UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI BARI ALDO MORO

Puglia OER

REGIONE PUGLIA

Trimestrale dell'Osservatorio Epidemiologico Regionale

ANNO XX • NUMERO 3 • OTTOBRE-DICEMBRE 2018

SORVEGLIANZA DEGLI EVENTI AVVERSI A VACCINO IN PUGLIA

Report 2013/2017

OER

In copertina: alcuni protagonisti della storia della vaccinologia

OER Puglia - Trimestrale dell'Osservatorio Epidemiologico Regionale
Registrazione Tribunale di Bari Num. R.G. 529/2011 - Num. Reg. Stampa 6
ANNO XX • Numero 3 • Ottobre - Dicembre 2018
ISSN 2039-7135

Direttore Scientifico OER Puglia
Cinzia Germinario

Direttore Scientifico rivista OER Puglia
Salvatore Barbuti

Direttore Responsabile
Maria Nocera

Segretario Scientifico
Michele Quarto

Responsabile di Redazione
Rosa Prato

Comitato Scientifico
Nehludoff Albano / Vito Bavaro / Gaetano D'Ambrosio / Domenico Lagravinese / Fulvio Longo / Sante Minerba / Gabriella Serio

Comitato di Redazione
Maria Teresa Montagna / Giovanni Caputi / Pier Luigi Lopalco
Domenico Martinelli / Silvio Tafuri / Paolo Trerotoli

Editore: Clio S.r.l.

Tiratura: 5000 copie

NORME PER GLI AUTORI
OER Puglia pubblica lavori originali su temi di epidemiologia e sanità pubblica, preferibilmente di interesse regionale. Le rassegne monografiche sono pubblicate solo su invito della Direzione Scientifica, eventualmente su specifiche tematiche suggerite dai lettori alla redazione.
I lavori sono accolti a patto che siano inediti e che non saranno successivamente pubblicati altrove.
La proprietà letteraria degli articoli pubblicati é ceduta alla rivista e ne é vietata la riproduzione, anche parziale, senza citare la fonte.
L'accettazione dei lavori per la pubblicazione é subordinata al giudizio della Segreteria Scientifica.
La responsabilità del contenuto scientifico degli articoli pubblicati é esclusivamente degli Autori.
Le spese di pubblicazione sono a carico dell'Editore e comprendono anche l'invio gratuito all'Autore di 50 estratti; le spese per un maggior numero di estratti saranno a carico dell'Autore.
Il lavoro originale non dovrà superare le 5 pagine a stampa (circa 3500 parole) e dovranno essere redatti secondo il seguente schema: Introduzione, Materiali e Metodi, Risultati, Conclusioni, Bibliografia.
La prima pagina del manoscritto dovrà contenere Nomi degli Autori ed Istituzioni di appartenenza, Titolo (in lingua italiana ed inglese), Titolo breve (in lingua italiana ed inglese), 3-5 parole chiave (in lingua italiana ed inglese), Riassunto e Summary di circa 200 parole. Infine dovrà essere indicato il nominativo per esteso corredato da indirizzo completo, numero telefonico ed indirizzo e-mail dell'Autore a cui la redazione farà riferimento per qualunque comunicazione attinente la pubblicazione.
Il testo dell'articolo dovrà essere fornito sia su supporto cartaceo che magnetico utilizzando un qualunque *word processor* (es. Word) in ambiente Windows o Macintosh. Grafici e tabelle saranno redatti su fogli separati e forniti a parte in un file realizzato utilizzando un foglio elettronico (es. Excel). Tabelle e figure non devono di norma superare il numero di 5.
Le voci bibliografiche devono essere citate nel testo, numerandole tra parentesi, e vanno indicate in bibliografia in ordine alfabetico. Le voci bibliografiche devono essere redatte nel *Vancouver Style* (es. Br Med J 1997; 345: 1234-45); se gli Autori dell'articolo citato superano il numero di 6, citare i primi 3 ed aggiungere "et al.".

Tutta la corrispondenza inerente la pubblicazione sulla rivista deve essere inviata a:
Prof. Cinzia Germinario, Prof. Rosa Prato
Redazione "OER Puglia", Sezione di Igiene - Università degli Studi di Bari Policlinico, Piazza Giulio Cesare - 70124 Bari.
Tel 080/5478481 - Fax 080/5478472
e-mail: cinziaannatea.germinario@uniba.it
rosa.prato@unifg.it

CLIOeDU EDIZIONI

Indice

Prefazione 4

Introduzione: Il tassello mancante 5

Autori 6

Capitolo 1: *La vaccinovigilanza*

1.1 Le attività di farmacovigilanza: razionale e richiami normativi 7

1.2 La vaccinovigilanza in Italia 8

1.3 Il *causality assessment* delle vaccinazioni 9

1.4 Materiali e metodi - Guida alla lettura 10

Capitolo 2: *La sorveglianza degli Adverse Events Following Immunization (AEFIs) in Puglia*

2.1 Le vaccinazioni in Puglia 11

2.2 Il sistema di vaccinovigilanza in Puglia 12

Capitolo 3: *Report delle attività di vaccinovigilanza in Puglia 2013-2017*

3.1 Andamento delle segnalazioni di eventi avversi dopo vaccinazione 13

3.2 Gli eventi avversi gravi 17

3.2.1 Andamento delle segnalazioni 17

3.2.2 *Causality assessment* 19

3.3 I decessi 21

3.4 Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-MPRV 24

3.4.1 *Commitment* e razionale 24

3.4.2 Obiettivi dello studio e disegno 25

3.4.3 Andamento delle segnalazioni: sorveglianza attiva e passiva 26

3.4.3.1 Gli eventi avversi gravi 29

3.4.3.2 *Causality assessment* 32

Prefazione

Il 17 aprile 2017, la trasmissione televisiva REPORT dedicava una puntata alla Regione Puglia ed in particolare al tema della (presunta) omessa sorveglianza degli eventi avversi dopo vaccinazione.
Il tema scelto dagli autori era sicuramente molto grato da un punto di vista della capacità di attrarre l'attenzione dell'uditorio, proprio alla vigilia dell'emanazione dei provvedimenti legislativi in materia di obbligo vaccinale, che suscitavano e suscitano grande dibattito tra gli esperti e nella popolazione.
Tuttavia, la trasmissione televisiva, in cui venivano presentati unicamente dati relativi al 2013, consegnava all'uditorio una fotografia assolutamente non aggiornata delle attività della Sanità Pubblica Pugliese, che dal 2016 ha attivato il proprio Centro Regionale di Farmacovigilanza e che ha indirizzato svariati sforzi al monitoraggio della sicurezza dei vaccini.
Il Rapporto sulla Sorveglianza degli Eventi Avversi dopo Vaccinazione 2013-2017 è proprio la sintesi di questo processo di miglioramento avviato dalla Sanità Regionale che, attraverso una alleanza strategica tra Università, Servizi di Farmacia aziendali e Dipartimenti di Prevenzione, e con il coordinamento del Centro Regionale di Farmacovigilanza, ha lavorato alacremente in questo campo fino ad allineare gli standard qualitativi e quantitativi del sistema alla media nazionale.
Il dato che emerge dalla lettura del Rapporto dimostra che è attivo in Regione Puglia un complesso sistema che tiene continuamente sotto sorveglianza qualsiasi segnale relativo alla sicurezza delle vaccinazioni, analizzando ogni singolo evento avverso e verificando la sua gravità, la sua prevedibilità e la correlabilità/non correlabilità con le vaccinazioni.
Il *take home message* che anticipiamo al lettore è che, con dati a kilometro zero, possiamo confermare che i vaccini sono sicuri e che il rapporto rischio/beneficio connesso al loro utilizzo è costantemente orientato al beneficio.

Giancarlo Ruscitti
Direttore Dipartimento per la Promozione della Salute,
del Benessere sociale e dello Sport per Tutti
Regione Puglia

Introduzione

Il tassello mancante

La Regione Puglia è tradizionalmente descritta, nelle cronache e nei simposi scientifici, come una delle realtà maggiormente all'avanguardia in Italia sul tema dell'offerta vaccinale.
Questo fenomeno è probabilmente il frutto della fondamentale alleanza, stabilita quasi vent'anni fa, tra Igienisti e Pediatri, provenienti dal mondo dell'Università e dal Servizio Sanitario Regionale, che hanno condiviso obiettivi e strategie. Negli ultimi anni, a fronte della necessità di estendere l'offerta di vaccinazione a tutte le fasce di età, si sono uniti a questa alleanza anche i Medici di Medicina Generale.
Tuttavia, la lettura della reportistica ha da sempre evidenziato risultati insoddisfacenti in uno degli indicatori riconosciuti a livello internazionale per il monitoraggio delle campagne di vaccinazione: la sorveglianza degli eventi avversi.
La vaccinovigilanza ha duplice ruolo cruciale: da un lato supporta i medici nella continuità delle strategie adottate ovvero indica la necessità di "correzioni di tiro" in corsa; dall'altro, è elemento essenziale della *accountability* di sistema, imprescindibile in questa epoca contrassegnata dal vaccino-scetticismo.
Per rispondere a questa esigenza, riprendendo la formula tanto cara dell'alleanza, è nato un Sistema Regionale di Vaccinovigilanza che coinvolge l'Igiene, nelle componenti universitaria e territoriale, e i Servizi Aziendali di Farmacia, con il supporto imprescindibile degli uffici della Regione Puglia. In un biennio di lavoro è stata completata l'analisi di quasi tutte le segnalazioni di evento avverso relative al periodo 2013/17 e sono stati stabiliti sistemi di sorveglianza attiva, che vengono in dettaglio illustrati nel Rapporto.
La pubblicazione di questo rapporto costituiva il tassello mancante al "Sistema Vaccinazioni Puglia" che oggi pertanto vede la sua piena maturità.

Salvatore Barbuti
Ordinario di Igiene in quiescenza
Osservatorio Epidemiologico Regione Puglia

Autori

Coordinamento Gruppo di Lavoro
Silvio Tafuri, Domenica Ancona, Angela Chielli, Maria Cristina Carbonara, Paolo Stella, Vito Bavaro

Gruppo di Lavoro "Vaccinovigilanza"- OER Puglia
Pasquale Stefanizzi, Francesco Paolo Bianchi, Sara De Nitto, Giulia Calabrese, Francesco Patano, Katia Nicoletta Malcangi, Cinzia Germinario

Centro Regionale di Farmacovigilanza
Adele Cazzolla, Sharon Natasha Cox, Roberta Lupoli, Agnese Pezzella, Stella Saponaro, Giovanna Sommese

Referenti Aziendali per le attività di Vaccinovigilanza

ASL Bari: Rosella Squicciarini, Adriana Serinelli

ASL Brindisi: Stefano Termite, Pasquale Pedote, Vincenzo Marinò

ASL BT: Antonio Falco, Francesca Rizzi

ASL Foggia: Marisa Ferraro, Giuseppina Moffa, Marilena Nesta, Maria Pia Rendine

ASL Lecce: Giuseppe Palamà, Leda Schirinzi, Caterina Montinari

ASL Taranto: Giovanni Caputi, Emanuele Umberto Ferri

Gruppi di lavoro aziendali del programma di sorveglianza attiva post-marketing anti-morbillo-parotite-rosolia-varicella (MPRV):

ASL Bari: Achille Ciccone, Vera Laforgia, Maria Armenise, Rosa Squitieri

ASL Brindisi: Lorenzo Dell'aquila, Danilo Monteduro, Gianvito Schena, Palma Convertini, Rossana De Vitis, Sara Lorusso

ASL BT: Michele Terlizzi

ASL Foggia: Angela Amorusi, Filomena Bisceglie, Amalia Bonabitacola, Maria Brienza, Antonietta De Nittis, Maria Michela Grilli, Michelina Lasalandra, Antonietta Paglia, Mariapia Paglia, Giuseppe Pagliuso, Marilena Piccirilli, Pasquale Rutigliano

ASL Lecce: Maria Grazia Baldari, Donatella Caputo, Vincenza Colì, Rosa Magnolo, Fernanda Marrocco, Nadia Primiceri, Adriana Schito, Viviana Viganò

ASL Taranto: Gianluigi Calcagnile, Francesco Desiante, Raffaele Losappio, Roberta Cambria, Carmela Nanula, Grazia Cannarile.

Capitolo 1
La vaccinovigilanza

1.1. Le attività di farmacovigilanza: razionale e richiami normativi

La Farmacovigilanza è l'insieme delle attività il cui obiettivo è quello di fornire, in modo continuativo, le migliori informazioni possibili sulla sicurezza dei farmaci.

L'attività di sorveglianza continua degli eventi avversi a farmaci permette la precoce individuazione di eventuali segnali e l'adozione tempestiva delle misure utili (modifica indicazioni in RCP, ritiro cautelare, revoca) ad assicurare che i farmaci disponibili sul mercato presentino, nelle condizioni di utilizzo autorizzate, un rapporto rischio-beneficio favorevole per la popolazione. La farmacovigilanza, quindi, contribuisce alla tutela della salute pubblica.

I dati sulla sicurezza dei farmaci possono essere ricavati da differenti fonti, tra cui segnalazioni di sospette reazioni avverse (spontanee e non), studi clinici, letteratura scientifica, rapporti inviati dalle industrie farmaceutiche, ecc.

Gli obiettivi alla base della farmacovigilanza sono:

- promuovere *safety ed effectiveness* dei farmaci, in particolare fornendo tempestivamente informazioni sulla sicurezza dei medicinali ai pazienti, agli operatori sanitari e al pubblico in generale
- prevenire eventuali danni causati da reazioni avverse conseguenti all'uso di un medicinale secondo le condizioni di autorizzazione, nonché il rischio di errori terapeutici, esposizione professionale, usi non conformi incluso l'uso improprio e l'abuso.

In questo contesto è importante dare la definizione generale e aggiornata di reazione avversa a farmaco (ADR, secondo l'acronimo inglese *adverse drug reaction)*.

Si definisce ADR qualunque "**reazione, nociva e non intenzionale, ad un medicinale impiegato alle dosi normalmente somministrate all'uomo a scopi profilattici, diagnostici o terapeutici o per ripristinarne, correggerne o modificarne le funzioni fisiologiche**".

Tale definizione, indipendente dal tipo di uso del medicinale, inserisce nell'insieme delle reazioni avverse oggetto di monitoraggio delle attività di farmacovigilanza anche quelle derivanti da **errore terapeutico, abuso, misuso, uso *off label*, sovradosaggio ed esposizione professionale**.

L'EMA (*European Medicines Agency*) è l'agenzia comunitaria dell'Unione Europea che regolamenta e indirizza le attività di farmacovigilanza in tutti i Paesi dell'Unione, armonizzando (ma non sostituendo) il lavoro degli organismi regolatori nazionali in tema di farmaci.

In Italia l'autorità nazionale competente per l'attività regolatoria dei farmaci **è l'AIFA** (*Agenzia Italiana del Farmaco*). Si tratta di un ente pubblico che opera in autonomia, trasparenza ed economicità, sotto la direzione del Ministero della Salute collaborando con le Regioni, l'Istituto Superiore di Sanità, gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, le Associazioni dei pazienti, i Medici e le Società Scientifiche, il mondo produttivo e distributivo.

La materia della farmacovigilanza in Italia è normata nel **Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006**, in particolare nel **Titolo IX (articoli 129-130-131-132-133-134)**, che recepisce la Direttiva 2001/83/EC. Questo decreto descrive e regolamenta diversi aspetti:

- ruolo e compiti dell'AIFA, cui il sistema nazionale di farmacovigilanza fa capo
- disposizioni concernenti il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio – AIC (Obbligo di registrazione e notifica ADR, individuazione di un responsabile del servizio di farmacovigilanza, presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, ecc)
- compiti del Responsabile del servizio di farmacovigilanza dell'azienda titolare dell'AIC
- obblighi a carico delle strutture e degli Operatori Sanitari e successivi adempimenti dell'AIFA: nomina Responsabile di Farmacovigilanza della struttura; obblighi e modalità di segnalazione per gli operatori sanitari; inserimento della segnalazione nella banca dati (Rete Nazionale di Farmacovigilanza), conservazione schede, modalità di aggiornamento; ruolo dell'AIFA nel garantire l'immediata disponibilità delle informazioni al titolare dell'AIC e l'inserimento delle ADR gravi nella rete *Eudravigilance*
- sospensione, revoca o modifica di una AIC per ragioni di farmacovigilanza
- accertamenti e sanzioni relative all'osservanza delle norme di farmacovigilanza.

Negli anni successivi, la regolamentazione delle attività di farmacovigilanza è stata in parte modificata dal recepimento di due normative europee, la cui emanazione si è resa necessaria per il crescente impatto delle reazioni avverse a farmaco su ospedalizzazioni, prolungamenti delle ospedalizzazioni o decessi e per la necessità di uniformare le normative nazionali:

- **Regolamento UE 1235/2010**
- **Direttiva 2010/84/UE**

Fondamentalmente, i cambiamenti introdotti tendono ad aumentare l'efficacia, la rapidità e la trasparenza degli interventi di farmacovigilanza attraverso nuove regole che mirano a:

- rafforzare i sistemi di farmacovigilanza
- razionalizzare le attività tra gli Stati Membri, ad esempio attraverso una ripartizione delle stesse attività con condivisione del lavoro svolto, evitando duplicazioni
- incrementare la partecipazione dei pazienti e degli ope-

ratori sanitari
- migliorare i sistemi di comunicazione delle decisioni prese e darne adeguata motivazione
- aumentare la trasparenza e la tempestività delle segnalazioni di reazione avversa a farmaco (ADR).

In adempimento alla normativa dell'Unione, Il **Decreto del Ministero della Salute 30 aprile 2015** ha ribadito l'obbligo di segnalare tempestivamente le sospette reazioni avverse da farmaci e da vaccini e ha definito i limiti di tempo entro cui gli operatori sanitari sono tenuti ad effettuare la segnalazione alla *Rete Nazionale di Farmacovigilanza* (RNF) dell'AIFA.
In particolare:
- le sospette reazioni avverse da medicinali devono essere segnalate entro 2 giorni da quando il medico o l'operatore sanitario ne viene a conoscenza
- **la tempistica relativa all'obbligo di segnalazione scende a 36 ore in caso di ADR da medicinali di origine biologica (inclusi i vaccini).**

La segnalazione di sospetta reazione avversa può essere effettuata mediante **compilazione della scheda di segnalazione (elettronica o cartacea)** da inviare al **Responsabile di farmacovigilanza** della propria struttura di appartenenza via e-mail o fax oppure direttamente online sul sito ***www.vigifarmaco.it*** seguendo la procedura guidata.
Il Responsabile di farmacovigilanza è l'anello di congiunzione fra segnalatore e AIFA. Tale figura viene individuata in ogni azienda sanitaria locale, azienda ospedaliera, istituto di ricovero e cura a carattere scientifico pubblico e privato, policlinico universitario pubblico e privato e altre analoghe strutture sanitarie; svolge una funzione di coordinamento a livello territoriale e di interfaccia e filtro fra il territorio e la struttura centrale. Rientrano tra le funzioni principali del responsabile di farmacovigilanza:
- assicurare la qualità dei dati delle schede di segnalazione di ADR
- procedere alla registrazione e/o validazione delle segnalazioni nella *Rete Nazionale di farmacovigilanza* dell'AIFA connessa a *EudraVigilance*, la banca dati europea di raccolta delle ADR gestita dall'*Agenzia Europea dei Medicinali* (EMA)
- provvedere all'aggiornamento e controllo dei dati in rete
- curare il follow-up con i medici segnalatori
- provvedere alla diffusione delle informazioni all'interno della sua struttura ed all'espletamento di tutte le attività inerenti alla farmacovigilanza.

1.2 La vaccinovigilanza in Italia

Per ***vaccinovigilanza*** si intende l'insieme delle attività di farmacovigilanza relative alla "raccolta, valutazione, analisi e comunicazione degli eventi avversi che seguono l'immunizzazione" *(**Adverse Events Following Immunization o AEFIs**)*.
In termini più ampi, la vaccinovigilanza rappresenta un insieme complesso di attività finalizzate a valutare in maniera continuativa tutte le informazioni relative alla *safety* dei vaccini dopo l'approvazione e l'immissione in commercio, controllandone costantemente il profilo di efficacia e tollerabilità.

L'*Organizzazione Mondiale della Sanità* raccomanda fortemente la realizzazione di attività di sorveglianza post-marketing degli eventi avversi a vaccino, per le seguenti motivazioni:
- la valutazione del profilo di sicurezza delle vaccinazioni, eseguita in fase di pre-autorizzazione e basata unicamente su *trials* clinici, non risulta idonea a identificare eventi avversi a lungo termine
- nei *trials* pre-autorizzativi, alcuni sottogruppi di potenziali vaccinandi (tra cui le donne) potrebbero essere esclusi o comunque non sufficientemente rappresentati e quindi il profilo di sicurezza dei vaccini potrebbe non essere stato definito con completezza rispetto al potenziale target
- alcuni eventi avversi rari potrebbero non essere osservati durante i *trials* pre-autorizzativi.

La segnalazione delle reazioni avverse a vaccino è una componente necessaria per la farmacovigilanza, soprattutto in relazione alla popolazione target costituita da soggetti sani e prevalentemente di età pediatrica; per queste ragioni il livello di accettabilità del rischio nel caso dei vaccini risulta essere inferiore rispetto agli altri prodotti medicinali.
Proprio le peculiarità dei vaccini e della popolazione target dei programmi vaccinali hanno determinato l'elaborazione e la diffusione di una specifica *Good Pharmacovigilance Practices* (GVP), che focalizza l'attenzione su aspetti specifici dei vaccini e sulle modalità di realizzazione di un'efficace attività di vaccinovigilanza.
Le GVP prevedono che le aziende produttrici di vaccini e di farmaci elaborino nel corso della "vita" del prodotto:
- il documento ***Periodic Benefit Risk Evalution Report (PBRER)*** (da produrre con intervalli da 1 a 5 anni secondo il tipo di farmaco o vaccino), che racchiude la presentazione e la discussione dei dati relativi alla sicurezza (reazioni avverse, segnali e rischi) ed include la valutazione del beneficio basata sui dati di *efficacy* ed *effectiveness*
- il documento ***Risk Management Plan (RMP)***, che descrive il *risk management system* adottato dall'azienda, ossia l'insieme delle attività di farmacovigilanza ed interventi atti a identificare, caratterizzare, prevenire e minimizzare i rischi relativi al prodotto. Il documento è obbligatorio per le aziende che chiedono l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dal 2012 e per tutte gli altri produttori, se l'autorità regolatoria ritiene che siano emersi problemi di sicurezza, tali da modificare il rapporto Beneficio/Rischio del prodotto
- il ***post-authorization safety studies (PASS)***, studi interventistici o non-interventistici che hanno l'obiettivo di identificare, caratterizzare o quantificare un rischio di sicurezza, confermare il profilo di sicurezza o valutare l'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio (*risk management measures)* e che vengono condotti dalle aziende titolari dell'AIC, su base volontaria o per imposizione dell'autorità regolatoria.

La vaccinovigilanza viene effettuata attraverso la raccolta e l'analisi delle segnalazioni spontanee di *AEFI*, tramite le quali possono emergere segnali che necessitano di approfondimento per essere smentiti o confermati e quantificati in

termini di rischio attraverso la conduzione di studi di farmacoepidemiologia.
Come per i farmaci, le segnalazioni spontanee di eventi avversi dopo vaccinazione, nell'ambito dei sistemi di sorveglianza passiva, possono provenire da medici, operatori sanitari e pazienti e vengono raccolti nel database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). La segnalazione di uno o più sospetti *AEFIs* viene effettuata con gli stessi metodi descritti per la segnalazione di eventi avversi a farmaci.
Soprattutto nel caso dei vaccini sono molto importanti i progetti di vaccinovigilanza attiva, che favoriscono la raccolta di sospetti *AEFIs*, incoraggiando e facilitando le segnalazioni da parte degli operatori sanitari, in situazioni specifiche (per esempio per nuovi vaccini e per periodi limitati di tempo). Questi progetti solitamente incidono sulla *performance* del sistema di vaccinovigilanza, migliorando la sensibilità e l'attenzione degli operatori sanitari e della popolazione generale. Ovviamente questo tipo di attività determina un aumento significativo del numero di segnalazioni inserite in RNF, influenzandone pertanto l'andamento temporale.
Il duplice intento di monitorare la reattogenicità di un vaccino vivo attenuato già attenzionato nella letteratura scientifica, secondo il *commitment* del Ministero della Salute, e di riallineare la *performance* del sistema di vaccinovigilanza regionale a quello nazionale ha indirizzato la scelta della Regione Puglia di avviare un progetto di sorveglianza attiva post-marketing degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-morbillo-parotite-rosolia-varicella (MPRV).
Il crescente interesse mediatico nei confronti delle vaccinazioni e degli eventi avversi post-immunizzazione ha reso necessario il consolidamento e l'armonizzazione delle attività di vaccinovigilanza su tutto il territorio nazionale e comunitario, nonché la trasparenza e la tempestività della comunicazione dei dati di sorveglianza post-marketing.

Per questi motivi, l'AIFA ha istituito, con determina del Direttore Generale del 30 luglio 2014, un Gruppo di Lavoro per la Vaccinovigilanza, costituito da rappresentanti del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità e dei Centri Regionali di Farmacovigilanza e di Prevenzione e con la partecipazione di esperti nazionali. Gli obiettivi del gruppo sono la gestione e l'approfondimento di eventuali segnali provenienti dalle segnalazioni di sospetti *AEFIs* inseriti nella RNF, l'approfondimento di argomenti rilevanti in ambito regolatorio o scientifico, la produzione e divulgazione di documenti utili per la sorveglianza post-marketing dei vaccini.
In quest'ambito di monitoraggio continuo e trasparenza delle comunicazioni rientra la pubblicazione con cadenza annuale del **"Rapporto sulla Sorveglianza post-marketing dei vaccini"** nel quale viene descritto l'andamento delle segnalazioni di eventi avversi a vaccino, la distribuzione per vaccino, gravità, anno di inserimento della segnalazione e regione di provenienza. Inoltre, sempre in questo ambito, AIFA ha curato la redazione di una **"Guida alla valutazione delle reazione avverse osservabili dopo vaccinazione"**, disponibile sul sito web dell'Agenzia.

1.3 Il *causality assessment* delle vaccinazioni

La valutazione del nesso di causalità di una sospetta reazione avversa è un metodo utilizzato per stimare la forza della relazione tra la somministrazione di un vaccino e quella reazione avversa. Attraverso la revisione sistematica dei dati su un singolo *AEFI*, questo tipo di valutazione si propone di determinare la probabilità con cui un vaccino e un evento ad 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) in collaborazione con i referenti dell'Area Prevenzione.
Nell'ambito della vaccinovigilanza viene utilizzato un algoritmo specifico, costruito e validato dal *Comitato Consultivo*

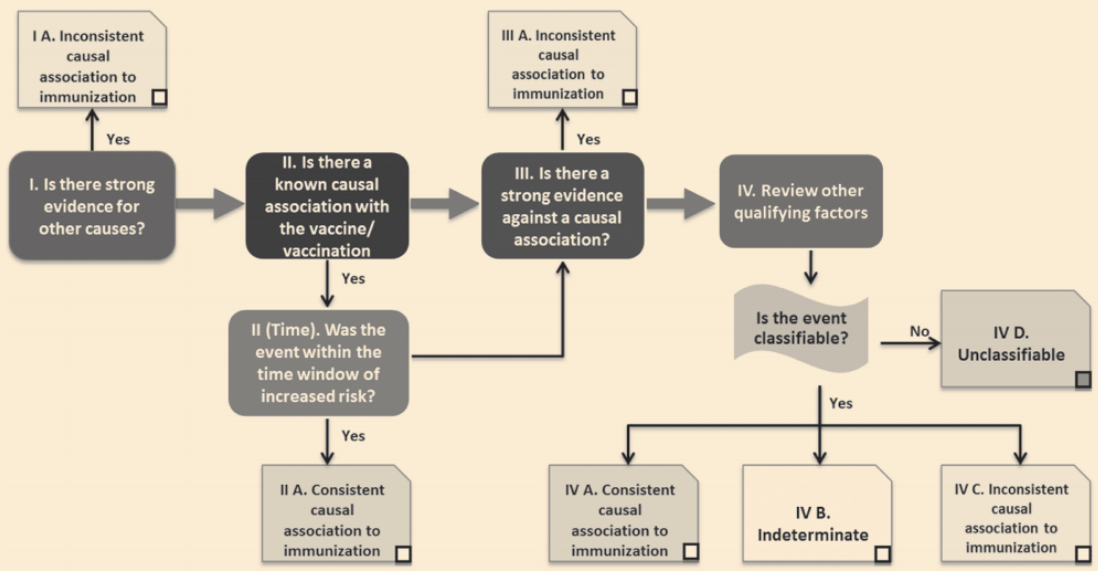


Figura 1.3.1.
Algoritmo per la valutazione del *causality assessment* degli *AEFIs*. *WHO*, 2018

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)*.

Per uniformare e standardizzare il più possibile la valutazione del nesso di causalità è stata raccomandata a tutti gli stati membri l'adozione dell'ultima versione dell'algoritmo, pubblicata dall'*Organizzazione Mondiale della Sanità* nel gennaio 2018 (Figura 1.3.1).

Tale algoritmo si avvale di un metodo sistematico e standardizzato che tiene conto di:

- relazione temporale fra vaccinazione ed evento
- presenza di possibili cause alternative della reazione avversa
- prove a favore dell'associazione causale
- precedenti evidenze di letteratura
- frequenza dell'evento nella popolazione generale
- plausibilità biologica.

La valutazione delle sospette reazioni avverse può produrre 4 possibili valutazioni finali:

- **correlabile**, quando l'associazione causale fra evento e vaccino è considerata plausibile
- **non correlabile**, in presenza di altri fattori che possono giustificare l'evento
- **indeterminata,** quando l'associazione temporale è compatibile ma le prove non sono sufficienti a supportare un nesso di causalità, per la presenza di fattori confondenti
- **inclassificabile**, quando sono insufficienti le informazioni necessarie a effettuare la valutazione.

1.4 Materiali e metodi – Guida alla lettura

La fonte dei dati utilizzata per reperire le schede di segnalazione di *AEFIs* è stata l'archivio della Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Le singole segnalazioni sono state inserite su un database costruito con software File Maker Pro, analizzato mediante software Office Excel e Stata SE14.

Le variabili continue sono state espresse come media±deviazione standard e *range* e le variabili categoriche come proporzioni. Per calcolare il tasso di segnalazione (*reporting rate*) è stato utilizzato al numeratore il numero di segnalazioni e al denominatore il numero di dosi di vaccino somministrate nel periodo in analisi, ricavate dall'anagrafe vaccinale informatizzata della Regione Puglia (GIAVA), o il numero di abitanti della regione Puglia dello stesso periodo, ricavato dagli archivi ISTAT; la proporzione è stata successivamente moltiplicata per 100.000 o 1.000.

Ai fini dell'analisi descrittiva, sono stati suddivisi i vaccini in tre tipologie:

- vaccini virali (es. MPRV, HBV, febbre gialla, ecc.)
- vaccini batterici (es. anti-pneumococco, anti-meningococco B, ecc.)
- vaccini misti (es. vaccino esavalente DTaP-IPV-HBV-Hib, ecc.).

Inoltre, gli eventi avversi segnalati che non rientravano in una delle seguenti categorie

- febbre/iperpiressia
- sintomi neurologici
- esantema/eritema
- sintomi gastrointestinali
- orticaria/edema
- pianto inconsolabile
- convulsioni

sono stati inseriti nella categoria "altro".

La valutazione del *causality assessment* dovrebbe riguardare ogni singolo vaccino riportato come sospetto e ogni singola diagnosi o sintomo/segno/esame di laboratorio segnalato quando non incluso nella diagnosi. In caso vi siano più vaccini e/o più eventi, la valutazione va fatta per ognuno di questi ma, solitamente, una sola coppia vaccino/evento va considerata nella valutazione complessiva secondo questa priorità: **inclassificabile> non correlabile> indeterminato> correlabile**.

In questo report si è scelto di esplicitare, in presenza di due o più vaccini indicati come sospetti, una valutazione del nesso di causalità tra gli eventi avversi segnalati e ognuno dei vaccini presenti nella scheda di segnalazione, in modo da descrivere in modo più dettagliato:

- l'andamento delle segnalazioni nel periodo 2013-2017
- i vaccini riportati con maggiore frequenza nelle schede di segnalazione
- i vaccini per i quali con maggiore frequenza il giudizio finale del nesso di causalità è stato di **correlabilità**.

Capitolo 2
La sorveglianza degli Adverse Events Following Immunization (AEFIs) in Puglia

2.1 Le vaccinazioni in Puglia

Il Calendario Vaccinale definisce la successione cronologica con cui vanno effettuate le vaccinazioni e rappresenta lo strumento che permette di rendere operative, in condizioni ordinarie, le strategie vaccinali e conseguire, in modo omogeneo sul territorio, gli obiettivi di copertura per le diverse vaccinazioni.

Si tratta di uno strumento flessibile, suscettibile di aggiornamenti e modifiche in relazione a conoscenze scientifiche, situazione epidemiologica delle diverse malattie e introduzione di nuovi vaccini.

La formulazione del Calendario vaccinale si basa infatti su alcuni semplici principi:

- garantire l'immunizzazione prima dell'eventuale esposizione al rischio
- ridurre la circolazione dell'agente patogeno mediante l'immunizzazione estensiva della popolazione
- concentrare per quanto possibile gli appuntamenti per le sedute vaccinali, utilizzando i vaccini combinati disponibili e le co-somministrazioni
- garantire che le co-somministrazioni non compromettano l'immunogenicità del singolo vaccino.

Il Calendario comprende tutti i vaccini candidati ad un uso estensivo e costituisce una guida utile sia per il personale sanitario che per le famiglie.

Poiché tutti i vaccini contenuti nel calendario del PNPV 2017-2019 sono stati inseriti nella definizione dei nuovi ***Livelli essenziali di assistenza*** (**LEA**), i cittadini, che rientrano tra le categorie target per la vaccinazione, hanno il diritto a usufruirne gratuitamente, secondo la calendarizzazione prevista.

Negli ultimi 10 anni, è stata progressivamente abbandonata l'idea del "Calendario Vaccinale per l'infanzia" per adottare un

Calendario Vaccinale per la Vita 2017 - Regione Puglia

REGIONE PUGLIA

Vaccino	0-30 giorni	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	12° mese	13° mese	15° mese	24° mese	→	5-6 anni	→	11-12 anni	13-14 anni	→	25 anni	→	50-64 anni	≥65 anni
DTPa		DTPa		DTPa		DTPa					DTPa dTpa[7]			dTpa		1 dose dTpa ogni 10 anni[14]			
IPV		IPV		IPV		IPV					IPV			IPV					
Epatite B	HBV[1]	HBV		HBV		HBV	HBV[18]												
Hib		Hib		Hib		Hib	Hib[19]												
Pneumococco		PCV13		PCV13		PCV13[4]	2 dosi PCV13 nei bambini a rischio[4]				PCV13/PPSV23[9]								PCV13/PPSV23[17]
Meningococco		Men B[2] *Dopo 15 giorni da Esavalente + PCV13 (76°giorno di vita)*	Men B[2] *Dopo 1 mese dalla prima dose di Men B (106°giorno di vita)*		Men B[2] *Dopo 1 mese dalla seconda dose di Men B, o inizio 6° mese (151°giorno di vita)*			Men B + Men $ACYW_{135}$ Bambini a rischio <1 anno: 3 dosi Men C dal terzo mese, con l'ultima dopo il compimento dell'anno di vita					Men $ACYW_{135}$[12]	Men $ACYW_{135}$ Men B[12]					
MPRV o MPR + V							MPRV1[6]				MPRV2[8]		MPRV2[10]	MPR-V[13]					
Epatite A							HAV1		HAV2				HAV1	HAV2		HAV[15]			
HPV													HPV9[11]			HPV9[16]		HPV9[16]	
Influenza						Influenza[5]													
Rotavirus	Rotavirus[3]																		
Herpes Zoster																		HZ[20]	HZ[21]

A inizio 3° mese (61°giorno di vita)

Dopo 15 giorni dalla seconda dose di Men B o inizio 5°mese (121° giorno di vita)

Figura 2.1.1.
Calendario Vaccinale per la Vita, Regione Puglia

approccio che prevedeva che l'offerta vaccinale riguardasse tutte le fasi della vita (adolescenti, adulti, anziani) e si focalizzasse su particolari gruppi a rischio.

Il Calendario Vaccinale per la vita 2017, contenuto nel *Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019* è stato integralmente recepito dalla Regione Puglia (Figura 2.1.1), con particolare riferimento alle seguenti novità:

- la vaccinazione universale anti-rotavirus a tutti i nuovi nati, a partire dalla coorte 2017
- la vaccinazione anti Herpes zoster a tutti i soggetti di 65 anni di età.

L'attuale calendario vaccinale regionale pugliese prevede, in aggiunta a quello nazionale, l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione anti-epatite A, con un ciclo a due dosi: la prima dose viene somministrata nel secondo anno di vita, nella stessa seduta in cui viene somministrata la prima dose della vaccinazione quadrivalente anti-morbillo-parotite-rosolia-varicella, mentre la seconda dose viene inoculata a 6/12 mesi di distanza dalla prima.

In Puglia, l'offerta di vaccinazione in età pediatrica e nell'adolescente è in carico ai Servizi di Igiene e Sanità Pubblica (SISP), mentre la vaccinazione dell'adulto è effettuata dai Medici di Medicina Generale sotto la supervisione dei SISP.

Sempre nel 2017, il Parlamento, su proposta del Ministero della Salute formulata sulla scorta di un calo preoccupante delle coperture vaccinali, ha approvato la **legge n. 119 del 31 luglio 2017** che ha esteso il numero di vaccinazioni obbligatorie per i minori di età compresa tra zero e sedici anni da quattro a dieci. La riattualizzazione e l'ampiamento dell'obbligo hanno creato, nei mesi successivi all'adozione della norma, un fenomeno di aumentato accesso ai servizi vaccinali per la regolarizzazione degli inadempienti, con aumento del numero delle dosi somministrate.

Nel PNPV 2017/2019 **è stata inserita** una sezione dedicata agli interventi vaccinali destinati a particolari categorie a rischio (per patologia, per esposizione professionale, per eventi occasionali), al fine di rendere più accessibile e più soddisfacente l'approccio degli operatori sanitari alle vaccinazioni nei soggetti considerati a rischio. Inoltre, nel documento, per la prima volta, si fa specifico riferimento all'importanza di una efficiente e trasparente sorveglianza degli eventi avversi a vaccino, al fine di mantenere un clima di fiducia della popolazione nei confronti dei programmi di prevenzione primaria delle malattie infettive.

2.2 Il sistema di vaccinovigilanza in Puglia

In Italia le attività di vaccinovigilanza prevedono un'organizzazione territoriale: in ogni Regione uno specifico *working group* coordina le attività relative all'individuazione, valutazione, comprensione e comunicazione degli eventi avversi associati all'immunizzazione.

Nell'ambito del *working group* pugliese operano figure professionali con compiti e funzioni ben definite:

- Responsabili di farmacovigilanza: ne esiste uno per ogni ASL, Azienda Ospedaliera, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Ente Ecclesiastico. I responsabili di farmacovigilanza svolgono la funzione di filtro tra il segnalatore ed il CRFV, occupandosi della ricezione, raccolta, analisi ed aggiornamento/follow-up delle segnalazioni di evento avverso a vaccino, registrazione ed inserimento nella RNF, diffusione delle informazioni e comunicazioni nella struttura di appartenenza
- Centro Regionale Farmacovigilanza istituito presso la ASL BT: svolge, sotto la direzione del Direttore del Dipartimento Farmaceutico dell'ASL BT, una funzione di coordinamento, integrazione, monitoraggio e valutazione delle attività dei Responsabili di Farmacovigilanza, curando la formazione degli operatori e interfacciandosi con AIFA anche attraverso la partecipazione a tavoli tecnici e gruppi di lavoro nazionali (es. "Analisi dei segnali sui vaccini")
- Referente regionale vaccinovigilanza - Area Prevenzione - e gruppo di lavoro dell'Osservatorio Epidemiologico Regionale: collaborano con il CRFV per il coordinamento dei programmi di attività di sorveglianza degli eventi avversi a vaccino (in particolare analisi e valutazione degli *AEFIs* gravi per l'individuazione del nesso di causalità), promuovono le attività di formazione degli operatori, monitorano i risultati del sistema di vaccinovigilanza regionale e implementano programmi per il miglioramento della *performance* del sistema, si occupano della comunicazione dei risultati raggiunti e partecipano al Gruppo di Vaccinovigilanza istituito presso AIFA
- Dipartimento per la Promozione della Salute, del Benessere sociale e dello Sport per Tutti – Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche – Servizio Politiche del Farmaco: definisce le linee guida e di indirizzo delle attività di vaccinovigilanza, coordina e supervisiona i programmi avviati, funge da segreteria per i gruppi di lavoro regionale e per l'adozione degli atti amministrativi di competenza.

Capitolo 3
Report delle attività di vaccinovigilanza in Puglia 2013-2017

3.1. Andamento delle segnalazioni di eventi avversi dopo vaccinazione

In questo paragrafo verranno esposti i dati relativi all'andamento delle segnalazioni di *AEFIs* in Puglia negli anni 2013/2017; per alcuni dati è disponibile il confronto con il dato medio nazionale per l'intero periodo di studio. Ove tale dato non risulti disponibile (in relazione alla modifica delle modalità di raccolta e analisi operata da AIFA nel periodo di studio), si è optato per confrontare il dato pugliese con il dato nazionale riferito al 2017.

Le segnalazioni di eventi avversi dopo vaccinazione inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza e relative a cittadini residenti in Puglia dal 1° gennaio 2013 al 31 dicembre 2017 sono state 871.

Considerando che nello stesso periodo, le dosi di vaccino somministrate in Puglia sono state 6.965.852, il tasso di segnalazione (*reporting rate*) è pari a 12,5x100.000 dosi di vaccino. È evidente un aumento del numero di segnalazioni nell'ultimo anno (grafico 3.1.1), legato in parte all'aumentata sensibilità alla segnalazione da parte di medici e cittadini e, con riferimento all'anno 2017, all'avvio di un programma regionale di vaccinovigilanza attiva.

Il dato pugliese (che viene espresso come tasso per 100.000 abitanti, per ragioni di confrontabilità con altre regioni) è stabilmente più basso rispetto alla media nazionale, con l'eccezione dell'anno 2017, in cui si osserva un fenomeno di riallineamento (Grafico 3.1.2).

Tra le segnalazioni in analisi, 169/817 (19,4%) sono state classificate come gravi (*reporting rate* = 2,4x100.000 dosi; 0,8x100.000 abitanti) e 657/817 (75,4%) come non gravi (*reporting rate* = 9,4x100.000 dosi; 3,2x100.000 abitanti); 45/817 (5,2%) sono non definite (*reporting rate* = 0,6x100.000 dosi; 0,1x100.00 abitanti).

I grafici 3.1.3 e 3.1.4 descrivono rispettivamente la distribuzione delle segnalazioni per gravità e per anno e il tasso di segnalazione per gravità e per anno.

La più elevata proporzione di segnalazioni è stata effettuata da farmacisti (n=410/871; 47,1%), seguiti da altri operatori sanitari (n=289/871; 33,2%), medici (n=99/871; 11,4%), pazienti/cittadini o altra figura professionale (n=72/871; 8,2%). Una segnalazione proviene da un avvocato (n=1/871; 0,1%).

Negli anni in analisi diminuiscono le segnalazioni da parte dei medici e di altri operatori sanitari e aumentano quelle da parte dei pazienti/cittadini e farmacisti; questo fenomeno è legato in parte all'avvio di sistemi di sensibilizzazione alla segnalazione con il coinvolgimento delle strutture di Farmacia delle Aziende Sanitarie e Ospedaliere, dall'altro alla modifica del sistema di segnalazione alla Rete, che ha previsto la possibilità di inserimento diretto da parte dei cittadini, anche in modalità on-line (Grafico 3.1.5).

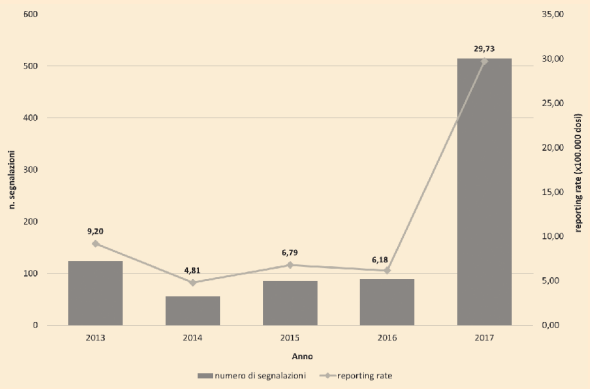


Grafico 3.1.1.
Numero di segnalazioni di eventi avversi dopo vaccinazione e *reporting rate* (x100.000 dosi), per anno. Regione Puglia, anni 2013-2017.

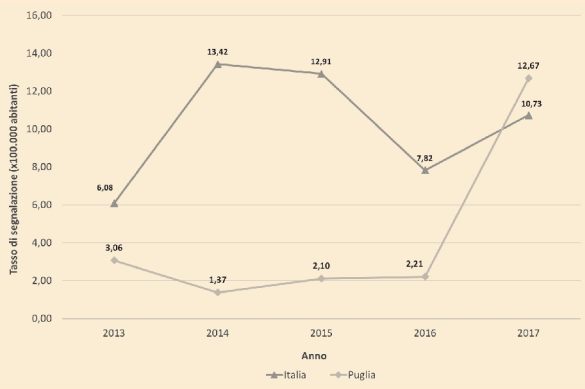


Grafico 3.1.2.
Tasso di segnalazione (x100.000 abitanti) di eventi avversi dopo vaccinazione, per anno. Italia e Puglia, anni 2013-2017

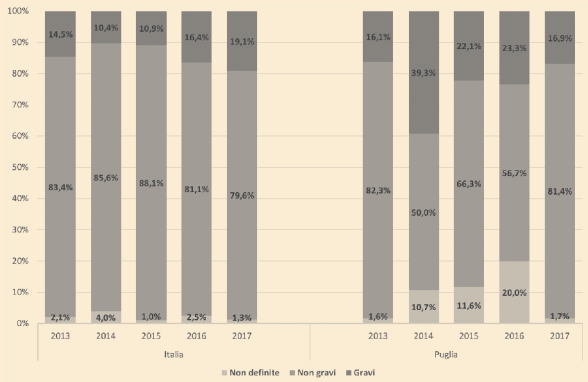


Grafico 3.1.3.
Distribuzione (%) delle segnalazioni di evento avverso dopo vaccino, per gravità della reazione e anno.
Italia e Puglia, anni 2013-2017.

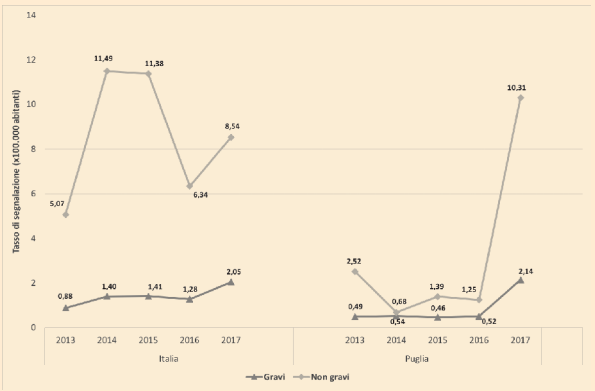


Grafico 3.1.4.
Tasso di segnalazione (x100.000 abitanti) delle reazioni avverse dopo vaccino, per gravità della reazione e anno.
Italia e Puglia, anni 2013-2017.

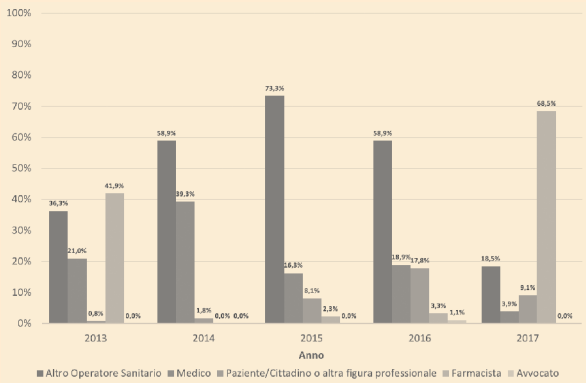


Grafico 3.1.5.
Distribuzione (%) delle segnalazioni di eventi avversi dopo vaccinazione per tipologia di segnalatore e anno.
Regione Puglia, anni 2013-2017.

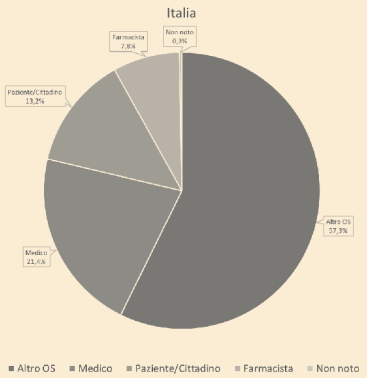


Grafico 3.1.6.
Distribuzione (%) delle segnalazioni di eventi avversi dopo vaccinazione per tipologia di segnalatore.
Italia e Puglia, anno 2017.

Con riferimento specifico all'anno 2017, in Italia sono stati segnalati 6.696 eventi avversi: la figura professionale che con maggiore frequenza segnala *AEFIs* in Italia è l'operatore sanitario non medico e non farmacista (altro OS) (n=3.834/6.696; 57,3%) mentre in Puglia la maggior parte delle segnalazioni proviene dai farmacisti (n=353/515; 68,5%; grafico 3.1.6).

Con riferimento al periodo 2013/2017, il tempo medio intercorso tra la somministrazione del vaccino e l'insorgenza dell'evento avverso è pari a 14,9±165,0 giorni (*range* = 0,0 – 3.955,0) e quello tra l'insorgenza della sospetta reazione avversa e la segnalazione è pari 154,1±542,5 giorni (0,0 – 5.928,0). Gli *outlier* (segnalazioni intervenute dopo diversi anni dalla vaccinazione) sono legati a segnalazioni pervenute da cittadini e spesso ancillari all'avvio di procedimenti civili di risarcimento.

Per 846/871 (97,1%) segnalazioni è noto il genere del soggetto cui è stato somministrato il vaccino, con 423/846 (50,0%) maschi e altrettante femmine.

Per 669/871 (76,8%) è nota l'età del soggetto al momento della somministrazione del vaccino, con 531/669 (79,4%) casi in soggetti di età <2 anni, 83/669 (12,4%) tra 2 e 11 anni, 12/669 (1,8%) tra 12 e 17 anni, 29/669 (4,3%) tra 18 e 64 anni e 14/669 (2,1%) ad età ≥65 anni.

La tabella 3.1.1 descrive la proporzione di soggetti per cui è stato riportato un evento avverso dopo vaccinazione per genere e fascia di età al momento della vaccinazione; la fascia d'età maggiormente interessata alla segnalazione di *AEFIs* è quella <2 anni, mentre non ci sono differenze significative per genere.

Nel 2017, sia in Italia che in Puglia la maggior proporzione di segnalazioni si colloca nella fascia d'età 0-11 anni (tabella 3.1.2).

367/871 (42,1%) segnalazioni sono relative a somministrazione di singolo vaccino, 480/871 (55,1%) a cosomministrazione di due vaccini, 13/871 (1,5%) relative a tre vaccini e 11/871 (1,3%) a 4 vaccini.

Il grafico 3.1.7 descrive la distribuzione degli eventi avversi dopo vaccinazione per tipologia di vaccino somministrato. La cosomministrazione di due vaccini virali è la circostanza che viene riportata con maggiore frequenza nelle schede di segnalazione (n=365/871; 41,9%).

Fascia d'età	Maschi (n=332)		Femmine (n=314)		Totale (n=646)*	
	n	%	n	%	n	%
<2 anni	266	80,1	244	77,7	510	78,9
2-11 anni	42	12,7	39	12,4	81	12,5
12-17 anni	4	1,2	8	2,6	12	1,9
18-64 anni	13	3,9	16	5,1	29	4,5
≥65 anni	7	2,1	7	2,2	14	2,2

**per 125 soggetti era mancante il dato relativo all'età al momento della vaccinazione o al genere*

Tabella 3.1.1.
Proporzione dei soggetti per cui è stato segnalato un evento avverso dopo vaccinazione per genere e fascia età al momento della vaccinazione. Regione Puglia, anni 2013-2017.

Fascia d'età	Italia						Puglia					
	Maschi (n=3.123)		Femmine (n=3289)		Totale (n=6.412)*		Maschi (n=227)		Femmine (n=232)		Totale (n=459)**	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<2 anni	1.954	62,6	1.819	55,3	3.773	58,8	197	86,8	200	86,2	397	86,5
2-11 anni	709	22,7	649	19,7	1.358	21,2	26	11,5	20	8,6	46	10,0
12-17 anni	156	5,0	176	5,3	332	5,2	0	0,0	4	1,7	4	0,9
18-64 anni	228	7,3	482	14,7	710	11,1	4	1,7	8	3,5	2	2,6
≥65 anni	76	2,4	163	5,0	239	3,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0

**per 284 soggetti era mancante il dato relativo all'età al momento della vaccinazione o al genere*
***per 56 soggetti era mancante il dato relativo all'età al momento della vaccinazione o al genere*

Tabella 3.1.2.
Proporzione dei soggetti per cui è stato segnalato un evento avverso dopo vaccinazione per genere e fascia età al momento della vaccinazione. Italia e Puglia, anno 2017.

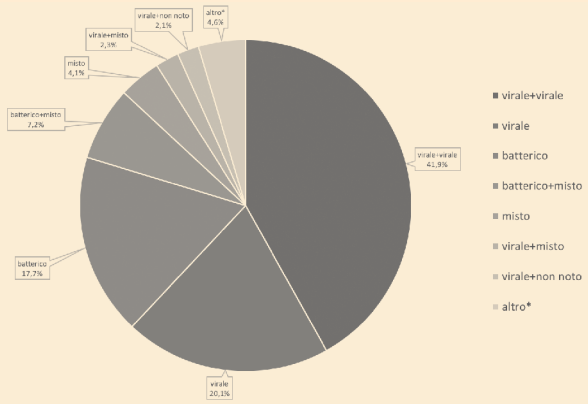


Grafico 3.1.7.
Distribuzione (%) degli eventi avversi dopo vaccinazione, per tipologia di vaccino (virale/batterico/misto) somministrato. Regione Puglia, anni 2013-2017.

*Altro: batterico+virale = 16/817 (1,9%); batterico+batterico = 9/817 (1,1%); batterico+misto+virale = 8/817 (1,0%); batterico+non noto = 2/817 (0,2%); batterico+virale+non noto = = 2/817 (0,2%); non noto = 2/817 (0,2%).

Complessivamente nelle 871 segnalazioni sono stati indicati 1.410 vaccini o altri prodotti (1,73 vaccini per scheda di segnalazione), di cui 970/1.410 (68,8%) virali, 267/1.410 (18,9%) batterici, 127/1.410 (9,0%) vaccini misti; in 46/1.410 (3,3%) segnalazioni il vaccino era non noto.
La tabella 3.1.3 descrive il *reporting rate* (x100.000 dosi somministrate) di eventi avversi dopo vaccinazione, per tipologia di vaccino; il tasso di segnalazione è più elevato per i vaccini virali rispetto alle altre due categorie.
La tabella 3.1.4 descrive il *reporting rate* (x100.000 dosi somministrate) di eventi avversi dopo vaccinazione, per vaccino; il tasso di segnalazione è più elevato per il vaccino MPRV rispetto alle altre tipologie.
Il sintomo/segno clinico indicato con maggiore frequenza nelle segnalazioni è febbre/iperpiressia (n=518/871; 59,5%), seguita da sintomi neurologici (n=446/871; 51,2%) e da esantemi/eruzioni cutanee (n=297/871; 34,1%; grafico 3.1.8).
Nelle singole segnalazioni può essere riportato anche più di un segno/sintomo. In particolare:

Tipologia	n	n. dosi somministrate	Reporting rate (x100.000 dosi)
Virale	970	4.735.609	20,5
Batterico	267	1.420.258	18,8
Misto	127	809.985	15,7

Tabella 3.1.3.
Reporting rate (x100.000 dosi) di eventi avversi dopo vaccinazione, per tipologia di vaccino (virale/batterico/misto).
Regione Puglia, anni 2013-2017.

Vaccino	n	n. dosi somministrate	Reporting rate (x100.000 dosi)
MPRV	443	297.589	148,2
HAV	379	403.965	93,8
MenB	126	466.130	27,0
Pneumococco	98	480.327	20,4
DTaP-IPV-HBV-Hib	94	479.981	19,6
Influenza	56	3.433.986	1,6
HPV	33	298.706	11,0
dTaP-IPV	32	328.136	9,8
MPR	29	73.651	39,4
MenACYW135	17	210.430	8,1
Rotavirus	17	92.988	18,3
dTaP	16	55.906	28,6
Varicella	5	84.543	5,9
HBV	4	24.322	16,4
Altri vaccini	15	235.192	6,4

Tabella 3.1.4.
Reporting rate (x100,000 dosi) di eventi avversi dopo vaccinazione, per vaccino.
Regione Puglia, anni 2013-2017.

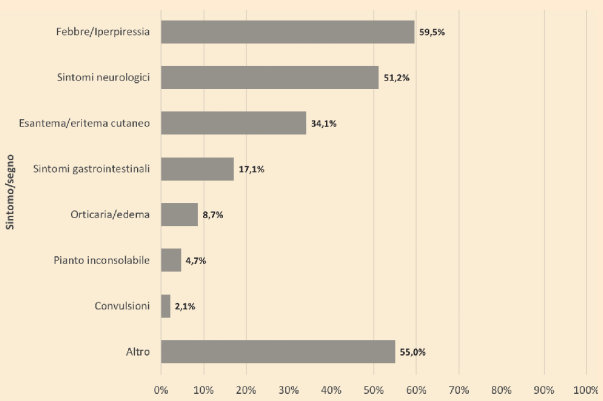


Grafico 3.1.8.
Proporzione (%) di segnalazioni di eventi avversi dopo vaccinazione che riportano specifici segni/sintomi.
Regione Puglia, anni 2013-2017.

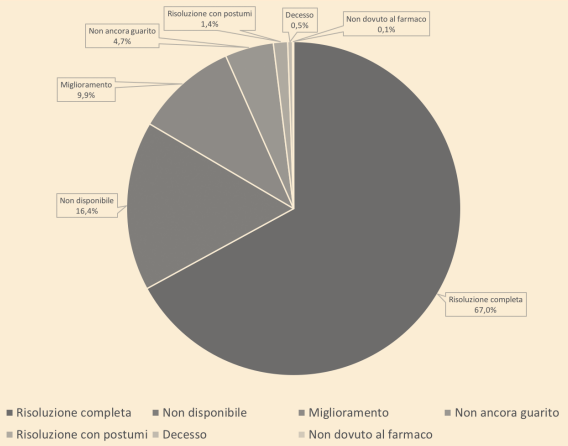


Grafico 3.1.9.
Distribuzione (%) delle segnalazioni evento avverso dopo vaccinazione, per esito.
RegionePuglia, anni 2013-2017.

Segno/sintomo	Vaccini virali		Vaccini batterici		Vaccini misti		Totale	
	n	Tasso x100.000 dosi	n	Tasso x100.000 dosi	n	Tasso x100.000 dosi	n	Tasso x100.000 dosi
Febbre/ iperpiressia	693	14,6	137	9,6	44	5,4	874	12,5
Sintomi neurologici	600	12,7	98	6,9	65	8,0	763	11,0
Esantema/eritema cutaneo	414	8,7	100	7,0	36	4,4	550	7,9
Sintomi gastrointestinali	218	4,6	41	2,9	24	3,0	283	4,1
Orticaria/edema	71	1,5	48	3,4	22	0,7	141	2,0
Pianto inconsolabile	40	0,8	14	1,0	13	2,7	67	1,0
Convulsioni	14	0,3	11	0,8	6	0,7	31	0,4
Altro	285	6,0	103	7,3	53	6,5	441	6,3

Tabella 3.1.5.
Tasso di segnalazione (x100.000 dosi) dei segni sintomi/segni più frequentemente riportati, per tipologia di vaccino.
Regione Puglia, anni 2013-2017.

- in 38/871 (4,3%) segnalazioni si riscontrano 6 sintomi/segni
- in 38/871 (4,3%) segnalazioni si riscontrano 5 sintomi/segni
- in 79/871 (9,1%) segnalazioni si riscontrano 4 sintomi/segni
- in 153/871 (17,6%) segnalazioni si riscontrano 3 sintomi/segni
- in 234/871 (26,9%) segnalazioni si riscontrano 2 sintomi/segni
- in 329/871 (37,8%) segnalazioni si riscontra 1 sintomo/segno.

La tabella 3.1.5 descrive i tassi di segnalazione dei sintomi/segni maggiormente riportati, per tipologia di vaccino.
La maggior parte delle segnalazioni riporta come esito la remissione completa (n=584/871; 67,0%; grafico 3.1.9).

3.2. Gli eventi avversi gravi

3.2.1 Andamento delle segnalazioni

Un evento avverso a vaccino o farmaco viene classificato come **grave** ove abbia determinato:

- decesso
- pericolo di vita
- invalidità grave o permanente
- anomalie congenite/deficit del neonato
- ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione
- altra condizione clinicamente rilevante.

Nel periodo in esame, 169/871 (19,4%) eventi avversi dopo vaccinazione registrati in Puglia sono stati classificati come gravi (*reporting rate* = 2,4x100.000 dosi).
Il Grafico 3.2.1.1 descrive la distribuzione degli eventi avversi classificati come gravi per circostanza che ha determinato la gravità. L'ospedalizzazione o il prolungamento della stessa è l'evento che ha determinato con maggiore frequenza la classificazione di un evento come grave (n=79/169; 46,7%).
Per 168/169 (99,4%) segnalazioni di sospetta reazione grave è noto il genere del soggetto cui è stato somministrato il vaccino, con 85/168 (50,6%) maschi e 83/168 (49,4%) femmine.
Per 146/169 (86,4%) è nota l'età del soggetto al momento della somministrazione del vaccino, con 108/146 (74,0%) casi in età <2 anni, 21/146 (14,4%) tra 2 e 11 anni, 3/146 (2,0%) tra 12 e 17 anni, 5/146 (3,4%) tra 18 e 64 anni e 9/146 (6,2%) ad età ≥65 anni.

La tabella 3.2.1.1 descrive la distribuzione dei soggetti che riportano un evento avverso dopo vaccinazione classificato come grave per genere e fascia d'età; la fascia d'età in cui si osserva la più elevata proporzione di segnalazioni è quella <2 anni, senza significative differenze di genere.
Di tutte le segnalazioni di eventi gravi, 78/169 (46,1%) sono relative a somministrazione di singolo vaccino, 77/169 (45,6%) a cosomministrazione di due vaccini, 6/169 (3,6%) a tre vaccini e 8/169 (4,7%) a 4 vaccini.
Il grafico 3.2.1.2 descrive la distribuzione delle segnalazioni di eventi avversi gravi per tipologia di vaccino somministrato; la cosomministrazione di due vaccini virali e la somministrazione di un vaccino virale sono le situazioni in cui si osservano le più elevate proporzioni di segnalazioni (n=89; 52,7%).

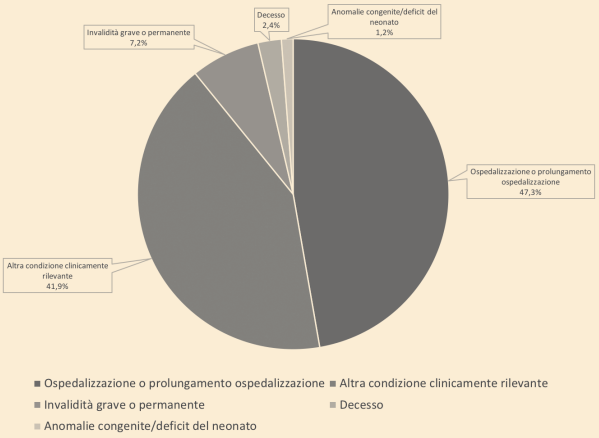
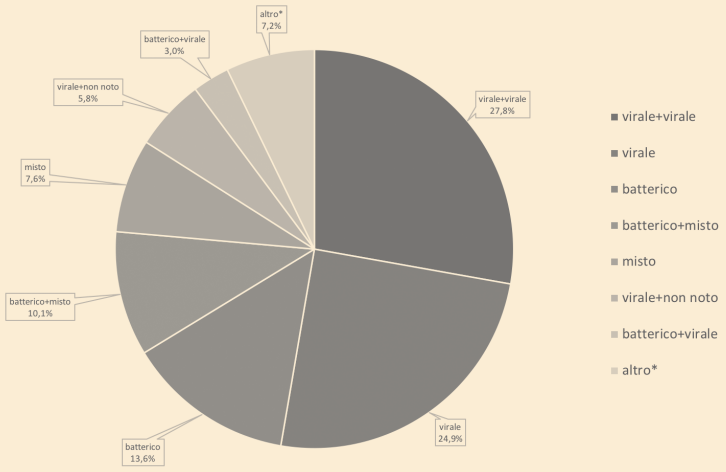


Grafico 3.2.1.1
Distribuzione (%) delle segnalazioni di eventi avversi dopo vaccinazione classificati come gravi, per circostanza che ha determinato la gravità.
Regione Puglia, anni 2013-2017.

Fascia d'età	Maschi (n=75)		Femmine (n=70)		Totale (n=145)*	
	n	%	n	%	n	%
<2 anni	56	74,7	51	72,9	107	73,8
2-11 anni	11	14,7	10	14,3	21	14,5
12-17 anni	1	1,3	2	2,8	3	2,0
18-64 anni	1	1,3	4	5,7	5	3,5
≥65 anni	6	8,0	3	4,3	9	6,2

**per 24/168 soggetti la segnalazione non riportava il genere o l'età*

Tabella 3.2.1.1
Distribuzione dei soggetti che hanno riportato evento avverso dopo vaccinazione classificato come grave, per genere e fascia d'età. Regione Puglia, anni 2013-2017.



*Altro: virale+misto = 4/169 (2,4%); batterico+misto+virale = 4/169 (2,4%); batterico+virale+non noto = 2/169 (1,2%); batterico +non noto = 1/169 (0,5%); batterico+batterico = 1/169 (0,5%).

Grafico 3.2.1.2.
Distribuzione (%) delle segnalazioni di eventi avversi gravi dopo vaccinazione, per tipologia di vaccino (virale/batterico/misto). Regione Puglia, anni 2013-2017.

Complessivamente sono stati indicati 282 vaccini nelle 169 schede di segnalazione di eventi avversi classificati come gravi (1,67 vaccini per scheda di segnalazione). Di questi, 161/282 (57,1%) erano vaccini virali, 55/282 (19,5%) vaccini batterici, 38/282 (13,5%) vaccini misti mentre per 28/282 (9,9%) non era nota la tipologia di vaccino.
La tabella 3.2.1.2 descrive il *reporting rate* (x100.000 dosi somministrate) di eventi avversi gravi dopo vaccinazione, per tipologia di vaccino; il tasso di segnalazione è più elevato per i vaccini misti rispetto alle altre due categorie.
La tabella 3.2.1.3 descrive il *reporting rate* (x100.000 dosi somministrate) di eventi avversi gravi dopo vaccinazione, per vaccino; il tasso di segnalazione è più elevato per il vaccino MPRV rispetto alle altre tipologie.
I sintomi/segni clinici indicati con maggiore frequenza sono quelli neurologici (n=123/169; 72,8%), seguiti dalla febbre/iperpiressia (n=86/169; 50,9%) e dai sintomi gastrointestinali (n=44/169; 26,0%; grafico 3.2.1.3).
Le singole segnalazioni possono riportare anche più di un segno/sintomo. In particolare, si osservano

- 18/169 (10,6%) segnalazioni con 6 segni/sintomi
- 12/169 (7,1%) segnalazioni con 5 segni/sintomi
- 16/169 (9,5%) segnalazioni con 4 segni/sintomi
- 37/169 (21,9%) segnalazioni con 3 segni/sintomi
- 39/169 (23,1%) segnalazioni con 2 segni/sintomi
- in 47/169 (27,8%) segnalazioni con 1 sintomo/segno.

La tabella 3.2.1.4 descrive i tassi di segnalazione di sintomi/segni maggiormente riportati, per tipologia di vaccino.
Quasi la metà degli eventi avversi gravi segnalati si è risolta con la remissione completa dei sintomi/segni manifestatisi (n=77/169; 45,6%; grafico 3.2.1.4).

Tipologia	n	n. dosi somministrate	Reporting rate (x100.000 dosi)
Virale	161	4.735.609	2,3
Batterico	55	1.420.258	3,9
Misto	38	809.985	4,7

Tabella 3.2.1.2.
Reporting rate (x100.000 dosi) di evento avverso grave dopo vaccinazione, per tipologia di vaccino (virale/batterico/misto). Regione Puglia, anni 2013-2017.

Vaccino	n	n. dosi somministrate	Reporting rate (x100.000 dosi)
MPRV	59	297.589	19,8
HAV	49	403.965	12,1
DTaP-IPV-HBV-Hib	31	479.981	6,5
Pneumococco	26	480.327	5,4
MenB	24	466.130	5,1
Influenza	21	3.433.986	0,6
HPV	10	298.706	3,3
Rotavirus	8	92.988	8,6
MPR	7	73.651	9,5
dTaP-IPV	5	328.136	1,5
dTaP	4	55.906	7,2
Varicella	2	84.543	2,4
HBV	2	24.322	8,2
MenACYW135	2	210.430	1,0
Altro	4	235.192	1,7

Tabella 3.2.1.3.
Reporting rate (x100,000 dosi) di eventi avversi gravi dopo vaccinazione, per vaccino. Regione Puglia, anni 2013-2017.

Segno/ sintomo	Vaccini virali		Vaccini batterici		Vaccini misti		Totale	
	n	Tasso x100.000 dosi	n	Tasso x100.000 dosi	n	Tasso x100.000 dosi	n	Tasso x100.000 dosi
Sintomi neurologici	25	3,1	38	2,7	135	2,9	198	2,8
Febbre/iperpiressia	13	1,6	26	1,8	108	2,3	147	2,1
Sintomi gastrointestinali	8	1,0	15	1,1	29	0,6	52	0,7
Esantema/eritema cutaneo	8	1,0	10	0,7	54	1,1	72	1,0
Convulsioni	5	0,6	9	0,6	14	0,3	28	0,4
Orticaria/edema	3	0,4	6	1,5	10	0,2	19	0,3
Pianto inconsolabile	6	0,7	3	0,4	5	0,1	14	0,2
Altro	19	2,3	31	2,2	106	2,2	156	2,2

Tabella 3.2.1.4.
Tasso di segnalazione (x100.000 dosi) dei sintomi/segni associati ad evento avverso grave più frequentemente riportati, per tipologia di vaccino. Regione Puglia, anni 2013-2017.

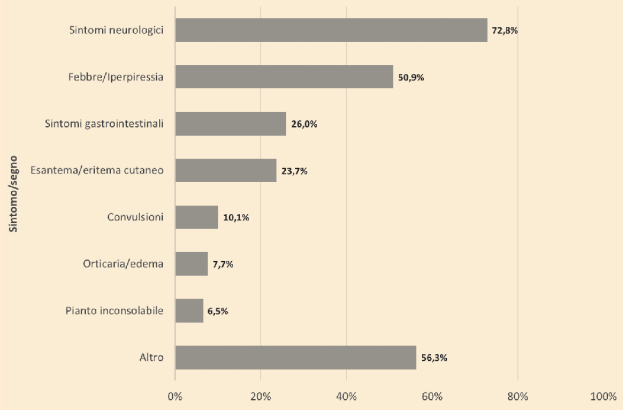


Grafico 3.2.1.3.
Proporzione (%) di segnalazioni di eventi avversi dopo vaccinazione classificati come gravi che riportano specifici sintomi/segni clinici. Regione Puglia, anni 2013-2017.

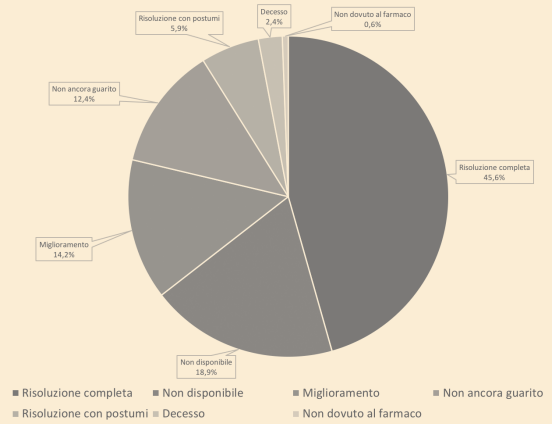


Grafico 3.2.1.4.
Distribuzione (%) delle segnalazioni di eventi avversi gravi dopo vaccinazione, per esito.
Regione Puglia, anni 2013-2017.

3.2.2. *Causality assessment*

Per 142/169 (84,0%) segnalazioni di evento avverso grave dopo vaccinazione è stato possibile effettuare il *causality assessment*.
Il primo approccio seguito nell'analisi è stato considerare la relazione tra i singoli vaccini inseriti nelle schede di segnalazione e l'evento avverso segnalato.
È stato determinato il nesso di causalità dei 206 vaccini indicati nelle 142 schede di segnalazione (in media 1,45 vaccini per scheda di segnalazione). Il 34,5% (n=71/206; grafico 3.2.2.1) dei vaccini somministrati è risultato in relazione di correlabilità con l'evento avverso segnalato.
La tabella 3.2.2.1 descrive la proporzione e il *reporting rate* (x100.000 dosi somministrate) delle segnalazioni di evento avverso grave correlabile a vaccino, per tipologia di vaccino; non si osservano differenze tra le tre classi in analisi.

Il secondo approccio seguito nell'analisi è stato relativo all'analisi delle segnalazioni di evento avverso grave per le quali almeno uno dei vaccini indicati potesse risultare correlabile all'evento.
In questa prospettiva, 56/142 (39,4%) eventi avversi gravi sono correlabili ad almeno uno dei vaccini somministrati.
Delle segnalazioni di evento avverso grave correlabile alla vaccinazione, 30/56 (53,6%) sono relative a vaccinati di genere femminile. Per 55/56 (98,2%) è nota l'età al momento della vaccinazione, con 45/55 (81,8%) casi in età <2 anni, 7/55 (12,7%) tra 2 e 11 anni e 3/55 (5,5%) tra 18 e 64 anni.
La tabella 3.2.2.2 descrive la proporzione di soggetti con evento avverso grave correlabile a vaccino per genere e fascia d'età; la maggiore proporzione di eventi avversi gravi correlabili alla vaccinazione si osserva nella fascia di età <2 anni, senza significative differenze di genere.

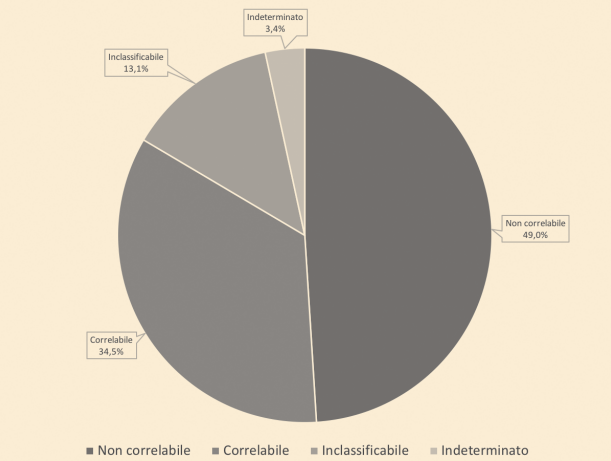


Grafico 3.2.2.1.
Distribuzione (%) dei vaccini indicati nella segnalazione di evento avverso grave, per risultato del *causality assessment*. Regione Puglia, anni 2013-2017.

Tipologia	n	%	n. dosi somministrate	Reporting rate (x100.000 dosi)
Virale (n=141)	48	34,0	4.735.609	1,01
Batterico (n=41)	15	36,6	1.420.258	1,06
Misto (n=24)	8	33,3	809.985	0,99
Totale (n=206)	71	34,5	6.965.852	1,02

Tabella 3.2.2.1
Proporzione e *reporting rate* (x100,000 dosi) di eventi avversi gravi correlabili a vaccino, per tipologia di vaccino (virale/batterico/misto). Regione Puglia, anni 2013-2017.

Fascia d'età	Maschi (n=25)		Femmine (n=30)		Totale (n=55)*	
	n	%	n	%	n	%
<2 anni	20	80,0	25	83,3	45	81,8
2-11 anni	4	16,0	3	10,0	7	12,7
12-17 anni	0	0,0	0	0,0	0	0,0
18-64 anni	1	4,0	2	6,7	3	5,5
≥65 anni	0	0,0	0	0,0	0	0,0

**in una segnalazione non è riportata l'età*

Tabella 3.2.2.2
Proporzione dei soggetti per cui è segnalato un evento avverso grave correlabile a vaccino, per genere e fascia d'età. Regione Puglia, anni 2013-2017.

Suddividendo gli eventi avversi gravi correlabili per numero di vaccini indicati nella scheda di segnalazione si osserva quanto segue:

- 21/56 (37,5%) sono relativi a somministrazione di singolo vaccino
  - 10/21 (47,6%) vaccino virale
  - 9/21 (42,9%) vaccino batterico
  - 2/21 (9,5%) misto
- 34/56 (60,7%) a cosomministrazione di due vaccini, con 13/34 (38,2%) casi in cui entrambi i vaccini sono in relazione di correlabilità con l'evento avverso grave
  - 7/13 (53,8%) virale+virale
  - 4/13 (30,8%) batterico+misto
  - 1/13 (7,7%) virale+batterico
  - 1/13 (7,7%) virale+misto

  e 21/34 (61,8%) in cui solo uno dei due vaccini è correlabile; in questo caso si trattava sempre di vaccino virale
- 1/56 (1,8%) relativo a tre vaccini, con tutti e 3 i vaccini correlabili (virale, batterico e misto).

Il sintomo/segno clinico indicato con maggiore frequenza nella segnalazione di evento avverso grave correlabile alla vaccinazione è la febbre/iperpiressia (n=41/56; 73,2%), seguita dai sintomi neurologici (n=36/56; 64,3%) e dagli esantemi/eruzioni cutanee (n=18/56; 32,1%; grafico 3.2.2.2).

Le singole segnalazioni possono riportare anche più di un segno/sintomo. In particolare, si osservano

- 5/56 (8,9%) segnalazioni che riportano 6 sintomi/segni
- 1/56 (1,8%) segnalazioni che riportano 5 sintomi/segni
- 3/56 (5,4%) segnalazioni che riportano 4 sintomi/segni
- 18/56 (32,1%) segnalazioni che riportano 3 sintomi/segni
- 12/56 (21,4%) segnalazioni che riportano 2 sintomi/segni.

La Tabella 3.2.2.3 riporta il tasso di segnalazione di segni/sintomi ritenuti correlabili alla vaccinazione, per tipologia di vaccino.

La tabella 3.2.2.4 descrive il *reporting rate* (x100.000 dosi) di reazioni avverse gravi correlabili a vaccino e il tasso di segnalazione (x100.000 dosi) dei sintomi/segni riportati, per singolo vaccino; il tasso di segnalazione è più elevato per il vaccino MPRV rispetto alle altre tipologie e la febbre/iperpiressia è il segno maggiormente rappresentato.

La remissione completa dei sintomi/segni è l'esito riportato con maggiore frequenza nelle segnalazioni di eventi avversi

Segno/sintomo	Vaccini virali		Vaccini batterici		Vaccini misti		Totale	
	n	Tasso x100.000 dosi	n	Tasso x100.000 dosi	n	Tasso x100.000 dosi	n	Tasso x100.000 dosi
Febbre/iperpiressia	59	1,25	10	0,70	5	0,62	74	1,06
Sintomi neurologici	48	1,01	10	0,70	6	0,74	64	0,92
Esantema/eritema	28	0,59	2	0,14	1	0,12	31	0,45
Sintomi gastrointestinali	7	0,15	2	0,14	3	0,37	12	0,17
Orticaria/edema	1	0,02	1	0,07	0	0,00	2	0,03
Pianto inconsolabile	4	0,08	1	0,07	0	0,00	5	0,07
Convulsioni	0	0,00	1	0,07	1	0,12	2	0,03
Altro	40	0,084	8	0,56	2	0,25	50	0,72

Tabella 3.2.2.3.
Tasso di segnalazione (x100.000 dosi) dei segni/sintomi correlabili alla vaccinazione, per tipologia di vaccino. Regione Puglia, anni 2013-2017.

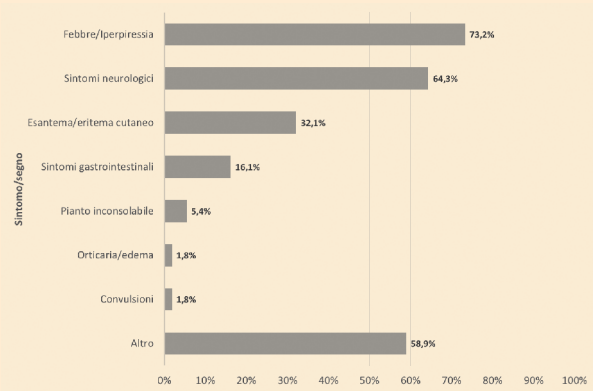


Grafico 3.2.2.2
Proporzione (%) di segnalazioni di eventi avversi gravi classificati come correlabili alle vaccinazioni che riportano specifici sintomi/segni. Regione Puglia, anni 2013-2017.

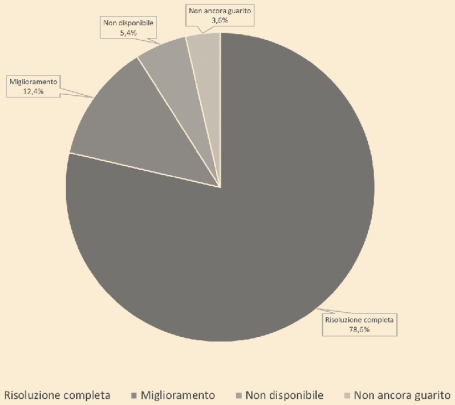


Grafico 3.2.2.3.
Distribuzione (%) delle segnalazioni di evento avverso grave correlabile a vaccino, per esito.
Regione Puglia, anni 2013-2017.

manifestatisi (n=44/56; 78,6%; grafico 3.2.2.3).
Le caratteristiche delle 2/56 (3,6%) segnalazioni di evento avverso grave correlabile a vaccino che risultano "non ancora guarite" al momento dell'inserimento in RNF sono descritte in tabella 3.2.2.5.
Le caratteristiche delle 7/56 (12,5%) segnalazioni di evento avverso grave correlabile a vaccino che risultano "in miglioramento" al momento dell'inserimento in RNF sono descritte in tabella 3.2.2.6.
Le procedure di *follow-up* hanno consentito di verificare la completa risoluzione dei segni e sintomi relativi a segnalazioni di eventi avversi gravi correlabili a vaccino con esito "non ancora guarito" e "miglioramento".

Vaccino	n. eventi correlabili	Reporting rate (x100.000 dosi)	Segno/sintomo	n	Tasso x100.000 dosi
MPRV	31	10,1	Febbre/iperpiressia	28	9,41
			Sintomi neurologici	16	5,38
			Esantema/eritema	14	4,70
			Sintomi gastrointestinali	3	1,01
			Pianto inconsolabile	2	0,67
			Altro	11	3,70
HAV	10	2,5	Febbre/iperpiressia	26	6,44
			Sintomi neurologici	15	3,71
			Esantema/eritema	13	3,22
			Sintomi gastrointestinali	2	0,50
			Pianto inconsolabile	2	0,50
			Altro	13	3,22
MenB	9	1,9	Febbre/iperpiressia	6	1,29
			Sintomi neurologici	7	1,50
			Sintomi gastrointestinali	2	0,43
			Pianto inconsolabile	1	0,21
			Altro	6	1,29
Esavalente	7	1,5	Febbre/iperpiressia	5	1,04
			Sintomi neurologici	4	0,83
			Esantema/eritema	1	0,21
			Convulsioni	1	0,21
			Altro	1	0,21
Pneumococco	5	1,0	Febbre/iperpiressia	4	0,83
			Sintomi neurologici	3	0,62
			Esantema/eritema	1	0,21
			Convulsioni	1	0,21
			Altro	1	0,21
			Sintomi neurologici	1	0,03
			Altro	3	0,09
HPV	3	1,0	Sintomi neurologici	2	0,67
			Esantema/eritema	2	0,67
			Orticaria/edema	1	0,33
			Altro	3	1,00
Rotavirus	1	1,1	Sintomi neurologici	2	2,15
			Altro	1	1,08
			Sintomi neurologici	2	0,61
			Sintomi gastrointestinali	2	0,61
			Altro	1	0,30
MenACYW135	1	0,5	Esantema/eritema	1	0,48
			Orticaria/edema	1	0,48
			Altro	1	0,48

Tabella 3.2.2.4.
Reporting rate (x100.000 dosi) di eventi avversi gravi correlabili a vaccinazione e tasso di segnalazione (x100.000 dosi) dei segni sintomi/segni più frequentemente riportati, per vaccino. Regione Puglia, anni 2013-2017.

Anno	Segnalatore	Genere	Età inoculo	Tipologia vaccino	Vaccino	Segno/sintomo
2017	Farmacista	Maschio	1 anno	Virale+virale	MPRV+HAV	linfoadenopatia
2017	Medico	Femmina	51 anni	Virale	Flu	Soffusione emorragica, cefalea, dolore ascellare

Tabella 3.2.2.5.
Caratteristiche delle segnalazioni di evento avverso grave correlabile a vaccino con esito "non ancora guarito".

Anno	Segnalatore	Genere	Età inoculo	Tipologia vaccino	Vaccino	Segno/sintomo
2014	Medico	Femmina	11 anni	Virale	HPV	Difficolta respiratorie, eritema
2014	Medico	Maschio	64 anni	Virale	Influenza	Sindrome influenzale
2016	Altro OS	Maschio	3 mesi	Misto+ batterico	Esavalente+ pneumococco	Irritabilità, febbre
2016	Altro OS	Femmina	1 anno	Misto+ batterico	Esavalente+ pneumococco	Convulsione febbrile, iper-piressia
2017	Farmacista	Femmina	1 anno	Virale+ virale	MPRV+HAV	Linfoadenopatia inguinale, febbre
2017	Altro OS	Maschio	5 anni	Virale+ virale	MPRV+HAV	Neutropenia, febbre
2017	Paziente/ cittadino	Maschio	6 anni	Batterico	MenB	Cefalea, rigidità muscolare, febbre, tremore

Tabella 3.2.2.6.
Caratteristiche delle segnalazioni di evento avverso grave correlabile a vaccino con esito "miglioramento".

3.3. Decessi

Nel periodo 2013-2017 sono state inserite in RNF 4 segnalazioni di *AEFIs* con esito "decesso":

- 2 *AEFIs* nelle quali è indicato il vaccino anti-influenzale FLUAD
- 1 *AEFI* in cui sono indicati il vaccino anti-influenzale INTANZA e il vaccino anti-pneumococcico PREVENAR 13
- 1 *AEFI* in cui è indicato il vaccino anti-meningococcico B BEXSERO.

Per la valutazione del nesso di causalità è stato utilizzato l'algoritmo specifico per i vaccini proposto dal *WHO*.

Caso 1

Il caso 1 riguarda un soggetto di 82 anni di sesso femminile con storia clinica di miocardioangiosclerosi, ipertensione arteriosa, malattia di Parkinson, diabete e poliartrite in trattamento con terapia polifarmacologica complessa (antiparkinsoniani, ipoglicemizzanti orali, diuretici, ipolipemizzanti, antiipertensivi, antiaggreganti).

Il decesso è avvenuto nel 2014, tre giorni dopo la somministrazione di vaccino anti-influenzale Fluad. La sera della morte la donna ha accusato "dispnea ed algie diffuse", con "forte affanno che le impediva di respirare", dolori diffusi a tutto il corpo e in particolare al petto.

L'esame necroscopico ha evidenziato grave e diffusa coronarosclerosi a livello del tronco comune della coronaria sinistra, del tratto discendente anteriore della coronaria sinistra e della coronaria destra, con quadro di stenosi pressoché completamente occludente il tratto prossimale della coronaria destra e il tratto medio del ramo discendente anteriore della coronaria sinistra. Inoltre, è stato rilevato un quadro di grave e diffusa arteriosclerosi dell'aorta con vaste aree di ulcerazione e dissecazione dell'intima del tratto toraco-addominale.

Il successivo riscontro istologico ha pienamente confermato il dato macroscopico.

La sintomatologia clinica che ha portato al decesso della donna è pienamente coerente con il quadro anatomo-patologico descritto e, nello specifico, con una morte secondaria a sindrome coronarica acuta.

Attraverso l'applicazione dell'algoritmo dell'OMS per il *causality assessment* degli eventi avversi dopo vaccinazione, la relazione causa/effetto tra la vaccinazione anti-influenzale e l'evento avverso segnalato deve essere giudicata **non correlabile,** in quanto la sindrome coronarica acuta costituisce una causa evidente alternativa al vaccino.

Caso 2

Il caso 2 riguarda un soggetto di 70 anni di sesso femminile, con anamnesi patologica remota positiva per *ictus* cerebrale occorso 15 anni prima, storia clinica di cardiopatia ipertensiva e diabete non insulino-dipendente. Negli ultimi mesi di vita la donna aveva manifestato linfedema agli arti inferiori e pro-

blemi respiratori ed era in trattamento con terapia polifarmacologica complessa (antiipertensivi, antiaggreganti, ipoglicemizzanti orali, antiepilettici).
Il decesso è avvenuto nel 2014, nella mattinata successiva alla somministrazione del vaccino anti-influenzale Fluad. Nelle ore precedenti la morte, la donna ha accusato sonnolenza, letargia, nausea e dolore gastrico irradiato in regione dorsale; il quadro clinico si è rapidamente aggravato durante la notte, sino alla perdita dei sensi e alla morte, costatata dagli operatori del 118, allertati dai familiari della donna.
Sulla base delle informazioni presenti nella scheda di segnalazione l'evento deve essere giudicato **non correlabile**, in quanto, dalla anamnesi patologica prossima e remota, emergono prove evidenti per cause alternative al vaccino (multiple patologie cardiovascolari).

Caso 3
Il caso 3 riguarda un soggetto di 77 anni di sesso maschile, con anamnesi di malattia di Alzheimer, grave stato di deperimento organico (peso 31 kg), malnutrizione proteico-calorica in terapia polifarmacologica e sottoposto ad alimentazione parenterale.
Il decesso è avvenuto nel 2014, per arresto cardiaco dopo 90 minuti dalla somministrazione dei vaccini anti-influenzale Intanza e anti-pneumococcico Prevenar 13.
Inizialmente valutato come inclassificabile per insufficienza delle informazioni riportate nella scheda di segnalazione e della documentazione sanitaria disponibile, il caso è stato oggetto di approfondimento anamnestico e clinico effettuato direttamente da AIFA; l'applicazione dell'algoritmo del *causality assessment* dopo l'aggiornamento della segnalazione ha determinato una valutazione di **non correlabilità** tra il decesso e la somministrazione dei due vaccini.

Caso 4
Il caso 4 riguarda un bimbo di quasi 3 mesi, nato a termine, con sviluppo psico-fisico nella norma nelle prime fasi della vita. Cinque giorni dopo la vaccinazione anti-meningococco B il piccolo ha presentato un quadro clinico caratterizzato da febbre nelle prime ore con rapido aggravamento nelle ore successive, con necessità di ospedalizzazione.
Dalla documentazione sanitaria disponibile risulta che, al momento del ricovero, il piccolo presentasse condizioni cliniche generali critiche. All'esame obiettivo appariva in atteggiamento sofferente, con stato di coscienza semiconservato, colorito pallido, settico, disidratato; il polso era tachicardico (FC 190 bpm), il murmure vescicolare risultava normotrasmesso; l'addome era globoso, meteorico, dolente alla palpazione.
In pochi minuti il quadro clinico è peggiorato con lo sviluppo di acidosi mista gravissima: cute pallida, marezzata e con iniziali fenomeni di ipostasi, ipotermia, respiro superficiale e frequente, sensorio obnubilato con tendenza al torpore.
L'emocromo e lo striscio periferico mostravano piastrinopenia, leucopenia con grave neutropenia. L'evoluzione finale del quadro clinico ha determinato una setticemia che ha causato il decesso del paziente.
L'accertamento diagnostico effettuato su campione di sangue ha consentito di giungere alla diagnosi finale di "setticemia da *Neisseria meningitidis* sierogruppo B".
Il successivo esame autoptico ha evidenziato la presenza di "emorragia surrenalica bilaterale con conseguente grave stato ipotensivo da shock settico".
Gli accertamenti eseguiti dalla ditta *Novartis* sul lotto 131301 del vaccino Bexsero somministrato pochi giorni prima della morte del bambino non hanno messo in evidenza alterazioni durante il processo di fabbricazione del prodotto finito, compresi adiuvante e componenti utilizzati, che avrebbero potuto compromettere la qualità del prodotto e, quindi, essere potenzialmente correlate agli eventi segnalati. È stata quindi confermata la conformità del prodotto finale somministrato.
Applicando l'algoritmo del *causality assessment* la relazione causa effetto tra l'evento avverso segnalato e la vaccinazione deve essere giudicata **non correlabile** in quanto:

- non esiste plausibilità biologica tra un vaccino costituito da antigeni prodotti con tecnica di *reverse vaccinology* e l'insorgenza della infezione meningococcica che ha portato il neonato a decesso per sepsi; infatti il vaccino non contiene né il batterio vivo attenuato né il batterio ucciso
- non può essere considerato un "fallimento vaccinale", in quanto il decesso è sopraggiunto dopo la prima dose del ciclo vaccinale; inoltre il tempo intercorso tra la vaccinazione e l'evento (5 giorni) non risultava idoneo ad elicitare una risposta immunitaria adeguata.

3.4. Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-MPRV

3.4.1. *Commitment* e razionale

Nel periodo 15 maggio 2017 – 15 maggio 2018 è stato attivato in Puglia un progetto di sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-MPRV.
Il vaccino quadrivalente anti-MPRV (morbillo, parotite, rosolia e varicella) è una preparazione liofilizzata sterile composta da virus vivi attenuati, formulata per immunizzare il soggetto contro morbillo, parotite, rosolia e varicella. I prodotti anti-MPRV in commercio contengono il ceppo *Schwarz* per quanto riguarda la componente anti-morbillo; il ceppo *RIT4385*, derivato dal ceppo *Jeryl Lynn* per la componente anti-parotite; il ceppo *Wistar RA 27/3* per la componente anti-rosolia e il ceppo *OKA* per la componente anti-varicella.
In Italia la vaccinazione quadrivalente anti-MPRV ha ottenuto l'autorizzazione per l'immissione in commercio in data 1 febbraio 2008, anche se si è registrato un utilizzo "a macchia di leopardo" sul territorio nazionale.
In Puglia, nella seduta dell'8 giugno 2009, la *Commissione Regionale Vaccini* ha modificato la strategia di vaccinazione anti-morbillo, parotite, rosolia e varicella, introducendo l'offerta attiva universale della seconda dose di vaccino anti-varicella nell'infanzia e prevedendo l'utilizzo del vaccino combinato anti-MPRV sia per la vaccinazione dei nuovi nati (a 13 mesi e 5/6 anni) sia nelle coorti di recupero degli adolescenti.

Dal 2017, il vaccino anti-MPRV rientra fra le vaccinazioni obbligatorie, offerte gratuitamente nelle strutture del Servizio Sanitario Nazionale ai soggetti delle fasce di età in cui è prevista la vaccinazione.
La schedula vaccinale in vigore in Italia prevede che la prima dose del vaccino anti-MPRV venga somministrata ai nuovi nati tra il 13º e 15º mese e la seconda dose tra il 5º e 6º anno di età.
Come per tutti i vaccini, e particolarmente per un vaccino a virus vivi-attenuati come il vaccino anti MPRV, la sorveglianza post-marketing delle reazioni avverse rappresenta un elemento imprescindibile dell'attuazione dei programmi vaccinali.
Una particolare attenzione deve essere rivolta all'evento avverso "convulsioni febbrili".
In data 14 novembre 2011, l'Agenzia Italiana del Farmaco pubblicava il comunicato *"Raccomandazioni del Working Group Pediatrico dell'AIFA in relazione all'utilizzo dei vaccini MPRV",* in cui venivano riportati dati relativi ad un aumentato rischio di comparsa di convulsioni febbrili dopo somministrazione della prima dose di vaccino tetravalente (MPRV), rispetto alla somministrazione separata di vaccini MPR ed antivaricella, nei bambini tra 12 e 23 mesi di età. Sulla base di queste evidenze, l'AIFA e successivamente il Ministero della Salute hanno emanato le seguenti raccomandazioni in merito all'implementazione di strategie di offerta attiva e gratuita universale della vaccinazione anti-varicella:

1. i professionisti coinvolti nelle attività vaccinali devono attenersi alle indicazioni presenti nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto del vaccino tetravalente MPRV e, in particolare, al punto 4.4 "*Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego*".
2. è opportuno che i genitori siano adeguatamente informati del rischio aggiuntivo associato alla somministrazione del vaccino tetravalente MPRV come prima dose a 13-15 mesi e, allo scopo di evitare una mancata adesione all'offerta vaccinale, abbiano la possibilità di scegliere la somministrazione simultanea dei due vaccini MPR e varicella, in alternativa all'MPRV, ponendo come priorità la vaccinazione contro morbillo-parotite-rosolia per il conseguimento degli obiettivi di eliminazione declinati nel Piano Nazionale di eliminazione (aggiornato con Intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2011), concordati con l'*Ufficio Regionale Europeo* dell'*OMS* e con il *Centro Europeo per la prevenzione ed il Controllo delle Malattie (ECDC)* di Stoccolma
3. è raccomandato il raggiungimento e il mantenimento di elevate coperture vaccinali per due dosi di morbillo, parotite, rosolia e varicella, indipendentemente dalle strategie vaccinali messe in atto
4. per la prima dose di vaccino contro MPR e varicella è preferibile optare per una somministrazione del vaccino trivalente contro morbillo, parotite e rosolia in cosomministrazione con il vaccino contro la varicella, salvo non esistano condizioni ambientali o organizzative per cui ciò influirebbe in modo fortemente negativo sulla adesione alla vaccinazione contro morbillo, parotite e rosolia che rimane prioritaria
5. la seconda dose vaccinale può essere effettuata con un vaccino quadrivalente anti- MPRV
6. in accordo con quanto indicato dall'AIFA, si ribadisce la necessità dell'attenta sorveglianza delle reazioni avverse a vaccino tetravalente MPRV da parte delle Regioni.

La Regione Puglia ha optato per la continuazione dell'offerta attiva e gratuita della vaccinazione anti-varicella attraverso l'utilizzo del vaccino quadrivalente MPRV in relazione all'esistenza di condizioni ambientali o organizzative che avrebbero influito in modo fortemente negativo sulla adesione alla vaccinazione (sottodimensionamento organico dei servizi vaccinali che non consentirebbe l'aggiunta di ulteriori appuntamenti vaccinali).
Tale scelta suggerisce l'opportunità di aumentare le attività di farmacovigilanza rivolte al vaccino anti-MPRV, rispondendo al *commitment* del Ministero della Salute e dell'AIFA.

3.4.2. Obiettivi dello studio e disegno

L'***obiettivo generale*** è condurre una sorveglianza attiva degli eventi avversi sulla popolazione di bambini che hanno ricevuto al 13°mese la prima dose di vaccino anti-MPRV.
Gli obiettivi specifici consistono in:

- *sorveglianza degli eventi avversi comuni*: la sorveglianza degli eventi avversi comuni, con frequenza attesa maggiore di 1/100, effettuata attraverso i dati raccolti mediante *follow-up* telefonico, ha l'obiettivo di monitorare l'incidenza e la frequenza di reazioni avverse note in modo da ottenere informazioni utili per la comunicazione agli operatori sanitari e al pubblico; questi dati possono essere utilizzati anche per stimare l'impatto degli eventi comuni sull'adesione al completamento del ciclo vaccinale.
- *sorveglianza degli eventi avversi rari:* la frequenza attesa di questi eventi è minore di 1/1.000; la sorveglianza attiva risulta essenziale per individuarli e avviare studi che ne valutino l'eventuale associazione con la vaccinazione.

Lo studio è coordinato dal gruppo di lavoro dell'OER Puglia e dal Centro Regionale di Farmacovigilanza con il coinvolgimento di una rete di centri vaccinali delle ASL pugliesi.
Per ognuna delle ASL è stato individuato un referente che coordina e organizza la raccolta dei dati e si occupa di controllarne la trasmissione ai referenti regionali del progetto.
Sono state incluse nello studio tutte le ASL a condizione che attestassero la possibilità di registrazione dei dati di vaccinazione secondo un formato elettronico standard e la trasmissione dei dati via web. L'individuazione dei Centri Vaccinali da inserire nello studio è avvenuta secondo le indicazioni del Direttore del Servizio di Igiene e Sanità Pubblica.

La **popolazione di riferimento** è stata rappresentata da coorti di bambini per i quali è prevista l'offerta vaccinale attiva e gratuita della prima dose di vaccino anti-morbillo-parotite-rosolia-varicella (13°-23° mese di vita).
Sono stati inclusi nello studio tutti i bambini che si sono presentati presso i Centri Vaccinali individuati per la somministrazione della vaccinazione anti-MPRV e che, tramite consenso

scritto firmato da uno dei genitori o di chi esercita la potestà genitoriale, hanno acconsentito a partecipare allo studio.
La durata dello studio è stata di 18 mesi; i dati presentati nel presente *report* fanno riferimento al primo anno di attività.
Per ogni bambino, tramite moduli standardizzati predisposti appositamente per lo studio, sono state raccolte le seguenti informazioni:

- all'atto dell'arruolamento (somministrazione della prima dose di vaccino) i dati anagrafici sono stati riportati nel modulo "***Scheda prevaccinale***" che, dopo la compilazione, è stato fatto pervenire al Centro Regionale di Farmacovigilanza; in questo modulo sono stati riportati:
  - dati anagrafici
  - numero di telefono dei genitori del vaccinando per il ricontatto
  - anamnesi
  - dati relativi alla vaccinazione effettuata (tipo di vaccino somministrato, lotto, scadenza, data e sede di somministrazione)
  - controindicazioni, precauzioni o avvertenze relative alla somministrazione del vaccino e altre informazioni aggiuntive utili (ad esempio la somministrazione di altri vaccini nello stesso periodo di tempo)
- dopo la somministrazione del vaccino, ai genitori del bambino è stato consegnato il "***Diario post-vaccinazione***", un modulo per la rilevazione degli eventi avversi insorti nei 20 giorni successivi alla vaccinazione. Trascorsi 20 giorni dalla vaccinazione, i genitori sono stati contattati telefonicamente dal personale del Centro Regionale di Farmacovigilanza per ottenere le informazioni inserite nel diario.

I dati sono stati analizzati al termine dello studio a cura dell'Osservatorio Epidemiologico Regionale.
Tutti gli eventi avversi rilevati durante lo studio hanno seguito la normale procedura di segnalazione delle reazioni avverse a vaccini, che è stata curata dal Centro Regionale di Farmacovigilanza.

3.4.3 Andamento delle segnalazioni: sorveglianza attiva e passiva

Nello studio sono stati coinvolti 12 Centri vaccinali che hanno coperto tutte le Aziende Sanitarie della Regione Puglia.
Nei Centri vaccinali aderenti, complessivamente nel periodo dello studio considerato (12 mesi) sono state somministrate 3.936 prime dosi di vaccino anti-MPRV e sono stati reclutati 1.672 soggetti (42,5% dei soggetti che hanno ricevuto la prima dose di vaccino MPRV).
In questo paragrafo confronteremo i risultati della sorveglianza attiva relativa ad un anno di studio con quelli della sorveglianza passiva nel periodo 01 gennaio 2013 – 31 dicembre 2017, nel quale sono state somministrate complessivamente 296.617 dosi di vaccino anti-MPRV (sono state escluse da questo denominatore le 972 dosi somministrate dal 15 maggio 2017 al 31 dicembre 2017 che rientravano nel progetto di sorveglianza attiva).
Nell'ambito del progetto di sorveglianza attiva sono stati segnalati 656 eventi avversi (reporting rate = 392,34x1.000 dosi) mentre le attività di sorveglianza passiva comprendono 112 segnalazioni (*reporting rate* = 0,42x1.000 dosi); la tabella 3.4.3.1 descrive il numero e il *reporting rate* delle segnalazioni di sospetto evento avverso, per gravità dell'evento e tipologia di sorveglianza.
La quasi totalità delle segnalazioni nel contesto della sorveglianza attiva è attribuibile ai farmacisti (n=654/656; 99,7%), mentre gli altri operatori sanitari rappresentano le figure professionali che con maggiore frequenza hanno segnalato *AEFIs* nell'ambito della sorveglianza passiva (n=65/112; 58,0%; grafico 3.4.3.1).
La tabella 3.4.3.2 descrive il tempo medio intercorso tra somministrazione del vaccino e l'insorgenza della sospetta reazione avversa e il tempo medio tra l'insorgenza della reazione e la segnalazione; si osserva come in entrambi i casi i tempi siano più bassi nella sorveglianza attiva.
La tabella 3.4.3.3 descrive la distribuzione dei soggetti per cui è stata riportato un evento avverso dopo vaccinazione per genere e fascia di età al momento della vaccinazione, per tipologia di sorveglianza (attiva vs. passiva); la fascia d'età in cui si osserva la maggiore proporzione di segnalazione di *AEFI* è quella <2 anni per entrambe le tipologie di sorveglianza, senza differenze significative tra genere.
Per quanto concerne la sorveglianza attiva, 38/656 (5,8%) segnalazioni sono relative a somministrazione di singolo vaccino anti-MPRV e 618/656 (94,2%) a co-somministrazione di due vaccini: in 614/618 casi (99,4%) MPRV+HAV, in 2/618 (0,3%) MPRV+ anti-meningococco B e in 2/618 (0,3%) MPRV+ DTaP-IPV.
Per quanto concerne la sorveglianza passiva, 51/112 (45,5%)

Gravità	Sorveglianza attiva (n=656)			Sorveglianza passiva (n=112)		
	n	%	Reporting rate (x1.000 dosi)	n	%	Reporting rate (x1.000 dosi)
Grave	68	10,4	40,69	32	28,6	0,12
Non grave	588	89,6	351,67	62	55,3	0,23
Non definita	0	0,0	0,00	18	16,1	0,07

**dato al 15 maggio 2018*

Tabella 3.4.3.1.
Proporzione e *reporting rate* (x1.000 dosi) delle segnalazioni di eventi avversi dopo vaccinazione anti-MPRV, per gravità dell'evento, attività di sorveglianza attiva e passiva Regione Puglia, anni 2013-2018*.

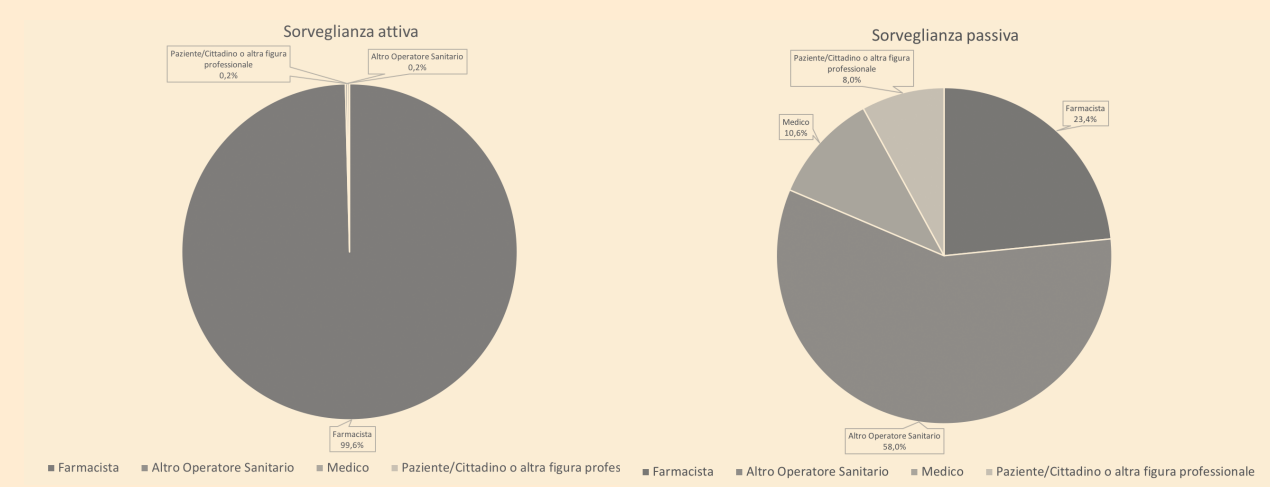


Grafico 3.4.3.1.
Distribuzione (%) delle segnalazioni di eventi avversi dopo vaccinazione anti-MPRV, per segnalatore e tipologia di sorveglianza (attiva vs. passiva). Regione Puglia, anni 2013-2018*.

**dato al 15 maggio 2018*

Variabile	Sorveglianza attiva	Sorveglianza passiva
Tempo intercorso tra la somministrazione del vaccino e l'insorgenza della sospetta reazione avversa	5,6±4,9 (0,0 – 45,0)	43,3±227,4 (0,0 – 1.981,0)
Tempo intercorso tra l'insorgenza della sospetta reazione avversa e la segnalazione	44,3±31,0 (3,0 – 206,0)	159,7±416,0 (2,0 – 2.574,0)

**dato al 15 maggio 2018*

Tabella 3.4.3.2.
Tempo (Media±deviazione standard e range) tra vaccinazione e insorgenza dell'evento avverso e tra insorgenza dell'evento avverso e inserimento della segnalazione in RNF, per tipologia di sorveglianza (attiva vs. passiva). Regione Puglia, anni 2013-2018*.

Fascia d'età	Sorveglianza attiva						Sorveglianza passiva					
	Maschi (n=323)		Femmine (n=310)		Totale (n=633)*		Maschi (n=41)		Femmine (n=38)		Totale (n=79)**	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<2 anni	312	96,6	302	97,4	614	97,0	35	85,4	29	76,3	64	81,0
2-11 anni	11	3,4	8	2,6	19	3,0	6	14,6	8	21,1	14	17,7
12-17 anni	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
18-64 anni	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,6	1	1,3
≥65 anni	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

°dato al 15 maggio 2018

**per 23 soggetti era mancante il dato relativo all'età al momento della vaccinazione o al genere*

***per 33 soggetti era mancante il dato relativo all'età al momento della vaccinazione o al genere*

Tabella 3.4.3.3.
Distribuzione dei soggetti per cui è stata segnalato un evento avverso dopo vaccinazione, per genere, fascia età al momento della vaccinazione e tipologia di sorveglianza (attiva vs. passiva). Regione Puglia, anni 2013-2018°.

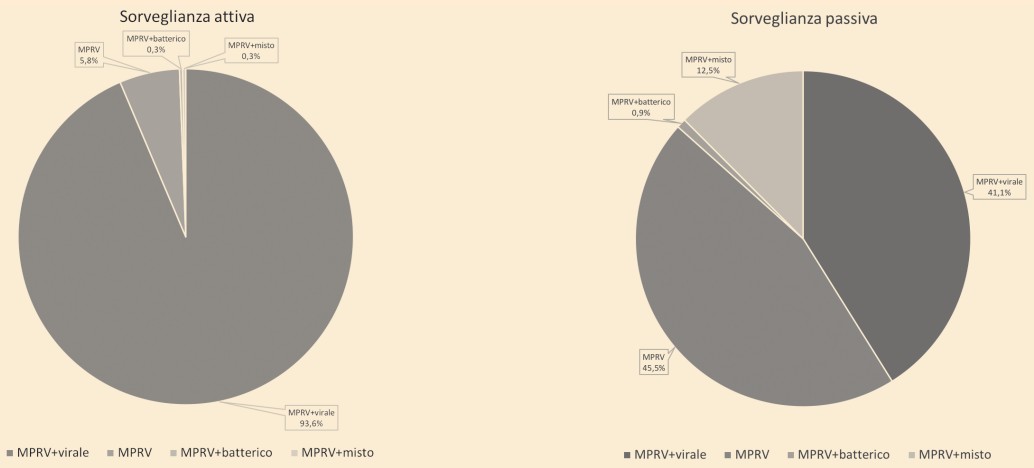


Grafico 3.4.3.2.
Distribuzione (%) degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-MPRV, per tipologia di vaccino (virale/batterico/misto) co-somministrato e tipologia di sorveglianza (attiva vs. passiva). Regione Puglia, anni 2013-2018*.

**dato al 15 maggio 2018*

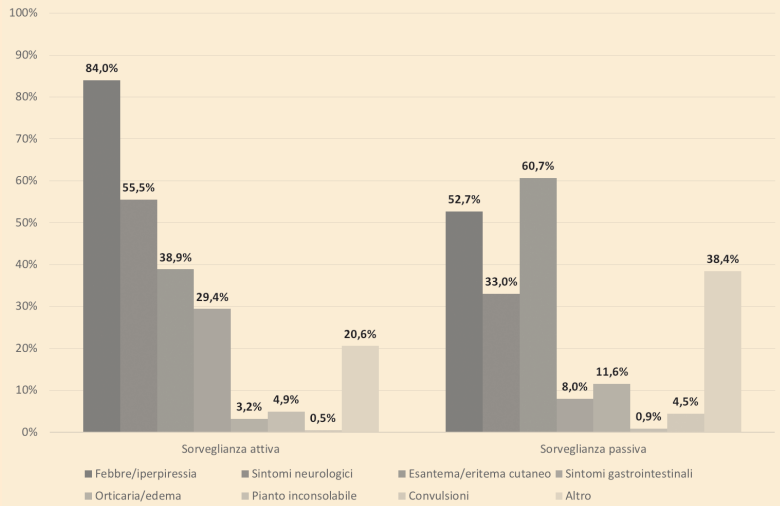


Grafico 3.4.3.3.
Proporzione (%) delle segnalazioni di eventi avversi dopo vaccinazione anti-MPRV, che riportano specifici segni e sintomi per tipologia di sorveglianza (attiva vs. passiva). Regione Puglia, anni 2013-2018*.

**dato al 15 maggio 2018*

segnalazioni sono relative a somministrazione di singolo vaccino anti-MPRV e 61/112 (54,5%) a co-somministrazione di due vaccini: in 46/61 (75,5%) MPRV+HAV, 11/61 (18,0%) MPRV+DTaP-IPV, in 2/61 (3,3%) MPRV+DTaP, in 1/61 (1,6%) MPRV+esavalente, in 1/6 (1,6%) MPRV+anti-meningococco B.

Il grafico 3.4.3.2 descrive la distribuzione degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-MPRV per tipologia di vaccino co-somministrato e tipologia di sorveglianza (attiva vs. passiva).

Complessivamente nelle 656 segnalazioni pervenute nell'ambito della sorveglianza attiva sono stati indicati 1.274 vaccini (1,94 vaccini per scheda di segnalazione), di cui 1.270/1.274 (99,6%) virali, 2/1.274 (0,2%) batterici e 2/1.274 (0,2%) misti; nelle 112 segnalazioni pervenute nell'ambito della sorveglianza passiva sono stati indicati 173 vaccini (1,54 vaccini per scheda di segnalazione), di cui 158/173 (91,3%) virali, 14/173 (8,1%) misti e 1/173 (0,6%) batterici.

Il sintomo/segno clinico indicato con maggiore frequenza nelle segnalazioni pervenute nell'ambito della sorveglianza attiva è la febbre/iperpiressia (n=551/656; 84,0%), quello indicato nelle segnalazioni pervenute nell'ambito della sorveglianza passiva è l'esantema/eruzione cutanea (n=68/112; 60,7%; grafico 3.4.3.3).

Nelle singole segnalazioni può essere riportato anche più di un segno/sintomo. In particolare per quanto concerne la sorveglianza attiva:

- in 1/656 (0,1%) segnalazione si riscontrano 12 sintomi/segni
- in 1/656 (0,1%) segnalazione si riscontrano 10 sintomi/segni
- in 1/656 (0,1%) segnalazione si riscontrano 9 sintomi/segni
- in 1/656 (0,1%) segnalazione si riscontrano 8 sintomi/segni

Segno/sintomo	Sorveglianza attiva		Sorveglianza passiva	
	n	Tasso x1.000 dosi	n	Tasso x1.000 dosi
Febbre/iperpiressia	551	329,54	59	0,22
Sintomi neurologici	364	217,70	37	0,14
Esantema/eritema	255	152,51	68	0,25
Sintomi gastrointestinali	193	115,43	9	0,03
Orticaria/edema	21	12,56	13	0,05
Pianto inconsolabile	32	19,14	1	0,00
Convulsioni	3	1,74	5	0,02
Altro	135	80,74	43	0,16

**dato al 15 maggio 2018*

Tabella 3.4.3.4.
Tasso di segnalazione (x1.000 dosi) dei segni/sintomi riportati nelle segnalazioni di eventi avversi dopo vaccinazione anti-MPRV, per tipologia di segno/sintomo riportato e tipologia di sorveglianza (attiva vs. passiva). Regione Puglia, anni 2013-2018*.

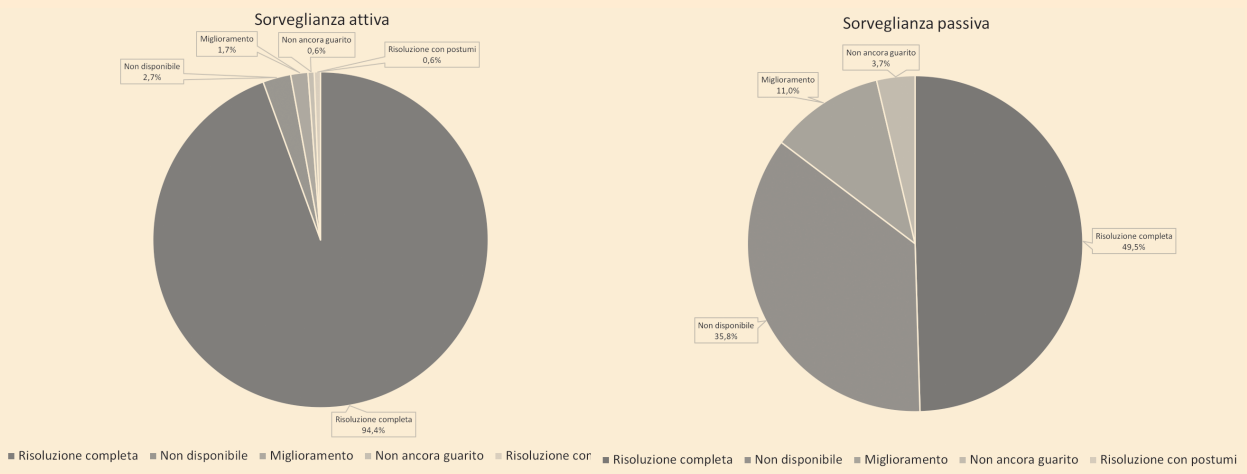


Grafico 3.4.3.4.
Distribuzione (%) delle segnalazioni di evento avverso dopo vaccinazione anti-MPRV, per esito e tipologia di segnalazione. Regione Puglia, anni 2013-2018*.

**dato al 15 maggio 2018*

- in 3/656 (0,5%) segnalazioni si riscontrano 7 sintomi/segni
- in 28/656 (4,3%) segnalazioni si riscontrano 6 sintomi/segni
- in 32/656 (4,9%) segnalazioni si riscontrano 5 sintomi/segni
- in 66/656 (10,1%) segnalazioni si riscontrano 4 sintomi/segni
- in 134/656 (20,5%) segnalazioni si riscontrano 3 sintomi/segni
- in 157/656 (23,9%) segnalazioni si riscontrano 2 sintomi/segni
- in 232/656 (35,4%) segnalazioni si riscontra 1 sintomo/segno.

Per quanto concerne la sorveglianza passiva:

- in 2/112 (1,8%) segnalazioni si riscontrano 6 sintomi/segni
- in 2/112 (1,8%) segnalazioni si riscontrano 5 sintomi/segni
- in 6/112 (5,4%) segnalazioni si riscontrano 4 sintomi/segni
- in 25/112 (22,3%) segnalazioni si riscontrano 3 sintomi/segni
- in 42/112 (37,5%) segnalazioni si riscontrano 2 sintomi/segni
- in 35/112 (31,2%) segnalazioni si riscontra 1 sintomo/segno.

La Tabella 3.4.3.4 riporta il tasso di segnalazione di segni/sintomi riportati successivamente alla vaccinazione, per tipologia segno/sintomo e tipologia di sorveglianza (attiva vs. passiva). La maggior parte delle segnalazioni nell'ambito della sorveglianza attiva riporta la remissione completa (n=619/656; 94,4%) mentre è evidente un'alta proporzione di segnalazioni per cui non è disponibile l'esito nella sorveglianza passiva (grafico 3.4.3.4).

3.4.3.1. Gli eventi avversi gravi

Nel periodo in esame, 68/656 (10,4%) eventi segnalati nell'ambito della sorveglianza attiva sono stati classificati come gravi (*reporting rate* = 40,67x1.000 dosi); tale proporzione è pari a 32/112 (28,6%) eventi nell'ambito della sorveglianza passiva (*reporting rate* = 0,12x1.000 dosi).
Il grafico 3.4.3.1.1 descrive la distribuzione degli eventi avver-

si classificati come gravi per circostanza che ha determinato la gravità e tipologia di sorveglianza; si osserva come "altra condizione clinicamente rilevante" si riscontri con maggiore frequenza nelle segnalazioni pervenute nell'ambito della sorveglianza attiva (n=60/68; 88,2%), mentre l'ospedalizzazione (n=15/32; 46,9%) sia più frequente nella sorveglianza passiva.

La tabella 3.4.3.1.1 descrive la proporzione di soggetti per cui è stata riportato un evento avverso grave dopo vaccinazione per genere, fascia di età al momento della vaccinazione e tipologia di sorveglianza; la fascia d'età in cui si osserva la maggiore proporzione di *AEFIs* segnalate è quella <2 anni per entrambe le tipologie di sorveglianza, senza differenze significative per genere.

Per quanto concerne la sorveglianza attiva, 6/68 (8,8%) segnalazioni sono relative a somministrazione di singolo vaccino anti-MPRV e 62/68 (91,2%) a co-somministrazione di due vaccini (MPRV + HAV in tutti i casi), mentre per quanto concerne la passiva, 13/32 (40,6%) segnalazioni sono relative a somministrazione di singolo vaccino anti-MPRV e 19/32 (59,4%) a cosomministrazione di due vaccini, di cui 16/19 (84,2%) MPRV+HAV, 1/19 (5,2%) MPRV+esavalente, 1/19 (5,2%) MPRV+DTap-IPV e 1/19 (5,2%) MPRV+DTaP.

Il grafico 3.4.3.1.2 descrive la distribuzione degli eventi avversi gravi dopo vaccinazione per tipologia di vaccino co-somministrato e tipologia di sorveglianza.

Complessivamente nelle 68 segnalazioni di *AEFIs* gravi pervenute nell'ambito della sorveglianza attiva sono stati indicati 130 vaccini (1,91 vaccini per scheda di segnalazione), tutti virali; nelle 32 segnalazioni pervenute nell'ambito della sorveglianza passiva sono stati indicati 51 vaccini (1,59 vaccini per scheda di segnalazione), di cui 48/51 (94,1%) virali e 3/51 (5,9%) vaccini misti.

Il sintomo/segno clinico indicato con maggiore frequenza nelle segnalazioni pervenute nell'ambito della sorveglianza attiva è la febbre/iperpiressia (n=66/68; 97,1%), quello indicato nelle segnalazioni della sorveglianza passiva sono i sintomi neurologici (n=18/32; 56,3%; grafico 3.4.2.3).

Nelle singole segnalazioni gravi può essere riportato anche

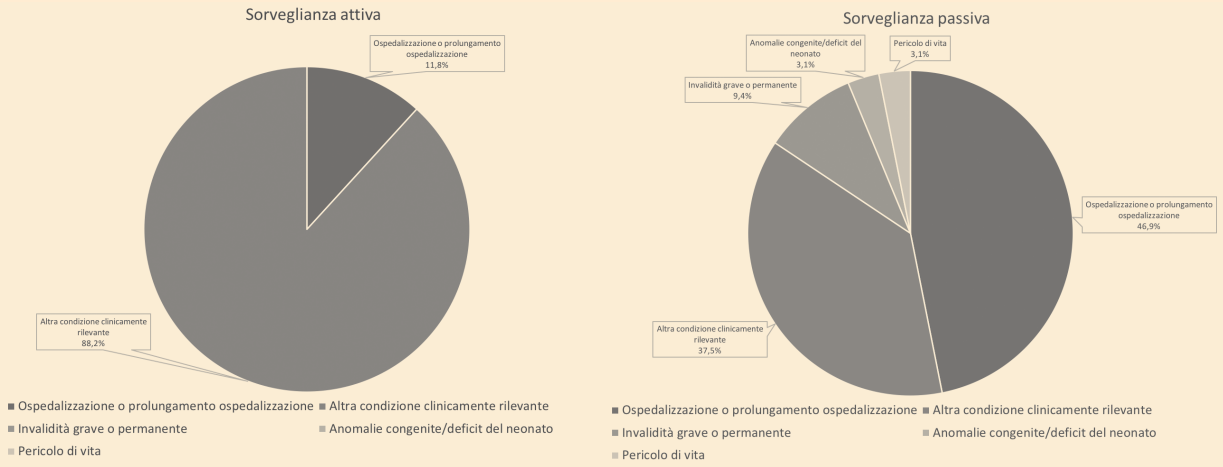


Grafico 3.4.3.1.1
Distribuzione (%) delle segnalazioni di eventi avversi gravi dopo vaccinazione anti-MPRV classificati come gravi, per circostanza che ha determinato la gravità e tipologia di sorveglianza (attiva vs. passiva). Regione Puglia, anni 2013-2018*.

**dato al 15 maggio 2018*

Fascia d'età	Sorveglianza attiva						Sorveglianza passiva					
	Maschi (n=36)		Femmine (n=31)		Totale (n=67)*		Maschi (n=16)		Femmine (n=14)		Totale (n=30)**	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<2 anni	34	94,4	30	96,8	64	95,5	14	87,5	11	78,6	25	83,3
2-11 anni	2	5,6	1	3,2	3	4,5	2	12,5	3	21,4	5	16,7
12-17 anni	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
18-64 anni	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
≥65 anni	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Tabella 3.4.3.1.1
Proporzione dei soggetti per cui è stata segnalato un evento avverso grave dopo vaccinazione per genere, fascia età al momento della vaccinazione e tipologia di sorveglianza (attiva vs. passiva). Regione Puglia, anni 2013-2018°.

°dato al 15 maggio 2018
**per 1 soggetto era mancante il dato relativo all'età al momento della vaccinazione o al genere*
***per 2 soggetti era mancante il dato relativo all'età al momento della vaccinazione o al genere*

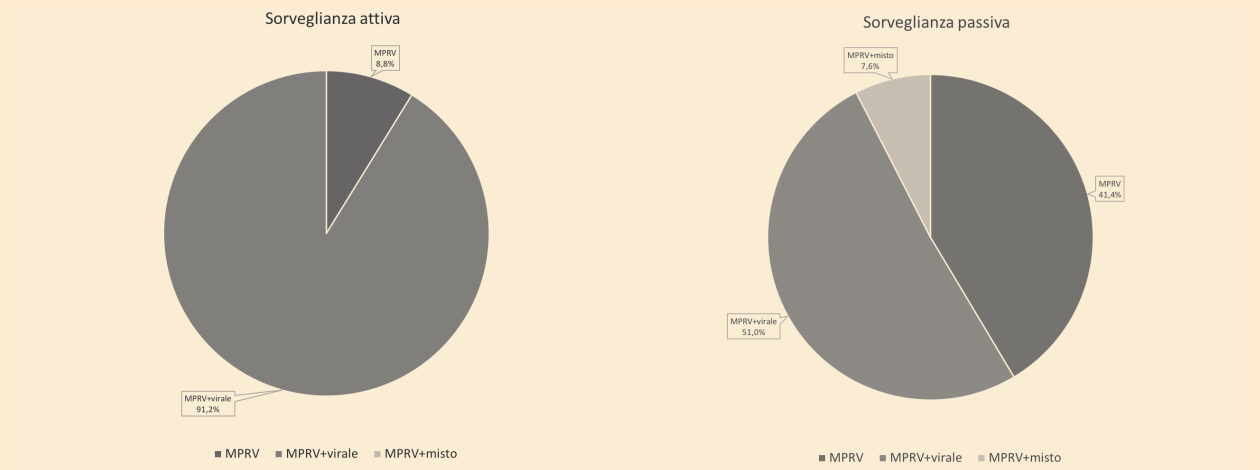


Grafico 3.4.3.1.2.
Distribuzione (%) degli eventi avversi gravi dopo vaccinazione anti-MPRV, per tipologia di vaccino (virale/batterico/misto) cosomministrato e tipologia di sorveglianza (attiva vs. passiva). Regione Puglia, anni 2013-2018*.

**dato al 15 maggio 2018*

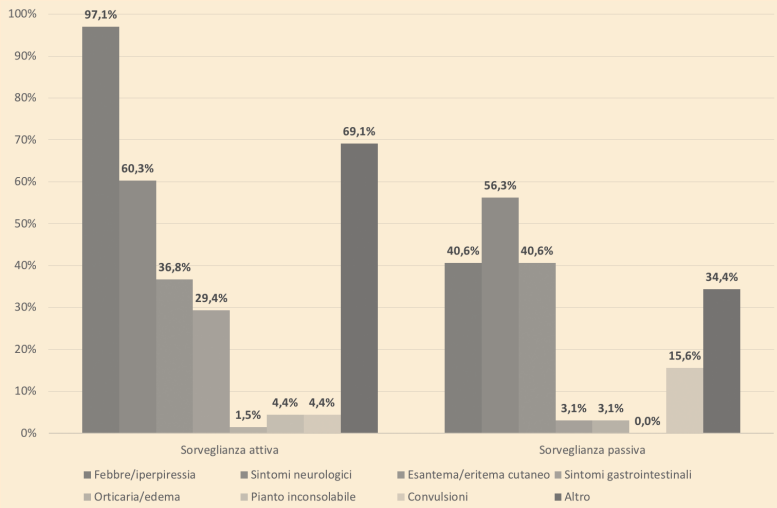


Grafico 3.4.3.1.3.
Proporzione (%) delle segnalazioni di eventi avversi gravi dopo vaccinazione anti-MPRV che riportano specifici segni/sintomi, per tipologia di sorveglianza (attiva vs. passiva). Regione Puglia, anni 2013-2018*.

**dato al 15 maggio 2018*

Segno/sintomo	Sorveglianza attiva		Sorveglianza passiva	
	n	Tasso x1.000 dosi	n	Tasso x1.000 dosi
Febbre/iperpiressia	66	39,47	13	0,05
Sintomi neurologici	41	24,52	18	0,07
Esantema/eritema	25	14,95	13	0,06
Sintomi gastrointestinali	20	11,96	1	0,00
Orticaria/edema	1	0,60	1	0,00
Pianto inconsolabile	3	1,79	0	0,00
Convulsioni	3	1,79	5	0,02
Altro	47	28,11	11	0,04

**dato al 15 maggio 2018*

Tabella 3.4.3.1.2.
Tasso di segnalazione (x1.000 dosi) dei segni/sintomi riportati nelle segnalazioni di eventi avversi gravi dopo vaccinazione anti-MPRV, per tipologia di segno/sintomo e tipologia di sorveglianza (attiva vs. passiva). Regione Puglia, anni 2013-2018*.

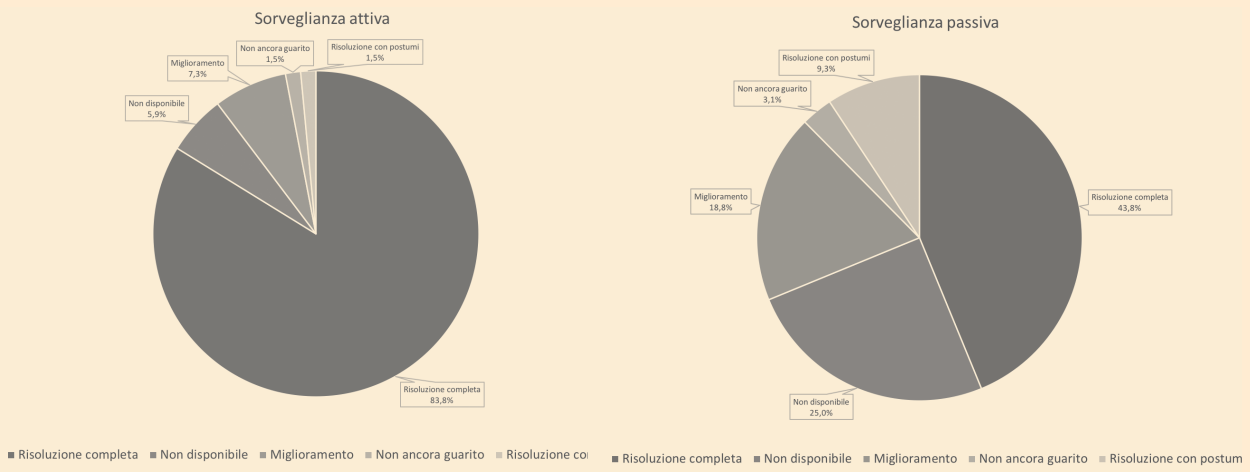


Grafico 3.4.3.1.4
Distribuzione (%) delle segnalazioni di evento avverso grave dopo vaccinazione anti-MPRV, per esito e tipologia di sorveglianza (attiva vs. passiva). Regione Puglia, anni 2013-2018*.

**dato al 15 maggio 2018*

più di un segno/sintomo. In particolare per quanto concerne la sorveglianza attiva:

- in 1/68 (1,5%) segnalazione si riscontrano 8 sintomi/segni
- in 1/68 (1,5%) segnalazione si riscontrano 7 sintomi/segni
- in 7/68 (10,3%) segnalazioni si riscontrano 6 sintomi/segni
- in 5/68 (7,4%) segnalazioni si riscontrano 5 sintomi/segni
- in 5/68 (7,4%) segnalazioni si riscontrano 4 sintomi/segni
- in 21/68 (30,8%) segnalazioni si riscontrano 3 sintomi/segni
- in 16/68 (23,5%) segnalazioni si riscontrano 2 sintomi/segni
- in 12/68 (17,6%) segnalazioni si riscontra 1 sintomo/segno.

Per quanto concerne la sorveglianza passiva:

- in 1/32 (3,1%) segnalazione si riscontrano 5 sintomi/segni
- in 2/32 (6,3%) segnalazioni si riscontrano 4 sintomi/segni
- in 4/32 (12,5%) segnalazioni si riscontrano 3 sintomi/segni
- in 12/32 (37,5%) segnalazioni si riscontrano 2 sintomi/segni
- in 13/32 (40,6%) segnalazioni si riscontra 1 sintomo/segno.

La Tabella 3.4.2.4 riporta il tasso di segnalazione di segni/sintomi riportati dopo vaccinazione, per tipologia segno/sintomo e di sorveglianza.

La maggior parte delle segnalazioni gravi riporta la remissione completa per entrambe le tipologie di sorveglianza (grafico 3.4.2.4).

3.4.3.2. *Causality assessment*

Per 67/68 (98,5%) segnalazioni di evento avverso grave pervenute nell'ambito della sorveglianza attiva è stato possibile effettuare il *causality assessment*, mentre questa operazione è stata effettuata per 22/32 (68,8%) segnalazioni pervenute nella sorveglianza passiva.

Nel periodo in esame, 49/67 (73,1%) eventi avversi gravi segnalati nell'ambito della sorveglianza attiva sono stati classificati come correlabili a vaccino anti-MPRV (*reporting rate* = 29,31x1.000 dosi); per la sorveglianza passiva, sono correlabili 8/22 (36,4%) eventi gravi segnalati (*reporting rate* = 0,03x1.000 dosi).

La tabella 3.4.3.2.1 descrive la distribuzione di soggetti per cui è stata riportato un evento avverso grave correlabile a vaccino anti-MPRV per genere, fascia di età al momento della vaccinazione e tipologia di sorveglianza (attiva vs. passiva); la fascia d'età in cui si osserva la maggiore proporzione di *AEFIs* correlabili è quella <2 anni per entrambe le tipologie di sorveglianza, senza differenze significative per genere.

Suddividendo gli eventi avversi gravi correlabili per numero di vaccini indicati nella scheda di segnalazione si osserva quanto segue:

- per quanto concerne la sorveglianza attiva
  - 5/49 (10,2%) sono relativi a somministrazione di singolo vaccino anti-MPRV
  - 44/49 (89,8%) riguardano la co-somministrazione di due vaccini (MPRV + HAV)
- per quanto concerne la sorveglianza passiva
  - 4/8 (50,0%) sono relativi a somministrazione di singolo vaccino anti-MPRV
  - 4/8 (50,0%) riguardano la cosomministrazione di due vaccini
    - ◊ 3/4 (75,0%) MPRV + HAV
    - ◊ 1/4 (25,0%) MPRV + esavalente.

Per quanto riguarda gli eventi avversi gravi correlabili, il sintomo/segno clinico indicato con maggiore frequenza nelle segnalazioni pervenute nell'ambito della sorveglianza attiva è l'iperpiressia (n=48/49; 98,0%), quello indicato nelle segnalazioni della sorveglianza passiva sono gli esantemi/eritemi cutanei (n=4/8; 50,0%; grafico 3.4.3.2).

Nelle singole segnalazioni di eventi avversi gravi può essere riportato anche più di un segno/sintomo. In particolare per quanto concerne la sorveglianza attiva:

- in 1/49 (2,0%) segnalazione si riscontrano 7 sintomi/segni
- in 4/49 (8,2%) segnalazioni si riscontrano 6 sintomi/segni
- in 1/49 (2,0%) segnalazione si riscontrano 5 sintomi/segni
- in 4/49 (8,2%) segnalazioni si riscontrano 4 sintomi/segni
- in 16/49 (32,7%) segnalazioni si riscontrano 3 sintomi/segni

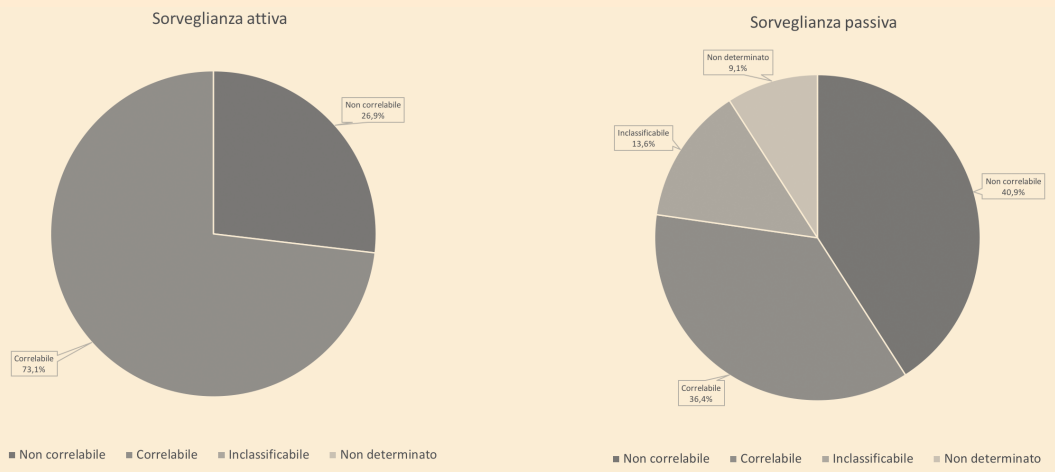


Grafico 3.4.3.2.1.
Distribuzione (%) delle segnalazioni di evento avverso grave dopo vaccinazione anti-MPRV, per risultato del *causality assessment* e tipologia di sorveglianza (attiva vs. passiva). Regione Puglia, anni 2013-2018*.

**dato al 15 maggio 2018*

Fascia d'età	Sorveglianza attiva						Sorveglianza passiva					
	Maschi (n=22)		Femmine (n=26)		Totale (n=48)*		Maschi (n=6)		Femmine (n=2)		Totale (n=8)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<2 anni	20	90,9	25	96,1	45	93,8	5	83,3	1	50,0	6	75,0
2-11 anni	2	9,1	1	3,9	3	6,2	1	16,7	1	50,0	2	25,0
12-17 anni	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
18-64 anni	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
≥65 anni	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

°dato al 15 maggio 2018
**per 1 soggetto era mancante il dato relativo all'età al momento della vaccinazione o al genere*

Tabella 3.4.3.2.1.
Distribuzione dei soggetti per cui è stata segnalato un evento avverso grave correlabile a vaccino anti-MPRV per genere, fascia età al momento della vaccinazione e tipologia di sorveglianza (attiva vs. passiva). Regione Puglia, anni 2013-2018°.

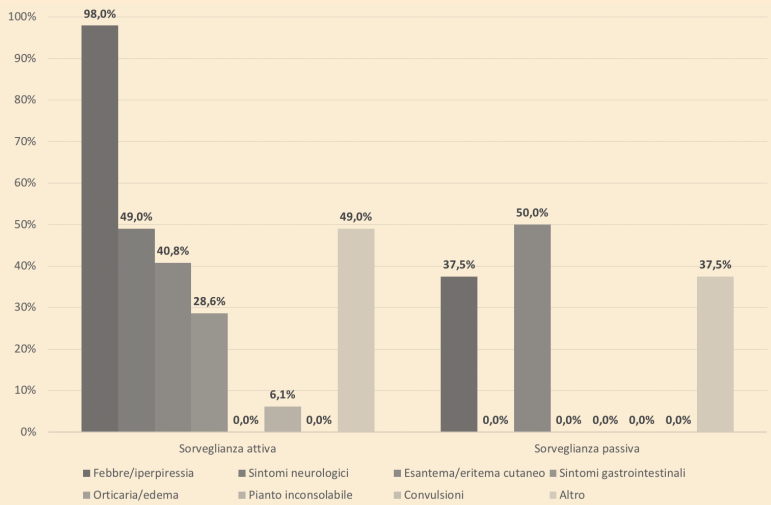


Grafico 3.4.3.2.2
Proporzione (%) di segnalazioni di eventi avversi gravi correlabili a vaccino anti-MPRV che riportano specifici segni/sintomi, per tipologia di sorveglianza (attiva vs. passiva). Regione Puglia, anni 2013-2018*.

**dato al 15 maggio 2018*

Segno/sintomo	Sorveglianza attiva		Sorveglianza passiva	
	n	Tasso x1.000 dosi	n	Tasso x1.000 dosi
Febbre/Iperpiressia	48	28,71	3	0,01
Sintomi neurologici	24	14,35	0	0,00
Esantema/eritema	20	11,96	4	0,01
Sintomi gastrointestinali	14	8,37	0	0,00
Orticaria/edema	0	0,00	0	0,00
Pianto inconsolabile	3	1,79	0	0,00
Convulsioni	0	0,00	0	0,00
Altro	24	14,35	3	0,01

**dato al 15 maggio 2018*

Tabella 3.4.3.2.2.
Tasso di segnalazione (x1.000 dosi) dei segni/sintomi riportati nelle segnalazioni di eventi avversi gravi correlabili alla vaccinazione anti-MPRV, per tipologia di sorveglianza (attiva vs. passiva). Regione Puglia, anni 2013-2018*.

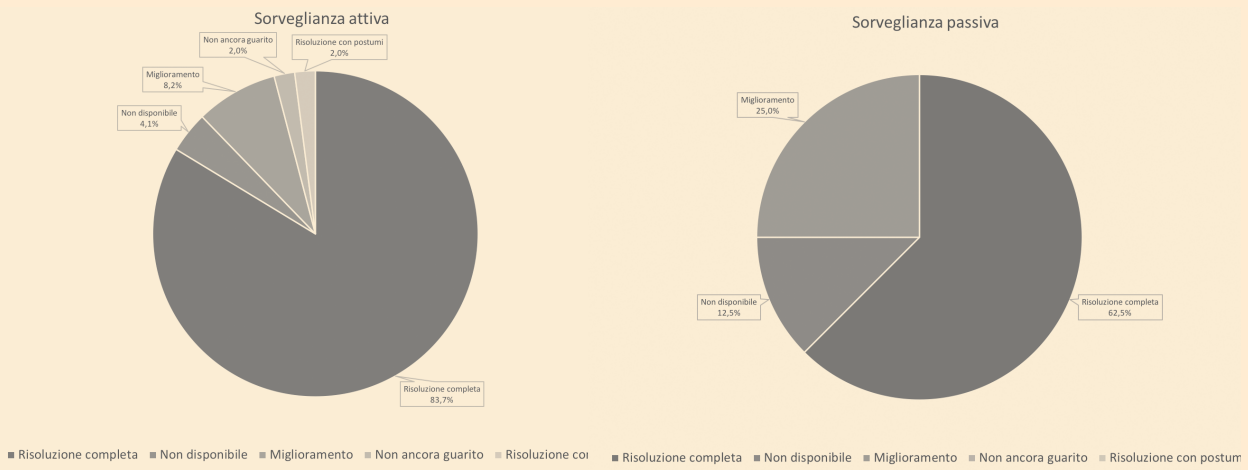


Grafico 3.4.3.2.3
Distribuzione (%) delle segnalazioni di evento avverso grave correlabile a vaccino anti-MPRV, per esito e tipologia di sorveglianza (attiva vs. passiva). Regione Puglia, anni 2013-2018*.

**dato al 15 maggio 2018*

Anno	Segnalatore	Genere	Età inoculo	Tipologia vaccino	Vaccino	Segno/ sintomo	Tipologia sorveglianza
2017	Farmacista	Maschio	1 anno	Virale+virale	MPRV+HAV	Linfoadeno-patia	Attiva

Tabella 3.4.3.2.3.
Caratteristiche delle segnalazioni di evento avverso grave correlabile a vaccino anti-MPRV con esito "non ancora guarito".

Anno	Segnalatore	Genere	Età inoculo	Tipologia vaccino	Vaccino	Segno/sintomo	Tipologia sorveglianza
2017	Altro OS	Maschio	5 anni	Virale+ virale	MPRV+HAV	Neutropenia, febbre	Passiva
2017	Farmacista	Femmina	1 anno	Virale+ Virale	MPRV+HAV	Linfoadenopatia inguinale	Attiva
2018	Farmacista	Maschio	1 anno	Virale+ Virale	MPRV+HAV	Diarrea, difficoltà respiratorie, irritabilità, febbre, linfoadenopatia inguinale	Attiva
2018	Farmacista	Maschio	3 anni	Virale	MPRV	Linfoadenopatia sottomandibolare, eruzione cutanea	Attiva
2018	Medico	Femmina	1 anno	Virale+ Virale	MPRV+HAV	Linfoadenopatia	Passiva
2018	Farmacista	Femmina	1 anno	Virale+ Virale	MPRV+HAV	Linfoadenopatia inguinale, febbre	Attiva

Tabella 3.4.3.2. 4.
Caratteristiche delle segnalazioni di evento avverso grave correlabile a vaccino anti-MPRV con esito "miglioramento".

- in 10/49 (20,4%) segnalazioni si riscontrano 2 sintomi/segni
- in 13/49 (26,5%) segnalazioni si riscontra 1 sintomo/segno.

Per quanto concerne la sorveglianza passiva:

- in 2/8 (25,0%) segnalazioni si riscontrano 2 sintomi/segni
- in 6/8 (75,0%) segnalazioni si riscontra 1 sintomo/segno.

La Tabella 3.4.3.2.2 riporta il tasso di segnalazione di segni/sintomi correlabili alla vaccinazione, per tipologia segno/sintomo e tipologia di sorveglianza (attiva vs. passiva).
La maggior parte delle segnalazioni di evento avverso grave correlabile a vaccinazione anti-MPRV riporta la remissione completa dei segni/sintomi per entrambe le tipologie di sorveglianza (grafico 3.4.3.4).
Le caratteristiche delle segnalazioni di evento avverso grave correlabile a vaccino anti-MPRV con esito "non ancora guarito" e "miglioramento" riportato sulla scheda di segnalazione, sono descritte in tabella 3.4.3.2.3 e .3.4.3.2.4.
Le procedure di *follow-up* hanno consentito di verificare la completa risoluzione dei segni e sintomi relativi a segnalazioni di eventi avversi gravi correlabili a vaccino con esito "non ancora guarito" e "miglioramento".