnalazioni inserite (barra superiore) e alle segnalazioni inserite e insorte (barra inferiore);

poiché una singola scheda può contenere più termini preferiti, la somma delle sospette reazioni avverse non corrisponde al totale dei casi segnalati.

Figura 9. Tutti i vaccini: distribuzione delle segnalazioni inserite n. 6.696 (barra superiore) e insorte n. 4.822 (barra inferiore) nel 2017 per termine preferito

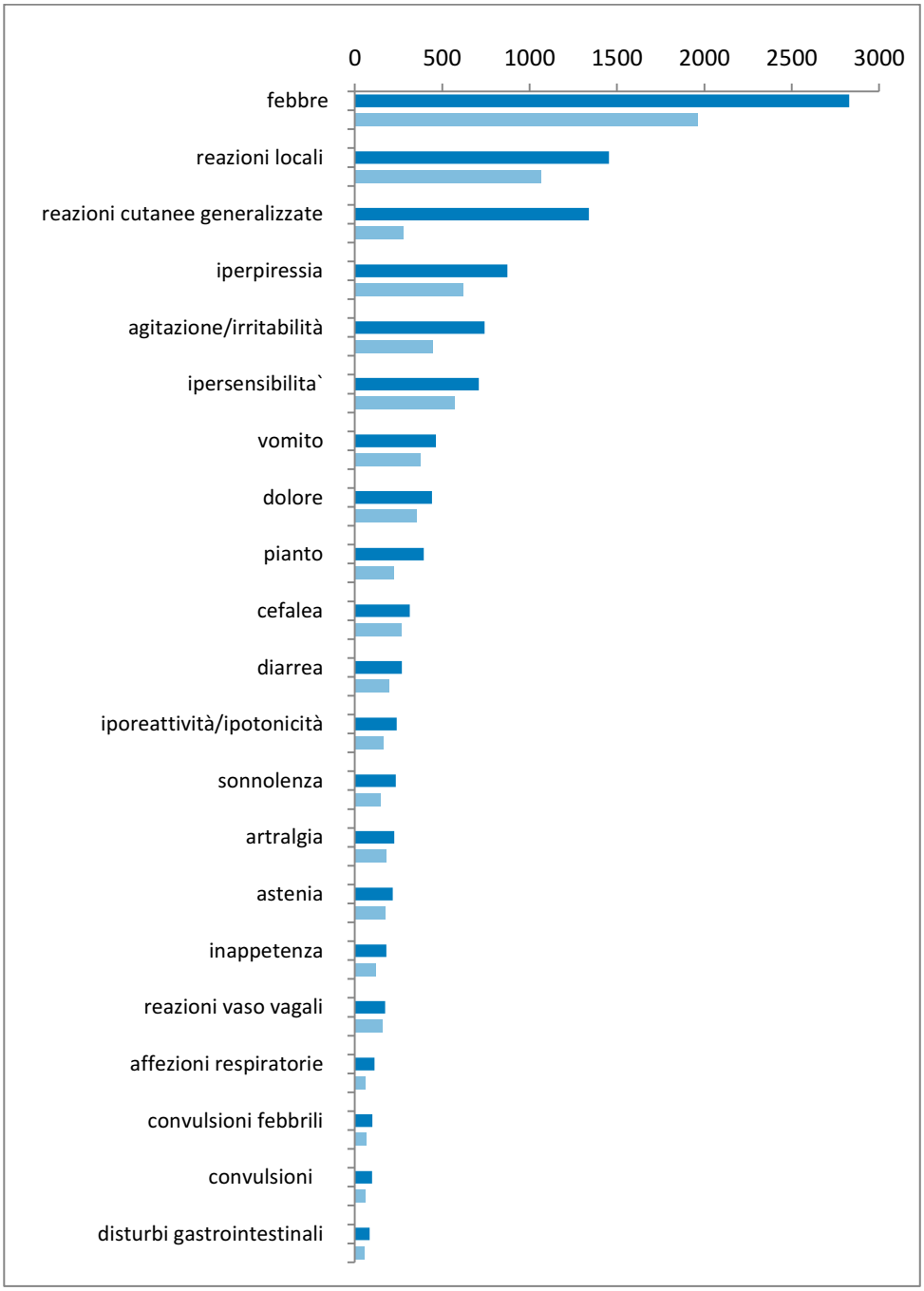
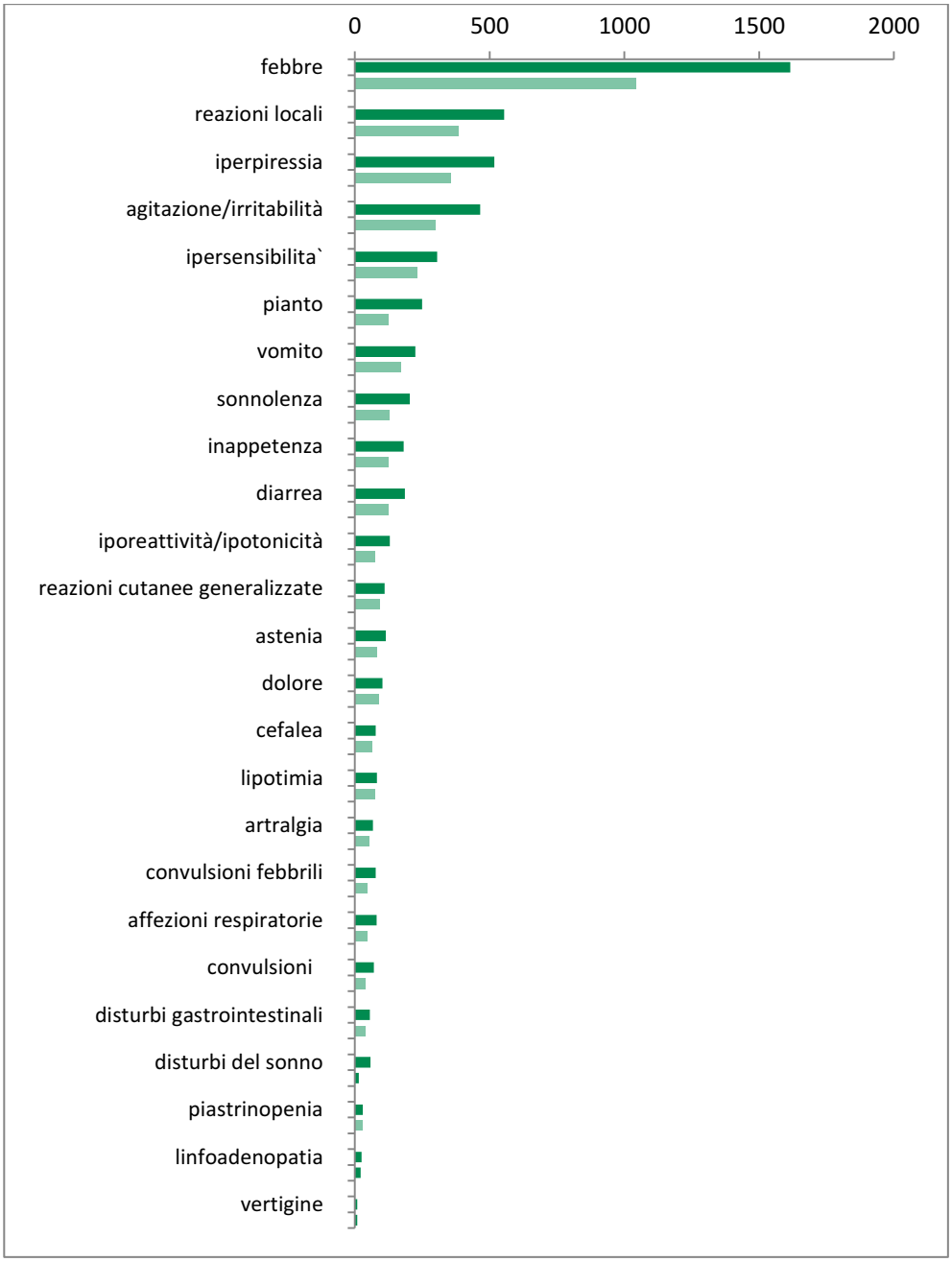


Figura 10. Vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo: distribuzione delle segnalazioni inserite n. 3.203 (barra superiore) e insorte n. 2.161 (barra inferiore) nel 2017 per termine preferito



Tra le reazioni avverse segnalate raramente (meno di 200 casi) rientrano le convulsioni febbrili e le convulsioni afebbrili che verranno valutate nel dettaglio nella sezione relativa alle segnalazioni di sospette reazioni avverse per tipologia di vaccino.

Sia per tutti i vaccini che per le vaccinazioni utilizzate per ottemperare agli obblighi di legge non sono state osservate differenze significative nell'andamento delle segnalazioni per PT fra le schede inserite in RNF indipendentemente dalla data di reazione e per le schede relative alle segnalazioni di eventi insorti nel 2017.

La valutazione del nesso di causalità e il tasso di segnalazione di reazioni insorte per dosi somministrate nel 2017 delle reazioni avverse correlabili sono riportate nella sezione relativa all'analisi descrittiva delle segnalazioni per tipologia di vaccino.

BOX INFORMATIVO 2

DEFINIZIONE DI GRAVITÀ ED ESITI

Una reazione è definita grave quando:

- è 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

Una reazione è grave anche quando:

- riporta un evento clinicamente rilevante a prescindere dalle conseguenze (l'EMA ha pubblicato e aggiorna secondo criteri specificati una lista di eventi considerati rilevanti o lista IME - Important Medically Event)
- 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.

Nella maggior parte delle segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaco o vaccino la gravità è legata all'ospedalizzazione del soggetto. Questo comporta che anche reazioni avverse già note e/o autolimitanti come la febbre o la cefalea possano determinare un ricovero ospedaliero e quindi, essere riportate come gravi.

BOX INFORMATIVO 3

DIZIONARIO MedDRA

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 dei requisiti tecnici per la registrazione dei prodotti farmaceutici (ICH). Va tenuto presente che MedDRA ha una struttura peculiare caratterizzata da:

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

Le SOC, suddivise in 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 presentati, per la prima volta, per lo più in forma aggregata per PT.

MedDRA viene aggiornato due volte l'anno: il 1 marzo per le modifiche semplici e complesse e il 1 settembre solo per le modifiche semplici.

1.3 DESCRIZIONE DEI CASI A ESITO FATALE

Nel 2017 sono state inserite in totale 10 segnalazioni di sospetta reazione avversa con esito fatale, di cui 3 casi riferiti a eventi verificatisi in anni precedenti (rispettivamente, 2001, 2015 e 2016) e 1 caso riferito a un evento verificatosi in data non nota.

Per la valutazione del nesso di causalità è stato utilizzato l'algoritmo specifico per i vaccini proposto dall'OMS (vedi Box Informativo 2: valutazione del nesso di causalità).

Per 8 segnalazioni su 10 è stata esclusa la relazione dell'evento fatale segnalato con la vaccinazione ("non correlabile"), sulle rimanenti 2 il nesso di causalità risulta "indeterminato"

Di seguito, è riportata la descrizione dei casi fatali inseriti in RNF nel corso del 2017 (riportati in ordine di inserimento).

Caso fatale n. 1

Bambino di 5 anni di sesso maschile, con storia clinica di epilessia idiopatica parziale in trattamento con valproato e carbamazepina. Il decesso (nel 2017) è avvenuto durante la notte, circa 15 giorni dopo la vaccinazione con M-M-RVAXPRO (sospetto) e Nimenrix (concomitante).

La scheda di morte e la relazione clinica sono state redatte dal medico del 118 al momento del rinvenimento e non è stata eseguita autopsia.

La causa del decesso non è determinata; considerando i fattori concomitanti che si configurano come possibili altre cause del decesso (epilessia idiopatica-SUDEP, terapia antiepilettica), il nesso di causalità in RNF è "non correlabile".

Caso fatale n. 2

Donna di 68 anni di sesso femminile, deceduta nel 2016 a seguito di polmonite pneumococcica in paziente vaccinata con Prevenar 13 nel 2011 e nel 2016 (sospetto fallimento vaccinale).

La segnalazione spontanea è stata effettuata da parte di un medico tramite l'informatore medico scientifico della ditta titolare del vaccino somministrato.

Il caso è stato approfondito in collaborazione con il Centro di riferimento per le malattie batteriche invasive della Regione di riferimento.

Dall'analisi dei campioni pervenuti dall'ospedale dove è stato ricoverato il paziente, la causa della polmonite è stata identificata come Pneumococco sierotipo 12. Poiché questo sierotipo non è presente nel vaccino Prevenar 13, il caso non può essere classificabile come fallimento vaccinale e risulta quindi "non correlabile".

Caso fatale n. 3

Bambina di 8 anni, deceduta nel 2009. Il segnalatore (cittadino) riporta il decesso come esito di reazione avversa insorta nel 2001 a seguito di vaccinazione con Infanrix (numero di lotto del vaccino somministrato non noto). Non è stata eseguita autopsia e non è stata fornita documentazione clinica a supporto.

In base alla descrizione inserita dal segnalatore, non vengono descritte in anamnesi patologie note ed eventuali assunzioni concomitanti di farmaci. Il giorno successivo alla vaccinazione con trivalente, la bambina manifestava febbre e vomito, in seguito ai quali veniva ricoverata in ambiente ospedaliero dove veniva posta diagnosi di meningite pneumococcica con esito "sindrome di West progressiva farmaco resistente, insufficienza respiratoria e tetraparesi" (riferito intervento neurochirurgico non meglio specificato).

Al follow-up, il segnalatore riferisce che la somministrazione del trivalente è avvenuta in concomitanza di una sospetta latente infezione da pneumococco. Il nesso di causalità con la vaccinazione è quindi "non correlabile" per presenza di altra causa nota (meningite di verosimile natura pneumococcica).

Caso fatale n. 4

Infante di 11 mesi (alla data della riferita insorgenza della reazione avversa) di sesso maschile, deceduto a seguito di complicanze di encefalite nel 2017.

In anamnesi, parto distocico a 40+4 settimane di gestazione; normale sviluppo staturo-ponderale.

La segnalazione è stata inviata dal medico vaccinatore.

Dalla documentazione clinica allegata alla scheda è possibile evidenziare quanto segue:

- vaccinato a 4 mesi con Infanrix hexa e Prevenar 13 e il mese successivo con vaccino contro il Meningococco B; nessuna reazione avversa segnalata a queste vaccinazioni;
- 3 mesi dopo (8 mesi di età), seconda dose di esavalente e antipneumococcica con reazione di tipo locale.

Dopo ulteriori 2 settimane, il paziente manifesta piressia e viene posta diagnosi di bronchiolite, apparentemente risoltasi in pochi giorni. La sintomatologia respiratoria si ripresenta a distanza di circa 3 settimane dal primo episodio, in concomitanza della prevista seconda somministrazione di vaccino anti meningococcico B che viene sospesa e rinviata dal medico della ASL, dopo aver visitato il paziente. La sintomatologia respiratoria non si risolve e il paziente viene ricoverato a seguito di episodio di desaturazione e crisi convulsiva (in assenza di piressia). Durante il ricovero, viene posta diagnosi di encefalite con epatite in corso di infezione da virus respiratorio sinciziale (RSV) e metapneumovirus, per cui viene trattato con aciclovir, ceftriaxone, desametasone e IgEV.

All'età di 11 mesi, al paziente viene somministrata la terza dose di Infanrix Hexa (senza questa volta l'antipneumococcica). Dopo 2 giorni, compare iporeattività e rialzo degli enzimi epatici, che richiedono nuovo ricovero e l'esecuzione di nuovi accertamenti. In base ai reperti di neuroimmagini, il quadro di encefalite ha un andamento bifasico. Nel corso del ricovero, per il verificarsi di crisi convulsive e ricomparsa di sintomatologia respiratoria, il paziente viene nuovamente trattato con antibiotici, antivirali, metilprednisolone, IgEV e plasmaferesi con miglioramento del quadro clinico e successiva dimissione con presa in carico riabilitativo.

Il decesso avviene successivamente ad un rialzo febbrile verificatosi 40 giorni dopo la dimissione in corso di ricovero presso altro nosocomio.

L'autopsia ha individuato la causa del decesso nelle complicanze respiratorie e cardiologiche dovute ad una encefalomielite acuta disseminata (ADEM). L'ADEM è una malattia acuta rara immunomediata del sistema nervoso centrale, nel 95% dei casi correlata ad una esposizione ad un agente infettivo (Herpes virus, Epstein Barr, Mycoplasma Pneumonie). In meno del 5% dei casi esiste una relazione temporale con la vaccinazione, quasi sempre prima dose, e con alcune tipologie di vaccino (l'associazione è nota con il vaccino anti rabbico tipo Semple, non più in uso, e con alcuni ceppi vaccinali del

virus dell'encefalite giapponese). L'associazione con altri vaccini come il trivalente DTP, il vaccino monovalente anti-Epatite B, i vaccini trivalenti MPR ed i vaccini anti influenzali è molto rara e controversa. Studi più recenti hanno osservato che indipendentemente dal vaccino il rischio aumenta in un periodo di tempo compreso fra 2 giorni e 4 settimane dalla somministrazione, indipendentemente dal tipo di vaccino. Per la rarità della patologia, non è ancora chiaro se l'ADEM temporalmente correlata alla vaccinazione possa essere realmente associata al vaccino somministrato dal momento che nella popolazione pediatrica l'incidenza della patologia da altre cause è di circa 8 volte maggiore dell'incidenza osservata dopo i vaccini negli studi di farmacovigilanza. Gli studi su coorte di pazienti ADEM e su popolazione non confermano l'associazione di questa malattia con i principali vaccini sospettati (i riferimenti bibliografici sono riportati al termine della sezione).

In base alla valutazione del medico legale non si può stabilire con certezza se la patologia che ha condotto all'esito infausto possa essere ricondotta agli agenti infettivi identificati o alla vaccinazione. Pertanto il nesso di causalità è "indeterminato".

Caso fatale n. 5

Donna di 88 anni vaccinata nel 2015 con vaccino antinfluenzale di cui non viene specificato né il nome commerciale né il numero di lotto. Il decesso avviene pochi giorni dopo per shock settico in corso di insufficienza renale acuta e colangite acuta.

In anamnesi, osteoporosi, pregressa frattura avambraccio dx, colecistectomia per litiasi, pregresso herpes zoster in emitorace destro da anni.

Il segnalatore (medico) riferisce esordio della sintomatologia nella stessa giornata della somministrazione del vaccino antinfluenzale con dolore addominale diffuso, irradiato a livello lombare destro. Dopo 3 giorni, compaiono vomito, diarrea e febbre associati al rilievo da parte del medico di base di ittero, per cui la paziente si reca in Pronto Soccorso dopo ulteriori 2 giorni. Dalla documentazione si apprende il riscontro di iperbilirubinemia e aumentati indici di flogosi (leucociti, pro-calcitonina) agli esami ematochimici e di acidosi metabolica all'emogasanalisi. Nei due giorni successivi, durante il trattamento con

antibiotici e antipiretici, si evidenziava un quadro clinico di colangite acuta litiasica associato a insufficienza renale acuta ingravescente e stato settico che evolvono nel decesso. Non è stata eseguita autopsia. Il nesso di causalità in RNF è "non correlabile", per intercorsa altra patologia.

Caso fatale n. 6

Donna di 94 anni deceduta nel 2016 per edema polmonare acuto e scompenso cardiaco nei giorni successivi a vaccinazione con Fluad.

In anamnesi, anemia cronica, bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), scompenso cardiaco, insufficienza respiratoria. Il segnalatore (medico) riferisce regolare vaccinazione antinfluenzale negli anni precedenti con il medesimo medicinale e senza reazioni avverse. Dalla documentazione clinica fornita dal medico di medicina generale, si evince che, dopo 5 giorni dalla somministrazione del vaccino, la paziente ha manifestato segni obiettivi di edema polmonare con scompenso cardiaco acuto tali da necessitare il ricovero in ospedale dove si verifica il decesso due giorni dopo.

Il nesso di causalità è considerato "non correlabile" alla vaccinazione.

Caso fatale n. 7

Uomo di 99 anni deceduto nel 2017 per complicanze di fibrillazione atriale persistente nei giorni successivi a vaccinazione con Influvac S.

Dopo alcune ore dalla vaccinazione, il segnalatore (medico) riferisce comparsa di senso di oppressione retro-sternale e modica dispnea a seguito della somministrazione della terapia di base (non specificata). Ricoverato in Pronto Soccorso, non vengono riscontrate patologie acute in atto e le funzioni vitali risultavano nella norma. Per la scomparsa della sintomatologia, il paziente viene rinviato al domicilio. Circa 2 giorni dopo compare malessere generalizzato per cui viene trasportato in Pronto Soccorso dove si evidenzia uno stato di disidratazione e si decide per il ricovero.

In fase di follow-up, si notifica il decesso avvenuto il giorno successivo al ricovero. Come causa del decesso, si riporta la fibrillazione atriale persistente. Non è stata disposta autopsia. Il nesso di causalità è "non correlabile".

Caso fatale n. 8

Donna di 63 anni deceduta nel 2017 per edema polmonare acuto nelle 24 ore successive a vaccinazione con Agrippal S1.

In anamnesi vengono descritte le seguenti condizioni concomitanti: ipertensione arteriosa da più di 20 anni, obesità, modesta ernia iatale con sintomi da reflusso gastro-esofageo, moderata dislipidemia mista, gonartrosi e coxartosi bilaterale, protrusioni discali multiple lombari.

Riferita dal medico segnalatore regolare vaccinazione antinfluenzale negli anni precedenti, senza alcun effetto collaterale evidenziabile.

Il decesso è avvenuto nel sonno. L'esame autoptico ha riscontrato un edema polmonare acuto da scompenso cardiaco. Il nesso di causalità risulta "non correlabile".

Caso fatale n. 9

Uomo di 79 anni deceduto nel 2017 per sindrome da distress respiratorio acuto 26 giorni dopo la vaccinazione con Intanza.

Non sono disponibili informazioni anamnestiche sul paziente. Riferita dal medico segnalatore regolare vaccinazione antinfluenzale negli anni precedenti, con lo stesso vaccino, senza alcun effetto collaterale evidenziabile. A 5 giorni dalla vaccinazione esordio di sintomatologia compatibile con sindrome da distress respiratorio acuto. Il decesso si verifica 21 giorni dopo.

Il nesso di causalità è stato inserito come "non correlabile" in RNF.

Caso fatale n. 10

Uomo di 77 anni deceduto nel 2017 per complicanze di sospetta poliradicolonevrite acuta a tipo sindrome di Guillain-Barrè in paziente vaccinato con Agrippal S1.

In anamnesi, pregresso intervento chirurgico per carcinoma renale a cellule chiare, cardiopatia ipocinetica primitiva con precedente ricovero per scompenso cardiaco, esofagite. Riferita regolare vaccinazione antinfluenzale negli anni precedenti.

A distanza di 3 giorni dalla vaccinazione, il paziente riferisce al medico nausea, vomito e astenia, interpretato come episodio parainfluenzale. Dopo 4 giorni dall'episodio, il medico segnalatore viene a sapere che il paziente è ricoverato in rianimazione e che si ipotizza una sindrome di Guillain-Barrè. Il decesso avviene in ospedale a distanza di altri 15 giorni. Non è stato possibile ottenere documentazione relativa al ricovero del paziente, né informazioni ulteriori sull'eventuale esecuzione di esame autoptico. Il nesso di causalità inserito in RNF risulta "indeterminato" per la presenza di confondenti (patologie preesistenti e episodio parainfluenzale).

Aggiornamento casi fatali 2016

Nel Rapporto sulla Sorveglianza Post-Marketing dei Vaccini in Italia 2016 sono stati discussi due casi a esito fatale per i quali non erano ancora disponibili tutti i dati clinici e necroscopici necessari alla valutazione precisa del nesso di causalità. Tali dati sono stati ottenuti delle Autorità Giudiziarie competenti dopo la pubblicazione del precedente Rapporto. Si riporta, pertanto, di seguito l'aggiornamento della valutazione.

Caso fatale n. 2-2016: Bambino di 20 mesi. Due giorni dopo la somministrazione del vaccino antimeningococcico Neisvac-C si osserva rialzo febbrile seguito dopo qualche ora dal decesso. In anamnesi, pregressa vaccinazione secondo calendario vaccinale con esavalente, pneumococco 13-valente, MPR e varicella in assenza di pregresse reazioni avverse ai vaccini. Non segnalate dal medico reazioni immediate dopo la vaccinazione antimeningococcica sospetta. Il caso è stato precedentemente classificato come indeterminato dal momento che le evidenze non erano sufficienti a stabilire un nesso di causalità fra vaccino ed evento. Il decesso è stato diagnosticato come "morte improvvisa inspiegata dell'infanzia" (Sudden Unexplained Death in Childhood, SUDC) conseguente a "iporeattività iperpiretica" in corso di infezione respiratoria a etiologia virale e temperatura corporea al momento del decesso di 41°C, insorta dopo 52/53 ore dalla vaccinazione. Considerata questa valutazione, il nesso di causalità risulta "non correlabile" alla vaccinazione per la contemporanea presenza di altra causa.

Caso fatale n. 3-2016: Neonata di 4 mesi deceduta per arresto cardio-polmonare e distress respiratorio tre giorni dopo la vaccinazione con Infanrix Hexa, Prevenar 13 e Rotarix. Il caso è stato precedentemente definito come non classificabile per mancanza di informazioni relative all'evento. Nel corso degli approfondimenti autoptici è stata evidenziata una polmonite interstiziale-atipica a etiologia virale, con linfocitosi periferica e infiltrato di elementi linfo-mononucleati negli spazi interstiziali. La patologia polmonare giustifica l'evoluzione clinica verso l'insufficienza respiratoria acuta alla base del decesso non correlata alla precedente vaccinazione. In base a questi dati, il nesso di causalità risulta "non correlabile" alla vaccinazione per la contemporanea presenza di altra causa.

Bibliografia

1. Spalice et al. Clinical and Pharmacological Aspects of Inflammatory Demyelinating Diseases in Childhood: An Update. Curr Neuropharmacol 2010; 8 (2): 135–148.
2. Pellegrino et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis Onset: Evaluation Based on Vaccine Adverse Events Reporting Systems. PLoS ONE 2013; 8 (10): e77766.
3. Chen et al. Vaccines and the risk of acute disseminated encephalomyelitis. Vaccine 2018; doi: 10.1016/j.vaccine.2018.05.063.
4. Baxter et al. Acute Demyelinating Events Following Vaccines: A Case-Centered Analysis. Clin Infect Dis. 2016 Dec 1;63(11):1456-1462.

Capitolo 2

Segnalazioni di sospette reazioni avverse per tipologia di vaccino

Rapporto Vaccini 2017

NOTA INTRODUTTIVA

Nell'analisi descrittiva delle segnalazioni di sospetto AEFI per tipologia di vaccino, la distribuzione delle segnalazioni di sospetta reazione avversa per classe sistemico-organica (SOC) è stata sostituita dalla distribuzione delle stesse per termine preferito (PT), in base al dizionario MedDRA. Questa metodologia permette di valutare la frequenza relativa delle singole reazioni avverse sospette e del nesso di causalità di quelle gravi rispetto al vaccino sospetto.

Se si fa riferimento solo alle segnalazioni inserite e insorte nel 2017 è possibile stimare il tasso di segnalazione per dosi somministrate nella popolazione di vaccinati, utilizzando come denominatore i dati delle anagrafi vaccinali regionali attualmente disponibili.

Ad oggi sono stati resi disponibili i dati delle anagrafi vaccinali di 13 regioni (Figura 11) per un totale di 12.502.586 dosi di vaccino somministrate nel 2017. Queste regioni contribuiscono per il 92% alle segnalazioni inserite e insorte nel 2017.

Figura 11. Regioni che hanno fornito i dati dalle anagrafi vaccinali

Il tasso di segnalazione per dosi somministrate è stato calcolato rapportando tutte le segnalazioni (inserite e insorte nel 2017) gravi e correlabili alla vaccinazione (numeratore)

rispetto alle dosi effettivamente somministrate (denominatore). E' importante ricordare che il tasso di segnalazione per dosi somministrate è un valore dinamico in relazione all'aggiornamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse insorte nell'anno di riferimento.

Al momento, i dati provenienti dalle anagrafi vaccinali non sono completi e omogenei per tutte le regioni per cui non è stato possibile approfondire questa valutazione in relazione ai parametri demografici (età e sesso).

Nelle tabelle 9 (segnalazioni per tutti i vaccini) e 10 (segnalazioni per i vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo) è presentata la distribuzione delle segnalazioni per tipologia di vaccino e gravità. Per ogni vaccino è riportato il numero di segnalazioni inserite nel 2017 e quello relativo alle segnalazioni inserite e insorte nel 2017. Nei paragrafi successivi sarà approfondita l'analisi per ogni singola tipologia di vaccino.

Inoltre, per i principali vaccini, è riportata una descrizione narrativa di alcuni casi gravi insorti e inseriti nel 2017. Nel dettaglio, sono state analizzate:

- reazioni oggetto di interesse e meritevoli di ulteriore approfondimento per l'impatto sulla salute del singolo soggetto e sulla salute pubblica,
- cluster di reazioni.

Come già evidenziato, anche le segnalazioni descritte nel dettaglio sono già state valutate in termini di possibili segnali di sicurezza e di impatto sul rapporto beneficio-rischio e non hanno generato la necessità di ulteriori approfondimenti.

Tabella 9. Distribuzione delle segnalazioni inserite e insorte nel 2017 per tipo di vaccino e gravità (tutti i vaccini)

Tipologia di vaccino	Decessi	Gravi	% Gravi	Non Gravi	Non indicato	Totale
Esavalenti (DTP+Hib+IPV+HBV)						
Inserite 2017	1	308	23,9	967	17	1.293
Insorte 2017	1	124	17,4	590	4	719
Pentavalenti (DTaP, Hib, IPV)						
Inserite 2017	-	3	21,4	10	1	14
Insorte 2017	-	1	16,7	5	-	6
Pentavalenti (DTaP, Hib, HBV)						
Inserite 2017	-	1	50,0	1	-	2
Insorte 2017	-	-	-	-	-	-
Tetravalenti (DTaP, IPV)						
Inserite 2017	-	50	13,7	306	8	364
Insorte 2017	-	29	9,9	259	6	294
Trivalenti (DTaP)						
Inserite 2017	1	71	26,2	202	1	275
Insorte 2017	-	25	13,1	165	1	191
Trivalenti (DT-IPV)						
Inserite 2017	-	-	-	3	-	3
Insorte 2017	-	-	-	3	-	3
Bivalenti (DT)						
Inserite 2017	-	7	12,5	49	-	56
Insorte 2017	-	-	-	44	-	44
Monovalenti tetanici						
Inserite 2017	-	13	14,3	76	2	91
Insorte 2017	-	5	8,2	55	1	61
Monovalenti Haemophilus influenzae B						
Inserite 2017	-	3	42,9	4	-	7
Insorte 2017	-	1	20,0	4	-	5
Monovalenti epatite B						
Inserite 2017	-	19	38,8	28	2	49
Insorte 2017	-	6	18,8	26	-	32

Monovalenti epatite A						
Inserite 2017	-	51	14,1	309	1	361
Insorte 2017	-	45	12,8	306	-	351
Epatite B-epatite A						
Inserite 2017	-	1	25,0	3	-	4
Insorte 2017	-	1	25,0	3	-	4
Monovalenti IPV						
Inserite 2017	-	7	41,2	10	-	17
Insorte 2017	-	2	25,0	6	-	8
Monovalenti OPV						
Inserite 2017	-	2	100,0	-	-	2
Insorte 2017	-	-	-	-	-	
MPR						
Inserite 2017	1	175	31,6	369	12	557
Insorte 2017	1	83	21,6	298	7	389
MPRV						
Inserite 2017	-	212	24,6	644	6	862
Insorte 2017	-	165	22,9	548	6	719
Monovalenti Varicella						
Inserite 2017	-	34	23,8	106	3	143
Insorte 2017	-	19	19,2	78	2	99
Monovalenti Morbillo*						
Inserite 2017	-	4	66,7	2	-	6
Insorte 2017	-	2	50,0	2	-	4
Monovalenti Parotite*						
Inserite 2017	-	-	-	1	-	1
Insorte 2017	-	-	-	-	-	
Antipneumococcici						
Inserite 2017	1	268	22,1	931	15	1.215
Insorte 2017	-	123	16,5	618	4	745
Antimeningococcici						
Inserite 2017	-	405	14,6	2.325	40	2.770
Insorte 2017	-	295	14,1	1.772	29	2.096
HPV						
Inserite 2017	-	26	16,3	130	4	160
Insorte 2017	-	13	11,4	99	2	114
Rotavirus						
Inserite 2017	-	23	16,5	115	1	139
Insorte 2017	-	16	13,1	105	1	122
Tifo						
Inserite 2017	-	4	23,5	12	1	17
Insorte 2017	-	4	23,5	12	1	17
Febbre gialla						

Inserite 2017	-	1	8,3	11	-	12
Insorte 2017	-	-	-	10	-	10
Rabbia						
Inserite 2017	-	-	-	10	-	10
Insorte 2017	-	-	-	9	-	9
Encefalite						
Inserite 2017	-	4	11,1	32	-	36
Insorte 2017	-	3	11,1	24	-	27
Colera						
Inserite 2017	-	2	66,7	1	-	3
Insorte 2017	-	2	66,7	1	-	3
Herpes zooster						
Inserite 2017	-	1	16,7	4	1	6
Insorte 2017	-	-	-	4	-	4
Influenza						
Inserite 2017	6	43	23,7	151	7	207
Insorte 2017	4	29	22,4	112	2	147

** i vaccini monovalenti M e P non sono attualmente disponibili in commercio, le reazioni avverse sono riferite ad anni precedenti o non è stato possibile risalire al vaccino combinato somministrato (MPR o MPRV)*

Tabella 10. Distribuzione delle segnalazioni inserite e/o insorte nel 2017 per tipo di vaccino e gravità (vaccini utilizzati per l'adempimento dell'obbligo)

Tipologia di vaccino	Segnalazioni vaccini obbligatori, età ≤16 anni					
	Decessi	Gravi	% (Gravi)	Non Gravi	Non indicato	Totale
Esavalenti DTaP-Hib-IPV-HBV						
Inserite 2017	1	307	23,9	966	16	1.290
Insorte 2017	1	124	17,4	590	4	719
Pentavalenti DTaP-Hib-IPV						
Inserite 2017	-	3	21,4	10	1	14
Insorte 2017	-	1	16,7	5	-	6
Pentavalenti DTaP-Hib-HBV						
Inserite 2017	-	1	50,0	1	-	2
Insorte 2017	-	-	-	-	-	-
Tetravalenti DTaP-IPV						
Inserite 2017	-	49	14,0	293	8	350
Insorte 2017	-	29	10,3	247	6	282
Trivalenti DTaP						
Inserite 2017	1	60	31,8	130	1	192
Insorte 2017	-	16	14,0	97	1	114
Trivalenti DT-IPV						
Inserite 2017	-	-	-	1	-	1
Insorte 2017	-	-	-	1	-	1
Bivalenti DT						
Inserite 2017	-	4	36,4	7	-	11
Insorte 2017	-	-	-	6	-	6
Monovalenti T						
Inserite 2017	-	11	22,9	36	1	48
Insorte 2017	-	4	15,4	21	1	26
Monovalenti Hib						
Inserite 2017	-	2	66,7	1	-	3
Insorte 2017	-	-	-	1	-	1
Monovalenti HBV						
Inserite 2017	-	13	43,3	15	2	30
Insorte 2017	-	4	21,1	15	-	19
Monovalenti IPV						
Inserite 2017	-	6	40,0	9	-	15
Insorte 2017	-	1	16,7	5	-	6
Monovalenti OPV						
Inserite 2017	-	2	100,0	-	-	2
Insorte 2017	-	-	-	-	-	

MPR						
Inserite 2017	1	162	34,6	299	12	474
Insorte 2017	1	74	23,8	233	7	315
MPRV						
Inserite 2017	-	211	24,6	639	6	856
Insorte 2017	-	165	23,0	545	6	716
Monovalenti V						
Inserite 2017	-	31	23,0	101	3	135
Insorte 2017	-	16	17,4	74	2	92
Monovalenti M						
Inserite 2017	-	3	60,0	2	-	5
Insorte 2017	-	1	33,3	2	-	3
Monovalenti P						
Inserite 2017	-	-	-	1	-	1
Insorte 2017	-	-	-	-	-	-

2.1 VACCINI ESAVALENTI

Il vaccino esavalente (DTaP, IPV, HBV, Hib) è indicato per l'immunizzazione primaria contro difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B e malattie invasive da *Haemophilus Influentiae tipo B*. La vaccinazione verso tali patologie è stata resa obbligatoria e gratuita per i minori di età compresa tra 0 e 16 anni con il decreto vaccini 2017. La schedula vaccinale prevede la somministrazione di tre dosi a partire dal terzo mese di vita (3°, 5°, 11° mese).

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccino esavalente, inserite nella RNF nel 2017 sono state 1.293 (Tabella 11) e si riferiscono a due vaccini: Infanrix Hexa (n. 1.152) e Hexyon (n. 88). In 53 segnalazioni non era riportato il nome commerciale del prodotto. Come atteso in base al calendario vaccinale, la quasi totalità delle segnalazioni si riferisce a bambini sotto i due anni (94%) e alla somministrazione contemporanea di esavalente e di altri vaccini (76%, n. 977; in particolare con il vaccino contro lo pneumococco in 766 segnalazioni). 316 segnalazioni riportavano l'esavalente come unico vaccino utilizzato.

Tra le sospette reazioni avverse inserite il 74% delle schede (967) riportano reazioni avverse non gravi mentre le gravi sono state 309 (23,9%). In 17 segnalazioni (1,3%) non è indicata la gravità. In 12 segnalazioni non è riportata l'età del paziente ma in 9 casi è stato possibile risalire a un'età approssimativa del paziente dalle informazioni presenti sulla scheda di segnalazione.

Tabella 11. Vaccini esavalenti: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2017

	segnalazioni età ≤16 anni	
	N.	**% gravi**
Esavalente (DTaP, IPV, HBV, Hib)	1.293	23,9

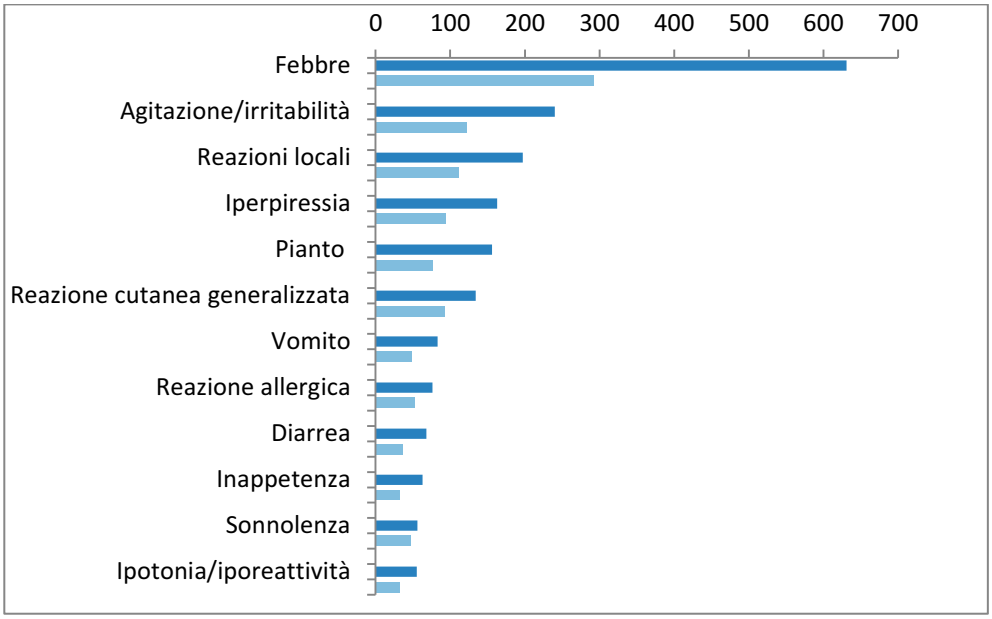
Sul totale delle segnalazioni inserite in RNF per i vaccini esavalenti, 719 (55,6%) schede riportano eventi insorti nel 2017, 544 eventi insorti negli anni precedenti e 30 non

riportano la data della reazione avversa. Tutte le 719 segnalazioni di sospetti eventi avversi inseriti e insorti nel 2017 si riferiscono a soggetti di età fino a 16 anni (adempimento degli obblighi previsti dalla legge 119/2017). Di queste sospette reazioni avverse insorte nel 2017, 590 (82,1%) sono state definite come non gravi e 125 come gravi (17,4%). Il caso di decesso è descritto in dettaglio nella sezione *1.3 Descrizione dei casi a esito fatale.*

Nella figura 12 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite e insorte nell'anno 2017 per i vaccini esavalenti per sintomo e/o tipologia di evento, definito attraverso i termini preferiti (PT) del dizionario MedDRA, indipendentemente dal nesso di causalità. Tale classificazione ha lo scopo di rappresentare le reazioni più comunemente segnalate come sospette in relazione alla vaccinazione e non considera ciascuna segnalazione nella sua interezza.

Le 5 sospette reazioni avverse più segnalate, indipendentemente dal nesso di causalità, sono state febbre (>38°), agitazione/irritabilità, reazione nel sito di somministrazione, iperpiressia (>39,5°) e pianto. Meno comunemente sono state osservate: reazione cutanea generalizzata, vomito, condizioni allergiche e diarrea. Più rare sono: inappetenza, sonnolenza ed episodi di ipotonia/iporeattività.

Figura 12. Vaccini esavalenti: distribuzione delle segnalazioni inserite n. 1.293 (barra superiore) e insorte n. 719 (barra inferiore) nel 2017 per termine preferito (PT) (non sono riportati i PT con numero di segnalazioni inserite <50)

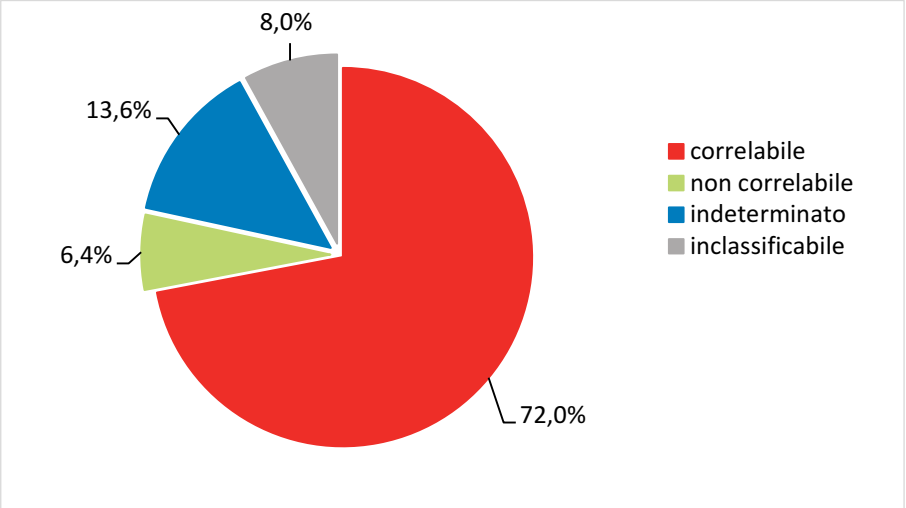


Le due principali sospette reazioni avverse rare (<50 segnalazioni) osservate sono le convulsioni febbrili (19 casi, di cui 16 con risoluzione completa e 3 con esito non disponibile) e le convulsioni non febbrili (15 casi di cui 12 con risoluzione completa, 1 senza follow up e 2 con esito non disponibile).

Nella figura 13 è riportata la distribuzione delle 125 segnalazioni gravi inserite e insorte nell'anno 2017 per i vaccini esavalenti in base al nesso di causalità.

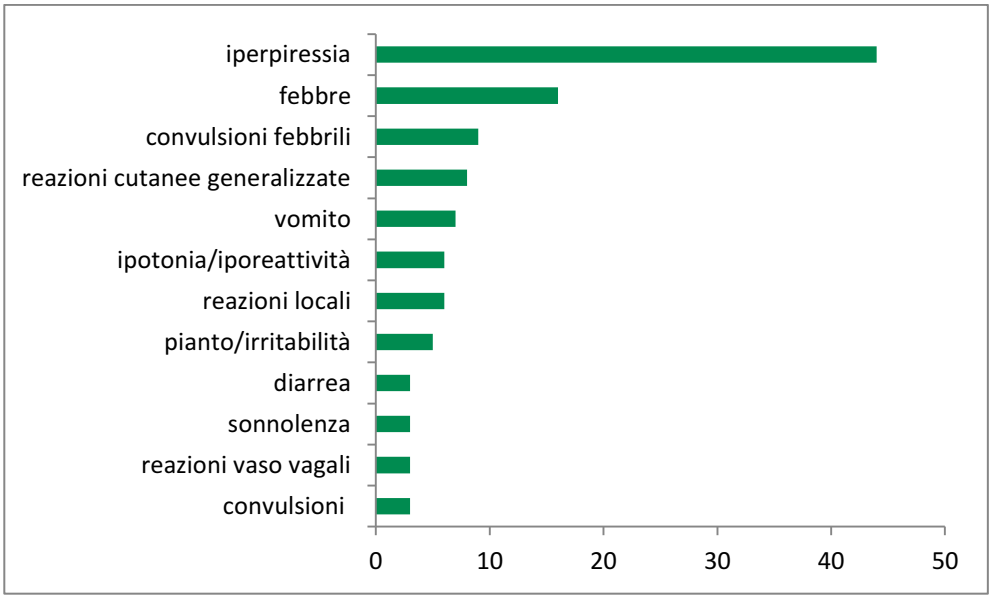
Sul totale di 125 sospette reazioni avverse gravi ai vaccini esavalenti, 90 (72,0%) sono risultate correlabili alla vaccinazione, 8 (6,4%) sono risultate non correlabili, 17 (13,6%) indeterminate e 10 (8,0%) non classificabili. L'87% delle reazioni avverse gravi risultate correlabili all'esavalente riportava come esito la risoluzione completa dell'evento. Nel restante 13% dei casi, gli esiti riportati erano "miglioramento" (6,5%) e "non disponibile" (6,5%).

Figura 13. Vaccini esavalenti: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2017, per nesso di causalità (n. 125)



Nella Figura 14 è riportata la distribuzione delle 90 sospette reazioni avverse gravi correlabili ai vaccini esavalenti per termine preferito.

Figura 14. Vaccini esavalenti: distribuzione delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2017, per termine preferito (n. 90)



Sono stati segnalati due casi di Malattia di Kawasaki e uno di Porpora di Schoenlein-Henoch:

- bambino di 13 mesi vaccinato con Infanrix Hexa e Nimenrix; dopo 9 giorni, febbre, iperemia congiuntivale e diuresi ridotta; ricoverato in ambiente ospedaliero, veniva posta diagnosi di malattia di Kawasaki e il bambino è stato trattato con immunoglobuline e acido acetilsalicilico. L'esito della reazione avversa non è disponibile, il nesso di causalità in RNF è indeterminato.
- bambino di 14 mesi vaccinato con Infanrix Hexa e Prevenar 13, dopo due giorni, febbre elevata, irritabilità, rash, mancata risposta alla terapia antibiotica. Diagnosi di malattia di Kawasaki sulla base dei dati clinici e bioumorali. Esito: risoluzione completa dopo somministrazione di immunoglobuline; il nesso di causalità è indeterminato.
- bambina di 13 mesi vaccinata con Infanrix Hexa; dopo 3 giorni, comparsa di porpora e diagnosi di Schoenlein-Henoch in ambiente specialistico dove veniva sottoposta a trattamento con cortisone e antistaminico; riferito miglioramento dell'evento. Il nesso di causalità è indeterminato.

In tutti e tre i casi, l'intervallo temporale fra la somministrazione del vaccino e l'insorgenza della reazione era plausibile, ma sono presenti alcuni fattori di confondimento e alcuni studi recenti non supportano un'associazione tra sviluppo di malattia di Kawasaki e porpora di Schoenlein-Henoch e somministrazione di vaccini esavalenti (Esposito S. et al, 2016; Da Dalt et al, 2016); sono stati pertanto considerati indeterminati.

Tasso di segnalazione per dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2017 nelle regioni in cui sono disponibili i dati dell'anagrafe vaccinale

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa gravi a esavalente inserite e insorte nel 2017, provenienti dalle regioni che hanno fornito i dati dell'anagrafe vaccinale sono state 99 di cui 77 correlabili alle vaccinazioni. L'85,7% (n. 66) di questi eventi avversi gravi correlabili alla vaccinazione con esavalente riportava come esito la risoluzione completa dell'evento

e il 11,7% (n. 9) miglioramento (in 2 schede di segnalazione, l'esito non è disponibile). In base al numero complessivo di dosi somministrate, il tasso di segnalazione per dosi somministrate delle ADR gravi correlabili ai vaccini esavalenti è risultato di 7 casi ogni 100.000 dosi somministrate.

La reazione avversa grave più frequentemente correlabile alla vaccinazione con esavalente è l'iperpiressia, con un tasso di segnalazione per dosi somministrate di 4 casi ogni 100.000 dosi somministrate, tutte con risoluzione completa. Seconda in ordine di frequenza è la febbre con un tasso di segnalazione per dosi somministrate di circa 1,5 casi ogni 100.000 dosi somministrate, di cui il 70% circa avente come esito la risoluzione completa, il 18% il miglioramento e il 12% con esito non disponibile. Le convulsioni febbrili rappresentano la terza reazione avversa grave correlabile alla vaccinazione esavalente in ordine di frequenza, con un tasso di segnalazione per dosi somministrate di 0,7 casi ogni 100.000 dosi somministrate, di cui il 90% circa con esito risoluzione completa e il 10% con esito non disponibile.

Si riportano di seguito i tassi di segnalazione per dosi somministrate delle altre reazioni avverse gravi correlabili a vaccinazione esavalente di maggiore interesse:

- ipotonia/iporeattività: 0,5 casi per 100.000 dosi;
- reazioni sito di iniezione: 0,5 casi per 100.000 dosi;
- pianto/irritabilità: 0,4 casi per 100.000 dosi;
- convulsioni non febbrili: 0,2 casi per 100.000 dosi.

Conclusioni

L'analisi delle segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccini esavalenti non ha determinato alcun allarme di sicurezza. Il tasso di segnalazione per dosi somministrate delle reazioni avverse correlabili alle vaccinazioni è in linea con quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dei vaccini esavalenti disponibili in Italia.

2.2 VACCINI TRI-, TETRA-, PENTAVALENTI

Alcune segnalazioni di reazioni avverse sono pervenute a seguito della somministrazione delle combinazioni tri-, tetra- e penta-valenti dei vaccini disponibili contro DTaP, IPV e HiB, in particolare per le dosi somministrate in seguito al decreto vaccini 2017 (Tabella 12).

I vaccini tetravalente (DTaP-IPV) e trivalente (DTaP) sono stati i vaccini con maggior numero di segnalazioni.

Tabella 12. Vaccini tri- e tetravalenti contenenti DTP e IPV: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2017

	Tutte le segnalazioni		segnalazioni età ≤16anni	
	N.	% gravi	N.	% gravi
Pentavalente (DTaP, Hib, IPV)	14	21,4	14	21,4
Pentavalente (DTaP, Hib, HBV)	2	50,0	2	50,0
Tetravalente (DTaP, IPV)	364	13,7	350	14,0
Trivalente (DTaP)	275	26,2	192	31,7
Trivalente (DT, IPV)	3	-	1	-

Dati sui vaccini trivalenti (DTaP)

In totale, per i vaccini trivalenti, sono state inserite 275 segnalazioni nella RNF di cui 72 gravi (26,2%). La maggior parte di queste reazioni (n. 192, 70%) è insorta nella popolazione con età fino a 16 anni. Il vaccino Infanrix è quello per cui è stato inserito nella RNF il maggior numero di segnalazioni, 127 in totale, di cui 52 gravi (40,9%). Sono state inserite 125 segnalazioni di cui 14 gravi (11,2%) per il vaccino Boostrix, utilizzato per il richiamo contro difterite, tetano e pertosse nei bambini di età superiore a quattro anni. Tra le 14 gravi, in 6 casi, al vaccino trivalente è stato co-somministrato un vaccino antimeningococcico, in due casi un vaccino contro il colera e contro il tifo, e in un caso un vaccino antipneumococcico.

Nella tabella 13 è riportata la distribuzione per età delle segnalazioni per vaccino trivalente.

Tabella 13. Vaccini trivalenti (DTaP): distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2017 per fascia d'età e sesso

Fascia d'età (anni)	n. segnalazioni (%)		
	Femmine	Maschi	Totale
<2	39 (28,5)	59 (46,8)	**98**
2-11	15 (10,9)	21 (16,7)	**36**
12-17	25 (18,2)	23 (18,3)	**48**
≥18	52 (42,3)	22 (18,3)	**79**
Totale	**137 (100)**	**126 (100)**	**263**

^ 12 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

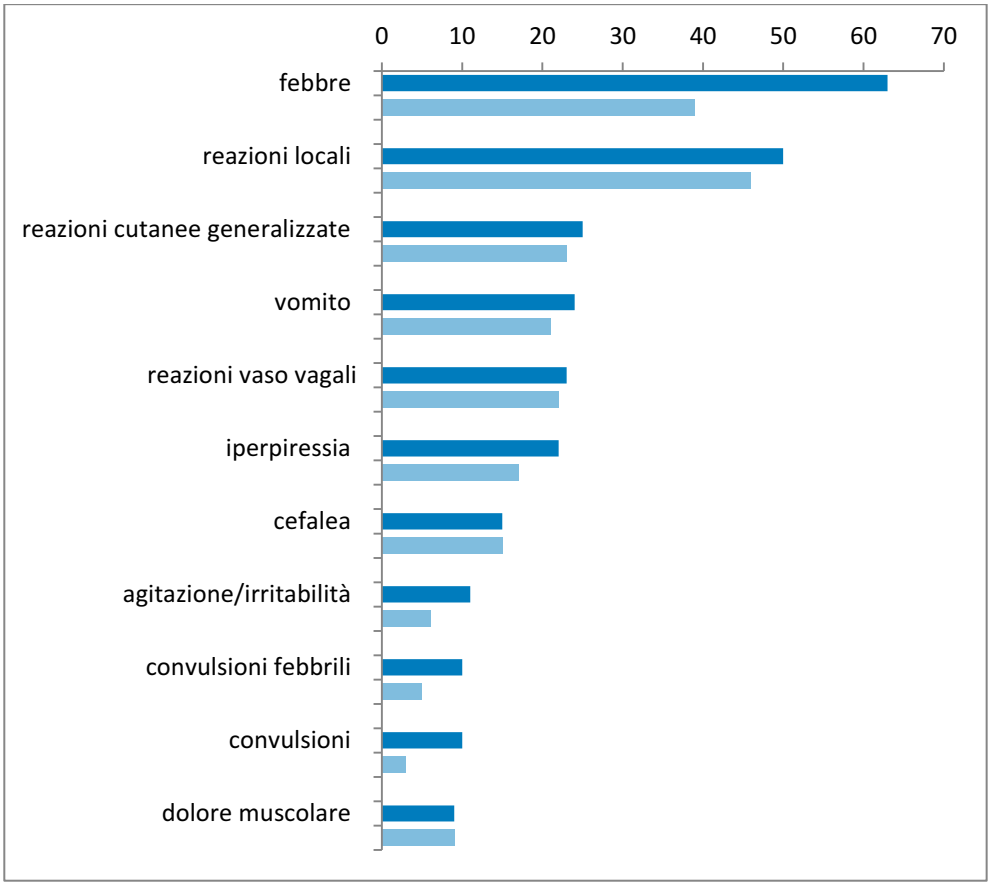
Sul totale delle segnalazioni inserite in RNF per i vaccini trivalenti DTaP, 191 schede (72,6%) riportano eventi insorti nel 2017, di cui 70 insorte negli anni precedenti e 2 non riportano la data della reazione avversa. 114 segnalazioni di sospetti eventi avversi inseriti e insorti nel 2017 si riferiscono a soggetti con età fino a 16 anni (adempimento degli obblighi previsti dalla legge 119/2017). Delle 191 sospette reazioni avverse al vaccino DTaP insorte nel 2017, 165 (86,3%) sono state definite come non gravi e 25 (13,1%) come

gravi (in una segnalazione, la gravità non è indicata). Il caso di decesso è descritto in dettaglio nella sezione *1.3 Descrizione dei casi a esito fatale.*

Nella figura 15 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite e insorte nell'anno 2017 per i vaccini trivalenti DTaP per sintomo e/o tipologia di evento, definito attraverso i termini preferiti (PT) del dizionario MedDRA, indipendentemente dal nesso di causalità.

Le 5 sospette reazioni avverse più segnalate, indipendentemente dal nesso di causalità, sono febbre (>38°), reazione nel sito di somministrazione, reazioni cutanee generalizzate, vomito e lipotimia. Meno comunemente sono state osservate: iperpiressia (>39,5°) e cefalea. Fra le reazioni avverse rare (meno di 20 segnalazioni) ci sono: convulsioni febbrili e non e dolori muscolari.

Figura 15. Vaccini trivalenti (DTaP): distribuzione delle segnalazioni inserite n.275 (barra superiore) e insorte n. 191 (barra inferiore) nel 2017 per termine preferito (PT) (non sono riportati i PT con numero di segnalazioni inserite <30)



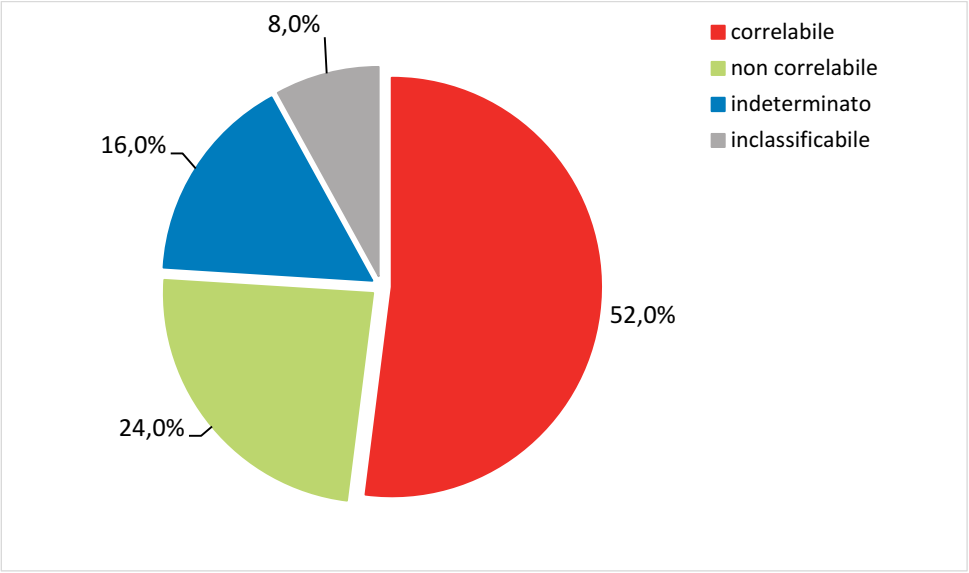
Non sono state osservate differenze nell'andamento delle segnalazioni fra le segnalazioni inserite e le segnalazioni insorte nel 2017.

Nella figura 16 è riportata la distribuzione delle 25 segnalazioni gravi inserite e insorte nell'anno 2017 per i vaccini trivalenti in base al nesso di causalità.

Sul totale di 25 sospette reazioni avverse gravi ai vaccini trivalenti DTaP insorte nel 2017, 13 (52%) sono risultate correlabili alla vaccinazione, 6 (24%) sono risultate non correlabili, 4 (16%) indeterminate e 2 (8%) non classificabili. Il 68% di queste reazioni avverse gravi correlabili riportava come esito la risoluzione completa dell'evento e/o il miglioramento.

In 5 casi (20%), l'esito riportato è "non ancora guarito" e in 3 casi (12%) non sono disponibili informazioni sull'esito.

Figura 16. Vaccini trivalenti (DTaP): distribuzione delle sospette reazioni avverse gravi, inserite e insorte, nel 2017 per nesso di causalità (n. 25)



L'iperpiressia è la reazione avversa grave correlabile più frequentemente osservata (4 casi, 3 con risoluzione completa), seguita da febbre, reazione locale nel sito di iniezione e vomito (2 casi per ciascun PT, 4 con risoluzione completa, 1 con miglioramento e 1 non disponibile). Rientrano fra queste segnalazioni, 1 caso di angioedema con reazione allergica sistemica, 1 caso di convulsione febbrile, 1 caso di convulsione non febbrile e un caso di dolori muscolari diffusi.

Non sono stati osservati *cluster* di reazioni (2 o più reazioni gravi a vaccino correlate alla sede di somministrazione del vaccino, al lotto vaccinale o che si sono verificate in un circoscritto periodo temporale). Alcune segnalazioni riferite a sospette reazioni avverse non note non contenevano informazioni sufficienti a valutare la tipologia precisa della reazione avversa o non è stato possibile ottenere dal segnalatore la documentazione clinica richiesta.

Tasso di segnalazione per dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2017 nelle regioni in cui sono disponibili i dati dell'anagrafe vaccinale

In base ai dati dell'anagrafe vaccinale forniti dalle regioni, il tasso di segnalazione per dosi somministrate delle reazioni avverse gravi correlabili (n. 12) è di 3 casi ogni 100.000 dosi somministrate di vaccini DTaP. Il tasso di segnalazione per dosi somministrate dell'iperpiressia è di in 1 caso ogni 100.000 dosi somministrate laddove quella delle ADR meno comuni come febbre, reazione locale nel sito di inoculazione e vomito si attesta intorno a 0.5 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Le reazioni avverse rare, come le convulsioni febbrili e non, hanno un tasso di segnalazione per dosi somministrate stimato di circa 0.2 casi ogni 100.000 dosi somministrate.

Dati sui vaccini tetravalenti (DTaP, IPV)

Nel 2017 sono state inserite nella RNF 364 segnalazioni per vaccino tetravalente, di cui 273 (75%) dopo somministrazione dei vaccini di richiamo Polioboostrix e Polioinfanrix e 48 dopo vaccinazione con Tetravac. La quasi totalità delle segnalazioni (n. 350, 95%) si riferisce alla popolazione pediatrica, in particolare nella fascia di età 2-11 anni, per la quale si osserva una lieve differenza tra maschi e femmine (Tabella 14).

Le sospette reazioni avverse inserite come gravi sono state 50 (13,7%), di cui 31 (11,4%) dopo somministrazione dei vaccini di richiamo Polioboostrix e Polioinfanrix, 12 (25%) dopo vaccinazione con Tetravac e 7 dopo somministrazione di altri vaccini tetravalenti o segnalate per principio attivo. L'84% delle schede (306) riportano reazioni avverse non gravi. In 11 segnalazioni non è riportata l'età del paziente.

Tabella 14. Vaccini tetravalenti (DTaP, IPV): distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2017 per fascia d'età e sesso

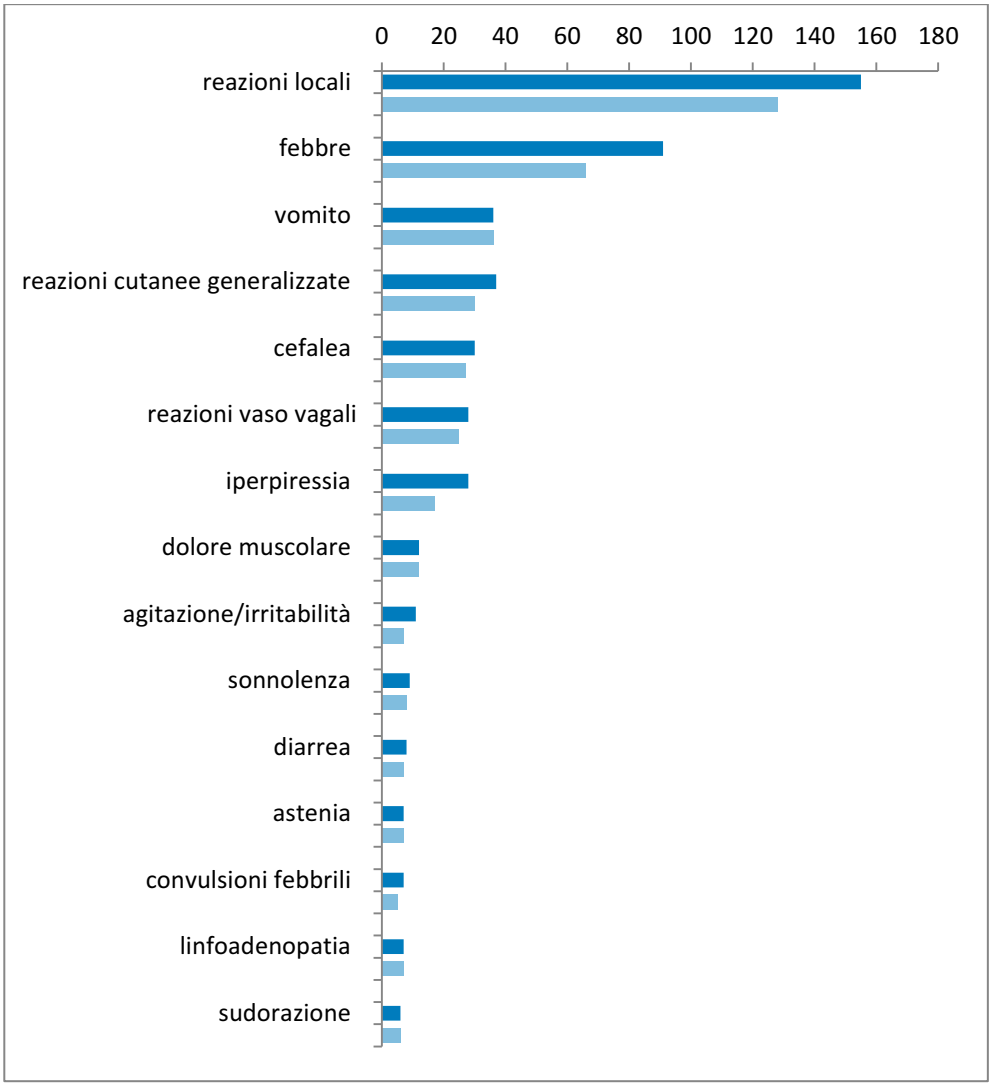
Fascia d'età (anni)	n. segnalazioni (%)		
	Femmine	Maschi	Totale
<2	2 (1,4)	9 (4,3)	**11**
2-11	102 (71,3)	160 (76,2)	**262**
12-17	34 (23,8)	35 (16,7)	**69**
≥18	5 (3,5)	6 (2,9)	**11**
Totale	**143 (100)**	**210 (100)**	**353**

^ 11 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Sul totale delle segnalazioni inserite in RNF per i vaccini tetravalenti, 294 (80,7%) schede riportano eventi insorti nel 2017 e 70 eventi insorti negli anni precedenti o senza data della reazione avversa. 282 segnalazioni di sospetti eventi avversi inseriti e insorti nel 2017 si riferiscono a soggetti con età fino a 16 anni (adempimento degli obblighi previsti dalla legge 119/2017). Di queste sospette reazioni avverse insorte nel 2017, 247 (87,6%) sono state definite come non gravi e 29 (10,3%) come gravi (la gravità non è stata definita in 6 schede).

Nella figura 17 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite e insorte nell'anno 2017 per i vaccini tetravalenti per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dal nesso di causalità.

Figura 17. Vaccini tetravalenti (DTaP, IPV): distribuzione delle segnalazioni inserite, n. 364 (barra superiore) e insorte, n. 294 (barra inferiore) nel 2017 per termine preferito (PT) (non sono riportati i PT con numero di segnalazioni inserite <10)



Le sospette reazioni avverse più segnalate, indipendentemente dal nesso di causalità, sono risultate le reazioni locali nel sito di inoculazione e la febbre (>38°). Meno comunemente sono state segnalate: vomito, reazione cutanea generalizzata, cefalea, lipotimia e iperpiressia (>39,5°). Più rare sono: agitazione/irritabilità e dolore muscolare.

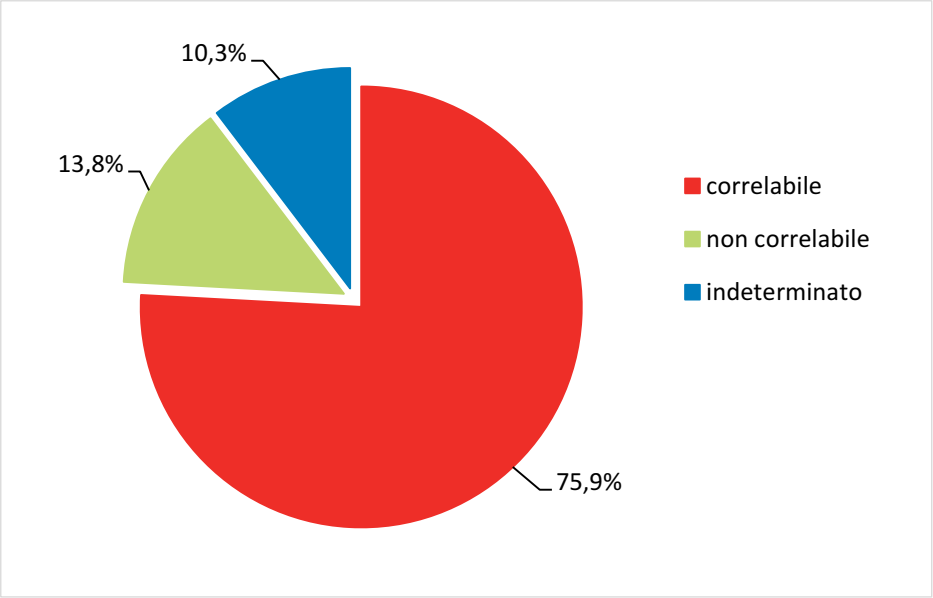
La principale sospetta reazione avversa rara (<10 segnalazioni) osservata è rappresentata dalle convulsioni febbrili (5 casi, di cui 4 con risoluzione completa/miglioramento e 1 con esito non disponibile).

Non sono state osservate differenze nell'andamento fra le segnalazioni inserite e le segnalazioni insorte nel 2017.

Nella figura 18 è riportata la distribuzione delle 29 segnalazioni di sospetti AEFI gravi inseriti e insorte nell'anno 2017 per i vaccini tetravalenti in base al nesso di causalità.

Sul totale di 29 sospette reazioni avverse gravi ai vaccini tetravalenti inserite e insorte nel 2017, 22 (75,9%) sono risultate correlabili alla vaccinazione, 4 (13,8%) sono risultate non correlabili e 3 (10,3%) indeterminate. Delle reazioni gravi correlabili, in 13 (60%) casi si ha risoluzione completa, in 4 (18%) il miglioramento, in 1 caso (4%) risoluzione con postumi, in 1 caso (4%) non ancora guarito al momento della segnalazione. Nei rimanenti 3 casi (14%) l'esito non è disponibile.

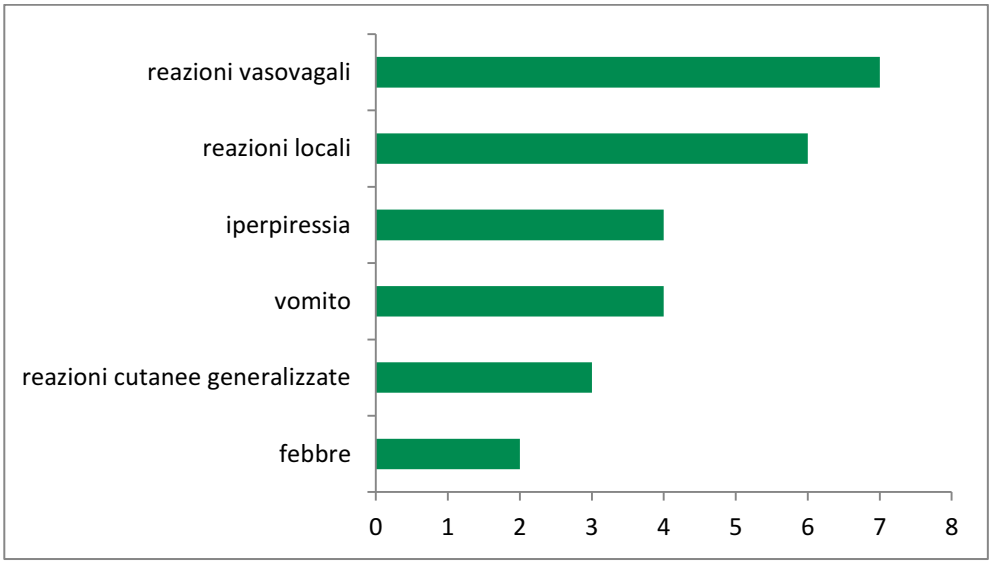
Figura 18. Vaccini tetravalenti (DTaP, IPV): distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte, nel 2017 per nesso di causalità (n. 29)



Nella figura 19 è riportata la distribuzione delle 22 sospette reazioni avverse gravi correlabili ai vaccini tetravalenti per termine preferito.

La reazioni avverse gravi più frequentemente correlabili alla vaccinazione con tetravalenti sono le reazioni vasovagali alla vaccinazione con lipotimia o sincope e le reazioni cutanee nel sito di inoculazione. Meno comunemente (<5 casi) sono state osservate iperpiressia vomito, reazioni cutanee generalizzate e febbre. Molto raramente (1 caso) sono state segnalate le convulsioni febbrili e non febbrili.

Figura 19. Vaccini tetravalenti (DTaP, IPV): distribuzione delle segnalazioni gravi e correlabili, inserite e insorte nel 2017, per tipo di reazione (n. 22)



Tasso di segnalazione per dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2017 nelle regioni in cui sono disponibili i dati dell'anagrafe vaccinale

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa grave a vaccino tetravalente insorte nel 2017 provenienti dalle regioni che hanno fornito i dati dell'anagrafe vaccinale sono 24 (su 29) di cui 18 sono risultate correlabili alle vaccinazioni. In base al numero complessivo di dosi somministrate, il tasso di segnalazione per dosi somministrate delle reazioni avverse gravi correlabili ai vaccini tetravalenti è di 0.3 casi ogni 100.000 dosi somministrate.

In base ai dati dell'anagrafe vaccinale forniti dalle regioni, il tasso di segnalazione per dosi somministrate stimata delle reazioni vasovagali con lipotimia e sincope a vaccini

tetravalenti è di 1 caso ogni 100.000 dosi somministrate, quello delle reazioni locali nel sito di inoculazione di 0,8 casi ogni 100.000 dosi somministrate e quello dell'iperpiressia di 0,6 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Per le reazioni avverse correlabili ai vaccini tetravalenti meno comuni (vomito, reazioni cutanee generalizzate, febbre) e rare come le convulsioni febbrili è stato ottenuto un tasso di segnalazione per dosi somministrate di circa 0,3 casi e 0,15 casi ogni 100.000 dosi somministrate, un tasso di gran lunga inferiore a quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto assicurando un rapporto estremamente favorevole dei benefici rispetto ai rischi della recente introduzione della quinta dose di vaccino antipoliomielitico obbligatorio.

Conclusioni

Non sono emerse particolari problematiche di sicurezza dall'analisi delle sospette reazioni avverse a vaccini trivalenti e tetravalenti con componente difto-tetanica e pertossica. Il tasso di segnalazione delle reazioni avverse correlabili alle vaccinazioni per dosi somministrate è in linea con quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dei vaccini tri- e tetravalenti disponibili in Italia.

2.3 VACCINI ANTIPNEUMOCOCCICI

Nel 2017, le segnalazioni di sospette reazioni avverse al vaccino antipneumococcico sono state 1.215 (di cui 22,1% gravi); 1.114 (22,7% gravi) sono riferite al vaccino antipneumococcico 13-valente e 101 (15,8% gravi) al vaccino antipneumococcico 23-valente (Tabella 15). La maggior parte delle reazioni avverse al vaccino antipneumococcico 13-valente osservate nella popolazione di età compresa fra 0 e 16 anni sono riferite alla cosomministrazione con esavalente.

Tabella 15. Vaccini antipneumococcici: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2017

	N.	% gravi
Antipneumococcico13-valente	1.114	22,7
Antipneumococcico 23-valente	101	15,8
Totale	**1.215**	**22,1**

Otto segnalazioni su 10 dopo vaccinazione antipneumococcica 13-valente (81%) si riferiscono a bambini sotto i due anni di età, con una maggiore frequenza nei maschi (Tabella 16). Le segnalazioni relative al vaccino antipneumococcico 23-valente riguardano invece la popolazione adulta (69%): circa due terzi dei pazienti coinvolti aveva un'età uguale o superiore a 65 anni.

Tabella 16. Vaccini antipneumococcici: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2017 per fascia d'età e sesso

Fascia d'età (anni)	n. segnalazioni (%)^		
	Femmine	Maschi	Totale
<2	463 (78,6)	511 (89,6)	**974**
2-11	17 (2,9)	12 (2,1)	**29**
12-17	3 (0,5)	1 (0,2)	**4**
≥18	106 (18)	46 (8,1)	**152**
Totale	**589 (100)**	**570 (100)**	**1.159**

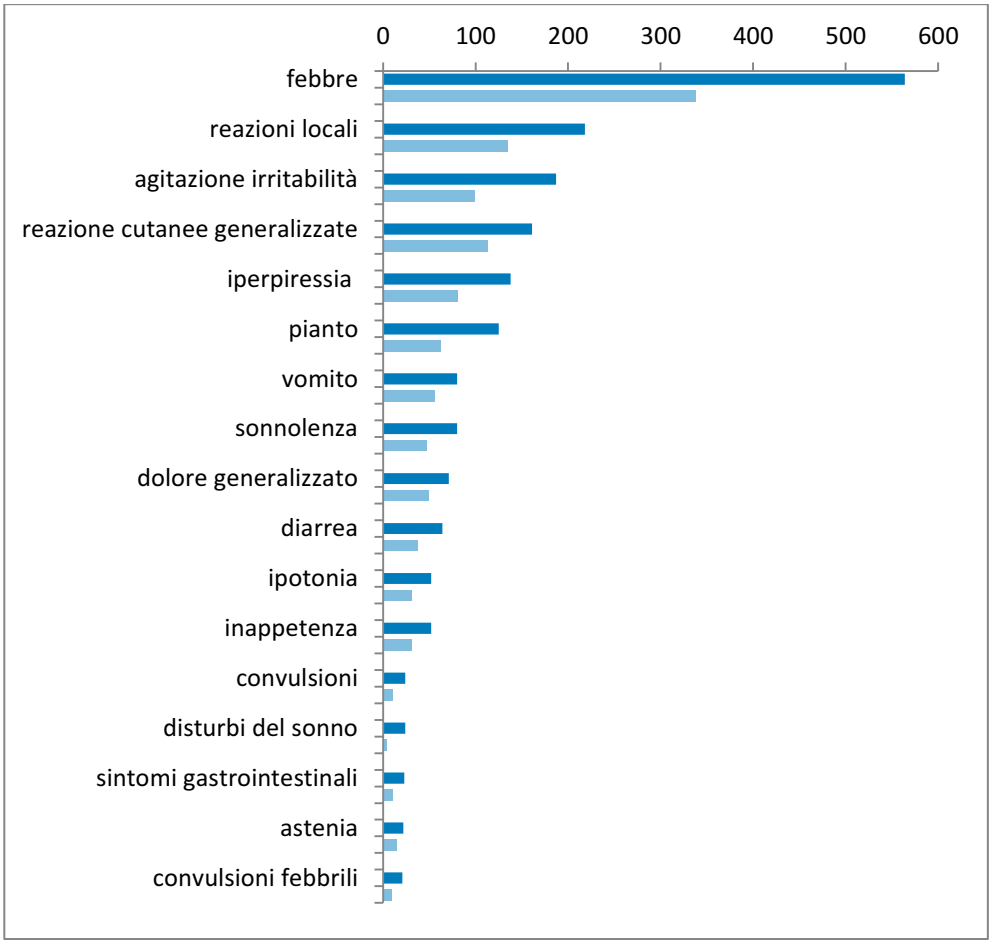
^56 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Sul totale delle segnalazioni inserite in RNF per i vaccini pneumococcici, 745 (61,3%) schede riportano eventi insorti nel 2017 di cui 676 riferite al vaccino antipneumococcico 13-valente (578 non gravi e 117 gravi) e 69 al vaccino antipneumococcico 23-valente (56 non gravi e 6 gravi). 470 schede si riferiscono a eventi insorti negli anni precedenti o non riportano la data della reazione avversa. Complessivamente, le reazioni avverse a vaccini antipneumococcici inserite e insorte nel 2017 e segnalate come gravi sono 123 (16,5%). Il caso di decesso segnalato è descritto in dettaglio nella sezione *1.3 Descrizione dei casi a esito fatale.*

Nella figura 20 è riportata la distribuzione delle segnalazioni di sospetto AEFI inserite e insorte nell'anno 2017 per i vaccini antipneumococcici per sintomo/tipologia di evento, indipendentemente dal nesso di causalità.

La sospetta reazione avversa più segnalata, indipendentemente dal nesso di causalità, è la febbre (>38°). Sono state segnalate con relativa frequenza le reazioni nel sito di somministrazione, l'agitazione/irritabilità, le reazioni cutanee generalizzate, l'iperpiressia (>39,5°) e il pianto. Meno comunemente sono state osservate: vomito, sonnolenza, dolore generalizzato e diarrea. Più rare sono: inappetenza e episodi di ipotonia/iporeattività.

Figura 20. Vaccini antipneumococcici: distribuzione delle segnalazioni inserite, n. 1.215 (barra superiore) e insorte, n. 745 (barra inferiore) nel 2017 per termine preferito (PT) ed esito (non sono riportati i PT con numero di segnalazioni inserite <50)



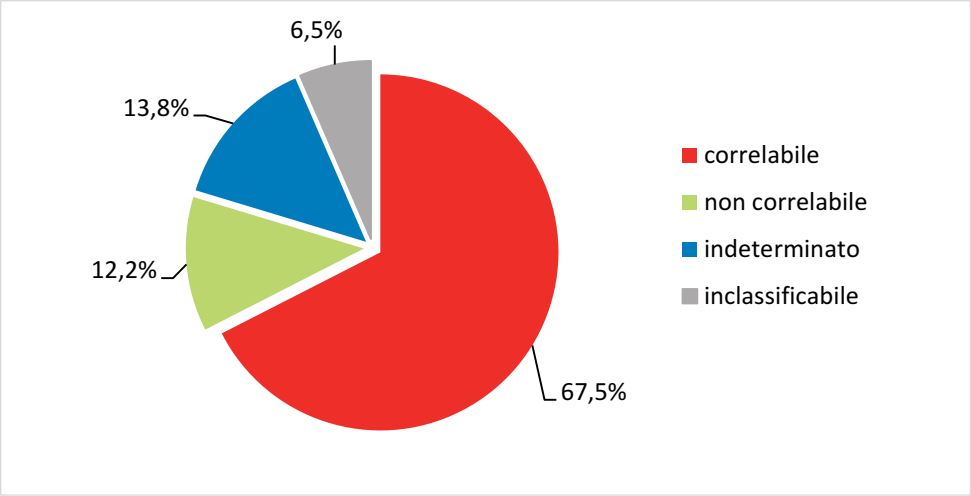
Le due principali sospette reazioni avverse rare (<50 segnalazioni) osservate sono l'astenia (22 casi di cui 13 con risoluzione completa e 6 con miglioramento) e le convulsioni febbrili (21 casi inseriti, di cui 16 con risoluzione completa e 3 con miglioramento, tutte in associazione con esavalente).

Non sono state osservate differenze nell'andamento fra le segnalazioni inserite e le segnalazioni insorte nel 2017.

Nella figura 21 è riportata la distribuzione delle 123 segnalazioni di sospetto AEFI gravi inserite e insorte nell'anno 2017 per i vaccini antipneumococcici in base al nesso di causalità.

Sul totale di 123 sospette reazioni avverse gravi ai vaccini pneumococcici, 83 (67,5%) sono risultate correlabili alla vaccinazione, 15 (12,2%) sono risultate non correlabili, 17 (13,8%) indeterminate e 8 (6,5%) non classificabili. In 58 reazioni avverse correlabili, è indicata la co-somministrazione del vaccino antipneumococcico 13-valente e dell'esavalente. Il 67,4% delle reazioni avverse gravi risultate correlabili ai vaccini antipneumococcici riporta come esito la risoluzione completa dell'evento e il 38,6% "miglioramento" o "esito non disponibile".

Figura 21. Vaccini antipneumococcici: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2017, per nesso di causalità (n. 123)



Si riportano le seguenti reazioni avverse di interesse:

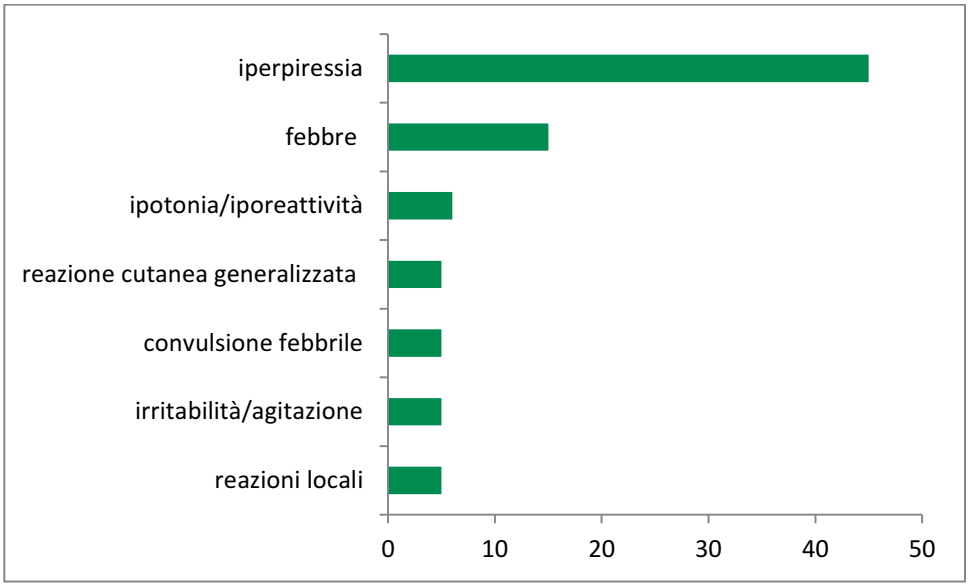
- bambino vaccinato secondo calendario con Infanrix Hexa e Prevenar 13 a 3, 6 e 12 mesi di età nel 2015; sviluppa nel 2017 sintomatologia settica con positività all'emocoltura per Streptococco Pneumoniae di tipo 3. L'evento avverso stabilito è l'inefficacia della vaccinazione con risoluzione completa dell'evento. Al paragrafo 5.1

del riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'efficacia del vaccino dopo un ciclo primario in età neonatale è del 97% ma i titoli medi geometrici OPA per i sierotipi 1, 3 e 5 sono risultati più bassi di quelli di ognuno degli altri sierotipi addizionali in alcuni studi. Il nesso di causalità è stato pertanto definito "correlabile".

- uomo di 79 anni, con pregressa lobectomia polmonare e gammopatia monoclonale, sottoposto a vaccinazione con Pneumovax; il giorno stesso della vaccinazione, compaiono algie arto superiore sinistro con edema, febbre (38.5°C, risoltasi autonomamente) e nelle ore seguenti, episodio sincopale, cefalea, confusione mentale e ipoacusia; fra gli accertamenti clinici e diagnostici, alla RM encefalo si riscontra un impegno meningeo sopra-tentoriale frontale; l'esame del liquor cefalorachidiano era negativo (PCR negativa per agenti virali). Il nesso di causalità è stato definito "indeterminato" dal momento che non sono note la relazione temporale con il vaccino e informazioni relative alla presenza di eventuali fattori etiologici alternativi.
- uomo di 73 anni, con storia di dislipidemia, cardiopatia ischemica, ipertensione arteriosa, blocco di branca destro e pregresso posizionamento di 2 stent coronarici, iperplasia nodulare tiroidea con ipotiroidismo subclinico, ipertrofia prostatica benigna, reflusso gastroesofageo, diabete. A seguito di vaccinazione con Prevenar 13, riferisce, dopo 17 giorni, astenia, polimialgia del cingolo scapolare e poliartralgie aspecifiche (anche estese al cingolo pelvico) con rialzo di CPK, VES e PCR ed evidenza di tendinopatia con flogosi diffusa e versamento alla RM spalla destra. L'esito della visita reumatologica poneva diagnosi di "Polimialgia reumatica sieronegativa" correlata alla somministrazione vaccinale e diabete (iatrogeno)". In realtà, il diabete è riportato nella segnalazione come patologia pre-esistente alla vaccinazione. Il nesso di causalità è stato definito "non correlabile" per la presenza di cause alternative alla vaccinazione e assenza di plausibilità biologica. La polimialgia reumatica è infatti una patologia infiammatoria caratteristica dei soggetti di età < 50 anni, con un picco di incidenza nell'intervallo di età 70-79 anni, frequentemente associata a infezioni.

Nella figura 22 è riportata la distribuzione delle 83 sospette reazioni avverse gravi correlabili ai vaccini antipneumococcici per termine preferito.

Figura 22. Vaccini antipneumococcici: distribuzione delle segnalazioni gravi correlabili (n. 83), inserite e insorte nel 2017, per termine preferito (non sono riportati i PT con numero di segnalazioni <6)



Tasso di segnalazione per dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2017 nelle regioni in cui sono disponibili i dati dell'anagrafe vaccinale

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa grave a vaccini antipneumococcici inserite e insorte nel 2017, provenienti dalle regioni che hanno fornito i dati dell'anagrafe vaccinale sono 110 di cui 79 sono risultate correlabili alle vaccinazioni. L'87,3% (n. 69) di questi eventi avversi gravi correlabili alla vaccinazione con antipneumococcico riportava come esito la risoluzione completa dell'evento e l'8,8% (n. 7) miglioramento (in 3 schede di segnalazione, l'esito non è disponibile). In base al numero complessivo di dosi somministrate, il tasso di segnalazione per dosi somministrate delle ADR gravi correlabili ai vaccini antipneumococcici è di 6 casi ogni 100.000 dosi somministrate.

La reazione avversa grave più frequentemente correlabile alla vaccinazione con antipneumococcico è iperpiressia, con un tasso di segnalazione per dosi somministrate di 3 casi ogni 100.000 dosi somministrate, tutte con risoluzione completa. Seconda in ordine

di frequenza è la febbre con un tasso di segnalazione di circa 1,2 casi ogni 100.000 dosi somministrate, di cui il 73% circa con esito risoluzione completa, il 20% miglioramento e il 7% con esito non disponibile.

Più raramente, fra le reazioni avverse gravi correlabili, sono stati osservati:

- gli episodi di ipotonia-iporeattività (6 casi, tutti con risoluzione completa) con un tasso di segnalazione di 0,5 casi ogni 100.000 dosi somministrate;
- le reazioni cutanee generalizzate (5 casi tutti con risoluzione completa) con un tasso di segnalazione di 0,4 casi ogni 100.000 dosi somministrate;
- le convulsioni febbrili (5 casi di cui 4 con risoluzione completa e 1 con miglioramento) con un tasso di segnalazione di 0,4 casi ogni 100.000 dosi somministrate.

Conclusioni

Non sono emerse particolari problematiche di sicurezza dall'analisi delle sospette reazioni avverse a antipneumococcici. Il tasso di segnalazione delle reazioni avverse correlabili alle vaccinazioni per dosi somministrate è in linea con quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dei vaccini antipneumococcici disponibili in Italia.

2.4 VACCINI ANTIMENINGOCOCCICI

I vaccini anti-meningococcici (Men B, Men C, Men A-C-W_{135}-Y) sono indicati per l'immunizzazione primaria contro l'infezione meningococcica invasiva causata dal sierotipo contenuto nel vaccino.

Tali vaccini sono a oggi raccomandati e le regioni ne assicurano l'offerta attiva e gratuita, come previsto dal Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 e dal DPCM sui nuovi Livelli Essenziali di Assistenza. La schedula vaccinale prevede la somministrazione di quattro dosi per il vaccino anti-meningococco B se somministrato a partire dal 3° mese (3°, 4°, 6°, 13° mese); è invece prevista una dose di vaccino anti meningococco C tra il 13-15° mese e una dose di vaccino antimeningococco ACWY nell'adolescenza.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccini antimeningococcici, inserite nella RNF nel 2017 sono state 2.770 (Tabella 17). Il 78,0% delle segnalazioni riguarda l'antimeningococcico di tipo B, il 16,5% il tipo ACWY e il 5,5% il tipo C. In 36 segnalazioni non era riportato il nome commerciale del prodotto.

Tabella 17. Vaccini antimeningococcici: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2017

Vaccino	N.	% gravi
Antimeningococco B*	2.161	12,5
Bexsero	2.143	12,5
Antimeningococco C^	163	30,7
Menjugate	109	28,4
Neisvac-C	33	18,2
Meningitec	4	100,0
Antimeningococco ACWY§	456	18,4
Nimenrix	209	24,4
Menveo	240	12,9
Mencevax	6	33,3
Totale	**2.770**	**14,6**

^ 18 segnalazioni senza nome commerciale (3 gravi)
** 17 segnalazioni senza nome commerciale (9 gravi)*
§ 1 segnalazione senza nome commerciale

Le sospette reazioni avverse inserite come gravi sono state 405 (14,6%). La percentuale di reazioni classificate come gravi varia tra le diverse tipologie di vaccino, passando dal 12,5% dell'antimeningococcico B al 30,7% del Men C. Nella maggior parte dei casi (88%) il vaccino contro il meningococco era l'unico somministrato.

L'82,6% delle segnalazioni di sospette reazioni avverse dopo vaccinazione contro il meningococco riguarda i bambini fino a 11 anni di età e solo il 10,4% gli adulti. Non si osservano differenze per genere (Tabella 18).

Tabella 18. Vaccini antimeningococcici: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2017 per fascia d'età e sesso

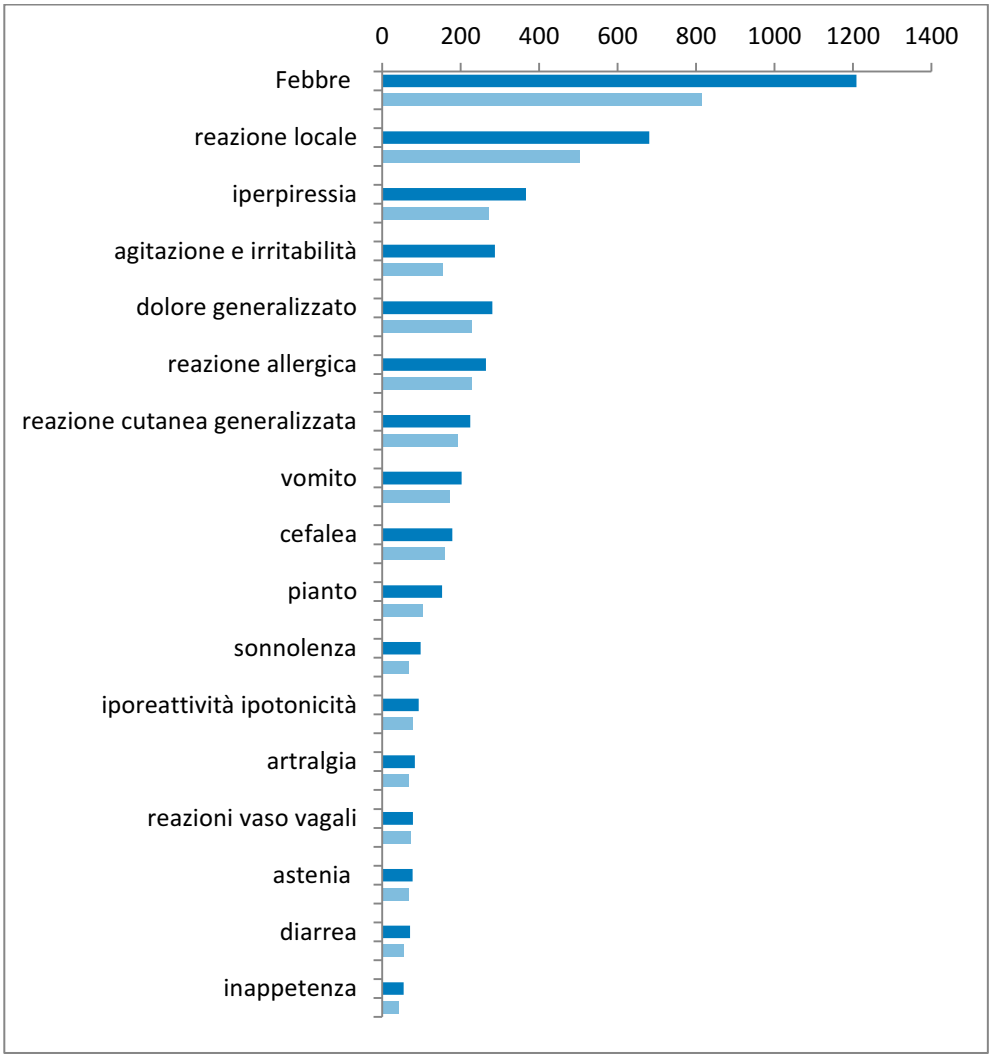
Fascia d'età (anni)	n. segnalazioni (%)^		
	Femmine	**Maschi**	**Totale**
<2	767 (56,5)	791 (60,5)	**1.558**
2-11	323 (23,8)	321 (24,6)	**644**
12-17	90 (6,6)	95 (7,3)	**185**
≥18	178 (13,1)	100 (7,7)	**278**
Totale	**1.358 (100)**	**1.307 (100)**	**2.665**

^ 105 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Sul totale delle segnalazioni inserite in RNF per i vaccini antimeningococcici, 2.096 (75,7%) schede riportano eventi insorti nel 2017, 615 insorte negli anni precedenti e 59 non riportano la data della reazione avversa. Delle sospette reazioni avverse insorte nel 2017, 1.772 (84,5%) sono state definite come non gravi e 295 come gravi (14,1%).

Nella figura 23 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite e insorte nell'anno 2017 per i vaccini antimeningococcici per sintomo e/o tipologia di evento, definito attraverso i termini preferiti (PT) del dizionario MedDRA, indipendentemente dal nesso di causalità.

Figura 23. Vaccini antimeningococcici: distribuzione delle segnalazioni inserite, n. 2.770 (barra superiore) e insorte, n. 2.096 (barra inferiore) nel 2017 per termine preferito (PT) (non sono riportati i PT con numero di segnalazioni inserite <50)



Le sospette reazioni avverse più segnalate, indipendentemente dal nesso di causalità, sono febbre, reazione nel sito di somministrazione, iperpiressia, agitazione e irritabilità e dolore non localizzato. Meno comunemente sono state osservate: reazione cutanea generalizzata, vomito, cefalea e pianto. Più rare sono: sonnolenza ed episodi di ipotonia/iporeattività, diarrea e inappetenza.

Le principali sospette reazioni avverse rare (<50 segnalazioni) osservate sono le convulsioni febbrili (34 casi, di cui 33 con risoluzione completa e 1 in miglioramento), le convulsioni non febbrili (31 casi di cui 21 con risoluzione completa, 6 in miglioramento e 4 con esito non disponibile) e la trombocitopenia (10 casi di cui 3 con risoluzione completa, 6 in miglioramento e 1 con esito non disponibile).

Non sono state osservate differenze nell'andamento delle segnalazioni fra le segnalazioni inserite e le segnalazioni insorte nel 2017, tranne per il PT agitazione e irritabilità per le quali il contributo delle segnalazioni relative a sospette reazioni avverse insorte in anni precedenti al 2017 è più consistente.

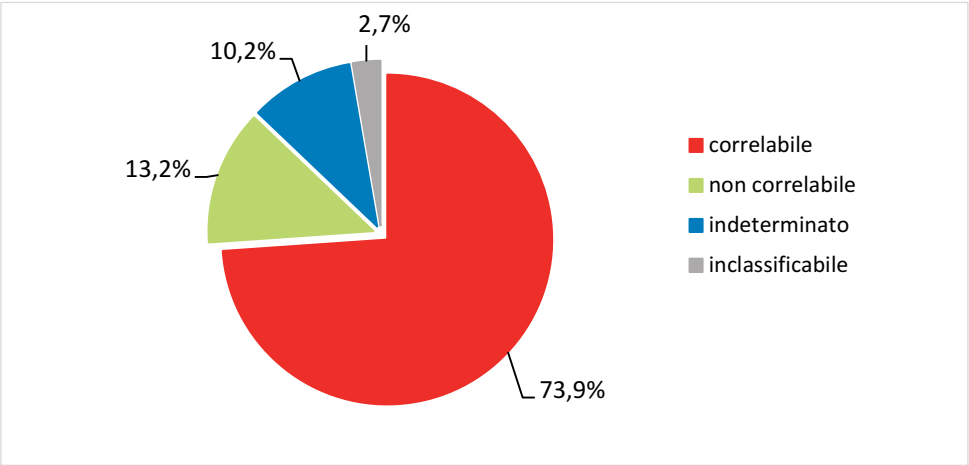
Si riportano i seguenti casi di interesse:

- bambino di 4 anni che dopo quattro giornidella somministrazione della seconda dose di Bexsero, manifesta febbre (38°C), tosse e dolore addominale per i quali viene ricoverato; durante il ricovero, compare un progressivo disturbo della deambulazione per verosimile disturbo dell'equilibrio, tendenza alle cadute e due episodi di diplopia. Il giorno successivo al ricovero, viene segnalata una remissione completa della sintomatologia e il paziente viene dimesso con diagnosi di bronchite e sindrome vertiginosa transitoria. In anamnesi, storia di allergie. Il nesso di causalità è stato definito "indeterminato" dal momento che ci sono elementi confondenti (bronchite) pur essendo l'intervallo temporale plausibile. Atassia e vertigini non sono riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.
- uomo di 68 anni, con encefalite post vaccino anti-meningococco dopo vaccinazione con Nimenrix; non sono disponibili dati anamnestici e relativi ai tempi di insorgenza della reazione. Il CRFV regione Lazio, ove si è verificato il caso, a seguito di approfondimenti con il medico segnalatore, riscontra una diagnosi di encefalite da Herpes Simplex, trattata con terapia antivirale e antibiotica. Il nesso di causalità è stato definito "non correlabile" per presenza di altra causa nota. L'encefalite da herpes virus è una delle forme più frequenti di encefalite a tutte le età, in particolar modo nei soggetti adulti e anziani.
- ragazza di 17 anni con dolore toracico preceduto da cefalea e cervicalgia insorte tre giorni dopo la somministrazione di Bexsero. Nelle ore successive al ricovero per

dolore cervicale e rigidità nucale, la sintomatologia progrediva con irradiazione del dolore toracico all'arto superiore sinistro che disturbava gli atti respiratori. L'approfondimento della scheda di segnalazione da parte del CRFV competente ha rilevato che gli accertamenti clinico-diagnostici hanno portato a una diagnosi di pericardite acuta come complicanza di pregressa gastroenterite da Parvovirus. Il nesso di causalità è stato definito "non correlabile".

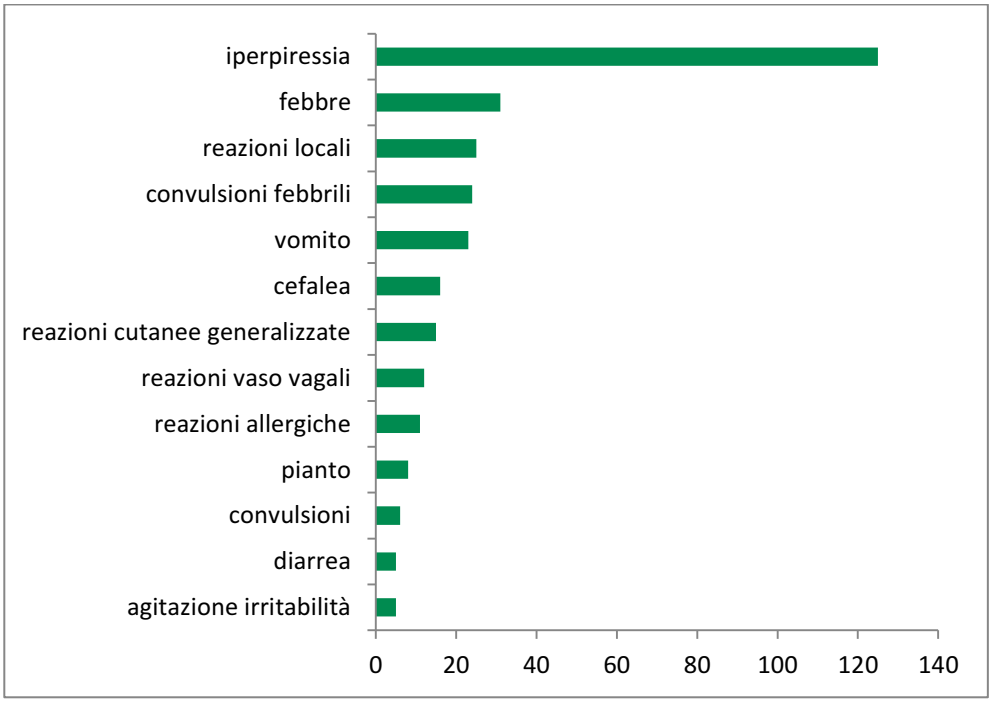
Nella figura 24 è riportata la distribuzione delle 295 segnalazioni di sospetto AEFI gravi inserite e insorte nell'anno 2017 per i vaccini antimeningococcici in base al nesso di causalità. Sul totale di 295 sospette reazioni avverse gravi ai vaccini esavalenti, 218 (73,9%) sono risultate correlabili alla vaccinazione, 39 (13,2%) sono risultate non correlabili, 30 (10,2%) indeterminate e 8 (2,7%) non classificabili. L'82% (178 segnalazioni) delle reazioni avverse gravi risultate correlabili agli antimeningococcici riportava come esito la risoluzione completa dell'evento, l'8% (17 segnalazioni) il miglioramento, il 3% (7 segnalazioni) non ancora guarito al momento della segnalazione. Per il restante 7% l'esito non era disponibile.

Figura 24. Vaccini antimeningococcici: distribuzione delle segnalazioni inserite e insorte nel 2017 per nesso di causalità (n. 295)



Nella figura 25 è riportata la distribuzione delle 218 sospette reazioni avverse gravi correlabili ai vaccini antimeningococcici per termine preferito.

Figura 25. Vaccini antimeningococcici: distribuzione delle sospette reazioni avverse gravi correlabili, inserite e insorte nel 2017, per termine preferito (PT) (n. 218)



Tasso di segnalazione per dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2017 nelle regioni in cui sono disponibili i dati dell'anagrafe vaccinale

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa grave ad antimeningococcici inserite e insorte nel 2017, provenienti dalle regioni che hanno fornito i dati dell'anagrafe vaccinale sono 277 di cui 212 sono risultate correlabili alle vaccinazioni. L'82% (n. 174) di questi eventi avversi gravi correlabili alla vaccinazione antimeningococcica riportava come esito la risoluzione completa dell'evento, il 10,8% (n. 23) miglioramento, il 7,1% (n. 15) non era disponibile.

Le reazioni avverse gravi più frequentemente correlabili alla vaccinazione con antimeningococcici sono iperpiressia, febbre, reazione al sito di somministrazione, convulsioni febbrili, vomito, cefalea e reazioni cutanee generalizzate.

Nell'ambito delle reazioni avverse correlabili alla vaccinazione con antimeningococcico B (102 segnalazioni), l'iperpiressia era segnalata con un tasso di 6,7 casi ogni 100.000 dosi somministrate, di cui il 91% circa con esito risoluzione completa, il 2% con miglioramento e il 7% con esito non disponibile. Relativamente alla febbre, il tasso di segnalazione è di 1,5 casi ogni 100.000 dosi somministrate, di cui l'82,6% circa con esito risoluzione completa, l'8,7% con miglioramento e l'8,7% con esito non disponibile. Le convulsioni febbrili hanno un tasso di segnalazione di 1,3 casi ogni 100.000 dosi somministrate, di cui l'89,5% circa con esito risoluzione completa e il restante con miglioramento.

Nell'ambito delle reazioni avverse correlabili alla vaccinazione con antimeningococcico $ACW_{135}Y$ (50 segnalazioni) tra le reazioni più frequenti si segnalano: l'iperpiressia con un tasso di segnalazione per dosi somministrate di 2,3 casi ogni 100.000 dosi somministrate, di cui l'85% circa con esito risoluzione completa e le convulsioni febbrili con un tasso di segnalazione di 0,9 casi ogni 100.000 dosi somministrate, di cui il 75% circa con esito risoluzione completa.

Il numero esiguo di segnalazioni relative a reazioni gravi correlabili alla vaccinazione con antimeningococcico C (10 schede) non consente la stima attendibile dell'incidenza dei PT.

Conclusioni

Non sono emerse particolari problematiche di sicurezza dall'analisi delle sospette reazioni avverse a vaccini antimeningococcici. Il tasso di segnalazione delle reazioni avverse correlabili alle vaccinazioni per dosi somministrate è in linea con quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dei vaccini antimeningococcici disponibili in Italia.

2.5 VACCINI CONTRO MORBILLO, PAROTITE, ROSOLIA E VARICELLA

I vaccini per l'immunizzazione primaria contro morbillo (M), parotite (P), rosolia (R) e varicella (V) sono disponibili come formulazioni tetravalenti (MPRV), trivalenti (MPR) e monovalenti (V). La vaccinazione contro queste malattie esantematiche è stata resa obbligatoria e gratuita per i minori di età compresa tra 0 e 16 anni con il decreto vaccini 2017 (per la varicella a partire dalla coorte del 2017), con una revisione triennale dell'obbligatorietà in funzione di parametri epidemiologici e di sicurezza. La schedula vaccinale prevede la somministrazione di due dosi (13°-15° mese e 6° anno).

Le 1.488 segnalazioni (di cui 402 gravi, 27,0%) inserite nel 2017 per le vaccinazioni contro morbillo, parotite, rosolia e varicella riguardano essenzialmente il vaccino tetravalente MPRV (58%) e i trivalenti MPR da soli (32%). Il 14% delle segnalazioni da vaccini trivalenti MPR riporta in cosomministrazione i vaccini contro la varicella. Le rimanenti segnalazioni sono riferite a vaccini monovalenti anti-morbillo o anti-parotite (attualmente non più in commercio) e relative a reazione avverse insorte in anni precedenti al 2017 (Tabella 19).

Tabella 19. Vaccini contro morbillo, parotite, rosolia e varicella: distribuzione delle segnalazioni dei inserite nel 2017 (tutte le segnalazioni e segnalazioni relative alla fascia d'età fino a 17 anni)

	Tutte le segnalazioni		segnalazioni età ≤16 anni	
	N.	% gravi	N.	% gravi
MMR II (MPR)	10	70,0	9	77,8
MMRVAXPRO (MPR)	347	29,4	296	32,1
Priorix (MPR)	155	31,0	127	33,9
Altri MPR	46	43,5	43	44,2
Priorix Tetra (MPRV)	842	24,3	841	24,3
Proquad (MPRV)	16	31,3	11	45,5
Altri MPRV	4	50,0	4	50,0
M	6	66,7	5	60,0
P	1	0,0	1	0,0
Varilrix (V)	22	27,3	18	16,7
Varivax (V)	117	21,4	113	22,1

La quasi totalità delle segnalazioni a seguito di vaccinazione MPRV o MPR+V si riferisce a bambini sotto i 12 anni, mentre meno del 10% delle segnalazioni MPR riguarda gli adolescenti e gli adulti. Nel confronto tra i diversi vaccini bisogna tener conto che in Puglia nel corso del 2017 è iniziato un progetto di farmacovigilanza attivo sul vaccino MPRV somministrato da solo o in associazione con altri vaccini. Nei bambini e negli adolescenti non si osservano differenze di segnalazione tra maschi e femmine, mentre negli adulti vi è un maggiore tasso di segnalazione per dosi somministrate nel sesso femminile (Tabella 20).

Tabella 20. Vaccini contro morbillo, parotite, rosolia e varicella: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2017 per fascia d'età e sesso

Fascia d'età (anni)	n. segnalazioni (%)		
	Femmine	Maschi	Totale
<2	479 (67,8)	525 (73,1)	1.004
2-11	132 (18,7)	153 (21,3)	285
12-17	19 (2,7)	27 (3,8)	46
≥18	76 (10,8)	13 (1,8)	89
Totale	**706 (100)**	**718 (100)**	**1.424**

^ 64 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

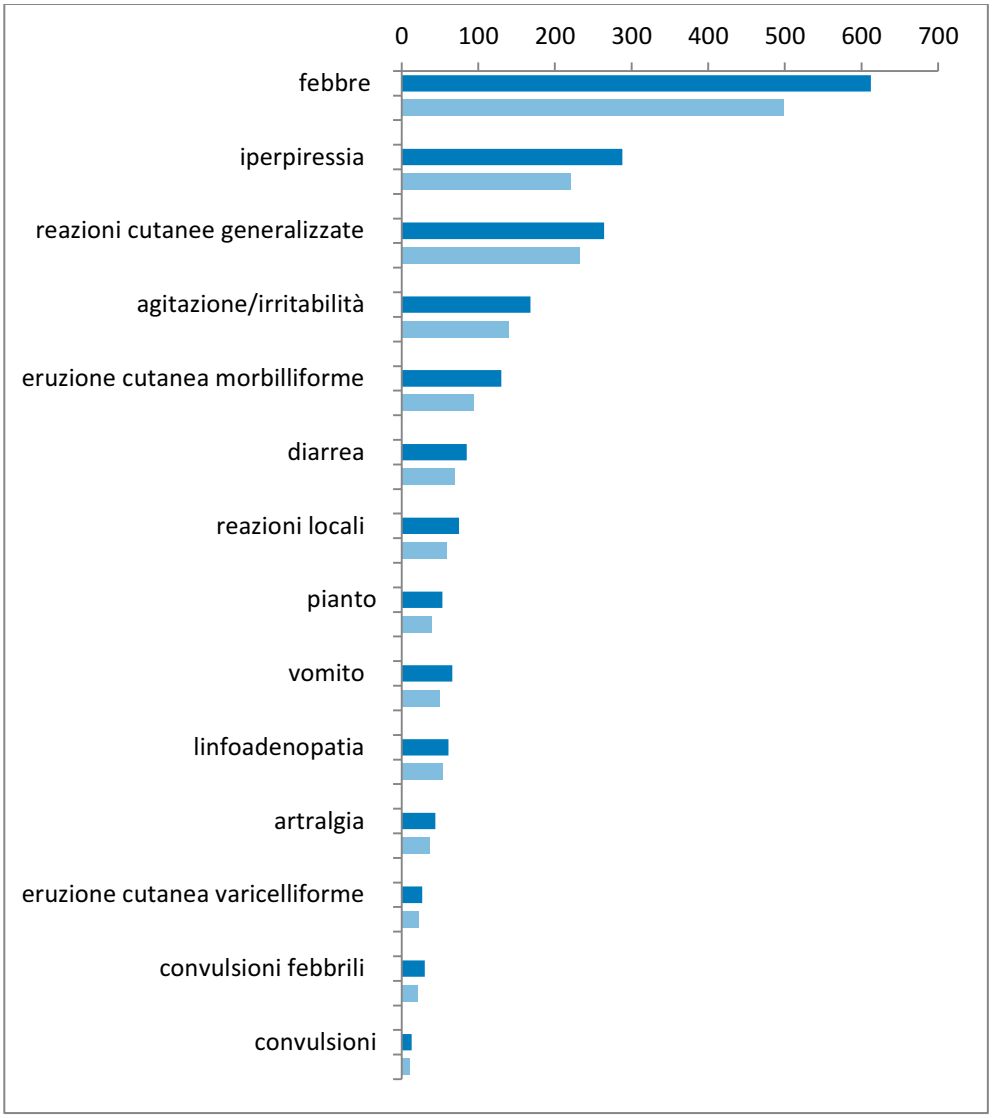
Sul totale delle segnalazioni inserite in RNF nel 2017, 1161 (78%) schede riportano eventi insorti nel 2017, 300 schede quelli insorti negli anni precedenti e 27 non riportano la data della reazione avversa. Di queste sospette reazioni avverse insorte nel 2017, 890 (77%) sono state definite come non gravi e 258 come gravi (22%). Per le rimanenti 13 segnalazioni non era riportata la gravità. Il caso di decesso segnalato è descritto in dettaglio nella sezione *1.3 Descrizione dei casi a esito fatale.*

Nella figura 26 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite e insorte nell'anno 2017 per i vaccini MPRV/MPR/V per sintomo e/o tipologia di evento, definito attraverso i termini preferiti (PT) del dizionario MedDRA, indipendentemente dal nesso di causalità.

Le 5 sospette reazioni avverse più segnalate, indipendentemente dal nesso di causalità, sono febbre, iperpiressia, reazioni cutanee generalizzate, agitazione/irritabilità, ed eruzioni cutanee morbilliformi. Meno comunemente sono state osservate: diarrea,

reazioni al sito d'iniezione, pianto, vomito, linfadenopatia e artralgia. Più rare sono: eruzioni varicelliformi, convulsioni febbrili e afebbrili.

Figura 26. Vaccini anti morbillo, rosolia, parotite e varicella: distribuzione delle segnalazioni inserite, n. 1.488 (barra superiore) e insorte, n. 1.161 (barra inferiore) nel 2017 per termine preferito (PT) ed esito (non sono riportati i PT con numero di segnalazioni inserite <10)



Non sono state osservate differenze nell'andamento delle segnalazioni fra le segnalazioni inserite e le segnalazioni insorte nel 2017.

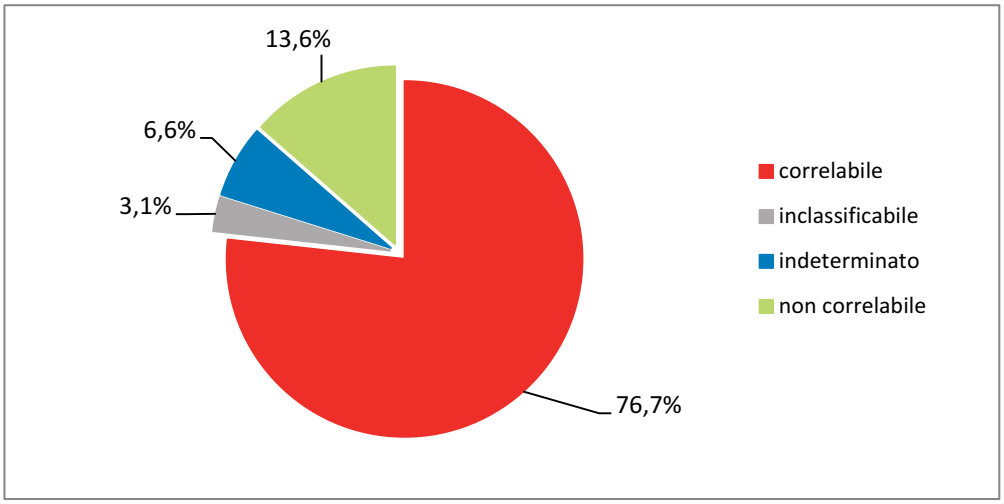
Fra i casi di interesse, in assenza di cluster specifici, si riporta:

- uomo di 35 anni vaccinato con vaccino M-M-RVaxPRO e Varilrix che manifesta, dopo 4 giorni dalla vaccinazione, febbre con successivo trattamento con paracetamolo e levofloxacina; dopo una settimana riscontro radiologico di esteso focolaio broncopolmonare sinistro e citolisi epatica; il segnalatore riferisce che il focolaio di polmonite diagnosticato è considerabile un evento concomitante; la citolisi epatica è attribuita alla terapia antibiotica e antipiretica. Segni e sintomi di danno epatico rappresentano infatti un evento avverso noto di entrambi i prodotti concomitanti (levofloxacina e paracetamolo). La scheda riporta una risoluzione completa del caso e un nesso di causalità è stato definito "non correlabile".
- bambino di 14 mesi che manifesta, dopo sei giorni dalla vaccinazione con Priorix e Menjugate (indicato come concomitante), febbre, piastrinopenia e leucopenia, epatosplenomegalia ed eritema; viene posta diagnosi alla dimissione di piastrinopenia associata a bronchiolite. La risoluzione è completa e il nesso di causalità è stato definito "correlabile". La reazione piastrinopenia è una reazione presente nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Priorix, con frequenza non nota.

Nella figura 27 è riportata la distribuzione delle 258 segnalazioni gravi inserite e insorte nell'anno 2017 per i vaccini MPRV/MPR/V in base al nesso di causalità.

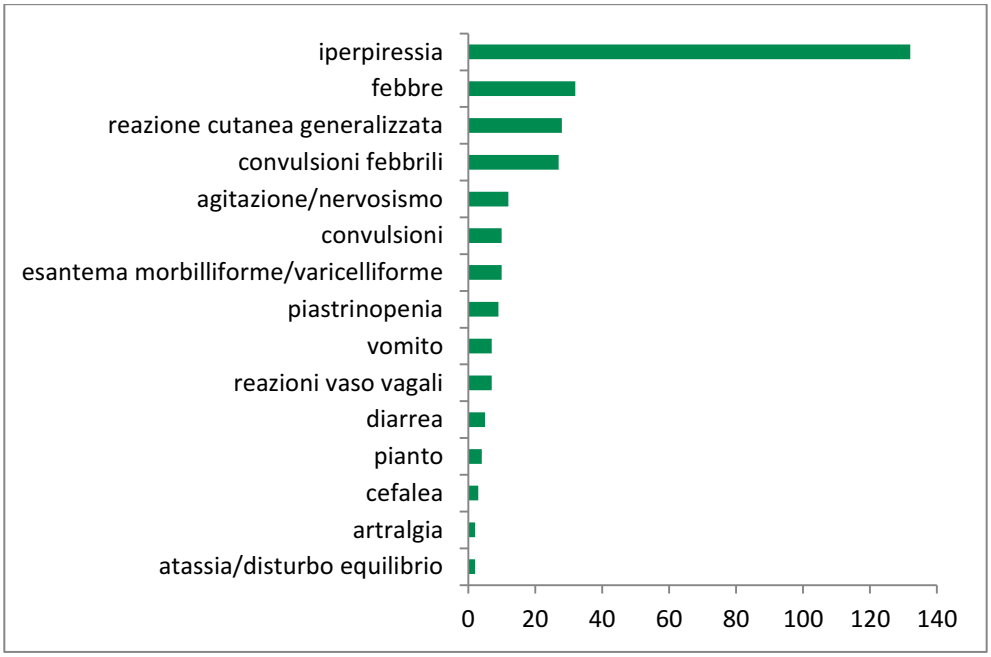
Sul totale di 258 sospette reazioni avverse gravi ai vaccini MPRV/MPR/V, 198 (76,7%) sono risultate correlabili alla vaccinazione, 35 (13,6%) sono risultate non correlabili, 17 (6,6%) indeterminate e 8 (3,1%) non classificabili. L'83,8% delle reazioni avverse gravi risultate correlabili ai vaccini MPRV/MPR/V riportava come esito la risoluzione completa dell'evento. Nel rimanente 16,2% dei casi, l'esito riportato è "miglioramento" o "non disponibile".

Figura 27. Vaccini anti morbillo, rosolia, parotite e varicella: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2017, per nesso di causalità (n. 258)



Nella figura 28 è riportata la distribuzione delle 198 sospette reazioni avverse gravi correlabili ai vaccini MPRV/MPR/V per termine preferito.

Figura 28. Vaccini anti morbillo, rosolia, parotite e varicella: distribuzione delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2017, per termine preferito ed esito (n. 198)



Tasso di segnalazione per dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2017 nelle regioni in cui sono disponibili i dati dell'anagrafe vaccinale

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa gravi ad MPRV/MPR/V insorte nel 2017, provenienti dalle regioni che hanno fornito i dati dell'anagrafe vaccinale sono 240 di cui 187 sono risultate correlabili alle vaccinazioni. L'86,1% (n. 161) di questi eventi avversi gravi correlabili alla vaccinazione con MPRV/MPR/V riportava come esito la risoluzione completa dell'evento, il 10,2% (n. 19) miglioramento. In 7 (3,7%) schede di segnalazione, l'esito non è disponibile. In base al numero complessivo di dosi somministrate, il tasso di segnalazione delle reazioni avverse gravi correlabili ai vaccini esavalenti è di 20 casi ogni 100.000 dosi somministrate.

La reazione avversa grave più frequentemente correlabile alla vaccinazione con MPRV/MPR/V è l'iperpiressia, con un tasso di segnalazione di 10,8 casi ogni 100.000 di

dosi somministrate, 95% delle quali con risoluzione completa. Seconda in ordine di frequenza è la febbre con un tasso di segnalazione di circa 2,5 casi ogni 100.000 dosi somministrate, di cui il 77% circa con esito risoluzione completa, il 17% con miglioramento e il 6% con esito non disponibile. Le reazioni cutanee generalizzate rappresentano la terza reazione avversa grave correlabile alla vaccinazione MPRV/MPR/V in ordine di frequenza, con un tasso di segnalazione per dosi somministrate di 2 casi ogni 100.000 dosi somministrate, di cui il 74% circa con esito risoluzione completa il 19% con miglioramento e il 7% con esito non disponibile. Una simile distribuzione è riscontrata anche per le convulsioni febbrili, con un tasso di segnalazione di 2 casi ogni 100.000 dosi somministrate di cui oltre il 90% con esito risoluzione completa.

Si riportano di seguito i tassi di segnalazione per dosi somministrate delle altre reazioni avverse gravi correlabili a vaccinazione MPRV/MPR/V di maggiore interesse:

- esantema morbilliforme/varicelliforme: 1,3 casi per 100.000 dosi;
- convulsioni: 0,5 casi per 100.000 dosi;
- piastrinopenia: 0,7 casi per 100.000 dosi;
- atassia/disturbo dell'equilibrio: 0,2 casi per 100.000 dosi.

Conclusioni

Non sono emerse particolari problematiche di sicurezza dall'analisi delle sospette reazioni avverse a vaccini MPRV/MPR/V . Il tasso di segnalazione delle reazioni avverse correlabili alle vaccinazioni per dosi somministrate è in linea con quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dei vaccini MPRV/MPR/V disponibili in Italia.

2.6 VACCINI ANTI-HPV

I vaccini anti-HPV sono usati come protezione contro affezioni causate da determinati tipi di papillomavirus umano (HPV). Nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019 e nei nuovi LEA la vaccinazione gratuita nel corso del dodicesimo anno di età è prevista anche per i maschi. La schedula vaccinale prevede la somministrazione di due o tre dosi a seconda del vaccino e dell'età di somministrazione.

Nel 2017, le segnalazioni riguardanti la vaccinazione contro il Papillomavirus Umano (HPV) sono state 160, di cui 111 riferite per Gardasil, 37 per Cervarix e 12 per Gardasil 9. Nel complesso si sono osservate 26 reazioni gravi (16,3%), con una percentuale più elevata per Cervarix rispetto a Gardasil e al Gardasil 9 (27,0%vs 13,5% e 8,3%) (Tabella 21).

Tabella 21. Vaccini anti-HPV: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2017

Vaccino	N.	% gravi
Gardasil	111	13,5
Gardasil 9	12	8,3
Cervarix	37	27,0
Totale	**160**	**16,3**

Sul totale delle segnalazioni inserite in RNF per i vaccini antipapilloma, 114 (71,2%) schede riportano eventi insorti nel 2017, 38 eventi insorti negli anni precedenti e 8 non riportano la data della reazione avversa.

Come atteso in base al calendario vaccinale vigente, il maggior numero di segnalazioni si è osservato nelle classi di età nelle quali la vaccinazione è raccomandata e solo il 19% si riferiva a giovani adulti (Tabella 22).

Nel 2017 sono state inserite 39 segnalazioni (2 senza età) riguardanti soggetti di sesso maschile, riferite a bambini e ragazzi sotto i 18 anni, vaccinati con Gardasil (a eccezione di due con Gardasil 9), la maggior parte dei quali provenienti dalle Regioni Veneto, Sicilia e Friuli Venezia Giulia.

Tabella 22. Vaccini anti-HPV: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2017 per fascia d'età e sesso

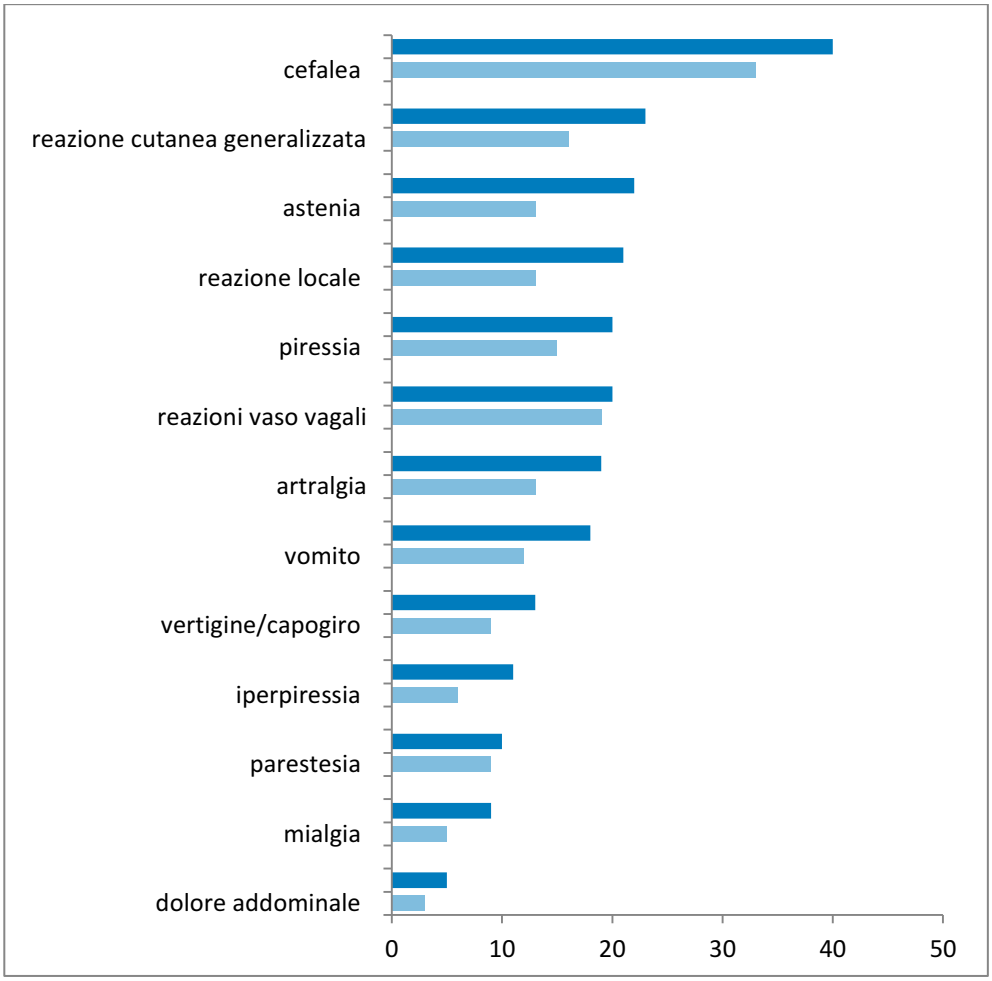
Fascia d'età (anni)	n. segnalazioni (%)		
	Femmine	**Maschi**	**Totale**
2-11	49 (43,8)	17 (45,9)	66
12-17	38 (33,9)	17 (45,9)	55
≥18	25 (22,3)	3 (8,1)	28
Totale	**112 (100)**	**37 (100)**	**149**

^ 11 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Nella figura 29 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite e insorte nell'anno 2017 per i vaccini anti-HPV per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dal nesso di causalità.

La sospetta reazione avversa più segnalata (non considerale le sospette reazioni avverse segnalate in meno di 10 casi), indipendentemente dal nesso di causalità, è la cefalea. Meno comunemente sono state osservate: reazione cutanea generalizzata, astenia, reazione locale, febbre, lipotimia, artralgia, vomito, più rare vertigine/capogiro e iperpiressia.

Figura 29. Vaccini anti-HPV: distribuzione delle segnalazioni inserite, n. 160 (barra superiore) e insorte, n. 114 (barra inferiore) nel 2017 per termine preferito (PT) (non sono riportati i PT con numero di segnalazioni inserite <10)



Di seguito, alcuni eventi avversi di interesse:

- Bambina di 12 anni che il giorno successivo alla seconda dose di Gardasil manifesta cefalea, debolezza degli arti inferiori, eruzione cutanea, vertigini, difficoltà di concentrazione e stanchezza, per le quali viene indicato un ricovero ospedaliero. Non sono disponibili informazioni anamnestiche ulteriori, né i risultati delle indagini effettuate e la diagnosi. Il nesso di causalità è stato definito "correlabile" in quanto

cefalea, vertigini, orticaria, astenia sono presenti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di Gardasil.

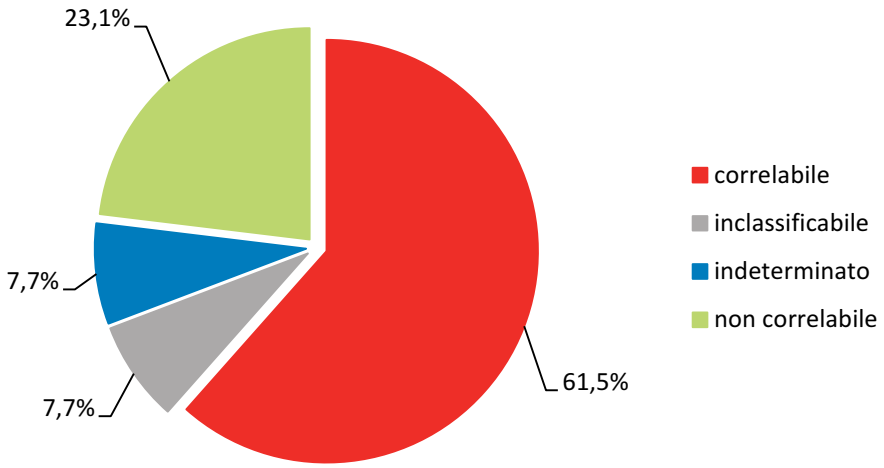
- Donna di 28 anni con storia di neoplasia intraepiteliale cervicale, vaccinata con Gardasil e con successiva comparsa a 12 mesi dalla vaccinazione di acne (trattata con limeciclina per 10 mesi), emiparesi sinistra e dopo altri 4 mesi di mielite cervicale isolata con sintesi intratecale di bande oligoclonali. L'esito indicato è risoluzione con postumi. Il nesso di causalità è stato definito "non correlabile", in quanto la relazione temporale non supporta un nesso causale.

Nella figura 30 è riportata la distribuzione delle 13 segnalazioni di sospetto AEFI gravi inserite e insorte nell'anno 2017 per i vaccini HPV in base al nesso di causalità.

Sul totale di 13 sospette reazioni avverse gravi ai vaccini anti-HPV, 8 (61,5%) sono risultate correlabili alla vaccinazione, 3 (23,1%) sono risultate non correlabili, 1 (7,7%) indeterminata e 1 (7,7%) non classificabile. Il 62,5% (5 casi) delle reazioni avverse gravi risultate correlabili ai vaccini anti-HPV riportava come esito la risoluzione completa dell'evento, 25% (2 casi) il miglioramento e il 12,5% (1 caso) non ancora guarito al momento della segnalazione.

Riguardo alla distribuzione delle 8 sospette reazioni avverse gravi correlabili ai vaccini anti-HPV per termine preferito, le reazioni avverse gravi più frequentemente correlabili alla vaccinazione con vaccini anti-HPV sono svenimento/lipotimia (4), reazione cutanea generalizzata (3), cefalea (2), tremori (2), tutte presenti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Figura 30. Vaccini anti-HPV: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2017, per nesso di causalità (n. 13)



Tasso di segnalazione per dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2017 nelle regioni in cui sono disponibili i dati dell'anagrafe vaccinale

A seguito della disponibilità dei dati delle anagrafi vaccinali, provenienti da 13 regioni è stato calcolato il tasso di segnalazione per dosi somministrate delle reazioni avverse gravi correlabili alla vaccinazione anti-HPV (n. 4) rispetto alle dosi somministrate. In base al numero complessivo di dosi somministrate, il tasso di segnalazione delle reazioni avverse gravi correlabili ai vaccini anti-HPV è di 1,2 casi ogni 100.000 dosi somministrate.

2.7 VACCINI CONTRO EPATITE A E CONTRO EPATITE B

Nel 2017 sono state effettuate 414 segnalazioni di reazioni avverse dopo somministrazione di vaccini antiepatite di cui 361 contro epatite A (14,1% gravi); 49 (38,8% gravi) dopo somministrazione di vaccini antiepatite B e 4 segnalazioni dopo somministrazione di vaccini combinati antiepatite A e B (una grave) (Tabella 23).

Il 93% delle segnalazioni relative ai vaccini contro l'epatite A proviene dalla Puglia dove è stato attivato un programma di offerta attiva della vaccinazione antiepatite A e un contemporaneo progetto di farmacovigilanza attiva sulla co-somministrazione di questo vaccino con il vaccino MPRV nel corso del 2017.

Havrix (HAV) e Engerix B (HBV) e sono stati i vaccini con più segnalazioni (rispettivamente n. 348 e n. 27).

Tabella 23. Vaccini contro epatite A e epatite B: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2017

	N.	% gravi
HAV	361	14,1
HBV	49	38,8
HAV+HBV	4	25,0

L'89% delle segnalazioni riguarda bambini con meno di 2 anni, la quasi totalità proveniente dalla regione Puglia, senza sostanziali differenze tra maschi e femmine (Tabella 24).

Tabella 24. Vaccini contro epatite A e epatite B: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2017 per fascia d'età e sesso

Fascia d'età (anni)	n. segnalazioni (%)		
	Femmine	**Maschi**	**Totale**
<2	150 (89,8)	147 (87,5)	**297**
2-11	7 (4,2)	15 (8,9)	**22**
12-17	2 (1,2)	-	**2**
≥18	8 (4,8)	6 (3,6)	**14**
Totale	**167 (100)**	**168 (100)**	**335**

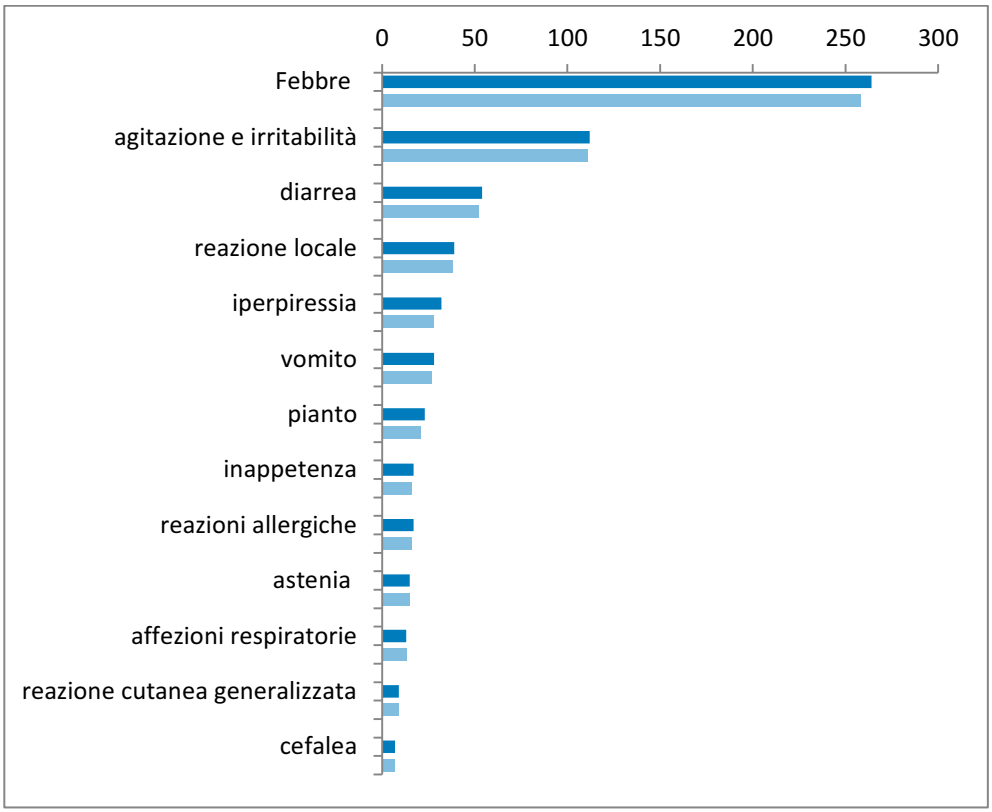
^ 26 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Nella figura 31 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite e insorte nel 2017 per i vaccini contro epatite A e B per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dal nesso di causalità.

Tra i casi di interesse riportiamo:

- soggetto di sesso maschile vaccinato all'età di 2 anni con HAVRIX, che due giorni dopo la somministrazione vaccinale sviluppa esantema e febbre, per le quali viene ricoverato. Dimesso con diagnosi di malattia di Kawasaki, e prescrizione di controlli clinici e strumentali. L'esito del caso è il miglioramento del quadro clinico. Il nesso di causalità è stato definito "indeterminato", dal momento che la relazione temporale con il vaccino è plausibile ma non sono state escluse possibili cause alternative.

Figura 31. Vaccini contro epatite A e epatite B: distribuzione delle segnalazioni inserite, n. 414 (barra superiore) e insorte, n. 387 (barra inferiore) nel 2017 per termine preferito (PT) (non sono riportati i PT con numero di segnalazioni inserite <5)



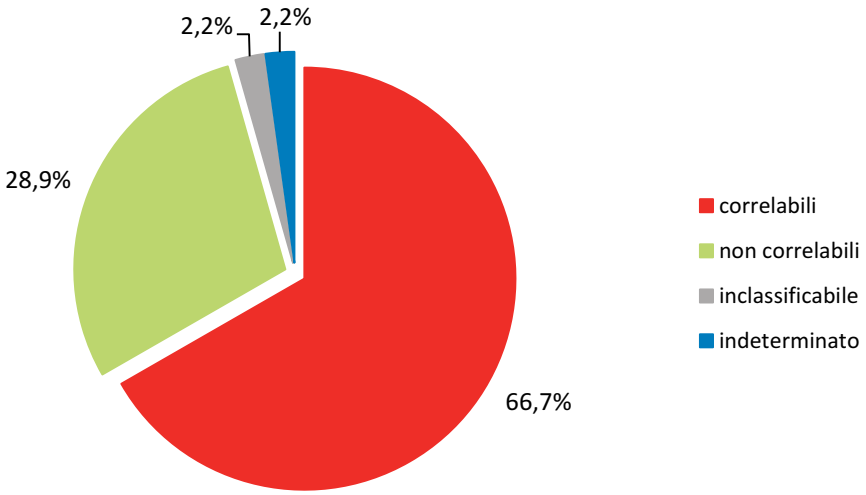
Complessivamente, le reazioni avverse più frequentemente segnalate in relazione ai vaccini anti-epatite A, anti-epatite B e combinato A-B, indipendentemente dal nesso di causalità, sono la febbre, l'agitazione/irritabilità, la diarrea, le reazioni locali e l'iperpiressia. Meno comunemente sono stati segnalati: vomito, pianto, reazioni di condizioni allergiche, l'astenia e le affezioni respiratorie. Più rare sono le reazioni cutanee generalizzate e la cefalea. Fra le molto rare (<5 casi) rientrano le segnalazioni di convulsioni febbrili e non febbrili.

Vaccini anti-epatite A

Sul totale delle 361 segnalazioni inserite in RNF per i vaccini antiepatite A, 351 (80,7%) schede riportano eventi insorti nel 2017 e 70 eventi insorti negli anni precedenti o senza data della reazione avversa. Di queste sospette reazioni avverse insorte nel 2017, 306 (87,2%) sono state definite come non gravi e 45 (12,8%) come gravi.

Nella figura 32 è riportata la distribuzione delle 45 segnalazioni gravi inserite e insorte nell'anno 2017 per i vaccini antiepatite A in base al nesso di causalità.

Figura 32. Vaccini contro epatite A e epatite B: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2017, per nesso di causalità (n. 45)



Tasso di segnalazione per dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2017 nelle regioni in cui sono disponibili i dati dell'anagrafe vaccinale

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa gravi a vaccini antiepatite A inserite e insorte nel 2017, provenienti dalle regioni che hanno fornito i dati dell'anagrafe vaccinale sono 30 di cui 20 sono risultate correlabili alle vaccinazioni.

Le reazioni avverse gravi correlabili a vaccini antiepatite A più frequenti sono state:

- iperpiressia (18 casi di cui 17 con esito risoluzione completa e 1 con esito non disponibile) con un tasso di segnalazione di 2 casi ogni 100.000 dosi somministrate;
- febbre (11 casi di cui 9 con esito risoluzione completa, 1 con esito miglioramento e 1 con esito non disponibile) con un tasso di segnalazione di 1,4 casi ogni 100.000 dosi somministrate;
- agitazione/irritabilità (8 casi tutti con esito risoluzione completa) con un tasso di segnalazione di 1 caso ogni 100.000 dosi somministrate.

Monovalenti anti-epatite B (HBV)

Nel 2017 sono state inserite 32 segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccino monovalente HBV insorte nell'anno in esame (24 non gravi e 8 gravi) di cui 19 relative a soggetti fino a 16 anni di età (adempimento agli obblighi di legge). Di queste ultime, 4 sono risultate gravi e 15 non gravi.

Indipendentemente dalla gravità e dal nesso di causalità, le reazioni avverse più segnalate sono state:

- reazioni locali nel sito di inoculazione (5 di cui 4 con esito risoluzione completa e 1 non ancora guarito);
- febbre con nausea e/o vomito (3 casi di risoluzione completa);
- cefalea (2 casi 1 con esito risoluzione completa e 1 non ancora guarito);
- reazioni con manifestazioni cutanee di tipo pomfoide (orticaria) (2 casi 1 con esito risoluzione completa e 1 non ancora guarito);
- epistassi (2 casi con esito non disponibile).

Sono stati inoltre riportati con frequenza di 1 caso: reazione vasovagale (esito risoluzione completa); angioma del volto (esito non disponibile), artralgia (esito risoluzione completa).

Sul totale delle 4 sospette reazioni avverse gravi ai vaccini monovalenti HBV, 2 sono risultate correlabili alla vaccinazione: un caso di febbre >38°C e un caso di artralgia entrambi con risoluzione completa.

Tasso di segnalazione per dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2017 nelle regioni in cui sono disponibili i dati dell'anagrafe vaccinale

In base ai dati dell'anagrafe vaccinale forniti dalle regioni, il tasso di segnalazione per dosi somministrate stimata delle reazioni avverse gravi correlabili (n. 2) a vaccinazione anti-epatite B è di 0,4 casi ogni 100.000 dosi somministrate.

Le altre reazioni avverse gravi correlabili a vaccini antiepatite B si sono presentate con una frequenza di circa 2 segnalazioni per PT (diarrea, pianto, convulsioni non febbrili, linfoadenopatia) e un tasso di segnalazione di 0,2 casi ogni 100.000 dosi somministrate.

2.8 VACCINI CONTRO IL ROTAVIRUS

I vaccini antirotavirus si utilizzano per la prevenzione della gastroenterite (diarrea e vomito) causata da infezioni da rotavirus. I vaccini disponibili contro il rotavirus sono il Rotarix e il Rotateq, indicati nella popolazione pediatrica (<2 anni). Il vaccino antirotavirus rientra tra i vaccini raccomandati previsti dalla Legge 119/2017.

Complessivamente nel 2017 sono state inserite 139 segnalazioni, di cui 138 relative a Rotarix (16,7% gravi) e 1 a Rotateq (Tabella 25). La totalità delle segnalazioni si riferisce alla fascia di età sotto i due anni senza differenze di genere (in 9 segnalazioni non è riportata l'informazione su età e/o sesso). In 37 casi (27%) il vaccino contro il rotavirus risultava essere l'unico somministrato, mentre in 93 segnalazioni (67%) era stato cosomministrato con il vaccino esavalente e con quello anti pneumococcico.

Tabella 25. Vaccini contro il rotavirus: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2017

Vaccino	N.	% gravi
Rotarix	138	16,7
Rotateq	1	-
Totale	**139**	**16,5**

La quasi totalità delle segnalazioni si riferisce alla fascia di età sotto i due anni senza differenze di genere (Tabella 26). In 37 casi (27%) il vaccino contro il rotavirus risultava essere l'unico somministrato, mentre in 93 segnalazioni (67%) era stato cosomministrato con il vaccino esavalente e con quello anti pneumococco.

Tabella 26. Vaccini contro il rotavirus: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2017 per fascia d'età e sesso

Fascia d'età (anni)	n. segnalazioni (%)		
	Femmine	Maschi	Totale
<2	73 (100)	65 (98,5)	138
2-11	-	1 (1,5)	1
Totale	**73 (100)**	**66 (100)**	**139**

Sul totale delle segnalazioni inserite in RNF per i vaccini antirotavirus, 122 (87,8%) schede riportano eventi insorti nel 2017, 13 eventi insorti negli anni precedenti e 4 non riportano la data della reazione avversa.

Sono state inserite quattro segnalazioni di invaginazione intestinale a seguito della somministrazione di Rotarix (sia prima che seconda dose) in pazienti pediatrici di età compresa tra i 3 e i 6 mesi (in un caso non è riportata l'età della paziente). In tutti e quattro i casi si manifestavano sintomi gastrointestinali quali rigurgito, dolore addominale, flatulenza, feci con presenza di muco, edin tutti e quattro i casi comparsa di intussuscezione addominale.

In tre dei quattro casi sono riferite somministrazioni concomitanti di altri preparati vaccinali: Infanrix Hexa, Prevenar 13 e Bexsero. In un caso non sono riportati vaccini e/o farmaci concomitanti.

Le reazioni sono insorte in un intervallo di tempo variabile dalle 24 ore successive alla somministrazione vaccinale ai 2 mesi.

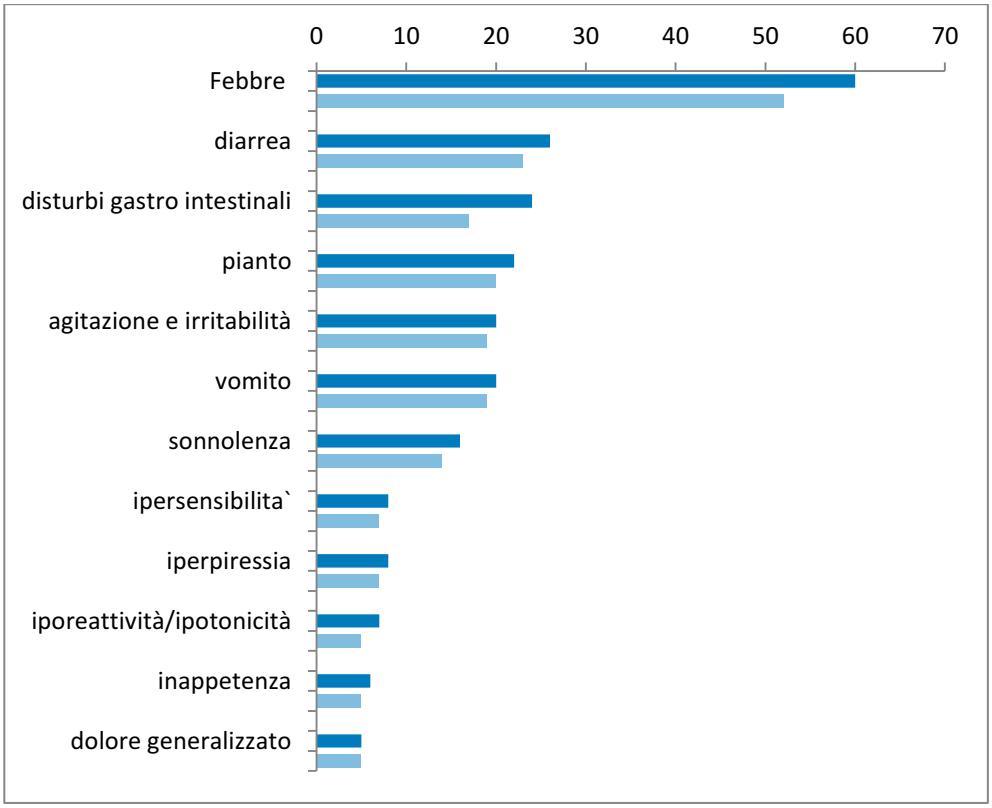
Il nesso di causalità è stato definito correlabile in due dei quattro casi, in 1 non correlabile e in un altro non classificabile. 2 delle quattro segnalazioni derivano da studi di farmacovigilanza attiva.

In tutti i casi la sintomatologia si è risolta.

Si rappresenta che l'evento invaginazione intestinale è un evento noto e listato anche nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dei vaccini antirotavirus (Rotarix e Rotateq) e questo evento avverso era già stato oggetto di approfondimento nell'ambito del precedente *Rapporto Vaccini 2016*.

Nella figura 33 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite e insorte nell'anno 2017 per i vaccini antirotavirus per sintomo e/o tipologia di evento, definito attraverso i termini preferiti (PT) del dizionario MedDRA, indipendentemente dal nesso di causalità.

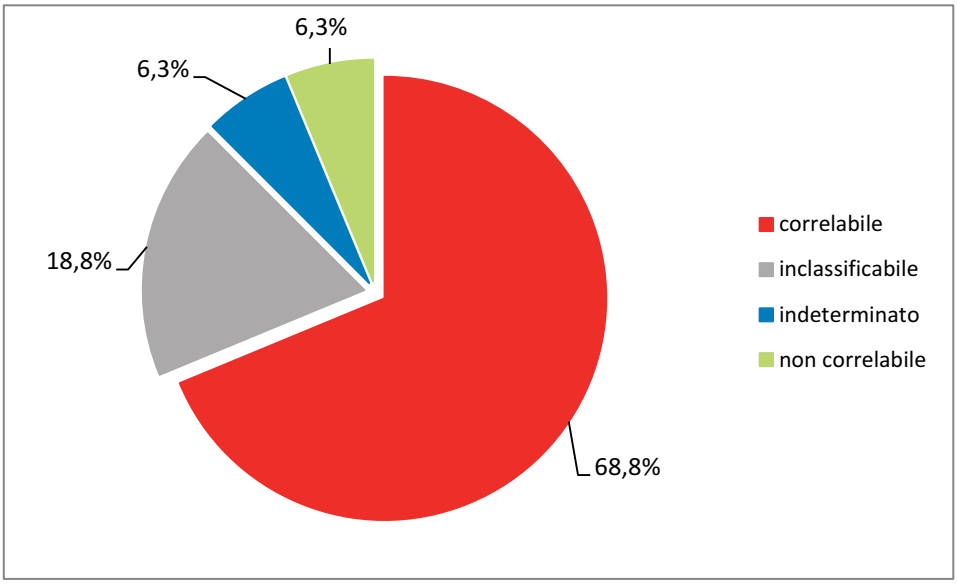
Figura 33. Vaccini contro il rotavirus: distribuzione delle segnalazioni inserite, n. 139 (barra superiore) e insorte, n. 122 (barra inferiore) nel 2017 per termine preferito (PT) ed esito (non sono riportati i PT con numero di segnalazioni inserite <6)



La sospetta reazione avversa più segnalata, indipendentemente dal nesso di causalità, è la febbre. Meno comunemente sono state osservate: diarrea, disturbi gastrointestinali, pianto, agitazione, vomito, sonnolenza. Più rare le reazioni condizioni allergiche, iperpiressia, iporeattività, inappetenza, dolore.

Sul totale di 16 sospette reazioni avverse gravi ai vaccini antirotavirus, 11 (68,8%) sono risultate correlabili alla vaccinazione, 1 (6,3%) è risultata non correlabile, 1 (6,3%) indeterminata e 3 (18,8%) non classificabile (Figura 34). Il 100% delle reazioni avverse gravi risultate correlabili ai vaccini antirotavirus riportava come esito la risoluzione completa dell'evento.

Figura 34. Vaccini contro il rotavirus: distribuzione delle gravi, inserite e insorte nel 2017, per nesso di causalità (n. 11)



Riguardo alla distribuzione delle 11 sospette reazioni avverse gravi correlabili ai vaccini antirotavirus per termine preferito le reazioni avverse gravi più frequentemente correlabili sono disturbi gastrointestinali (n. 8), pianto (n. 5), vomito/rigurgito (n. 3), invaginazione dell'intestino (n. 2), febbre (n. 2).

Tasso di segnalazione per dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2017 nelle regioni in cui sono disponibili i dati dell'anagrafe vaccinale

A seguito della disponibilità dei dati delle anagrafi vaccinali, provenienti da 13 regioni è stata calcolata il tasso di segnalazione per dosi somministrate delle reazioni avverse gravi correlabili alla vaccinazione antirotavirus (n. 1) rispetto alla popolazione effettivamente vaccinata. In base al numero complessivo di dosi somministrate, il tasso di segnalazione per dosi somministrate delle reazioni avverse gravi correlabili ai vaccini antirotavirus è di 0,5 caso ogni 100.000 dosi somministrate.

2.9 ALTRI VACCINI

Nella tabella 27 sono riportati il numero delle segnalazioni inserite in RNF nel 2017 per gli altri vaccini autorizzati e commercializzati in Italia non presentati nei precedenti paragrafi.

Tabella 27. Altri vaccini: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2017

Vaccini	Totale	% Gravi
Tetanici	91	14,3
Diftotetanici	56	12,5
Encefalite	36	11,1
Poliomelitici	19	47,4
Tifoideo	17	23,5
Febbre Gialla	12	8,3
Rabici	10	0,0
HiB	7	42,9
Herpes zooster	6	16,7
Colerici	3	66,7

Vaccini diftotetanici e tetanici

Sono state riportate 56 segnalazioni (12,5% gravi) dopo vaccinazione bivalente (dT) (Tabella 27). In 35 casi Diftetall è stato indicato come vaccino sospetto. Le reazioni maggiormente segnalate sono state eritema in sede di iniezione (n. 11 casi), febbre e prurito (n. 10 casi).

Sei schede di segnalazione di sospetta reazione avversa a vaccini bivalenti per difterite e tetano (DT) verificatesi nell'anno in esame sono risultate relative a soggetti in età pediatrica (<17 anni). Tutte le reazioni avverse sono state definite non gravi, di cui 4 con risoluzione completa, 1 con miglioramento e in 1 caso l'esito non era definito. In due casi sono state osservate reazioni locali nel sito di inoculazione, mentre in un caso è stata descritta una sintomatologia cutanea generalizzata a carattere transitorio caratterizzata da prurito. Sono stati riportati inoltre 1 caso di febbre con vomito ed 1 caso di cefalea associata a diarrea.

Sono state riportate 91 segnalazioni dopo vaccinazione contro il tetano (14,3% gravi). Il vaccino per cui sono state inserite nella RNF più segnalazioni è stato l'Imovax tetano (n. 63 casi). La reazione più frequentemente segnalata è stata il dolore in sede di iniezione (n. 6 casi).

Ventisei schede di segnalazione di sospette reazioni avverse a vaccini monovalenti antitetano (T) insorte nel 2017 sono risultate relative a soggetti in età pediatrica (<17 anni). 21 segnalazioni (80,5%) si riferiscono a reazioni avverse non gravi e 4 (15,4%) a reazioni avverse gravi. Una sola scheda non risultava qualificata per gravità (non definita).

Indipendentemente dalla gravità, le reazioni avverse più segnalate sono state:

- reazioni nel sito di inoculazione: 15 casi di cui 5 con esito risoluzione completa, 3 con miglioramento, 3 non ancora guarito e 4 non disponibile.
- agitazione/irritabilità: 5 casi di cui 2 con esito risoluzione completa, 2 non ancora guarito e 1 non disponibile.
- febbre: 3 casi di cui 1 con esito risoluzione completa e 2 non ancora guarito.
- pianto: 2 casi di cui 1 con esito risoluzione completa e 1 non disponibile.

È stato inoltre riportato un singolo caso con risoluzione completa per iperpiressia, convulsioni febbrili, esantema diffuso e prurito ed un singolo caso per linfoadenopatia con esito non ancora guarito.

Sul totale delle sospette reazioni avverse gravi ai vaccini monovalenti antitetano, una è risultata correlabile alla vaccinazione. Si tratta di un caso di febbre con dolore agli arti che si è risolto completamente nell'arco dei 3 giorni successivi alla vaccinazione.

Vaccini contro l'encefalite

Sono state riportate 36 segnalazioni a vaccini contro l'encefalite (11,1% gravi), tre quarti in soggetti di età superiore a 18 anni (Tabella 27).

Si riporta la descrizione del seguente caso di interesse:

- Uomo di 52 anni vaccinato con vaccino per encefalite da zecca purificato e inattivato (ceppo neudoerlf) che dopo 48 ore manifesta febbre (max 39.5°C), dapprima continua, quindi serotina, associata ad astenia, calo ponderale, ed eritema nodoso alle cosce. Agli esami bioumorali evidenza di neutropenia e piastrinopenia (risolte dopo 14 giorni), VES e PCR elevate. All'ecografia e alla TC addome evidenza di splenomegalia. La sintomatologia è in fase di remissione. Il nesso di causalità è stato definito indeterminato in quanto non è possibile escludere cause eziologiche alternative (patologie infettive o linfoproliferative).

Vaccini poliomelitici

Nel 2017 sono state riportate 17 segnalazioni a vaccini poliomelitici tipo Salk (41,2% gravi) e due segnalazioni a vaccino orale (entrambe gravi, in bambini sotto i due anni di età, insorte nel 1993 e 2003). L'89% in bambini sotto i 12 anni (Tabella 27). In 10 segnalazioni il vaccino è stato cosomministrato.

Sei segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccino monovalente IPV insorte nel 2017 riguardano soggetti fino a 16 anni di età. Di queste, 5 segnalazioni si riferiscono a reazioni avverse non gravi e 1 a una reazione avversa grave con artralgia, attribuibile a vaccino monovalente anti-HBV concomitante (reazione già discussa nel relativo paragrafo).

Fra le reazioni non gravi, sono state osservate 2 reazioni in sede di inoculazione (1 con esito risoluzione completa e 1 con miglioramento), 1 reazione in sede di inoculazione associata a irritabilità e febbre (esito risoluzione completa), 1 caso di irritabilità (esito non ancora guarito) e 1 caso di insonnia (non disponibile).

Vaccini tifoidei

Nel 2017 sono state riportate 17 segnalazioni a vaccini tifoidei (4 gravi) tutte, a eccezione di 3, in soggetti di età superiore a 18 anni (Tabella 27). Il vaccino è stato somministrato da solo in più del 75% dei casi (n. 13).

Vaccini contro la febbre gialla

Nel 2017 sono state riportate 12 segnalazioni relative a vaccini contro la febbre gialla (Tabella 27), di cui 1 grave. In 10 segnalazioni il vaccino contro la febbre gialla era l'unico somministrato.

Vaccini antirabici

Nel 2017 sono state riportate 10 segnalazioni a vaccini antirabici (nessuna grave) tutte, ad eccezione di due, in soggetti adulti (Tabella 27). Il vaccino è stato somministrato da solo in metà delle segnalazioni.

2.10 SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE DOPO VACCINAZIONE ANTIINFLUENZALE STAGIONALE 2017-2018

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 2017 ma si riferiscono alle segnalazioni insorte nel periodo ottobre 2017 - marzo 2018 (Tabella 28) e inserite fino al 30/04/2018.

Per la stagione 2017/2018, l'OMS ha indicato la seguente composizione del vaccino per l'emisfero settentrionale:

- A/Michigan/45/2015 (H1N1) - nuova variante
- A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) - presente anche nel vaccino 2016/2017
- B/Brisbane/60/2008 (lineaggio B/Victoria) - presente anche nel vaccino 2016/2017.

Per i vaccini quadrivalenti è stato raccomandato il ceppo B/Phuket/3073/2013 in aggiunta ai ceppi sopramenzionati.

Per quanto riguarda i vaccini antinfluenzali dal 01/10/2017 al 26/03/2018 sono pervenute 155 segnalazioni pari a un tasso di segnalazione di 1,6 per 100.000 dosi. Tra le differenti tipologie di vaccini il tasso di segnalazione passa da 0,9 per 100.000 dosi per i vaccini a subunità a 2,5 per i vaccini split (derivati da virioni frammentati). Nel complesso circa il 25% delle segnalazioni sono state classificate gravi (vedi Box informativo 2: definizione di gravità) (Tabella 28).

Tabella 28. Vaccini antinfluenzali stagionali: distribuzione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse per tipologia di vaccino, stagione influenzale 2017/18

Tipo di vaccino	N. totale	Tasso§	Gravi %
Subunità	26	0,9	34,1
Split	73	2,5	17,8
Adiuvato con MF59	32	1,0	37,5
Intradermico	18	1,9	16,7
Non riportato	9	-	33,3
Totale	**157**	**1,6**	**25,5**

§ tasso di segnalazione per 100.000 dosi (nella stagione 2017-18 sono state vendute 9,9 milioni di dosi di vaccini antinfluenzali)

Circa il 95% delle segnalazioni ha riguardato la popolazione con età superiore ai 18 anni, la maggiore percentuale di reazioni gravi (32,9%) si è osservata in particolare tra gli ultrasessantacinquenni. Tra le donne la maggior percentuale di segnalazioni si rileva nella classe di età tra 18 e 65 anni, mentre negli uomini in quella al di sopra dei 65 anni. (Tabella 29). I casi di decesso segnalati sono descritti in dettaglio nella sezione *1.3 Descrizione dei casi a esito fatale.*

Tabella 29. Vaccini antinfluenzali stagionali: segnalazioni di sospette reazioni avverse per età e sesso, stagione influenzale 2017/18

Fascia d'età (anni)	N. Femmine (%)	N. Maschi (%)	N. totale^ (%)	% gravi
<18	5 (5,3)	3 (4,9)	8 (5,1)	12,5
18-64	48 (51,6)	25 (41,0)	74 (47,4)	18,9
>=65	41 (43,2)	33 (54,1)	74 (47,4)	33,8
Totale	**95 (100)**	**61 (100)**	**156 (100)**	**25,6**

^ 1 segnalazione senza età

Si riportano i seguenti casi di interesse, specificando che nel periodo di riferimento sono stati inseriti 4 casi di poliradicolonevrite di cui uno fatale già descritto nella sezione casi fatali (caso n°10). Nel dettaglio, vengono approfonditi 1 caso di sindrome di Guillain-Barrè e 1 caso di sindrome di Miller-Fischer:

- Uomo di 66 anni, affetto da cardiopatia ischemica, ateromasia carotidea e dislipidemia in trattamento con Cardioaspirina, Coversyl e statine, che dopo tre giorni dalla vaccinazione con Fluarix manifesta comparsa di poliradicolonevrite acuta sensitivo-motoria trattata con IgEV. Non riferiti precedenti episodi febbrili/infettivi, allergie e/o intolleranze. L'esito indicato è il miglioramento. Il nesso di causalità è stato definito "correlabile".
- Uomo di 44 anni di età vaccinato con Fluarix Tetra, Prevenar 13, Bexsero, Nimenrix nell'arco di venti giorni. Dopo circa un mese dalla vaccinazione antinfluenzale riferita comparsa di atassia, disartria, disfagia, oftalmoplegia, deficit sensoriale con diagnosi di sindrome di Miller-Fisher. L'esito della rachicentesi con esame citomorfologico del liquor è positivo per Poliomavirus BK. Nella valutazione del nesso sono state considerate le evidenze per altre cause rappresentate da BKV da liquor positivo <55 copie/ml e dal riscontro all'esame TC cranio di multipli linfonodi di dimensioni aumentate in sede laterocervicale bilaterale, angolo-mandibolare, sovramentoniera, in corrispondenza della loggia parotidea bilateralmente e in sede retronucale a destra e sovraclaveare. L'esito indicato è il miglioramento dopo plasmaferesi e trattamento con immunoglobuline. Sulla base di tali reperti clinici e strumentali il nesso di causalità è stato definito "non correlabile".

Si segnala che le poliradicolonevriti e la sindrome di Guillan-Barrè sono presenti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di tutti i vaccini anti-influenzali ma gli studi clinici finora condotti su questa associazione non hanno ottenuto risultati univoci.

Capitolo 3

Focus

Rapporto
Vaccini
2017

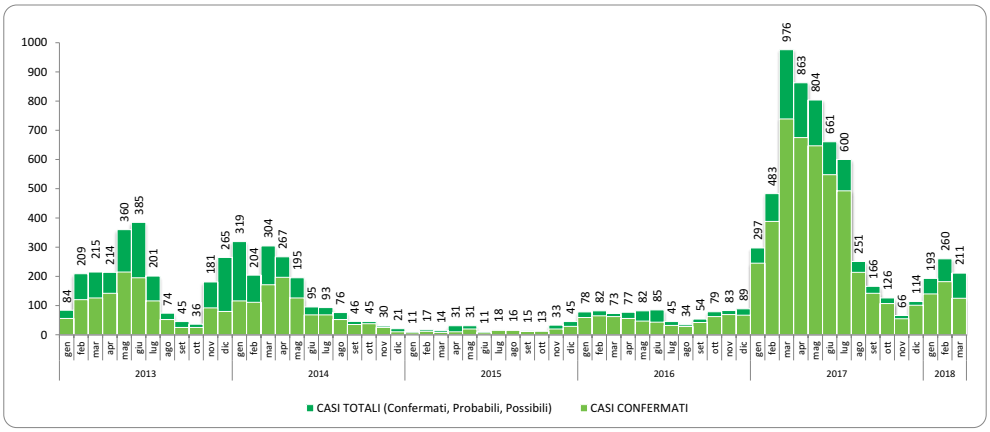
3.1 L'EPIDEMIA DI MORBILLO IN ITALIA NEL 2017

Il morbillo è una malattia esantematica virale altamente contagiosa che può portare a complicanze gravi incluso il decesso. Nonostante la disponibilità di un vaccino efficace e sicuro per prevenire l'infezione, a livello mondiale è ancora una delle principali cause di morte nei bambini < 5 anni (89.780 decessi per morbillo nel mondo nel 2016). I Paesi di tutte le 6 Regioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità hanno fissato obiettivi di eliminazione del morbillo entro il 2020. L'Italia è uno di 9 dei 53 Stati membri della Regione Europea che non hanno ancora raggiunto questo traguardo.

L'epidemiologia attuale di morbillo in Italia è il risultato dell'andamento delle coperture vaccinali negli ultimi 40 anni. Il vaccino antimorbillo è disponibile dal 1976 ed è raccomandato dal Ministero della Sanità dal 1979 (una dose) ma fino al 1988 la percentuale di bambini vaccinati contro il morbillo (una dose) non ha mai superato il 21%. Nel 1989 la copertura stimata era del 41% e da allora è lentamente aumentata. La seconda dose è stata raccomandata in tutte le regioni a 5-6 anni di età solo dal 2003. Le stime di copertura vaccinale sono 87,3% per la prima dose e 82,2% per la seconda dose nel 2016. Per eliminare il morbillo sono necessarie coperture vaccinali per due dosi maggiori o uguali al 95% nella popolazione.

Pertanto, in Italia continuano a verificarsi regolarmente epidemie di morbillo. Nella Figura 34 vengono riportati i casi di morbillo segnalati in Italia per mese di insorgenza dei sintomi, a partire da gennaio 2013, anno in cui è stata istituita la sorveglianza integrata morbillo-rosolia. Dal 2013 al 2017 sono stati segnalati oltre 10.000 casi di morbillo.

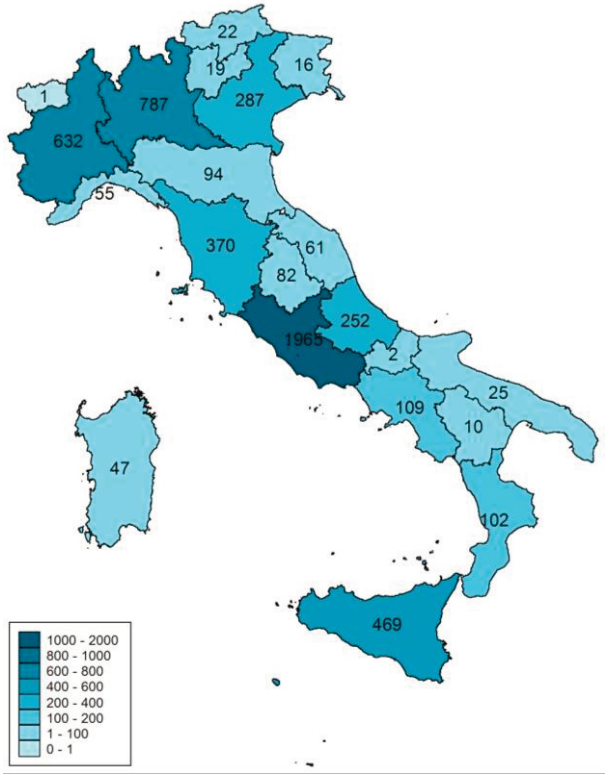
Figura 34. Casi di morbillo per mese di insorgenza dei sintomi. Italia: gennaio 2013-marzo 2018



Nel periodo dal 1 gennaio al 31 dicembre 2017 sono stati segnalati in Italia 5.407 casi di morbillo, ponendo l'Italia al secondo posto per numero di casi segnalati nell'intera Regione Europea dell'OMS.

La Figura 35 riporta la distribuzione del numero dei casi di morbillo per Regione e P.A. Tutte le Regioni/P.A. hanno segnalato casi ma l'88% dei casi da sole 7 Regioni: Lazio, Lombardia, Piemonte, Sicilia, Toscana, Veneto e Abruzzo. L'incidenza più elevata è stata riportata dal Lazio (333 casi per milione di abitanti), seguito dall'Abruzzo (191 per milione) e dal Piemonte (144 per milione). Il picco è stato raggiunto nel mese di marzo 2017, con 976 casi segnalati per milione di abitanti.

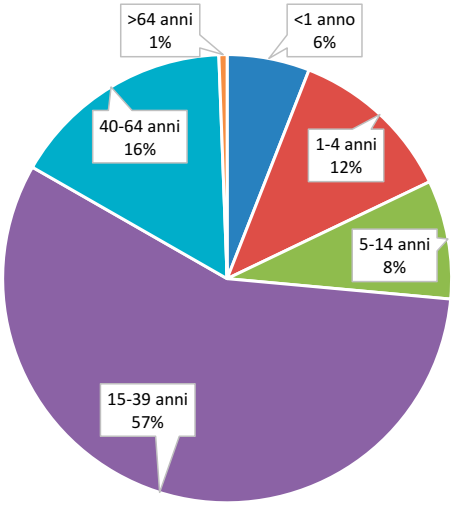
Figura 35. Distribuzione dei casi di morbillo segnalati per Regione. Italia 2017



L'80% dei casi è stato confermato in laboratorio, i rimanenti casi sono stati classificati come casi possibili o casi probabili secondo le definizioni europee di caso.

Il 49% dei casi si è verificato in soggetti di sesso maschile. L'età mediana dei casi è stata pari a 27 anni (range: 1 giorno – 84 anni). La Figura 36 riporta la distribuzione percentuale dei casi segnalati per classe di età.

Figura 36. Distribuzione percentuale dei casi di morbillo segnalati per classe di età. Italia 2017



Il 18% dei casi (n. 966) ha meno di cinque anni di età; di questi, 321 sono bambini al di sotto dell'anno di età. La proporzione maggiore di casi è stata osservata nella classe di età 15-39 anni pari al 57%.

L'incidenza più elevata dei casi, invece, è stata pari a 686 casi per milione nei bambini sotto l'anno di età e 317 per milione nella classe di età tra 1 e 4 anni (Tabella 30).

Tabella 30. Numero di casi e incidenza (per milione di abitanti) dei casi di morbillo segnalati per classe di età, Italia 2017

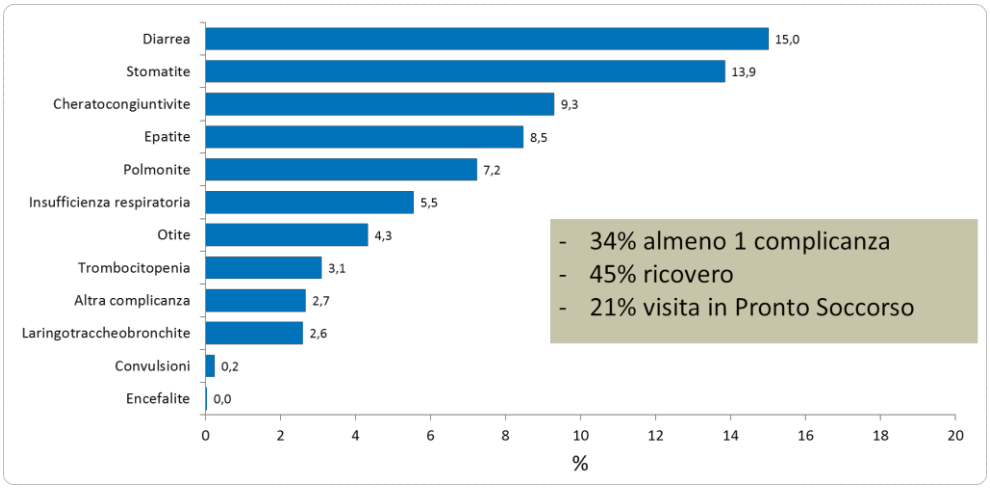
Fascia di età (anni)	N. casi	Incidenza (per milione)
<1	321	686
1-4	645	317
5-14	463	81
15-39	3.070	186
40-64	871	39
>64	32	2

L'87,6% dei casi per cui è noto lo stato vaccinale (n=4.198/4.793) è non-vaccinato e il 7,2% ha effettuato una sola dose di vaccino. L'1,6% ha ricevuto due dosi e il 3,6% non ricorda il numero di dosi.

Complessivamente il 34,1% dei casi (1.845/5.407) ha riportato almeno una complicanza (Figura 37). La complicanza più frequente è stata la diarrea, riportata in 811 casi (15,0%). Sono stati segnalati 391 casi di polmonite (7,2%) e 2 casi di encefalite. Altre complicanze riportate includono casi di stomatite (749 casi), cheratocongiuntivite (503 casi) ed epatite (458 casi). I due casi di encefalite riportati si sono verificati rispettivamente in un bambino con meno di due anni di età e in una persona adulta di 36 anni.

Il 45% dei casi segnalati è stato ricoverato e un ulteriore 21% è stato visitato in Pronto Soccorso.

Figura 37. Complicanze riportate tra i casi di morbillo segnalati, Italia 2017 (N. 5.407)



Sono stati segnalati quattro decessi, di cui tre bambini sotto i 10 anni di età (rispettivamente 1, 6 e 9 anni) e una persona di 41 anni, tutti non vaccinati. In tutti i casi erano presenti altre patologie di base e la causa del decesso è stata insufficienza respiratoria.

I principali setting coinvolti sono stati l'ambito nosocomiale, familiare, scolastico (inclusi asili nido e università), lavorativo e comunitario. Sono stati segnalati focolai anche in campi nomadi. Nell'ambito nosocomiale, sono stati segnalati 334 casi in operatori sanitari e casi in visitatori e in pazienti ricoverati per altri motivi.

Conclusioni

Il morbillo continua a circolare in Italia e a causare epidemie dovute alle scarse coperture vaccinali nel corso degli anni, che hanno portato all'accumulo di ampie quote di popolazione suscettibili all'infezione. L'incidenza più elevata nel 2017 è stata registrata nei bambini sotto l'anno di età, troppo piccoli per essere vaccinati e che dipendono dall'immunità di gruppo per essere protetti contro il morbillo. L'età mediana dei casi, pari a 27 anni, indica che esistono ampie quote di giovani adulti suscettibili. Per interrompere la trasmissione endemica del morbillo, oltre ad aumentare le coperture vaccinali tra i bambini piccoli, è fondamentale mettere in atto strategie e attività supplementari di vaccinazioni indirizzate alle fasce di età suscettibili. Infine, i numerosi focolai nosocomiali evidenziano il problema della bassa copertura vaccinale tra gli operatori sanitari e la necessità di mettere in atto i protocolli per la prevenzione della trasmissione del morbillo in ambito sanitario.

Bibliografia

1) World Health Organization. Regional Office for Europe. 6th Meeting of the European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination. 15-17 June 2017. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/348013/6th-RVC-final-for-web-posting.pdf?ua=1
2) Filia A, Del Manso M, Rota MC, Bella A. Morbillo e Rosolia News: il bollettino della sorveglianza integrata morbillo-rosolia. http://www.epicentro.iss.it/problemi/morbillo/bollettino.asp
3) Filia Antonietta, Bella Antonino, Del Manso Martina, Baggieri Melissa, Magurano Fabio, Rota Maria Cristina. Ongoing outbreak with well over 4,000 measles cases in Italy from January to end August 2017 – what is making elimination so difficult? Euro Surveill. 2017; 22 (37) :30614

3.2 L'IMPATTO DELLE STAGIONI INFLUENZALI 2017/2018 IN ITALIA

Premessa

In Italia, l'andamento stagionale dell'influenza viene monitorato attraverso un sistema integrato per valutare la diffusione, l'intensità, la severità dei virus influenzali circolanti e l'efficacia delle misure messe in atto per prevenire l'influenza in Italia. Il sistema integrato è composto:

- dalla sorveglianza epidemiologica InfluNet, attiva dalla stagione 1999/2000, coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) con il contributo del Ministero della Salute e il supporto delle Regioni e Province Autonome. Tale sistema si basa su una rete di pediatri di libera scelta (PLS) e medici di medicina generale (MMG) che partecipano volontariamente alla sorveglianza. La sorveglianza InfluNet si basa sulle rilevazioni settimanali dei casi di sindrome simil-influenzale (ILI), da parte di un campione di circa 1000 MMG e PLS nel periodo compreso tra ottobre e aprile. Alla sorveglianza epidemiologica si affianca la sorveglianza virologica;
- dalla sorveglianza virologica InfluNet 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;
- dal monitoraggio dell'andamento delle forme gravi e complicate di influenza confermata, in cui le Regioni e Province autonome sono tenute a segnalare al Ministero della salute e all'Istituto superiore di sanità i casi gravi e complicati di influenza confermata in laboratorio, le cui condizioni prevedano il ricovero in Unità di terapia intensiva (UTI) e/o, il ricorso alla terapia in Ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO). Questa sorveglianza si prefigge di raccogliere da Regioni e Province autonome informazioni sulle forme gravi e i decessi per meglio conoscere

l'epidemiologia delle forme gravi nel Paese anche in termini di possibili fattori di rischio e cambiamenti nel corso dell'epidemia.

Inoltre, è anche prevista 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.

Andamento della stagione influenzale 2017/2018

Influnet

Nella stagione 2017-18, il periodo epidemico (incidenza superiore a 2,57 casi per 1.000 assistiti) ha avuto una durata di 15 settimane. Il picco epidemico è stato raggiunto nella seconda settimana del 2018 in anticipo di circa tre settimane rispetto alle stagioni precedenti con un livello di incidenza al picco pari a 14,7 casi per 1.000 assistiti, un livello di incidenza molto elevato simile a quello osservato nelle stagioni 2004-05 e 2009-10. L'incidenza cumulativa osservata durante la stagione è stata pari a 93 casi per 1.000 assistiti. La stagione influenzale è stata caratterizzata, quindi, da una incidenza cumulativa di media entità (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 230 casi per 1.000 assistiti nella fascia di età 0-4 anni e di 133 casi nella fascia di età 5-14 anni.

Come di consueto, l'incidenza ha mostrato una diminuzione all'aumentare dell'età, e ha raggiunto il valore minimo negli anziani (87 casi per 1.000 assistiti tra gli individui di età compresa tra 15 e 64 anni, e 51 casi tra quelli di età pari o superiore a 65 anni).

Nell'ambito delle attività di sorveglianza virologica, sono stati raccolti e analizzati dai laboratori di riferimento regionali circa 15.000 campioni clinici di cui, al 18 marzo 2018, 5.347 (36%) sono risultati positivi ai virus influenzali. La circolazione dei virus influenzali ha subito un graduale incremento, raggiungendo il picco più elevato ad inizio gennaio, nella 2ª settimana del 2018.

Durante tutta la stagione vi è stata una predominanza dei virus influenzali di tipo B (61%) per lo più appartenenti al lineaggio B/Yamagata, contenuto solo nel vaccino

quadrivalente, mentre nell'ambito dei virus A (39%) hanno prevalso i ceppi A/H1N1pdm09 (89%).

Monitoraggio dell'andamento delle forme gravi e complicate di influenza stagionale confermata

Come ha evidenziato la sorveglianza delle ILI, l'impatto di questa stagione, in termini di numero di casi gravi e di decessi da influenza confermata ricoverati in terapia intensiva, è stato abbastanza elevato e pertanto rispetto alla precedente stagione sono stati segnalati più casi gravi e decessi. In particolare nella stagione 2017-18, sono stati segnalati 744 casi gravi di influenza confermata ricoverati in terapia intensiva dei quali 160 sono deceduti. Il 90% dei decessi (uno dei quali importato) si è verificato in soggetti di età superiore ai 25 anni, in 13 casi i soggetti deceduti non presentavano condizioni di rischio preesistenti e 2 donne erano gravide. Dei casi gravi segnalati, il 58% di sesso maschile, con età media di 60 anni (0-104), l'84% presentava almeno una condizione di rischio predisponente il complicarsi delle condizioni cliniche (diabete, tumori, malattie cardiovascolari, malattie respiratorie croniche, ecc). Quindici casi gravi si sono verificati in donne gravide. Tutti i casi sono stati ricoverati in una Unità di Terapia Intensiva e/o subintensiva (62 hanno necessitato del supporto ECMO e 312 sono stati intubati). In 302 (52%) casi gravi è stato isolato il virus A/H1N1pdm09, in 215 (37%) il virus B, in 9 (2%) casi il virus A/H3N2, in 51 (9%) casi un virus A/non sottotipizzato.

Conclusioni

In Italia, i dati forniti dal sistema di sorveglianza integrato hanno permesso di stimare che le ILI interessano ogni anno una percentuale compresa tra il 4 e il 15% della popolazione italiana, a seconda delle caratteristiche del virus influenzale circolante.

Nella stagione 2017-2018, il picco epidemico è stato raggiunto nella seconda settimana di gennaio 2018 in anticipo di circa tre settimane rispetto alle stagioni precedenti, escludendo la stagione 2009/10 pandemica ed è stata caratterizzata da una incidenza cumulativa di elevata entità rispetto alle precedenti.

La sorveglianza integrata dell'influenza ha permesso di definire l'impatto di questa stagione in termini di intensità e severità rispetto alle stagioni precedenti. L'incidenza delle ILI è stata tra le più elevate degli ultimi 20 anni e anche in termini di severità vi è stato un elevato numero bambini, anziani e donne in gravidanza ricoverati in terapia intensiva per complicanze dell'influenza. Tuttavia, nonostante la severità elevata, il sistema di sorveglianza della mortalità giornaliera non ha evidenziato livelli elevati di mortalità per tutte le cause negli ultrasessantacinquenni rispetto alla mortalità attesa. Durante tutta la stagione vi è stata una predominanza dei virus influenzali di tipo B per lo più appartenenti al lineaggio B/Yamagata, contenuto solo nel vaccino quadrivalente, mentre nell'ambito dei virus A (39%) hanno prevalso i ceppi A/H1N1pdm09 (89%). Tra i casi gravi e severi, invece, soprattutto fra i decessi, più della metà dei casi sono stati causati dal virus A/H1N1pdm09.

Durante questa stagione, quindi, sia al livello nazionale che Europeo, la sorveglianza dell'influenza ha permesso di descrivere in termini di tempo, incidenza e severità la stagione influenzale permettendo di acquisire tempestivamente informazioni utili per definire l'intensità e il conseguente impatto, perché non va dimenticato che l'influenza rappresenta una rilevante fonte di costi diretti e indiretti, per la gestione delle misure di controllo, dei casi e delle complicanze della malattia.

Bibliografia

1. FluNews Rapporto epidemiologico settimanale (http://www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/FluNews.asp).
2. Mortality monitoring in Europe. www.euromomo.eu/
3. Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza (www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=2654).
4. InfluNet. Sorveglianza virologica. Aggiornamento settimana 17/2018 (www.iss.it/fluv/)
5. InfluNet. Sorveglianza Epidemiologica. Aggiornamento settimana 17/2018 (https://old.iss.it/site/RMI/influnet/Default.aspx?ReturnUrl=%2fsite%2frmi%2finfluenet)

Elenco delle pubblicazioni edite nel corso del 2017

Rapporto Vaccini 2017

Per identificare gli articoli pubblicati da autori/gruppi italiani nel corso dell'anno 2017 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 30 articoli, circa un quinto del totale riguarda la vaccinazione antinfluenzale, seguita dalla vaccinazione antipneumococcica, da quella contro HPV ed epatite B. Nove riguardavano studi osservazionali (coorte o caso-controllo), cinque erano trial, sette revisioni sistematiche e i restanti studi descrittivi o di definizione di caso. Un elenco completo delle pubblicazioni selezionate è riportato di seguito.

1) Baldovin T, Lazzari R, Cocchio S, Furlan P, Bertoncello C, Saia M, Russo F, Baldo V. Invasive meningococcal disease in the Veneto region of Italy: a capture-recapture analysis for assessing the effectiveness of an integrated surveillance system. BMJ Open. 2017 May 2;7(4):e012478. doi:10.1136/bmjopen-2016-012478.

2) Baussano I, Lazzarato F, Ronco G, Lehtinen M, Dillner J, Franceschi S. Different Challenges in Eliminating HPV16 Compared to Other Types: A Modeling Study. J Infect Dis. 2017 Aug 1;216(3):336-344. doi: 10.1093/infdis/jix299.

3) Boccalini S, Bechini A, Gasparini R, Panatto D, Amicizia D, Bonanni P. Economic studies applied to vaccines against invasive diseases: An updated budget impact analysis of age-based pneumococcal vaccination strategies in the elderly in Italy. Hum Vaccin Immunother. 2017 Feb;13(2):417-422. doi:10.1080/21645515.2017.1264827. Epub 2016 Dec 7.

4) Derrough T, Olsson K, Gianfredi V, Simondon F, Heijbel H, Danielsson N, Kramarz P, Pastore-Celentano L. Immunisation Information Systems - useful tools for monitoring vaccination programmes in EU/EEA countries, 2016. Euro Surveill. 2017 Apr 27;22(17). pii: 30519. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.17.30519.

5) Dini G, Toletone A, Barberis I, Debarbieri N, Massa E, Paganino C, Bersi F, Montecucco A, Alicino C, Durando P. Persistence of protective anti-HBs antibody levels and anamnestic response to HBV booster vaccination: A cross-sectional study among healthcare students 20 years following the universal immunization campaign in Italy. Hum Vaccin Immunother. 2017 Feb;13(2):440-444. doi:10.1080/21645515.2017.1264788.

6) Domnich A, Arata L, Amicizia D, Puig-Barberà J, Gasparini R, Panatto D. Effectiveness of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in the elderly: A systematic review and

meta-analysis. Vaccine. 2017 Jan 23;35(4):513-520. doi:10.1016/j.vaccine.2016.12.011. Epub 2016 Dec 23.

7) Dipasquale V, Romano C. Vaccination strategies in pediatric inflammatory bowel disease. Vaccine. 2017 Oct 27;35(45):6070-6075. doi:10.1016/j.vaccine.2017.09.031. Epub 2017 Sep 28.

8) Ferlito C, Barnaba V, Abrignani S, Bombaci M, Sette A, Sidney J, Biselli R, Tomao E, Cattaruzza MS, Germano V, Biondo MI, Salerno G, Lulli P, Caporuscio S, Picchianti Diamanti A, Falco M, Biselli V, Cardelli P, Autore A, Lucertini E, De Cesare DP, Peragallo MS, Lista F, Martire C, Salemi S, Nisini R, D'Amelio R. Lack of evidence for post-vaccine onset of autoimmune/lymphoproliferative disorders, during a nine-month follow-up in multiply vaccinated Italian military personnel. Clin Immunol. 2017 Aug;181:60-66. doi: 10.1016/j.clim.2017.06.001. Epub 2017 Jun 15.

9) Galgani I, Bunge EM, Hendriks L, Schludermann C, Marano C, De Moerlooze L. Systematic literature review comparing rapid 3-dose administration of the GSK tick-borne encephalitis vaccine with other primary immunization schedules. Expert Rev Vaccines. 2017 Sep;16(9):919-932. doi: 10.1080/14760584.2017.1358620. Epub 2017 Aug 4.

10) Gallone MS, Germinario C, Larocca A, Tafuri S. Long time immunogenicity of measles vaccine in the vaccination era: An open question. Hum Vaccin Immunother. 2017 Jan 2;13(1):117-119. doi: 10.1080/21645515.2016.1227519. Epub 2016 Sep 26.

11) Huang LM, Puthanakit T, Cheng-Hsun C, Ren-Bin T, Schwarz T, Pellegrino A, Esposito S, Frenette L, McNeil S, Durando P, Rheault P, Giaquinto C, Horn M, Petry KU, Peters K, Azhar T, Hillemanns P, De Simoni S, Friel D, Pemmaraju S, Hezareh M, Thomas F, Descamps D, Folschweiller N, Struyf F. Sustained Immunogenicity of 2-dose Human Papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted Vaccine Schedules in Girls Aged 9-14 Years: A Randomized Trial. J Infect Dis. 2017 Jun 1;215(11):1711-1719. doi: 10.1093/infdis/jix154.

12) La Torre G, Saulle R, Unim B, Meggiolaro A, Barbato A, Mannocci A, Spadea A. The effectiveness of measles-mumps-rubella (MMR) vaccination in the prevention of pediatric hospitalizations for targeted and untargeted infections: A retrospective cohort study. Hum Vaccin Immunother. 2017 Aug 3;13(8):1879-1883. doi: 10.1080/21645515.2017.1330733. Epub 2017 Jun 12.

13) Martinón-Torres F, Safadi MAP, Martinez AC, Marquez PI, Torres JCT, Weckx LY, Moreira ED Junior, Mensi I, Calabresi M, Toneatto D. Reduced schedules of 4CMenB vaccine in infants and catch-up series in children: Immunogenicity and safety results from a randomised open-label phase 3b trial. Vaccine. 2017 Jun 16;35(28):3548-3557. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.023. Epub 2017 May 19.

14) 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. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.09.033. Epub 2017 Mar 2.

15) Porchia BR, Bonanni P, Bechini A, Bonaccorsi G, Boccalini S. Evaluating the costs and benefits of pneumococcal vaccination in adults. Expert Rev Vaccines. 2017 Feb;16(2):93-107. doi: 10.1080/14760584.2017.1242419. Epub 2016 Oct 12.

16) Rath B, Gidudu JF, Anyoti H, Bollweg B, Caubel P, Chen YH, Cornblath D, Fernandopulle R, Fries L, Galama J, Gibbs N, Grilli G, Grogan P, Hartmann K, Heininger U, Hudson MJ, Izurieta HS, Jevaji I, Johnson WM, Jones J, Keller-Stanislawski B, Klein J, Kohl K, Kokotis P, Li Y, Linder T, Oleske J, Richard G, Shafshak T, Vajdy M, Wong V, Sejvar J; Brighton Collaboration Bell's Palsy Working Group. Facial nerve palsy including Bell's palsy: Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. Vaccine. 2017 Apr 4;35(15):1972-1983. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.05.023. Epub 2016 May 24.

17) Restivo V, Vizzini G, Mularoni A, Di Benedetto C, Gioè SM, Vitale F. Determinants of influenza vaccination among solid organ transplant recipients attending Sicilian reference center. Hum Vaccin Immunother. 2017 Feb;13(2):346-350. doi: 10.1080/21645515.2017.1264792.

18) Riccò M, Cattani S, Casagranda F, Gualerzi G, Signorelli C. Knowledge, attitudes, beliefs and practices of occupational physicians towards vaccinations of health care workers: A cross sectional pilot study in North-Eastern Italy. Int J Occup Med Environ Health. 2017 Jul 14;30(5):775-790. doi:10.13075/ijomeh.1896.00895. Epub 2017 Jun 29.

19) Rondy M, Gherasim A, Casado I, Launay O, Rizzo C, Pitigoi D, Mickiene A, Marbus SD, Machado A, Syrjänen RK, Pem-Novose I, Horváth JK, Larrauri A, Castilla J, Vanhems P, Alfonsi V, Ivanciuc AE, Kuliese M, van Gageldonk-Lafeber R, Gomez V, Ikonen N, Lovric Z, Ferenczi A, Moren A; I-MOVE+ hospital working group. Low 2016/17 season vaccine effectiveness against hospitalised influenza A(H3N2) among elderly: awareness warranted for 2017/18 season. Euro Surveill. 2017 Oct;22(41). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.41.17-00645.

20) Rondy M, Larrauri A, Casado I, Alfonsi V, Pitigoi D, Launay O, Syrjänen RK, Gefenaite G, Machado A, Vučina VV, Horváth JK, Paradowska-Stankiewicz I, Marbus SD, Gherasim A, Díaz-González JA, Rizzo C, Ivanciuc AE, Galtier F, Ikonen N, Mickiene A, Gomez V, Kurečić Filipović S, Ferenczi A, Korcinska MR, van Gageldonk-Lafeber R; I-MOVE+ hospital working group, Valenciano M. 2015/16 seasonal vaccine effectiveness against hospitalisation with influenza A(H1N1)pdm09 and B among elderly people in Europe:

results from the I-MOVE+project. Euro Surveill. 2017 Jul 27;22(30). pii: 30580. doi:10.2807/1560-7917.ES.2017.22.30.30580.

21) Rondy M, Launay O, Castilla J, Costanzo S, Puig-Barberà J, Gefenaite G, Larrauri A, Rizzo C, Pitigoi D, Syrjänen RK, Machado A, Kurečić Filipović S, Krisztina Horváth J, Paradowska-Stankiewicz I, Marbus S; InNHOVE/I-MOVE+working group, Moren A. Repeated seasonal influenza vaccination among elderly in Europe: Effects on laboratory confirmed hospitalised influenza. Vaccine. 2017 Aug 3;35(34):4298-4306. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.088. Epub 2017 Jul 11.

22) Rosselli R, Martini M; Fluad Effect Working Group, Bragazzi NL, Watad A. The Public Health Impact of the So-Called "Fluad Effect" on the 2014/2015 Influenza Vaccination Campaign in Italy: Ethical Implications for Health-Care Workers and Health Communication Practitioners. Adv Exp Med Biol. 2017;973:125-134. doi:10.1007/5584_2017_39.

23) P Safadi MA, Martinon-Torres F, Weckx LY, Moreira ED Junior, da Fonseca Lima EJ, Mensi I, Calabresi M, Toneatto D. Immunogenicity and safety of concomitant administration of meningococcal serogroup B (4CMenB) and serogroup C (MenC-CRM) vaccines in infants: A phase 3b, randomized controlled trial. Vaccine. 2017 Apr 11;35(16):2052-2059. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.03.002. Epub 2017 Mar 18.

24) Sampath G, Banzhoff A, Deshpande A, Malerczyk C, Arora AK, Vakil H, Preiss S. Comparison of the immunogenicity and safety of the purified chick embryo cell rabies vaccine manufactured in India and Germany: A randomized, single blind, multicentre, phase IV clinical study. Hum Vaccin Immunother. 2017 Jul 3;13(7):1531-1538. doi: 10.1080/21645515.2017.1307483. Epub 2017 Apr 13.

25) Signorelli C, Odone A, Ciorba V, Cella P, Audisio RA, Lombardi A, Mariani L, Mennini FS, Pecorelli S, Rezza G, Zuccotti GV, Peracino A. Human papillomavirus 9-valent vaccine for cancer prevention: a systematic review of the available evidence. Epidemiol Infect. 2017 Jul;145(10):1962-1982. doi:10.1017/S0950268817000747. Epub 2017 Apr 27.

26) Suligoi B, Vittori G, Salfa MC, Timelli L, Corsini D, Fattorini G, Mariani L; Genital Warts 2 (GW2) Working Group. Prevalence and incidence of external genital warts in a sample of Italian general female population. BMC Infect Dis. 2017 Feb 6;17(1):126. doi: 10.1186/s12879-017-2202-6.

27) Tin Tin Htar M, Stuurman AL, Ferreira G, Alicino C, Bollaerts K, Paganino C, Reinert RR, Schmitt HJ, Trucchi C, Vestraeten T, Ansaldi F. Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults, a systematic review and meta-analyses of observational studies. PLoS One. 2017 May 23;12(5):e0177985. doi: 10.1371/journal.pone.0177985.

28) Tramuto F, Amodio E, Calamusa G, Restivo V, Costantino C, Vitale F; The BINOCOLO Group. Pneumococcal Colonization in the Familial Context and Implications for Anti-Pneumococcal Immunization in Adults: Results from the BINOCOLO Project in Sicily. Int J Mol Sci. 2017 Jan 6;18(1). pii: E105. doi:10.3390/ijms18010105.

29) Verso MG, Lo Cascio N, Noto Laddeca E, Amodio E, Currieri M, Giammanco G, Ferraro D, De Grazia S, Picciotto D. Predictors of Hepatitis B Surface Antigen Titers two decades after vaccination in a cohort of students and post-graduates of the Medical School at the University of Palermo, Italy. Ann Agric Environ Med. 2017 Jun 12;24(2):303-306. doi: 10.26444/aaem/74716.

30) Zanetti A, Desole MG, Romanò L, d'Alessandro A, Conversano M, Ferrera G, Panico MG, Tomasi A, Zoppi G, Zuliani M, Thomas S, Soubeyrand B, Eymin C, Lockhart S. Safety and immune response to a challenge dose of hepatitis B vaccine in healthy children primed 10years earlier with hexavalent vaccines in a 3, 5, 11-month schedule: An open-label, controlled, multicentre trial in Italy. Vaccine. 2017 Jul 13;35(32):4034-4040. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.047. Epub 2017 Jun 16.

Conclusioni

Rapporto
Vaccini
2017

Rispetto al precedente anno si è registrato un modesto incremento nelle segnalazioni, passando da 7,9 per 100.000 di abitanti nel 2016 a 11,1 nel 2017, non necessariamente attribuibile ad un aumento del numero di vaccinati e non correlato ad un aumento dei rischi legati alle vaccinazioni. L'anno in esame, infatti, è stato caratterizzato dalla revisione della legislazione in materia di obbligatorietà vaccinale con la discussione parlamentare e successiva approvazione di un nuovo decreto del Ministero della Salute, poi convertito in legge (119/2017), che ha esteso l'obbligo da 4 a 10 vaccinazioni. Di conseguenza, due sono i fattori che possono aver contribuito all'incremento del tasso delle segnalazioni di sospetta reazione avversa: l'attivazione di nuovi progetti di farmacovigilanza attiva rispetto all'anno precedente e l'accentuazione dell'attenzione mediatica e sociale sull'accettabilità delle vaccinazioni. È importante ricordare che l'aumento delle segnalazioni è auspicabile ed è indicativo di un miglioramento generale della performance del sistema di vaccinovigilanza e non corrisponde necessariamente a una maggiore pericolosità dei prodotti medicinali, vaccini compresi.

La maggior parte delle reazioni segnalate nel 2017 sono state definite non gravi (circa l'80%). Le segnalazioni di sospette reazioni avverse considerate gravi sono più rare, più frequentemente a carattere transitorio, con risoluzione completa dell'evento segnalato e non correlabili alla vaccinazione imputata sulla base dei criteri standardizzati di valutazione del nesso di causalità. Dai risultati complessivi delle analisi condotte per tipologia di vaccino nel 2017 non è emersa al momento nessuna possibile associazione fra sospetti rischi aggiuntivi e vaccini e quindi, nessuna problematica che possa destare allarme sulla sicurezza dei vaccini. L'approfondimento dei casi a livello della singola segnalazione e l'andamento generale non suggeriscono, infatti, la presenza di rischi aggiuntivi a quelli noti che possano modificare il rapporto beneficio/rischio dei vaccini utilizzati. Con la pubblicazione del presente Rapporto, si conferma l'impegno alla trasparenza dell'AIFA, una delle poche agenzie regolatorie nazionali a pubblicare un rapporto periodico di sicurezza dei vaccini, in collaborazione con il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore e le Regioni e a rendere disponibile i dati relativi alle sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini in Italia, attraverso un sistema di accesso presente sul portale istituzionale (sistema RAM).

Appendice

Rapporto
Vaccini
2017

Regione	Responsabile CRFV	Referente gruppo di lavoro indicato dal CRFV (se diverso dal responsabile del centro)	Referente gruppo di lavoro indicato dalla Prevenzione
ABRUZZO	**Ilenia Senesi** Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Abruzzo		
BASILICATA	**Maria Rosaria Puzo** Ufficio prestazioni Assistenziali e Farmaceutico, Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Basilicata		
CALABRIA	**Giuseppina Fersini** Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Calabria		**Sandro Giuffrida** ASP Reggio Calabria U.O.C. Igiene e Sanità Pubblica
CAMPANIA	**Annalisa Capuano** CRFV Campania - Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"		
EMILIA ROMAGNA	**Ester Sapigni** Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna Servizio Assistenza Territoriale		**Maria Grazia Pascucci** Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna Servizio Prevenzione collettiva e Sanità Pubblica
FRIULI VENEZIA GIULIA	**Paola Rossi** Direzione centrale salute integrazione socio-sanitaria, politiche sociali e famiglia, Area Servizi assistenza primaria, Servizio farmaceutico - Regione Friuli Venezia Giulia		**Tolinda Gallo** Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
LAZIO	**Mores Nadia** Gruppo Analisi dei Segnali Farmacovigilanza, Lazio		
LIGURIA	**Maria Caterina Merlano** A.Li.Sa. Regione Liguria, Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Liguria		**Cristiano Alicino** Dipartimento di Scienze della Salute - Università degli Studi di Genova (fino al 31/10/2017)
LOMBARDIA	**Massimo Medaglia** Centro Regionale Farmacovigilanza Direzione generale WELFARE - Regione Lombardia	**Olivia Leoni** Centro Regionale Farmacovigilanza Direzione generale WELFARE - Regione Lombardia	**Giuseppe Monaco** Centro Regionale Farmacovigilanza Direzione generale WELFARE - Regione Lombardia
MARCHE	**Luigi Patregnani** Centro Regionale Farmacovigilanza - Marche		**Augusto Liverani** Asur AV1-Sisp di Urbino
MOLISE	**Maurizio Taglialatela** Università degli studi del Molise - Dipartimento di Medicina e Scienze per la Salute		**Michele Colitti** Servizio Prevenzione, Veterinaria e Sicurezza alimentare
PA BOLZANO	**Verena Moser** Provincia Autonoma di Bolzano Ripartizione Salute		**Monica Bevilacqua** Azienda Sanitaria dell'Alto Adige Comprensorio Sanitario di Merano Servizio igiene e sanità pubblica
PA TRENTO		**Elisabetta Debastiani** Servizio farmaceutico Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Trento	**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

segue >

Regione	Responsabile CRFV	Referente gruppo di lavoro indicato dal CRFV (se diverso dal responsabile del centro)	Referente gruppo di lavoro indicato dalla Prevenzione
PIEMONTE	**Eleonora Marrazzo** Centro Regionale di Documentazione sul Farmaco ASL TO2		**Lorenza Ferrara** SeREMI-ASL AL
PUGLIA	**Maria Cristina Carbonara** Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Puglia		**Silvio Tafuri** Dip. Scienze Biomediche ed Oncologia Umana Università degli Studi di Bari A. Moro
SARDEGNA	**Maria Erminia Stochino** Centro Reg. di Farmacovigilanza Reg. Sardegna, Unità Complessa di Farmacologia Clinica Az. Ospedaliero-Universitaria Cagliari		
SICILIA	**Edoardo Spina** Centro Referente per la segnalazione spontanea – AOU Policlinico G. Martino Messina	**Claudia Minore** Centro Reg. di Coord. di Farmacovigilanza e Vaccinovigilanza. Servizio Farmaceutico, Assessorato della Salute, Palermo	**Franco Belbruno** Azienda Sanitaria Provinciale di Enna Dipartimento di Prevenzione Enna
TOSCANA	**Maria Parrilli** Centro Reg. Toscano di Farmacovigilanza III Livello - Settore Politiche del Farmaco, Innovazione e Appropriatezza - Regione Toscana		
UMBRIA	**Giampaolo Bucaneve** Azienda Ospedaliera di Perugia	**Rosalba Elisabetta Rocchi** Centro Regionale di Farmacovigilanza presso Direzione Regionale Salute, Welfare Organizzazione e Risorse Umane - Regione Umbria	**Anna Tosti** Servizio Prevenzione Sanità Veterinaria e Sicurezza Alimentare Sezione Prevenzione Regione Umbria
VALLE D'AOSTA	**Iacopo Luboz** Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Valle d'Aosta	**Daniela Barrera** Azienda Unità Sanitaria Locale Valle d'Aosta	
VENETO	**Ugo Moretti** Az. Osp. Univ. integrata di Verona di Verona		**Giovanna Zanoni** UOC di Immunologia -Progr. Reg. Canale verde Az. Osp. Univ. integrata di Verona
MINSAL	**Stefania Iannazzo** Ufficio V - malattie infettive e profilassi internazionale direzione generale prevenzione sanitaria		
ISS	**Francesca Menniti Ippolito** Unità di Farmacoepidemiologia - Centro Nazionale per la ricerca e la valutazione preclinica e clinica dei farmaci		
	Caterina Rizzo Dipartimento Malattie Infettive		
AIFA	**Carmela Santuccio, Patrizia Felicetti, Pasquale Marchione, Fiorella Petronzelli** Area Vigilanza Post-Marketing		