



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

XX RELAZIONE SULL'ATTIVITA' DEL “CANALE VERDE”

DATI RELATIVI AL 2016

ROBERTA OPRI °, UGO MORETTI *, GIOVANNA ZANONI °

° U.O.C. DI IMMUNOLOGIA,
AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA INTEGRATA DI VERONA
* UNITA' DI FARMACOLOGIA MEDICA,
AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA INTEGRATA di VERONA

30 Giugno 2017

INDICE

RIASSUNTO	2
INTRODUZIONE.....	4
ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI EVENTI AVVERSI A VACCINI.....	4
Analisi e monitoraggio degli eventi avversi gravi.....	7
Segnalazioni riferite a vaccinazioni effettuate negli anni precedenti.....	9
Attività di vaccinovigilanza specifica.....	10
Riepilogo delle segnalazioni negli anni 1993-2016.....	11
CONSULENZE PRE- E POST-VACCINALI.....	12
TELE-CONSULENZE.....	15
CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE.....	16
RINGRAZIAMENTI.....	17
ELENCO ABBREVIAZIONI E FONTI BIBLIOGRAFICHE.....	18
TABELLE E FIGURE.....	19
Tabella 1: Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso per Azienda Ulss di appartenenza.....	20
Tabella 2: Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso con vaccini co-somministrati.....	21
Tabella 3: Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso per tipo di vaccino considerato singolarmente.....	22
Figura 1: Distribuzione percentuale delle segnalazioni di evento avverso per classe di età e sesso.....	23
Figura 2: Distribuzione percentuale delle segnalazioni di evento avverso per dose somministrata.....	23
Figura 3: Distribuzione percentuale delle segnalazioni di evento avverso per intervallo temporale.....	24
Figura 4: Distribuzione delle segnalazioni per localizzazione della manifestazione.....	24
Tabella 4: Tipologia e frequenza di tutti gli eventi riportati in 1154 segnalazioni.....	25
Tabella 5: Distribuzione degli eventi avversi per classe sistemico-organica (SOC).....	27
Appendice A.....	27
Tabella 6: Distribuzione delle segnalazioni per grado di causalità e livello di gravità.....	28
Tabella 7: Segnalazioni con eventi avversi gravi correlabili per tipo di vaccino.....	29
Tabella 8: Segnalazioni con eventi avversi (EAV) gravi correlabili suddivisi per Azienda Ulss.....	30
Tabella 9: Eventi avversi gravi correlabili a vaccinazioni somministrate nell'anno 2016.....	31
Tabella 10: Segnalazioni di eventi avversi gravi non correlabili a vaccinazioni somministrate nell'anno 2016 o non classificabili.....	31
Tabella 11: Eventi avversi gravi correlabili a vaccinazione, segnalati nel 2016 e riferiti a vaccini somministrati negli anni precedenti.....	32
Tabella 12: Tassi di segnalazione eventi gravi sotto osservazione per prime dosi di vaccini virali vivi.....	32
Tabella 13: Tipologia e frequenza di tutti gli eventi riportati nelle segnalazioni relative a vaccino anti-meningococco B.....	33
Tabella 14: Distribuzione delle richieste di consulenza per Azienda Ulss di appartenenza.....	34
Tabella 15: Distribuzione delle consulenze per tipo di valutazione e vaccino da somministrare.....	35
Tabella 16: Motivazioni delle richieste di consulenza pre- e post-vaccinale al Canale Verde.....	36
Tabella 17: Giudizio di idoneità sui casi sottoposti al Canale Verde.....	37
Tabella 18: Riscontro delle richieste di consulenza al Canale Verde nei soggetti idonei a vaccinazione.....	37
Tabella 19: Dettagli sulle vaccinazioni rifiutate dopo parere di idoneità.....	38
Tabella 20: Riscontri degli accertamenti effettuati dopo consulenza.....	38
Tabella 21: Vaccini somministrati dopo la consulenza.....	39
Tabella 22: Eventi avversi dopo le vaccinazioni consigliate dal Canale Verde.....	40

RIASSUNTO

Le segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini somministrati nella regione Veneto nel corso dell'anno 2016 ed inserite in Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) entro il 31/03/17 sono state 1154, con un tasso pari a 7/10.000 dosi di vaccino somministrate.

La maggiore frequenza di segnalazioni di eventi avversi a vaccini (EAV) nel 2016 riguarda anti-meningococco B, esavalente co-somministrato con anti-pneumococco 13valente, MPR co-somministrato con varicella ed MPRV. Sono più spesso implicati la prima dose di vaccino (61,4% dei casi), la fascia d'età inferiore ai 12 mesi (46,4% dei casi) e l'intervallo d'insorgenza dell'evento avverso entro le 24 ore dalla somministrazione (72,7% dei casi).

L'evento avverso più segnalato rimane la febbre (41,3% delle segnalazioni), seguita dalle reazioni nella sede di iniezione (20,6%). Il 97% delle segnalazioni è stato ritenuto *correlabile* causalmente, pur con diversi gradi di probabilità (19,4% attribuibili, 73,3% probabili, 4,2% possibili).

Nel 2016 le manifestazioni gravi correlabili causalmente a vaccini sono state 46, pari al 4% delle segnalazioni (tasso 0,28/10.000 dosi somministrate), le più numerose riferibili alla somministrazione di MPRV (26,1%). Il 72% degli eventi gravi è rappresentato dalle convulsioni febbrili, nei rimanenti casi si sono verificate altre manifestazioni sistemiche, tutte guarite senza esiti.

Successivamente alla stesura della 19esima relazione sono state inserite nella RNF 531 segnalazioni riferite a vaccini somministrati in anni precedenti. Esse includono 6 segnalazioni di eventi gravi correlabili alla vaccinazione. Tali schede non sono state incluse nella XIX relazione del Canale Verde in quanto acquisite dopo l'analisi dei dati annuali.

Il riepilogo dei dati complessivi delle segnalazioni evidenzia che dal 1993 al 2016, su 33.637.415 dosi di vaccini somministrate nella regione Veneto, sono state inviate 18.780 schede di sospette reazioni avverse a vaccini (in media 5,58/10.000 dosi). Durante tutto questo lungo periodo le segnalazioni gravi risultate correlabili causalmente a vaccini sono state 585, con 81 reazioni locali e 504 eventi sistemici. Il tasso medio annuo di segnalazione di eventi gravi correlabili risulta pertanto pari a 1 caso ogni 58.824 dosi somministrate (0,17/10.000).

Tali eventi avversi sono nella maggior parte dei casi guariti completamente. I pazienti che hanno presentato sequele a distanza sono stati in totale 18, ovvero 1 caso su quasi 1,9 milioni di dosi somministrate. Non sono stati segnalati decessi causalmente correlabili nei 23 anni di osservazione, a conferma della sicurezza dei vaccini e delle procedure di vaccinazione in questa regione.

Anno 2016

- 1154 segnalazioni di eventi avversi
- 261 consulenze pre- / post-vaccinali
- 141 tele-consulenze

Segnalazioni di eventi avversi a vaccini (1154 schede)

- Dosi somministrate: 1.655.354
- Tasso di segnalazione: 7/10.000 dosi
- Vaccini più frequenti nelle schede:
 - 43% MenB
 - 9,4% esavalente+PCV13
 - 8,9% MPR+V
 - 6,3% MPRV

Eventi avversi gravi correlabili (46 pazienti)

4% delle segnalazioni totali

- 33 convulsioni febbrili
- 4 disturbi atassici
- 2 celluliti
- 2 Herpes Zoster
- 1 erisipela
- 1 piastrinopenia
- 1 anafilassi
- 1 invaginazione intestinale
- 1 malattia di Kawasaki

L'attività di consulenza pre- e post-vaccinale nel corso del 2016 è stata effettuata su 261 casi, di cui 127 per pregresso evento avverso a vaccinazione e 134 per sospetta controindicazione o parere sulla schedula. Dopo la valutazione, il 74,3% dei soggetti è risultato idoneo alla vaccinazione, con precauzioni personalizzate per il 42% dei casi. Non si sono verificate reazioni gravi nei pazienti vaccinati dopo consulenza. Le teleconsulenze hanno riguardato casi del Veneto ed extraregionali per un totale di 141.

Pagina web:

<https://www.ospedaleuniverona.it/ecm/home/servizi/altri-servizi/vaccinazioni>

**Segnalazioni di EAV
su 18870 schede
(1993-2016)**

- Dosi somministrate:
33.637.415
- Tasso di segnalazione:
5,58/10.000 dosi
- Eventi gravi correlabili:
585 (0,17/10.000 dosi)
- Eventi con sequele:
1/ 1.851.852 dosi

INTRODUZIONE

Nella presente relazione annuale sono riportati i dati relativi alle consulenze pre- e post-vaccinali effettuate nel 2016 e alle schede di segnalazione degli eventi avversi a vaccini (EAV) somministrati nell'anno 2016. Le segnalazioni analizzate sono state inserite in Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dell'AIFA entro il 31/03/2017 e trasmesse al Canale Verde dal Centro di Riferimento Regionale sul Farmaco dell'Università di Verona secondo il vigente flusso di trasmissione al Canale Verde.

Le modalità operative delle attività di consulenza e sorveglianza delle reazioni avverse a vaccino rimangono invariate rispetto a quanto descritto in dettaglio nella XII relazione del Canale Verde (<https://www.ospedaleuniverona.it/ecm/home/servizi/altri-servizi/vaccinazioni>).

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI EVENTI AVVERSI A VACCINI

Sono state analizzate in totale 1154 schede di segnalazione di sospetta reazione avversa a vaccini somministrati nel 2016. Il tasso di segnalazione, pari a 7/10.000 dosi somministrate, è sovrapponibile all'anno precedente.

Il maggior numero di segnalazioni proviene dalle Aziende ULSS n. 15 ed in minor misura dalla ULSS 16 e 9. Sulla base del numero di dosi totali di vaccini somministrate si evidenzia un tasso di segnalazioni variabile, con un massimo di 25,1/10.000 dosi per l'Azienda Ulss n. 15 (Tabella 1), come osservato nell'anno 2015. Va considerato che il tasso di segnalazione non corrisponde ad un tasso di incidenza di eventi avversi e che quindi la significativa variabilità nel tasso di segnalazione tra diverse ULSS non è primariamente effetto di un differente rischio di eventi avversi, ma di una diversa "sensibilità" degli operatori sanitari alla segnalazione. Dal momento che la qualità del sistema di vaccinovigilanza dipende in primo luogo dalla disponibilità degli operatori alla segnalazione, un tasso elevato è da considerarsi un indicatore di qualità della sorveglianza.

Per quanto riguarda il tipo di vaccino, tutte le segnalazioni vengono analizzate per identificare, nell'ambito dei vaccini co-somministrati, la componente responsabile nel determinismo della reazione (es. per intervallo temporale o per reazione locale). I vaccini non sospetti somministrati nella stessa seduta vengono quindi scorporati e ritenuti "concomitanti". Nei casi in cui tale distinzione non sia possibile sulla base dei criteri di causalità, tutti i vaccini somministrati vengono ritenuti responsabili della manifestazione.

Nel 2016 si evidenzia la maggior frequenza di segnalazione di eventi avversi dopo la somministrazione del nuovo vaccino anti-meningococ-

Segnalazioni di EAV su 1154 schede	
➤	Dosi somministrate: 1.655.354
➤	Tasso di segnalazione: 7/10.000 dosi
➤	Vaccini: 43% MenB 9,4% esavalente+PCV13 8,9% MPR+V 6,3% MPRV
➤	46,4% età <12 mesi
➤	61,4% prima dose
➤	72,7% intervallo <24 ore

co B (43%), seguito da esavalente co-somministrato con anti-pneumococco 13valente (9,4%), MPR co-somministrato con varicella (8,9%) e MPRV (6,3%) (Tabella 2). Considerando i tassi di segnalazione, si osserva come i valori più elevati riguardino la co-somministrazione MPR+V (55,7/10.000 dosi) e MenB (tasso = 34,6/10000 in somministrazione singola o co-somministrazione).

La Tabella 3 riassume la distribuzione complessiva di 1468 vaccini riportati come sospetti in 1154 segnalazioni: la maggior parte riguarda il vaccino anti-meningococco B (34,7%), esavalente (13%), PCV13 (11,9%).

La maggiore frequenza di EAV segnalati è riferita a bambini nella classe di età inferiore ai 12 mesi (46,4%), con simile distribuzione per sesso (Figura 1).

Analizzando le segnalazioni di EAV per il numero della dose imputata, emerge che il 61,4% degli eventi avversi si riscontra alla prima somministrazione di vaccino (Figura 2).

La distribuzione delle segnalazioni per intervallo temporale tra somministrazione e insorgenza dell'evento avverso rivela che il 72,7% degli eventi si manifesta entro le 24 ore dalla somministrazione, come atteso per i vaccini inattivati, che rappresentano l'ampia maggioranza dei vaccini segnalati (Figura 3).

Dieci schede (0,9%) non riportano la data di somministrazione o la data di insorgenza dell'evento avverso, elementi necessari per la valutazione dell'intervallo temporale e del nesso di causalità degli eventi sistemici.

La maggior parte delle schede (91%) riporta EAV di solo tipo sistemico (Figura 4). La tipologia dei 1904 eventi riportati nelle 1154 segnalazioni evidenzia una notevole varietà di manifestazioni, non tutte però correlabili causalmente ai vaccini somministrati; essi sono elencati per completezza di informazione e trasparenza nella Tabella 4. Anche nel 2016 prevalgono per frequenza le febbri (41,3% delle segnalazioni; febbre con TC<39,5°C 21,3%; febbre con TC≥39,5°C 20%), seguite dalle reazioni nella sede di iniezione (20,6%). Le reazioni locali sono comunque in molti casi combinate con sintomi sistemici. Se si suddividono gli eventi avversi per classe sistemico-organica (SOC), prevalgono quelle che vengono definite dalla farmacovigilanza "patologie sistemiche e relative alla sede di somministrazione" (61,9% degli eventi segnalati, 60,1% delle schede) (Tabella 5).

L'analisi del grado di causalità è stata condotta come di consueto secondo i criteri dell'OMS definiti nel 2000, che tengono conto dell'intervallo temporale, della plausibilità biologica, dei dati statistico-epidemiologici relativi alla manifestazione in esame e dell'accertamento di eventuali altre cause non correlate (criteri maggiori), nonché di criteri minori che includono le caratteristiche cliniche, gli esami diagnostici, i dati di letteratura e la ricerca di eventuali fattori concausali). Il quadro degli eventi avversi riportato nelle singole segnalazioni viene quindi asse-

EAV più segnalati	
➤	Febbre (41,3%)
➤	Reazione locale (20,6%)

gnato alla categoria *attribuibile, probabile, possibile* o *non attribuibile*, che ne definiscono la maggiore o minore forza secondo un criterio probabilistico. Quando la manifestazione descritta non risulti inquadrabile nelle categorie suddette, ad esempio per dati essenziali mancanti, viene definita *non classificabile*. La categoria definita *improbabile* si applica agli eventi che presentano una relazione temporale con la somministrazione del vaccino tale da rendere il nesso causale improbabile e che potrebbero anche essere spiegati plausibilmente da malattie sottostanti o farmaci concomitanti. E' stata inoltre applicata in parallelo la recente classificazione di causalità dell'OMS introdotta nel 2013 ed adottata dall' AIFA. Sulla base dei nuovi criteri è prevista la classificazione delle schede in "correlabile", "non correlabile", "inclassificabile" o con nesso causale "indeterminato" [1].

Si ricorda che l'attribuzione di causalità secondo la metodologia della vaccinovigilanza spesso non giunge a confermare l'eziologia vaccinale dell'evento, ma attribuisce allo stesso un criterio probabilistico. La classificazione della causalità dell'evento può pertanto discostarsi dall'eventuale giudizio della commissione medica ai fini dell'indennizzo per danni da vaccinazione (Legge 210/92 e successive modifiche).

Le manifestazioni segnalate vengono valutate da un punto di vista clinico e classificate in *lievi*, quando di moderata entità, *rilevanti*, se clinicamente significative ma a risoluzione spontanea o con terapia entro poche ore o qualche giorno, o *gravi*. In quest'ultima categoria sono comprese le manifestazioni cliniche che richiedono trattamento medico prolungato, ricovero in ambiente ospedaliero, i casi di interessamento neurologico, il riscontro di postumi permanenti, le anomalie congenite e le patologie neonatali e i casi con pericolo di vita o exitus.

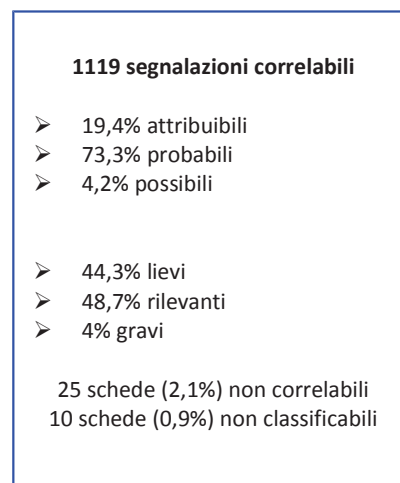
Il 97% delle segnalazioni è stato ritenuto *correlabile* causalmente, pur con diversi gradi di probabilità (attribuibili il 19,4% delle segnalazioni totali, probabili il 73,3% e possibili l'4,2% delle schede) (Tabella 6).

Gli eventi avversi gravi giudicati correlabili nel 2016 risultano pari al 4% delle segnalazioni totali.

Le schede classificate come correlabili e "rilevanti" rappresentano il 48,7% del totale e gli eventi più frequenti risultano essere la febbre con TC $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ (35% degli eventi) e le reazioni in sede di iniezione (10%).

Delle 10 schede attualmente *non classificabili*, una è riferita ad un evento grave, per il quale il segnalatore non ha fornito elementi sufficienti per il suo inquadramento.

Secondo la nuova classificazione il 96,3% delle schede è risultato correlabile, lo 0,7% indeterminato, 2,2% non correlabile, 0,9% inclassificabile.



Analisi e monitoraggio degli eventi avversi gravi

Tra le segnalazioni riferite a vaccini somministrati nel 2016 le manifestazioni gravi sono state 57 (4,9%), 46 delle quali sono state giudicate causalmente correlabili (attribuibili, probabili o possibili), pari al 4% delle segnalazioni totali (Tabella 6). Il tasso complessivo di eventi gravi ritenuti causalmente correlabili alla vaccinazione è quindi pari a 0,28/10.000 dosi somministrate, in linea con gli anni precedenti (0,23/10.000 nel 2015, 0,35/10.000 nel 2014 e 0,35/10.000 nel 2013). Tenuto conto del fatto che negli anni 2013-2014 era in corso in alcune Aziende ULSS della regione Veneto un progetto di sorveglianza attiva e che negli stessi anni si è registrato un tasso di segnalazione particolarmente elevato per la confluenza in RNF delle schede raccolte nell'ambito dello studio, è interessante osservare come il tasso di reazioni gravi sia rimasto stabile nel tempo, anche successivamente alla conclusione dei progetti di sorveglianza attiva. Questo dato indica come l'attenzione degli operatori rivolta alla notifica di eventi avversi gravi si mantenga costantemente elevata anche nel contesto della segnalazione "spontanea".

Per quanto riguarda il tipo di vaccino imputato, prevalgono le segnalazioni di eventi avversi dopo MPRV (26,1% del totale delle segnalazioni di eventi gravi), anti-meningococco B (23,9%), MPR co-somministrato con Varicella (13%). Considerando le dosi co-somministrate, il tasso di segnalazione di reazioni gravi dopo MPR+Varicella risulta pari a 3,25/10000 dosi, dopo MPRV 5,89/10000 dosi (Tabella 7).

Nella Tabella 8 è riportata la distribuzione delle segnalazioni di eventi avversi gravi per Azienda Ulss di provenienza.

Le 46 segnalazioni di eventi gravi *correlabili* a vaccinazione (Tabella 9) riportano nella maggioranza dei casi manifestazioni sistemiche ed includono:

- 33 casi di convulsioni febbrili, insorte in bambini di età compresa tra i 4 mesi ed i 25 mesi. I vaccini implicati sono stati anti-meningococco B (10 casi), MPRV (10 casi), MPR co-somministrato con varicella (5 casi), MPR (2 casi), esavalente (1), esavalente+PCV13 (1), esavalente+Men4con (1), HIB-DTaP-IPV (1), MenB+PCV13 (1), PCV13 (1).
- 4 casi di disturbo atassico dopo 1° dose MPR, MPR+V, MPRV o Varicella, guariti spontaneamente in qualche giorno.
- 2 casi di cellulite in sede di iniezione di vaccino anti-pneumococcico 13-valente e 23-valente ed un caso di erisipela interessante l'arto sede di iniezione di vaccino difto-tetanico in una donna anziana.

Eventi Gravi Correlabili (46 pazienti)	
4% delle segnalazioni totali	
➤	33 convulsioni febbrili
➤	4 disturbi atassici
➤	2 celluliti
➤	1 erisipela
➤	2 Herpes Zoster
➤	1 piastrinopenia
➤	1 anafilassi
➤	1 invaginazione intestinale
➤	1 malattia di Kawasaki

- 2 casi di Herpes Zoster in bambini, insorti rispettivamente dopo 2 e 3 mesi dalla somministrazione di vaccino anti-varicella.
- un caso di piastrinopenia insorta a distanza di 3 settimane dalla somministrazione della prima dose di vaccino MPRV; è possibile un ruolo concausale di una virosi gastrointestinale intercorrente. La patologia si è risolta con trattamento con immunoglobuline e.v.
- un caso di edema della glottide a seguito di vaccinazione HPV in una ragazza, prontamente risolto con trattamento antiallergico.
- un caso di invaginazione intestinale insorto 5 giorni dopo la somministrazione della 1° dose di vaccino anti-rotavirus, trattata chirurgicamente.
- un caso di malattia di Kawasaki insorta 5 giorni dopo la somministrazione della 2° dose di vaccino anti-meningococco B in un bambino di 3 anni, risolta senza complicanze dopo trattamento con immunoglobuline e.v. Non è esclusa un'infezione respiratoria concomitante. La malattia di Kawasaki è stata recentemente oggetto di definizione di caso e revisione della letteratura da parte del Brighton Collaboration Group in collaborazione con l'AIFA [2,3]. Poiché si tratta di una vaccino di recente introduzione e sono stati pubblicati 25 casi di malattia di Kawasaki in correlazione temporale con esso, il nesso causale è stato classificato come "possibile".

Tra gli eventi gravi a vaccini somministrati nel 2016 si riportano anche 10 manifestazioni la cui correlazione con la vaccinazione è stata giudicata non correlabile (Tabella 10). Si tratta, in particolare, di:

- 5 casi di convulsione afebrile per i quali è stata documentata un'etiologia alternativa;
- un caso di convulsione febbrile in un bambino di 15 mesi insorta entro 48 ore dalla somministrazione del vaccino MPR.
- un caso di artrosinovite acuta dell'anca nel contesto di una sindrome simil-influenzale insorta in una donna 4 giorni dopo la somministrazione di vaccino anti-influenzale tetravalente co-somministrato con anti-pneumococco 13-valente, che viene riferita in miglioramento ma non ancora risolta;
- un caso di piastrinopenia insorta dopo 72 ore dalla somministrazione di vaccino PCV13 in un bambino che presenta una conta piastrinica ancora ridotta pur risultando clinicamente asintomatico.
- un caso di Sindrome di Steven-Johnson in una bambina di 13 mesi, insorta a distanza di una settimana dalla somministrazione della prima dose di vaccino MPRV e risolta senza sequele con trattamento steroideo. La bambina ha presentato febbre dopo 7 giorni dalla vaccinazione e la reazione cutanea dopo ulteriori 3 giorni. Non è noto se siano stati assunti antipiretici o altri farmaci per il trattamento della febbre.

La Sindrome di Steven-Johnson è stata associata a vari farmaci, in particolare antibiotici ed antiepilettici. Più raramente sono stati descritti

casi insorti dopo assunzione di FANS e dopo infezioni batteriche e virali (es. *Mycoplasma pneumoniae*, Herpes simplex, influenza, epatite). La correlazione causale con uno specifico fattore è talvolta difficile da stabilirsi, in quanto i sintomi e segni possono rappresentare le manifestazioni d'esordio della grave reazione cutanea, oppure essere indotti dalla concomitante infezione e/o dai farmaci assunti per il trattamento dell'infezione stessa. Non è stato ancora stabilito il ruolo di una possibile interazione tra infezioni e farmaci e non sono disponibili test per confermare un'eventuale reazione a farmaci. Per tale motivo, la diagnosi eziologica nei casi di Sindrome di Steven-Johnson si basa sull'intervallo temporale, che nel caso dei farmaci è di 1-3 settimane [4]. Raramente il vaccino MPR è stato associato temporalmente alla SJS. Nel caso in esame, in relazione alla scarse evidenze di letteratura a sostegno di un nesso causale e della presenza di fattori confondenti, l'evento è stato classificato come improbabile.

- un caso di neutropenia autoimmune in un lattante. La neutropenia è stata documentata per la prima volta in corso di infezione delle vie urinarie, a distanza di 5 settimane dalla somministrazione della prima dose di vaccino esavalente+PCV13. La neutropenia si confermava ai controlli seriati e non risulta ad oggi risolta. Poiché mancano evidenze di letteratura a sostegno di un nesso causale, l'evento è stato classificato come improbabile.

Una scheda che riporta una sospetta porpora insorta a distanza di 4 settimane dalla somministrazione di vaccino anti-influenzale in un soggetto anziano rimane inclassificabile per indisponibilità di dati clinici essenziali.

Segnalazioni riferite a vaccinazioni effettuate negli anni precedenti

Successivamente al 31/03/2016 sono state inserite nella RNF altre 531 segnalazioni riferite a vaccini somministrati in anni precedenti il 2016. Esse non sono state incluse nella XIX relazione del Canale Verde in quanto pervenute dopo l'analisi dei dati 2015, ma contribuiscono al calcolo del tasso medio annuo di segnalazione. L'ampia maggioranza di queste schede proviene dall'Azienda ULSS n.3 (79% del totale) in cui è in corso un progetto di sorveglianza con segnalazioni da parte dei cittadini. Il 97,6% di queste schede è stato giudicato correlabile alla vaccinazione.

Le schede che hanno riportato eventi gravi sono 12, 6 delle quali sono state valutate "correlabili" alla vaccinazione, 4 "non correlabili" e 2 "non classificabili" per mancanza dei dati clinici necessari.

Dei 6 casi di eventi gravi correlabili, 3 casi di convulsione febbrile e 2 casi di Herpes zoster risultano risolti. Un caso di nevrite brachiale

insorto in un giovane a distanza di 10 giorni dalla somministrazione di vaccino anti-epatite A co-somministrato con anti-febbre gialla nell'arto controlaterale, è esitato in un lieve deficit funzionale a distanza (Tabella 11).

Attività di vaccinovigilanza specifica

Dall'immissione in commercio del nuovo vaccino anti-meningococco B, al personale vaccinatore è stata raccomandata la segnalazione di qualsiasi evento avverso. Questo ha comportato una frequenza di notifica maggiore e un tasso elevato, che ha collocato questo prodotto al primo posto nel 2016 con un 43% di schede totali. Gli eventi avversi più frequentemente segnalati sono stati la febbre (49,6%; febbre con $TC < 39,5^{\circ}C$ 28,3%, febbre con $TC \geq 39,5^{\circ}C$ 21,3%) e le reazioni in sede di somministrazione (20%) (Tabella 13). La maggioranza delle segnalazioni è riferita alla prima dose di vaccino (61% del totale) e quindi in singola somministrazione; la distribuzione per gravità evidenzia il 52,8% di eventi lievi, 44,4% rilevanti e 2,8% gravi. Tale distribuzione sembra indicare comunque una frequente reattogenicità, che si affianca all'attenzione degli operatori per il nuovo prodotto ma che comunque non altera il profilo beneficio/rischio del vaccino.

Le manifestazioni gravi ritenute correlabili al vaccino MenB sono state 11, con un tasso pari a 0,75/10.000 dosi somministrate. Si tratta di 10 casi di convulsione febbrile e una malattia di Kawasaki, risolte senza complicanze.

Nel corso dell'anno 2016 è proseguita la sorveglianza specifica degli eventi avversi gravi da vaccini virali vivi in tutto il territorio regionale e sono stati aggiornati i tassi di segnalazione.

I tassi di segnalazione di convulsioni febbrili, piastrinopenia e disturbo atassico correlati ai vaccini virali vivi per l'anno 2016 e nel periodo 2013-2016, anni in cui sono stati forniti i denominatori delle dosi co-somministrate, sono riportati in tabella 12. Per il 2016, il tasso di segnalazione di convulsioni febbrili è salito a 4,9/10.000 prime dosi somministrate per MPRV e a 2,7/10.000 prime dosi per MPR+V. L'unica piastrinopenia sinora segnalata è correlata a MPRV, mentre i 4 casi di atassia sono stati notificati in correlazione con le varie combinazioni di vaccini virali vivi. Si ribadisce che tali dati sono riferiti alla sorveglianza passiva, sebbene accurata, e quindi risentono di fluttuazioni nel tempo, probabilmente conseguenti anche alla maggior attenzione del personale vaccinatore in conseguenza della pubblicazione dello studio di sorveglianza attiva condotto in Veneto [5].

Riepilogo delle segnalazioni negli anni 1993-2016

Dal 1993 al 2016 sono state segnalate nella regione Veneto 18.780 sospette reazioni avverse a vaccini, su un totale di 33.637.415 dosi somministrate, con un tasso di segnalazione medio annuo pari a 5,58/10.000 dosi.

Su 585 schede giudicate gravi e correlabili causalmente, sono state segnalate 81 reazioni locali e 504 eventi generalizzati. Il tasso medio annuo di segnalazione di eventi gravi correlabili risulta pertanto pari a 1 caso ogni 58.824 dosi somministrate (0,17/10.000).

Tali eventi sono nella maggior parte dei casi guariti completamente. I pazienti che in 23 anni hanno presentato sequele a distanza sono in totale 18, ovvero 1 caso su circa 1,9 milioni di dosi somministrate, presentate da 6 bambini e 12 adulti, con esiti a distanza di entità lieve in 10 casi e di entità severa in 8 casi.

Non sono stati segnalati decessi causalmente correlabili nei 23 anni di osservazione, a conferma della sicurezza dei vaccini e delle procedure di vaccinazione in questa regione.

Segnalazioni di EAV su 18.870 schede (1993-2016)

- Dosi somministrate:
33.637.415
- Tasso di segnalazione:
5,58/10.000 dosi
- Eventi gravi correlabili:
585 (0,17/10.000 dosi)
- Eventi con sequele:
1/ 1.851.852 dosi

CONSULENZE PRE- E POST-VACCINALI

La consulenza viene effettuata per valutazione specialistica dell'ammissibilità alla vaccinazione di soggetti con presunte controindicazioni o che abbiano presentato eventi avversi a vaccini precedenti, o che necessitino di adattamenti della schedula per patologie. La richiesta di valutazione viene inoltrata dal Medico Referente secondo la procedura descritta nella DRG 1935 del 29/11/16. Il parere viene erogato sulla base della documentazione clinica fornita ed eventualmente sulla valutazione ambulatoriale presso il Centro, quando necessario. La consulenza si basa su un'anamnesi approfondita e su accertamenti mirati (es. test allergologici ed immunologici in vivo o in vitro, e/o indagini specialistiche di altre discipline). Per tutti i casi viene stilata una relazione conclusiva contenente le modalità consigliate per la prosecuzione del percorso vaccinale, per il monitoraggio della protezione sierologica o per la profilassi in caso di esonero (es. vaccinazione dei contatti suscettibili). Per gli utenti della regione Veneto, la visita di consulenza pre- o post-vaccinale e le eventuali prestazioni correlate (esami diagnostici, visite specialistiche) si effettuano in regime di esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria con impegnativa del Servizio Sanitario Nazionale. Nel caso si renda necessaria la vaccinazione in ambiente protetto, il personale del Canale Verde effettua direttamente, presso la Clinica Pediatrica o l'Unità di Terapia Intensiva dell'ospedale Policlinico dell'A.O.U.I. di Verona, la vaccinazione dei residenti in provincia di Verona, o fornisce ai referenti dei Servizi vaccinali indicazioni specifiche sulla procedura di vaccinazione per i pazienti residenti in altre aree.

Nell'anno 2016 sono state effettuate **261 consulenze** pre- o post-vaccinali per soggetti che avevano presentato eventi avversi a vaccini o possibili controindicazioni alla vaccinazione da approfondire a livello specialistico; nella Tabella 14 viene riassunta la distribuzione della provenienza dei pazienti. Nel 79% dei casi (206 soggetti), le richieste erano riferite a bambini di età inferiore ai 13 anni.

Il 48,7% delle valutazioni (127) ha riguardato l'idoneità alla prosecuzione delle vaccinazioni dopo un evento avverso, ritenuto correlabile causalmente nel 95% dei casi; nel 48,3% delle consulenze è stato effettuato l'accertamento di controindicazioni generali o specifiche alla somministrazione di uno o più vaccini (126), pareri sulla schedula vaccinale (6), pareri sul nesso causale (2).

La maggioranza delle valutazioni per pregresso evento avverso ha interessato il vaccino anti-meningococco B (37%), esavalente co-somministrato con PCV13 (17,3%) o il vaccino HPV (8,7%); le valutazioni per sospetta controindicazione hanno riguardato prevalentemente i vaccini esavalente+PCV13 (23,1%) e MPR+Varicella (14,2%) (Tabella 15).

Consulenze pre- e post-vaccinali (261)

Consulenze per pregresso EAV (127):

- 37% MenB
- 17,3% esavalente+PCV13
- 8,7% HPV

Consulenze per sospetta controindicazione o parere sulla schedula (134):

- 23,1% esavalente+PCV13
- 14,2% MPRV
- 10,7% MPR+V
- 10,4% TdaP-IPV+MPRV
- 79% < 13 anni di età
- 11,8% esame clinico

Consulenza per sospetto EAV (127)

- 31,5% manifestazioni cutanee
- 18,1% febbre o sintomi generali
- 17,3% sintomi neurologici

Consulenza per controindicazioni (126) o parere su schedula o nesso causale (8)

- 26,9% malattia neurologica
- 18,7% ipersensibilità a componenti
- 10,4% patologia ematologica
- 6% patologia autoimmune

Tra le consulenze per EAV, risultano più numerosi i casi di manifestazioni cutanee (31,5% includendo i casi di orticaria-angioedema), la febbre e sintomi generali (18,1%), i sintomi neurologici (17,3%) (Tabella 16). L'accertamento di controindicazioni è stato richiesto nella maggior parte dei casi per patologie presenti nella storia personale; tra queste prevalgono le malattie neurologiche (26,9%), la sospetta ipersensibilità a componenti del vaccino (18,7%), le patologie ematologiche (10,4% compresi i casi di piastrinopenia) e le patologie autoimmuni (6%).

La consulenza presso l'ambulatorio del Centro è stata effettuata per 35 soggetti (13,4%), 11 dei quali sono stati sottoposti anche a test allergologici con le componenti dei vaccini.

I soggetti giudicati **idonei** alla vaccinazione sulla base degli elementi già disponibili al momento della consulenza sono stati 194 (**74,3%** delle consulenze). La vaccinazione con procedura standard è stata consigliata per 113 soggetti (58,2% degli idonei – 43,3% delle consulenze), mentre sono state suggerite precauzioni personalizzate (dosi separate, ambiente protetto, sospensione di alcune componenti e prosecuzione con le vaccinazioni necessarie e/o meno rischiose) per 77 soggetti (41,8% degli idonei – 31% delle consulenze) (Tabella 17).

Per altri 42 soggetti sono stati consigliati accertamenti aggiuntivi al fine di meglio delineare il quadro clinico o la necessità di rivaccinazione mediante valutazione del titolo anticorpale in prossimità della vaccinazione futura. In particolare:

- in 12 casi è stato consigliato il titolo anticorpale specifico per antigeni vaccinali (tossoidi difterico, tossoidi tetanico, pertosse, virus del morbillo, parotite, rosolia, varicella, HBV);
- in altri 22 casi sono stati prescritti approfondimenti in ambito immunologico (10), neurologico (6), reumatologico (3), ematologico (2), cardiologico (1).

La vaccinazione è stata invece sospesa, temporaneamente o definitivamente, in 14 soggetti e non è stata ritenuta indicata in altri 9 casi. I soggetti con giudizio di esonero o sospensione sono stati valutati per sospetta reazione avversa (9 casi) o per accertamento di controindicazioni (5 soggetti). I vaccini sospesi sono stati esavalente (3), HPV (5), MPR o MPRV (2), RV (1). MenB (3 casi).

In dettaglio, le sospensioni temporanee o definitive hanno riguardato:

- una bambina di 3 anni per cui è stata sospesa la 2° dose di vaccino anti-meningococco B a seguito di un nodulo sottocutaneo persistente per alcuni mesi in sede di iniezione con abnorme positività al patch test con alluminio cloruro esaidrato.
- un caso di invaginazione intestinale insorto 5 giorni dopo la somministrazione della 1° dose di vaccino anti-rotavirus, che ha richiesto la riduzione chirurgica.
- una ragazza che ha presentato insorgenza di cheilite eczematosa (cheilite combustiforme) 4 giorni dopo 2° dose di vaccino HPV, più

Esito Consulenze (261 casi)	
➤	194 (74,3%) idonei, di cui: 113 procedura standard 81 con precauzioni (17 in ambiente protetto)
➤	14 (5,4%) sospensioni delle vaccinazioni
➤	11 vaccinazioni non indicate o parere sul nesso

volte recidivata nei successivi 2 mesi, con necessità di terapia steroidea.

- 2 bambini che hanno presentato esordio di epilessia rispettivamente entro 24 ore e a distanza di una settimana dalla somministrazione della prima dose di anti-meningococco B.

- un bambino che ha presentato eritema polimorfo esordito a distanza di 10 giorni dalla somministrazione di prima dose esavalente, per cui le vaccinazioni sono state sospese fino a consolidata remissione clinica.

- un ragazzo che ha presentato reazione locale estesa in sede di iniezione della prima dose HPV, marcata astenia e febbre persistente per circa 10 giorni, per il quale non sono state evidenziate infezioni intercorrenti.

- un bambino che ha presentato un disturbo atassico transitorio a seguito della somministrazione della prima dose MPRV.

- un caso di sospetta vasculite in un ragazzo di 11 anni sottoposto 4 giorni prima alla prima dose di vaccino HPV. Il ragazzo ha presentato un'eruzione orticarioide diffusa associata ad astenia ed edemi a volto ed arti, trattata per circa 10 giorni con antistaminico a domicilio senza ricorrere a valutazione medica. A distanza di 20 giorni, in corso di valutazione clinica medico-sportiva, è stata riscontrata microematuria; gli accertamenti nefrologici successivi sono risultati nella norma.

- un bambino affetto da sindrome di West ed uno con cerebropatia ad eziologia in corso di definizione per il quale si sono posticipate le vaccinazioni sino a completamento dell'iter diagnostico-terapeutico.

- una ragazza di 14 anni che aveva recentemente presentato sindrome di Guillain-Barré con positività degli anticorpi anti-neurone, per la quale è stata sconsigliata la vaccinazione HPV.

- un bambino che ha presentato sindrome di Steven-Johnson recidivante in corso di infezioni intercorrenti, per il quale è stata sospesa la vaccinazione HPV.

- un adulto in terapia immunosoppressiva per pregresso trapianto epatico, per il quale è stata controindicata la vaccinazione MPRV.

In 2 casi la consulenza era rivolta ad un parere sul nesso di causalità per evento avverso a vaccinazione, peraltro riconosciuto come non attribuibile.

Per i soggetti ritenuti idonei alla vaccinazione o ai quali sono stati consigliati accertamenti (complessivamente 236 casi), è stato richiesto il riscontro di quanto effettuato dopo la consulenza presso il Centro (Tabelle 18-20).

Nel corso del 2016, sulla base dei riscontri ricevuti entro il 31/05/17, sono stati sottoposti alle vaccinazioni consigliate 134 soggetti idonei (69,1% degli idonei) e 9 soggetti per cui erano stati indicati accertamenti. In 120 casi la vaccinazione è stata somministrata presso la sede vaccinale, in 14 in ambiente protetto secondo le indicazioni del Canale Verde (5 soggetti vaccinati direttamente presso il Centro).

Esito vaccinazioni negli idonei (194)

- 134 vaccinati (69,1%)
- 24 da vaccinare (12,4%)
- 26 rifiuti (13,4%)
- 9 dato mancante (4,6%)

9 soggetti vaccinati tra i "non idonei"

- 267 vaccini somministrati a 143 soggetti
- 19 vaccinati con reazioni sistemiche lievi e 1 con manifestazione rilevante
- Nessun evento grave

Nessun reliquato

Ventidue soggetti (11,3% degli idonei) sono stati parzialmente vaccinati. Un soggetto non è stato vaccinato per sospensione della vaccinazione da parte di altri sanitari ed altri 24 (12,4% degli idonei) dovranno effettuare la vaccinazione in futuro. Ventisei soggetti (13,4%) hanno rifiutato la vaccinazione: 14 per pregresso EAV e 12 per presunte controindicazioni o parere sulla schedula; i rifiuti riguardano il ciclo primario di vaccinazioni in 14 casi (54%). I dettagli sui rifiuti a vaccinazione sono riportati nella Tabella 19. In 9 casi non è stato possibile ottenere informazioni circa le vaccinazioni effettuate per mancato invio dei riscontri (3) o perché i soggetti sono risultati irreperibili (6).

Relativamente ai casi per cui sono stati richiesti accertamenti (Tabella 20), 11 soggetti hanno eseguito gli esami consigliati e 3 di questi sono stati successivamente vaccinati, 13 hanno posticipato, 7 hanno rifiutato di approfondire e non hanno ricevuto alcuna vaccinazione. Sei altri soggetti hanno optato per la vaccinazione senza effettuare gli accertamenti preliminari consigliati.

In Tabella 21 sono riportati i vaccini somministrati dopo parere di idoneità del Canale Verde (267 vaccini in 143 soggetti). Complessivamente 20 soggetti (14% dei vaccinati) hanno riportato una o più reazioni dopo vaccinazione, in tutti i casi di entità lieve, tranne un caso rilevante (Tabella 22).

TELE-CONSULENZE

Nell'ultimo anno sono stati forniti 141 pareri per vie brevi (fax, e-mail), su 123 casi clinici e 18 argomenti generali.

Le tele-consulenze sono state in 105 casi richieste dal personale vaccinatore dei Distretti Sanitari, in 19 da altre figure professionali e in 17 da sanitari di altre regioni (Lombardia, Emilia Romagna, Friuli V.G., Trentino A.A., Marche, Sicilia, Sardegna).

Consulenze Telematiche (141)

- 123 casi clinici
- 18 argomenti generali

- Inviati:
 - 105 dai Distretti
 - 19 da altri professionisti
 - 17 extra-regionali

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Nel corso dell'anno 2016 il tasso di segnalazione di eventi avversi a vaccinazione si è mantenuto sovrapponibile all'anno precedente, stabilizzandosi a 7/10.000 dosi. L'introduzione del nuovo vaccino MenB nel calendario e la raccomandazione di segnalare ogni evento avverso ha contribuito all'elevato numero di segnalazioni per questo vaccino, peraltro frequentemente reattogenico anche se di indiscutibile indicazione per i bambini e i soggetti a rischio. La prevalente segnalazione di reazioni non gravi, soprattutto febbre e reazioni in sede di iniezione, conferma il tipo di reazioni avverse da MenB già evidenziato durante gli studi clinici.

Il tasso complessivo di eventi gravi ritenuti causalmente correlabili alla vaccinazione, tutti guariti senza esiti a distanza, è risultato pari a 0,28/10.000 dosi somministrate, simile agli anni precedenti (0,21/10.000 dosi nel 2015, 0,31/10.000 nel 2014 e 0,30/10.000 nel 2013).

Dall'aggiornamento dei casi gravi correlabili dell'intero periodo 1993-2016 risulta che il tasso delle manifestazioni gravi non guarite è estremamente basso, circa 1 caso ogni 1,9 milioni di vaccinazioni, e in 23 anni nessuno è deceduto a causa della vaccinazione. L'attività di consulenza pre- e post-vaccinale risulta complessivamente stabile. Nel 2016 il 74,3% dei soggetti valutati è risultato idoneo alla vaccinazione, ma per il 42% dei casi sono state indicate precauzioni personalizzate. Non si sono verificate reazioni gravi nei pazienti vaccinati dopo consulenza.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia tutto il personale vaccinatore della Regione Veneto che ha contribuito alla raccolta dei dati e i collaboratori e gli specialisti consultati presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata e l'Università di Verona: il Prof. Attilio Boner, il Prof. Bernardo Dalla Bernardina, la dr.ssa Francesca Darra, la Dr.ssa Daniela Degani, la dr.ssa Elena Fontana, il Prof. Giampiero Girolomoni, il Prof. Paolo Gisoni, la Dr.ssa Laura Augusta Gonella, il Prof. Claudio Lunardi, il dr. Giuseppe Patuzzo, il Prof. Diego Peroni, la dr.ssa Donatella Schena, il Dr. Vittorio Schweiger, il dr. Dino Veneri.

Un ringraziamento particolare va rivolto alla dr.ssa Giuseppina Napoletano, insostituibile collaboratrice nella valutazione di casi che necessitano di schedule personalizzate e di vaccinazioni per viaggi internazionali.

Si ringraziano il Sig. Daniel Lovato, la dr.ssa Paola Verzini ed il Servizio Organi e Relazioni Istituzionali, dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona per la gestione amministrativa.

Si ringraziano il dr. Filippo Da Re e la dr.ssa Chiara Poma della Regione Veneto per l'invio dei dati relativi ai vaccini somministrati.

Si ringraziano infine la dr.ssa Francesca Russo, Direttore della Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria della Regione Veneto, e la dr.ssa Chiara Bovo, Direttore Sanitario dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, per l'indispensabile supporto al Programma "Canale Verde".

ELENCO ABBREVIAZIONI

DT: vaccino antidiftotetnico; *dT-IPV* o *Td-IPV*: vaccino antidiftotetnico - antipolio inattivato; *DTaP* o *TdaP*: vaccino antidiftotetnico-antipertosse acellulare; *DTaP-IPV* o *TdaP-IPV*: vaccino antidiftotetnico - antipertosse acellulare - antipolio inattivato; *DTP-EpB-IPV*: vaccino antidiftotetnico - antipertosse - antiepatite B - antipolio inattivato; *EAV*: evento avverso a vaccino;; *EAV*: eventi avversi a vaccini; *Esavalente*: vaccino antidiftotetnico - antipertosse acellulare - antiepatite B - antipolio inattivato - antihaemophilus influenzae tipo b; *HAV*: vaccino antiepatite A; *HBV*: vaccino antiepatite B; *Hib*: vaccino antihaemophilus influenzae tipo B; *HIB-DTaP-IPV*: vaccino antidiftotetnico-antipertosse acellulare- antihaemophilus influenzae tipo b- antipolio inattivato; *HPV*: vaccino anti-papillomavirus; *INF*: vaccino antiinfluenzale stagionale; *IPV*: vaccino antipolio inattivato; *MenB*: vaccino anti-meningococco B; *MenC*: vaccino anti-meningococco C coniugato; *Men4con*: vaccino anti-meningococco coniugato tetravalente; *MPR*: vaccino antimorbillo-parotite-rosolia; *MPRV*: vaccino antimorbillo-parotite-rosolia-varicella; *PCV13*: vaccino antipneumococcico coniugato 13valente; *PV23*: vaccino antipneumococcico 23valente; *Rabbia*: vaccino antirabbico; *RV*: vaccino antirotavirus;; *Tetano*: vaccino antitetnico; *Tifo i.m.*: vaccino antitifico parenterale; *Tifo orale*: vaccino antitifico orale; *V*: vaccino antivaricella; *YF*: vaccino anti-febbre gialla.

FONTI BIBLIOGRAFICHE

1. WHO. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI). User manual for the revised WHO AEFI causality assessment classification. ISBN: 978 92 4 150533 8. http://www.who.int/vaccine_safety/publications/gvs_aefi/en/. Accessed 30.06.17
2. Phuong LK, Bonetto C, Buttery J, Pernus YB, Chandler R, Felicetti P, Goldenthal KL, Kucuku M, Monaco G, Pahud B, Shulman ST, Top KA, Trotta F, Ulloa-Gutierrez R, Varricchio F, de Ferranti S, Newburger JW, Dahdah N, Singh S, Bonhoeffer J, Burgner D; Brighton Collaboration Kawasaki Disease (KD) Working Group. Kawasaki disease and immunisation: A systematic review. *Vaccine*. 2017;35(14):1770-1779.
3. Phuong LK, Bonetto C, Buttery J, Pernus YB, Chandler R, Goldenthal KL, Kucuku M, Monaco G, Pahud B, Shulman ST, Top KA, Ulloa-Gutierrez R, Varricchio F, de Ferranti S, Newburger JW, Dahdah N, Singh S, Bonhoeffer J, Burgner D; Brighton Collaboration Kawasaki Disease (KD) Working Group. Kawasaki disease and immunisation: Standardised case definition & guidelines for data collection, analysis. *Vaccine*. 2016;34(51):6582-6596.
4. Mockenhaupt M. Epidemiology and causes of severe cutaneous adverse reactions to drugs. In: Pichler W.J. Drug hypersensitivity. Karger (Ed.), 2007. Basilea, p.p. 18-31.
5. Cocchio S., Zaroni G., Opri R., Russo F., Baldo V., Collaborative group. A postmarket safety comparison of 2 vaccination strategies for measles, mumps, rubella and varicella in Italy. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(3):651-4.

TABELLE E FIGURE

Tabella 1: Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso per Azienda Ulss di appartenenza

Azienda Ulss	N. schede totali	% su schede totali	Dosi totali ^a somministrate	Tasso per 10000 dosi
ULSS n. 1 – Belluno	29	2,5	41672	7,0
ULSS n. 2 – Feltre	70	6,1	29793	23,5
ULSS n. 3 – Bassano d. G.	12	1,0	52200	2,3
ULSS n. 4 – Alto Vicentino	42	3,6	63278	6,6
ULSS n. 5 – Ovest Vicentino	61	5,3	57357	10,6
ULSS n. 6 – Vicenza	35	3,0	107625	3,3
ULSS n. 7 – Pieve di Soligo	36	3,1	74823	4,8
ULSS n. 8 – Asolo	59	5,1	92100	6,4
ULSS n. 9 – Treviso	99	8,6	139910	7,1
ULSS n. 10 – Veneto orientale	85	7,4	85088	10,0
ULSS n. 12 – Veneziana	79	6,8	114358	6,9
ULSS n. 13 – Mirano	32	2,8	76855	4,2
ULSS n. 14 – Chioggia	5	0,4	26516	1,9
ULSS n. 15 – Alta Padovana	229	19,8	91187	25,1
ULSS n. 16 – Padova	101	8,8	165653	6,1
ULSS n. 17 – Este	39	3,4	60323	6,5
ULSS n. 18 – Rovigo	15	1,3	56556	2,7
ULSS n. 19 – Adria	8	0,7	25858	3,1
ULSS n. 20 – Verona	79	6,8	159842	4,9
ULSS n. 21 – Legnago	6	0,5	52454	1,1
ULSS n. 22 – Bussolengo	23	2,0	81906	2,8
A.O.U.I. Verona	4	0,3	-	-
Azienda Ospedaliera Padova	5	0,4	-	-
Forze armate	1	0,1	-	-
Totale	1154	100,0	1655354	7,0

^a Dati trasmessi dalla Direzione Regionale della Prevenzione il 29/5/2017 (Modello 19R)

Tabella 2: Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso con vaccini co-somministrati

1° vaccino	2° vaccino	N. schede	%
MenB		496	43,0
Esavalente	PCV13	109	9,4
MPR	V	103	8,9
MPRV		73	6,3
Esavalente	Men4con	53	4,6
PCV13		42	3,6
MPR		36	3,1
Esavalente		29	2,5
HPV		26	2,3
INF		22	1,9
TdaP-IPV		20	1,7
PV23		20	1,7
V		16	1,4
Men4con		15	1,3
MenB	PCV13	12	1,0
TT		11	1,0
DTaP-IPV	Men4con	11	1,0
DT		9	0,8
TdaP-IPV	MPRV	4	0,3
Rotavirus		4	0,3
TBE		4	0,3
DT	PCV13	4	0,3
YF		3	0,3
MPRV	PCV13	3	0,3
Men-C		2	0,2
HBV		2	0,2
Rabbia		2	0,2
INF	PCV13	2	0,2
HA		2	0,2
DTaP-IPV		1	0,1
DTaP-IPV	MPRV	1	0,1
DTaP-IPV	HBV	1	0,1
TdaP		1	0,1
DTaP		1	0,1
TdaP	Men4con	1	0,1
DT	PV23	1	0,1
DT	HAV	1	0,1
DTaP-IPV	PCV13	1	0,1
HA	MPRV	1	0,1
HiB	Men4con	1	0,1
HIB-DTaP-IPV		1	0,1
HIB-DTaP-IPV	PCV13	1	0,1
Zoster		1	0,1
Tifo orale		1	0,1
MenB	V	1	0,1
MPR	YF	1	0,1
PCV13	TT	1	0,1
HAV-HBV	Men4con	1	0,1
Totale		1154	100,0

Tabella 3: Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso per tipo di vaccino considerato singolarmente

Vaccino	N.	% su vaccini (1468)	% su schede (1154)	Dosi somministrate §
MenB	509	34,7	44,1	147.279
Esavalente	191	13,0	16,6	107.130
PCV13	175	11,9	15,2	141.483
MPR	140	9,5	12,1	31.740
V	120	8,2	10,4	33.923
Men4con	82	5,6	7,1	66.906
MPRV	82	5,6	7,1	53.805
TdaP-IPV *	35	2,4	3,0	75.529
HPV	26	1,8	2,3	73.541
INF °	24	1,6	2,1	771.083
PV23	21	1,4	1,8	1.687
dT	15	1,0	1,3	29.654
TT	12	0,8	1,0	32.028
DTaP-IPV ^	4	0,3	0,3	7.820
TBE	4	0,3	0,3	6.130
YF	4	0,3	0,3	3.633
Rotavirus	4	0,3	0,3	6.440
HAV	4	0,3	0,3	23.377
HBV	3	0,2	0,3	11.371
TdaP	2	0,1	0,2	13.575
HIB-DTaP-IPV	2	0,1	0,2	620
Men-C	2	0,1	0,2	328
Rabbia	2	0,1	0,2	718
DTaP	1	0,1	0,1	679
HAV-HBV	1	0,1	0,1	1.139
Zoster	1	0,1	0,1	125
Tifo orale	1	0,1	0,1	2.989
HiB	1	0,1	0,1	1.103
Totale	1468	100,0	-	1.655.354

§ Dati trasmessi dalla Direzione Regionale della Prevenzione il 29/5/2017 ° Dosi riferite alla campagna vaccinale 2016-17; specialità Agrippal S1 (2), Fluad (1), Fluarix (3), Fluarix Tetra (6), Influvac S (10), Intanza (2)

* specialità Polioboostrix®

^ specialità Tetravac®

- Dosi MPR+V co-somministrati: 18.761; 1° dose: 18.483, tasso eventi segnalati (1° dose) = 55,7/10.000

- Dosi esavalente+PCV13 co-somministrati: 71.098; tasso eventi segnalati = 15,3/10.000

- Dosi esavalente+Men4con co-somministrati: 33.592, tasso eventi segnalati = 15,8/10.000

- Tasso eventi segnalati da vaccino MenB: per somministrazione singola, tasso = 33,7/10.000; in somministrazione singola o co-somministrazione, tasso = 34,6/10.000

Figura 1: Distribuzione percentuale delle segnalazioni di evento avverso per classe di età e sesso

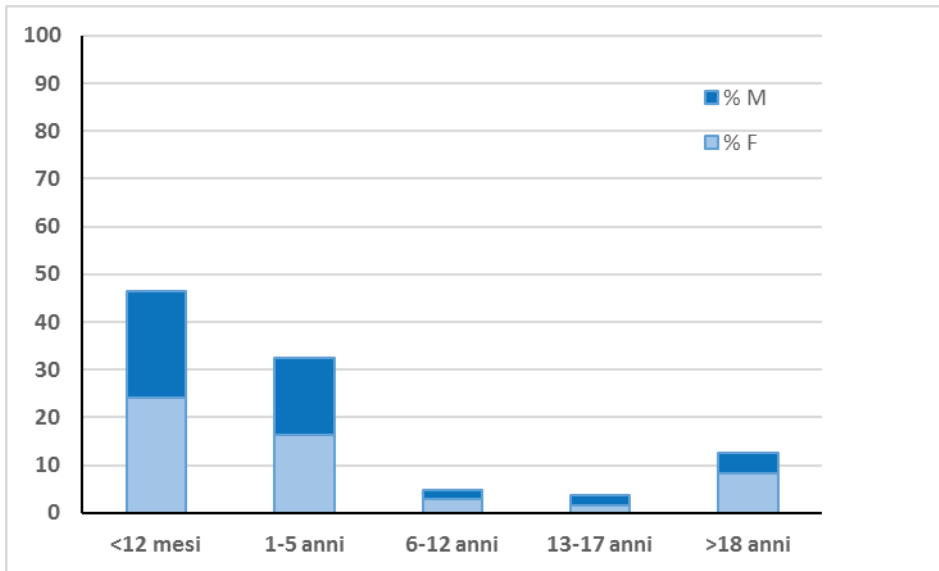


Figura 2: Distribuzione percentuale delle segnalazioni di evento avverso per dose somministrata

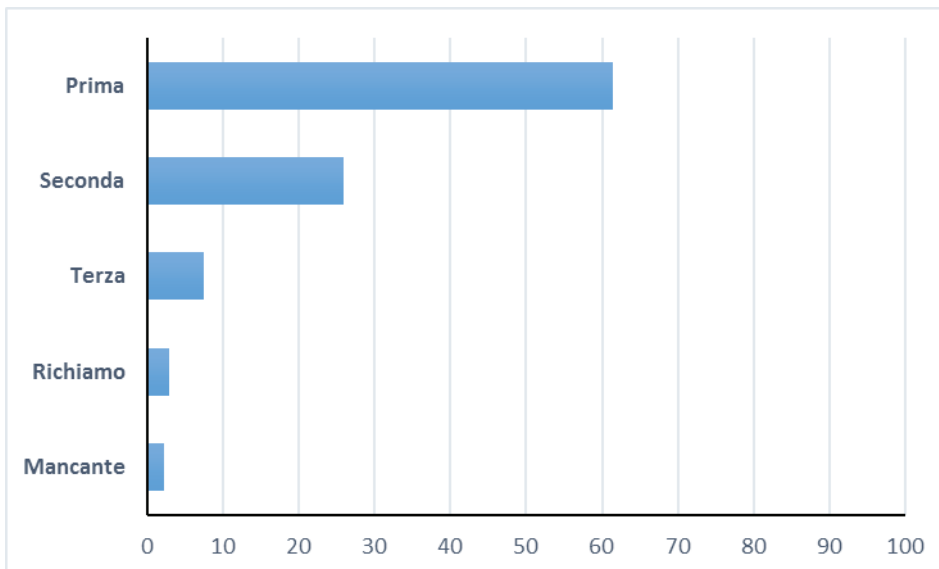


Figura 3: Distribuzione percentuale delle segnalazioni di evento avverso per intervallo temporale

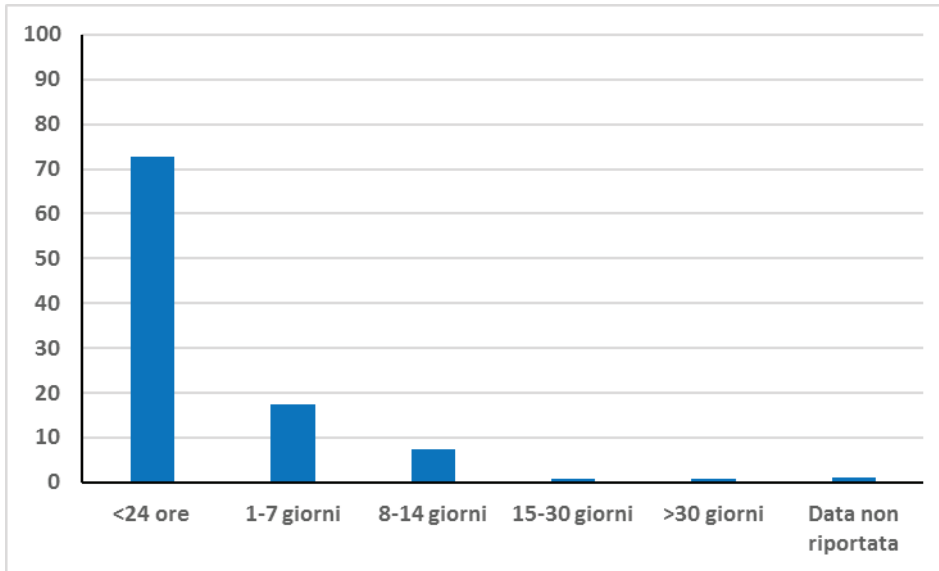


Figura 4: Distribuzione delle segnalazioni per localizzazione della manifestazione

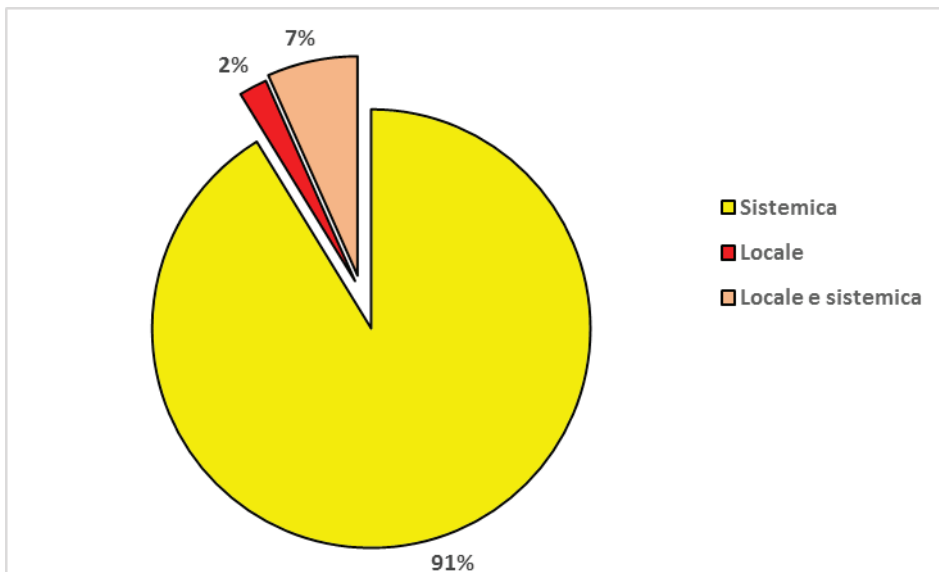


Tabella 4: Tipologia e frequenza di tutti gli eventi riportati in 1154 segnalazioni *

Evento avverso	N.	% su schede	Evento avverso	N.	% su schede	Evento avverso	N.	%
Reazione in sede di iniezione **	392	20,6	Nausea	8	0,4	Cute secca	2	0,1
Febbre (TC<39,5°C)	404	21,3	Dolore addominale	7	0,4	Discinesia	2	0,1
Febbre (TC≥39,5°C)	381	20,0	Esantema vescicolare	7	0,4	Disfagia	2	0,1
Irrequietezza	59	3,1	Vertigine	6	0,3	Dispnea	2	0,1
Eruzione cutanea	52	2,7	Episodio ipotonico-iporesponsivo	6	0,3	Disturbo del sonno	2	0,1
Orticaria	47	2,6	Parestesia	6	0,3	Dolore al collo	2	0,1
Convulsione febbrile	36	1,9	Tosse	6	0,3	Dolore orofaringeo	2	0,1
Vomito	36	1,9	Perdita di coscienza	5	0,3	Dolore toracico	2	0,1
Pianto	33	1,7	Crisi convulsiva	5	0,3	Fotofobia	2	0,1
Cefalea	31	1,6	Dolore agli arti	5	0,3	Parotite	2	0,1
Prurito	29	1,5	Atassia	4	0,2	Iperensione	2	0,1
Astenia	27	1,4	Brividi	4	0,2	Otite media	2	0,1
Diarrea	18	0,9	Tremore	4	0,2	Paralisi dello sguardo	2	0,1
Malessere	18	0,9	Alterazione dell'andatura	3	0,2	Parestesia orale	2	0,1
Mialgia	16	0,8	Anestesia	3	0,2	Peso diminuito	2	0,1
Lipotimia/sincope	22	1,2	Contrazione muscolare	3	0,2	Porpora	2	0,1
Artralgia	17	0,9	Disturbo dell'equilibrio	3	0,2	Rinite	2	0,1
Sonnolenza	15	0,8	Faringite	3	0,2	Stanchezza	2	0,1
Appetito ridotto	10	0,5	Dermatite atopica	2	0,1	Stato confusionale	2	0,1
Ipotonia	10	0,5	Alterazione dell'attenzione	2	0,1	Tumefazione del viso	2	0,1
Linfoadenopatia	9	0,5	Blefarospasmo	2	0,1	Vasculite	2	0,1
Pallore	9	0,5	Cellulite	2	0,1	Clonie	1	0,1
Iporeattività	9	0,5	Cianosi	2	0,1	Compromissione della visione	1	0,1
Esantema morbilliforme	9	0,5	Congiuntivite	2	0,1	Convulsione	1	0,1

Tabella 4: continua

Evento avverso	N.	% su schede	Evento avverso	N.	% su schede	Evento avverso	N.	%
Cute calda	1	0,1	Sensazione di bruciore della cute	1	0,1	Infezione auricolare	1	0,1
Rigurgito	1	0,1	Sensazione di caldo	1	0,1	Infezione virale	1	0,1
Dermatite bollosa	1	0,1	Sindrome di Stevens - Johnson	1	0,1	Influenza	1	0,1
Disturbo del linguaggio	1	0,1	Sopore	1	0,1	Invaginazione	1	0,1
Disturbo del movimento oculare	1	0,1	Spasmi muscolari	1	0,1	Iperemia congiuntivale	1	0,1
Ecchimosi	1	0,1	Spasmo respiratorio	1	0,1	Iperemia della membrana timpanica	1	0,1
Edema del pene	1	0,1	Stipsi	1	0,1	Iperidrosi	1	0,1
Edema delle labbra	1	0,1	Stomatite	1	0,1	Ipersensibilità di tipo I	1	0,1
Ematuria	1	0,1	Tachicardia	1	0,1	Ipertono	1	0,1
Encefalite	1	0,1	Tic	1	0,1	Ipoestesia orale	1	0,1
Epilessia	1	0,1	Piastrinopenia	1	0,1	Ipotensione	1	0,1
Erisipela	1	0,1	Tumefazione degli occhi	1	0,1	Malattia di Kawasaki	1	0,1
Eritema della faringe	1	0,1	Vampata di calore	1	0,1	Neutropenia autoimmune	1	0,1
Esantema roseoliforme	1	0,1	Afonia	1	0,1	Palpitazioni	1	0,1
Esfoliazione della cute	1	0,1	Amnesia	1	0,1	Reazione anafilattica	1	0,1
Farmaco inefficace	1	0,1	Angioedema	1	0,1	Rigidità muscolare	1	0,1
Herpes orale	1	0,1	Ansia	1	0,1	Rigidità muscoloscheletrica	1	0,1
Incontinenza urinaria	1	0,1	Artrite	1	0,1	Infiammazione delle alte vie respiratorie	1	0,1
Bronchite	1	0,1	Asma	1	0,1	Bruxismo	1	0,1
						Totale	1904	100

* eventi totali correlabili e non correlabili

** dolore, edema, rossore, nodulo, vescicole in sede di iniezione.

Tabella 5: Distribuzione degli eventi avversi per classe sistemico-organica (SOC) °

Gruppo	N. per singoli eventi	% per singoli eventi	N. per singole schede	% per singole schede
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	1182	61,9	965	60,1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	230	12,0	201	12,5
Patologie del sistema nervoso	174	9,1	145	9,0
Patologie gastrointestinali	81	4,2	67	4,2
Disturbi psichiatrici	68	3,6	64	4,0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	46	2,4	41	2,6
Patologie vascolari	36	1,9	36	2,2
Infezioni ed infestazioni	27	1,4	24	1,5
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	13	0,7	13	0,8
Patologie del sistema emolinfopoietico	12	0,6	12	0,7
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	10	0,5	10	0,6
Patologie dell'occhio	10	0,5	7	0,4
Patologie dell'orecchio e del labirinto	5	0,3	5	0,3
Disturbi del sistema immunitario	5	0,3	5	0,3
Patologie cardiache	4	0,2	4	0,2
Esami diagnostici	2	0,1	2	0,1
Patologie renali e urinarie	2	0,1	2	0,1
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	1	0,1	1	0,1
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	1	0,1	1	0,1
Totale	1909	100,0	1605	100,0

* Vedi Appendice A per esempi di evento avverso riferiti ad ogni gruppo.

Appendice A

Classe sistemico-organica (SOC) *	Tipologia di evento avverso (esempi)
Patologie sistemiche e relative alla sede di somministrazione	Dolore, Eritema, Gonfiore, Iperpiressia, Febbre
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Esantema, Eruzione cutanea
Infezioni ed infestazioni	Rinite, Congiuntivite, Otite
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, Cefalea, Sincope, Convulsione,
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse, Faringite
Disturbi psichiatrici	Irritabilità, Disturbo del sonno, Spasmo affettivo
Patologie gastrointestinali	Diarrea, Vomito, Nausea, Parotite
Patologie dell'occhio	Congiuntivite, Diplopia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e tessuto connettivo	Artralgia, Mialgia
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfoadenopatia, Piastrinopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia
Patologie vascolari	Rossore, Ematoma, Ipo/Iperensione, Vasculite
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Otalgia, Vertigine
Patologie cardiache	Cianosi
Patologie renali e urinarie	Disuria
Esami diagnostici	Piastrinopenia
Patologie di apparato riproduttivo e mammella	Edema penieno
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Via errata di somministrazione del farmaco

* secondo la terminologia MedDRA (versione 18.0)

Tabella 6: Distribuzione delle segnalazioni per grado di causalità e livello di gravità

Classificazione	Lieve N.	Rilevante N.	Grave N.	Totale N.	%
<i>Segnalazioni correlabili</i>					
Attribuibile	124	96	4	224	19,4
Probabile	375	435	36	846	73,3
Possibile	12	31	6	49	4,2
Totale correlabili	511	562	46	1119	
	44,3%	48,7%	4%		97%
<i>Segnalazioni non correlabili</i>					
Improbabile		2	4	6	0,5
Non attribuibile	5	8	6	19	1,6
Non classificabile	4	5	1	10	0,9
Totale non correlabili	9	15	11	35	
	0,8%	1,3%	1%		3%
Totale complessivo	520	577	57	1154	
	45,1%	50%	4,9%		100%

Tabella 7: Segnalazioni con eventi avversi gravi correlabili per tipo di vaccino

Primo vaccino	Secondo vaccino	N. schede	%
MPRV °		12	26,1
MenB §		11	23,9
MPR+V *		6	13,0
MPR ^		3	6,5
V		3	6,5
PCV13		2	4,3
Esavalente		1	2,2
Esavalente	PCV13	1	2,2
HPV		1	2,2
DT		1	2,2
Esavalente	Men4con	1	2,2
HIB-DTaP-IPV		1	2,2
MenB	PCV13	1	2,2
PV23		1	2,2
Rotavirus		1	2,2
Totale		46	100,0

° Tutti EAV alla prima dose. Prime dosi MPRV: 20.365, tasso eventi gravi segnalati = 5,89/10.000 prime dosi

§ Tasso eventi gravi segnalati = 0,75 /10.000 dosi

* Tutti EAV alla prima dose. Prime dosi MPR+V co-somministrati: 18.483, tasso eventi gravi segnalati = 3,25/10.000 prime dosi

^ Tutti EAV alla prima dose. Prime dosi MPR: 27.400, tasso eventi gravi segnalati = 1,09/10.000 prime dosi

Tabella 8: Segnalazioni con eventi avversi (EAV) gravi correlabili suddivisi per Azienda

Ulss

Azienda Ulss	N. schede con EAV gravi	N. schede totali	% EAV gravi su tot. schede
ULSS n. 1 – Belluno	-	29	-
ULSS n. 2 – Feltre	1	70	1,4
ULSS n. 3 – Bassano d. G.	-	12	-
ULSS n. 4 – Alto Vicentino	1	42	2,4
ULSS n. 5 – Ovest Vicentino	4	61	6,6
ULSS n. 6 – Vicenza	3	35	8,6
ULSS n. 7 – Pieve di Soligo	2	36	5,6
ULSS n. 8 – Asolo	3	59	5,1
ULSS n. 9 – Treviso	5	99	5,1
ULSS n. 10 – Veneto orientale	2	85	2,4
ULSS n. 12 – Veneziana	4	79	5,1
ULSS n. 13 – Mirano	3	32	9,4
ULSS n. 14 – Chioggia	1	5	20
ULSS n. 15 – Alta Padovana	1	229	0,4
ULSS n. 16 – Padova	5	101	5
ULSS n. 17 – Este	1	39	2,6
ULSS n. 18 – Rovigo	1	15	6,7
ULSS n. 19 – Adria	-	8	-
ULSS n. 20 – Verona	6	79	7,6
ULSS n. 21 – Legnago	-	6	-
ULSS n. 22 – Bussolengo	2	23	8,7
A.O.U.I. Verona	1	4	25
Azienda Ospedaliera Padova	-	5	-
Forze armate	-	1	-
Totale	46	1154	4

Tabella 9: Eventi avversi gravi correlabili a vaccinazioni somministrate nell'anno 2016

EAV principale	N.	Vaccino somministrato	Esito
Convulsione febbrile	33	MPRV (10); MenB (10); MPR+V (5); MPR (2); esavalente (1); esavalente+Men4con (1); esavalente+PCV13 (1); HIB-DTaP-IPV (1); MenB+PCV13 (1); PCV13 (1)	Guariti: 33
Atassia	4	MPR (1); MPR+V (1); MPRV (1); V (1)	Guariti: 4
Cellulite	2	PV23 (1); PCV13 (1)	Guariti: 2
Herpes zoster	2	V (2)	Guariti: 2
Porpora trombocitopenica	1	MPRV (1)	Guarito
Edema della glottide	1	HPV (1)	Guarito
Erisipela	1	DT	Guarito
Invaginazione intestinale	1	Rotavirus	Guarito
Malattia di Kawasaki	1	MenB	Guarito
Totale	46		Guariti: 46

Tabella 10: Segnalazioni di eventi avversi gravi non correlabili a vaccinazioni somministrate nell'anno 2016 o non classificabili

EAV principale	N.	Vaccino somministrato	Causalità	Esito
Convulsione afebrile	5	MenB (2); YF (1); DTaP-IPV + Men4con (1); esavalente+PCV13 (1)	Non attribuibile	In trattamento (5)
Convulsione febbrile	1	MPR+V	Non attribuibile	Guarito
Artrite dell'anca	1	INF+PCV13	Improbabile	In trattamento
Porpora trombocitopenica	1	PCV13 (1)	Improbabile	In trattamento
Sindrome di Stevens - Johnson	1	MPRV	Improbabile	Guarito
Neutropenia autoimmune	1	Esavalente+PCV13	Improbabile	In trattamento
Sospetta porpora	1	INF	Inclassificabile	Guarito
Totale	11			

Tabella 11: Eventi avversi gravi correlabili a vaccinazione, segnalati nel 2016 e riferiti a vaccini somministrati negli anni precedenti

EAV principale	N.	Vaccino somministrato	Anno di somministrazione	Esito
Convulsione febbrile	2	MenB (1); MPRV (1)	2015	Guariti (2)
Herpes zoster	1	V	2015	Guarito
Herpes zoster	1	V	2014	Guarito
Convulsione febbrile	1	MPR+V	2014	Guarito
Nevrite brachiale	1	HAV+YF	2013	Lieve deficit residuo

Tabella 12: Tassi di segnalazione eventi gravi sotto osservazione per prime dosi di vaccini virali vivi

Segnalazioni eventi gravi 2013-2016	MPRV		MPR		MPR+V		V	
	2016	2013-16	2016	2013-16	2016	2013-16	2016	2013-16
Piastrinopenia (con 1° dose) n.	1	5	0	0	0	3	0	0
Tasso segnalazioni piastrinop./10.000 prime dosi	0,49	0,31	-	-	-	0,31	-	-
Atassia (con 1° dose) n.	1	3	1	1	1	8	1	1
Tasso segnalazioni atassia/10.000 prime dosi	0,49	0,19	0,36	0,07	0,54	0,82	0,37	0,07
Convulsioni febbrili (con 1° dose) n.	10	31	2	9	5	31	0	2
Tasso segnalazioni CF/10.000 prime dosi	4,9	1,9	0,7	0,6	2,7	3,2	0,0	0,1

Tabella 13: Tipologia e frequenza di tutti gli eventi riportati nelle segnalazioni relative a vaccino anti-meningococco B *

Evento avverso	N.	% su schede	Evento avverso	N.	% su schede	Evento avverso	N.	% su schede
Febbre (TC<39,5°C)	229	28,3	Appetito ridotto	5	0,6	Capogiro	1	0,1
Febbre (TC≥39,5°C)	172	21,3	Pallore	4	0,5	Clonie	1	0,1
Reazione in sede di iniezione	162	20,0	Brividi	3	0,4	Dermatite atopica	1	0,1
Irrequietezza	40	5,0	Iporesponsività	3	0,4	Dolore addominale	1	0,1
Vomito	22	2,7	Nausea	3	0,4	Dolore toracico	1	0,1
Pianto	18	2,2	Insonnia	3	0,4	Epilessia	1	0,1
Astenia	15	1,9	Alterazione dell'andatura	3	0,4	Herpes Zoster	1	0,1
Convulsione febbrile	12	1,5	Alterazione dell'attenzione	2	0,2	Iperemia congiuntivale	1	0,1
Sonnolenza	12	1,5	Crisi convulsiva	2	0,2	Linfoadenopatia	1	0,1
Cefalea	11	1,4	Discinesia	2	0,2	Malattia di Kawasaki	1	0,1
Eruzione cutanea	11	1,4	Episodio ipotónico-iporesponsivo	2	0,2	Prurito	1	0,1
Diarrea	10	1,2	Fotofobia	2	0,2	Rigurgito	1	0,1
Mialgia	9	1,1	Parestesia	2	0,2	Spasmo affettivo	1	0,1
Orticaria	8	1,0	Sincope	2	0,2	Epilessia	1	0,1
Malessere	7	0,9	Tremore	2	0,2	Herpes Zoster	1	0,1
Ipotonia	6	0,7	Blefarospasmo	1	0,1	Stomatite	1	0,1
Artralgia	6	0,7	Bruxismo	1	0,1	Tic	1	0,1
						Tosse	1	0,1
						Totale	808	100,0

* eventi totali correlabili e non correlabili

Tabella 14: Distribuzione delle richieste di consulenza per Azienda Ulss di appartenenza

Azienda Ulss	N.	%
1 – Belluno	1	0,4
2 – Feltre	1	0,4
3 – Bassano del Grappa	2	0,8
4 – Alto Vicentino	15	5,7
5 – Ovest Vicentino	30	11,5
6 – Vicenza	15	5,7
7 – Pieve di Soligo	11	4,2
8 – Asolo	6	2,3
9 – Treviso	9	3,4
10 – Veneto Orientale	10	3,8
12 – Veneziana	10	3,8
13 – Mirano	9	3,4
14 – Chioggia	1	0,4
15 – Alta Padovana	6	2,3
16 – Padova	8	3,1
17 – Este	15	5,7
18 – Rovigo	15	5,7
19 – Adria	6	2,3
20 – Verona	47	18,0
21 – Legnago	5	1,9
22 – Bussolengo	11	4,2
Medico ospedaliero	7	2,7
Extraregione *	12	4,6
Utente	9	3,4
Totale complessivo	261	100,0

* Lombardia (4), Emilia Romagna (2), Friuli V.G. (2), Trentino A.A. (1), Marche (1), Sicilia (1), Sardegna (1)

Tabella 15: Distribuzione delle consulenze per tipo di valutazione e vaccino da somministrare

Vaccino	Progresso EAV		Accertamento controindicazioni o schedula		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%
MenB	47	37,0	1	0,7	48	18,4
Esavalente+PCV13	22	17,3	31	23,1	53	20,3
HPV	11	8,7	4	3,0	15	5,7
MPRV	6	4,7	19	14,2	25	9,6
TT	6	4,7	2	1,5	8	3,1
dTaP-IPV	4	3,1	2	1,5	6	2,3
dTaP-IPV+Men4con	4	3,1	1	0,7	5	1,9
MPR+V	4	3,1	8	6,0	12	4,6
dTaP-IPV+MPRV	3	2,4	14	10,4	17	6,5
Esavalente+Men-C	3	2,4	-	-	3	1,1
MPR	3	2,4	12	9,0	15	5,7
Rotavirus	2	1,6	1	0,7	3	1,1
DT+MMR+Men4con	1	0,8	-	-	1	0,4
DTaP	1	0,8	2	1,5	3	1,1
dTaP-IPV+MPR+Men4con+HPV	1	0,8	-	-	1	0,4
Esavalente+Men4con	1	0,8	-	-	1	0,4
Esavalente	1	0,8	4	3,0	5	1,9
Esavalente+PCV13+RV	1	0,8	-	-	1	0,4
Esavalente+PCV13+MenB	1	0,8	-	-	1	0,4
HAV+DT+Rabbia	1	0,8	-	-	1	0,4
HBV	1	0,8	1	0,7	2	0,8
HBV+DT	1	0,8	-	-	1	0,4
Men4con+HAV-HBV	1	0,8	-	-	1	0,4
PCV13+TT	1	0,8	-	-	1	0,4
DT	-	-	3	2,2	3	1,1
dTaP+Men4con	-	-	1	0,7	1	0,4
dTaP-IPV+Men4con+HPV	-	-	1	0,7	1	0,4
dTaP-IPV+Men4con+MPRV	-	-	1	0,7	1	0,4
dTaP-IPV+MPR	-	-	1	0,7	1	0,4
dTaP-IPV+V	-	-	1	0,7	1	0,4
Esavalente+Men4con	-	-	1	0,7	1	0,4
HiB+PCV13+Men4con	-	-	1	0,7	1	0,4
HPV+dTaP+Men4con	-	-	1	0,7	1	0,4
INF	-	-	2	1,5	2	0,8
Men4con	-	-	3	2,2	3	1,1
Men4con+MenB	-	-	1	0,7	1	0,4
MPR+HPV	-	-	1	0,7	1	0,4
MPR+MenB+Men4con	-	-	1	0,7	1	0,4
MPR+PCV13+MenB	-	-	1	0,7	1	0,4
MPRV+PCV13	-	-	1	0,7	1	0,4
PCV13	-	-	2	1,5	2	0,8
PCV13+Men4con+MenB	-	-	1	0,7	1	0,4
TBE	-	-	1	0,7	1	0,4
V+MenB	-	-	1	0,7	1	0,4
V	-	-	2	1,5	2	0,8
YF	-	-	2	1,5	2	0,8
YF+dTaP+IPV+HAV	-	-	1	0,7	1	0,4
Zoster	-	-	1	0,7	1	0,4
Totale complessivo	127	100,0	134	100,0	261	100,0

Tabella 16: Motivazioni delle richieste di consulenza pre- e post-vaccinale al Canale Verde

Sospetta reazione avversa	N.	% su cons. progressivo EAV	Accertamento controindicazioni o schedula	N.	% su cons. sospetta controind.
			<i>Storia personale di:</i>		
Orticaria/Angioedema	23	18,1	Patologia neurologica	36	26,9
Febbre e sintomi generali	23	18,1	Ipersensibilità a componenti	25	18,7
Manifestazione neurologica	22	17,3	Piastrinopenia	5	3,7
Manifestazione cutanea	17	13,4	Altre patologie ematologiche	9	6,7
Episodio ipototonico-iporesponsivo	12	9,4	Patologia autoimmune	8	6,0
Reazione locale	6	4,7	Cutanea	5	3,7
Artralgia / Mialgia	6	4,7	Immunodeficit	8	6,0
Sintomatologia respiratoria	3	2,4	Patologia congenita	7	5,2
Vasculite	3	2,4	Cardiaca	2	1,5
Piastrinopenia	2	1,6	Infezione virale persistente	4	3,0
Sintomi gastrointestinali	2	1,6	Vasculite	2	1,5
Anafilassi	2	1,6	Patologia epatica	1	0,7
Sincope	2	1,6	Patologia renale	3	2,2
Cefalea	1	0,8	Patologia gastrointestinale	1	0,7
Cardiomiopatia	1	0,8	Patologia oculare	1	0,7
Sindrome di Steven-Johnson	1	0,8	Patologia respiratoria	1	0,7
Linfoadenopatia generalizzata	1	0,8	Altro/timori/schedula	9	6,7
			<i>Storia familiare di:</i>		
			Evento avverso a vaccino	4	3,0
			Immunodeficit	1	0,7
			Patologia neurologica	2	1,5
Totale	127	100		134	100

Tabella 17: Giudizio di idoneità sui casi sottoposti al Canale Verde

Esito consulenza	Progresso EAV		Accertamento controindicazioni o schedula		Totale	
	N.		N.		N.	%
Idonei						
con procedura standard	51		62		113	43,3
con dosi separate	32		17		49	18,8
idoneo parziale	4		10		14	5,4
in ambiente protetto	10		7		17	6,5
preparato alternativo	1				1	0,4
Totale idonei	98		96		194	74,3
Non idonei						
prescrizione accertamenti	11		11		22	8,4
prescrizione titolo anticorpale	8		12		20	7,7
sospensione o esonero o interruzione ciclo	9		5		14	5,4
vaccinazione non indicata	1		8		9	3,4
parere sul nesso causale			2		2	0,8
Totale non idonei	29		38		67	25,7
Totale complessivo	127		134		261	100,0

Tabella 18: Riscontro delle richieste di consulenza al Canale Verde nei soggetti idonei a vaccinazione

Riscontri	Progresso EAV		Accertamento controindicazioni o schedula		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%
Vaccinato con procedura standard	32	16,5	31	16,0	63	32,5
Vaccinato in sedute separate	14	7,2	17	8,8	31	16
Vaccinato con premedicazione	4	2,1	-	-	4	2,1
Vaccinato in ambiente protetto	8	4,1	6	3,1	14	7,2
Parzialmente vaccinato	8	4,1	12	6,2	22	11,3
Totale idonei vaccinati	66	34	66	34	134	69,1
Vaccinazione posticipata o da eseguire in futuro	12	6,2	9	4,6	24	12,4
Rifiuto vaccinazione	14	7,2	12	6,2	26	13,4
Vaccinazione sospesa da altri	-	-	1	0,5	1	0,5
Totale idonei non vaccinati	26	13,4	22	11,3	51	26,3
Irreperibile	3	-	2	1	6	3,1
Riscontro mancante	3	-	6	3,1	3	1,5
Totale complessivo	98		96	49,5	194	100,0

Tabella 19: Dettagli sulle vaccinazioni rifiutate dopo parere di idoneità.

Motivo consulenza	Vaccini rifiutati				Totale
	Esavalente ± PCV13	MMR/MMRV/V 1° dose	MMR/MMRV 2° dose	Altro	
Progresso EAV	2	-	-	12 ^	14
Sospetta controindicazione	5	3	1	3 °	12
Totale	7	3	1	15	26

^ soggetti in età pediatrica: MenB (7), TdaP-IPV (2), TT (1); soggetti adulti: TT (1), PCV13 (1)

° soggetti in età pediatrica: HPV (1); soggetti adulti: HBV (1), INF (1)

Tabella 20: Riscontri degli accertamenti effettuati dopo consulenza

Riscontri	Progresso EAV		Accertamento controindicazioni o parere schedula		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%
Titolo anticorpale protettivo	1		4		5	11,9
Accertamenti eseguiti, parzialmente vaccinato	-		1		1	2,4
Accertamenti eseguiti e vaccinato	-		2		2	4,8
Accertamenti eseguiti e vaccinazione posticipata	2		-		2	4,8
Accertamenti eseguiti e vaccinazione rifiutata	1		-		1	2,4
Accertamenti posticipati	5		8		13	31,0
Rifiuto accertamenti	3		4		7	16,7
Rifiuto accertamenti e vaccinato	2		-		2	4,8
Rifiuto accertamenti e parzialmente vaccinato	1		3		4	9,5
Soggetto irreperibile	-		1		1	2,4
Riscontro mancante	4		-		4	9,5
Totale	19		23		42	100

Tabella 21: Vaccini somministrati dopo la consulenza (in 143 soggetti)

Vaccino somministrato	N. dosi	%
MenB	44	16,5
Esavalente	40	15,0
Men4con	40	15,0
PCV13	36	13,5
MPR	25	9,4
dTaP-IPV	17	6,4
MPRV	13	4,9
HPV	10	3,7
V	9	3,4
IPV	6	2,2
TT	6	2,2
dTaP	4	1,5
DT	3	1,1
HBV	3	1,1
HiB	3	1,1
Rotavirus	2	0,7
YF	2	0,7
DTP-IPV-Hib	1	0,4
HAV	1	0,4
INF	1	0,4
PV23	1	0,4
Totale	267	100,0

Tabella 22: Eventi avversi dopo le vaccinazioni consigliate dal Canale Verde

Vaccini somministrati	N. pz	Evento avverso
MenB	1	Febbre
Esavalente	1	Febbre
MPRV	1	Febbre
Esavalente, MenB, PCV13	1	Esavalente: febbre. MenB: febbre. PCV13: reaz. locale estesa
MenB	1	Transitoria accentuazione di tics
Esavalente	1	Lieve edema degli arti regredito dopo 30'
MenB	1	Bruciore al cavo orale regredito senza terapia
Esavalente	1	Febbre
Esavalente, MenB	1	Esavalente: irritabilità per qualche ora. MenB: febbre
Esavalente, PCV13, MenB	1	Esavalente, PCV13: MenB: febbre.
DTaP-IPV, Men4con, MPR, V	1	DTaP-IPV, Men4con: reaz. locale lieve. MPR: febbre; V: irritabilità.
MenB	1	Febbre
PCV13	1	Irrequietezza
MPR	1	MPR: febbre, esantema, coxite risolta in 3 giorni con FANS
PCV13, Men4con	1	Transitorio aumento delle manifestazioni critiche nelle 48h successive
MPR	1	Artralgia per qualche ora
MPR+V	1	Otite con perforazione timpanica
MenB	1	Febbre
Men4con	1	Stipsi transitoria
TT, IPV	1	Stipsi transitoria
Totale	20	

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
 INTEGRATA - VERONA
 U.O.C. Immunologia dU
 PROGRAMMA REGIONALE "CANALE VERDE"
 Il responsabile scientifico
Dr.ssa Giovanna Zanoni

