



REGIONE DEL VENETO



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

XXI RELAZIONE SULL'ATTIVITA' DEL “CANALE VERDE”

DATI RELATIVI ALL'ANNO 2017

**A cura di: Giovanna Zanoni, Mariasole Migliorini, Rachele Vaia,
Roberta Opri, Laura Augusta Gonella*, Ugo Moretti ***

U.O.C. DI IMMUNOLOGIA,

* UNITA' DI FARMACOLOGIA MEDICA,

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA INTEGRATA DI VERONA

SETTEMBRE 2018

INDICE

RIASSUNTO.....	2
INTRODUZIONE	4
ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI EVENTI AVVERSI A VACCINI.....	4
Analisi e monitoraggio degli eventi avversi gravi.....	8
Segnalazioni riferite a vaccinazioni effettuate negli anni precedenti	12
Riepilogo di tutte le segnalazioni degli anni 1993-2017.....	13
CONSULENZE PRE- E POST-VACCINALI	14
TELE-CONSULENZE BREVI	15
CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE.....	17
RINGRAZIAMENTI	19
ELENCO ABBREVIAZIONI E FONTI BIBLIOGRAFICHE	20
TABELLE E FIGURE.....	21
Tabella 1: Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso per Azienda Ulss.Anno 2017 - Nuova numerazione ULSS	22
Tabella 2: Aggiornamento sulla distribuzione delle segnalazioni relative all'anno 2016 suddivise per Azienda ULSS.....	23
Tabella 3: Fonte delle segnalazioni relative all'anno 2017.....	24
Tabella 4: Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso con vaccini co-somministrati	25
Tabella 5: Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso per tipo di vaccino considerato singolarmente.....	26
Figura 1: Distribuzione percentuale delle segnalazioni di evento avverso per classe di età e sesso.....	27
Figura 2: Distribuzione percentuale delle segnalazioni di evento avverso per dose somministrata.....	27
Figura 3: Distribuzione percentuale delle segnalazioni di evento avverso per intervallo temporale	27
Tabella 6: Tipologia e frequenza di tutti gli eventi riportati in 1492 segnalazioni	28
Tabella 7: Distribuzione degli eventi avversi per classe sistemico-organica (SOC)	29
Tabella 8a: Distribuzione delle segnalazioni per grado di causalità (classificazione OMS 2000) e livello di gravità.....	30
Tabella 8b: Distribuzione delle segnalazioni per grado di causalità (classificazione OMS 2013) e livello di gravità.....	30
Tabella 9: Segnalazioni con eventi avversi gravi correlabili per tipo di vaccino.....	31
Tabella 10: Segnalazioni di eventi avversi gravi correlabili suddivisi per Azienda Ulss	32
Tabella 11: Eventi avversi gravi correlabili a vaccinazioni somministrate nell'anno 2017....	33
Tabella 12: Tassi di segnalazione di eventi gravi di interesse per prime dosi di vaccini virali vivi.....	33
Tabella 13: Segnalazioni di eventi avversi gravi non correlabili a vaccinazioni somministrate nell'anno 2017.....	34
Tabella 14: Eventi avversi gravi correlabili a vaccinazione, segnalati in anni successivi.....	34
Tabella 15: Distribuzione delle richieste di consulenza per provenienza.....	35
Tabella 16: Distribuzione delle consulenze per tipo di valutazione e vaccino.....	36
Tabella 17: Motivazioni delle richieste di consulenza pre- e post-vaccinale al Canale Verde.....	37
Tabella 18: Giudizio di idoneità sui casi sottoposti al Canale Verde	37
Tabella 19: Riscontri nei soggetti idonei a vaccinazione o dopo gli accertamenti consigliati	37
Tabella 20: Vaccini somministrati dopo la consulenza.....	38
Tabella 21: Eventi avversi dopo le vaccinazioni consigliate dal Canale Verde.....	39
Tabella 22: Riepilogo delle segnalazione per anno di somministrazione	39
ERRATA CORRIGE.....	40

RIASSUNTO

Questo documento riassume i dati relativi alle segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini somministrati nella regione Veneto nel corso dell'anno 2017 ed inserite in Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) entro il 30/6/18. Le schede analizzate sono in totale 1492, con un tasso pari a 8,3/10.000 dosi di vaccino somministrate.

La maggiore frequenza di segnalazioni di eventi avversi a vaccini (EAV) nel 2017 riguarda i vaccini MenB, MPRV, esavalente co-somministrato con PCV13, e MPR. Sono più spesso implicati la prima dose di vaccino (56% dei casi), la fascia d'età 1-5 anni (41,5% dei casi) e l'intervallo d'insorgenza dell'evento avverso entro le 24 ore dalla somministrazione (56,3% dei casi).

L'evento avverso più segnalato rimane anche nel 2017 la febbre (67,4% delle segnalazioni), seguita dalle reazioni nella sede di iniezione (24%). Il 96% delle segnalazioni è stato ritenuto *correlabile* causalmente a vaccini.

Le manifestazioni gravi correlabili causalmente sono state 62, pari al 4,2% delle segnalazioni classificabili (tasso 0,34/10.000 dosi somministrate), le più numerose riferibili alla somministrazione del vaccino tetravalente MPRV (36,5%). Il 63,5% degli eventi gravi è rappresentato dalle convulsioni febbrili, nei rimanenti casi si sono verificate altre manifestazioni in prevalenza sistemiche, tutte guarite senza esiti.

Successivamente alla stesura della XX relazione sono state inserite nella RNF 751 segnalazioni riferite a vaccini somministrati in anni precedenti, che includono 16 schede con eventi gravi correlabili alla vaccinazione. L'86% di queste segnalazioni sono relative a vaccini somministrati nel corso del 2016: tali schede non sono state incluse nella XX 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 2017, su 35.442.491 dosi di vaccini somministrate nella regione Veneto, sono state inviate 21.081 schede di sospette reazioni avverse a vaccini (in media 5,59/10.000 dosi). Durante tutto questo lungo periodo le segnalazioni gravi risultate correlabili causalmente a vaccini sono state 671, di cui 84 reazioni locali e 587 eventi sistemici. Il tasso medio annuo di segnalazione di eventi gravi correlabili risulta pertanto pari a 1 caso ogni 52.631 dosi somministrate (0,19/10.000). Le reazioni avverse gravi segnalate in 24 anni sono nella maggior parte dei casi guarite completamente. I pazienti che hanno presentato sequele a distanza, con esiti neurologici severi in 8 casi e sintomi lievi in 10, sono stati in totale 18, pari a 1 caso su quasi 2 milioni di dosi somministrate. Non sono stati segnalati decessi causalmente correlabili, a conferma della sicurezza dei vaccini e delle procedure di vaccinazione in questa regione.

Anno 2017

- 1492 segnalazioni di eventi avversi
- 404 consulenze pre- / post-vaccinali
- 233 teleconsulenze brevi

Segnalazioni di eventi avversi a vaccini (1492 schede)

- Dosi somministrate: 1.805.076
- Tasso di segnalazione: 8,3/10.000 dosi
- Vaccini più frequenti:
 - 35 % MenB
 - 18 % MPRV
 - 7% esavalente+PCV13

Eventi avversi gravi causalmente correlabili (62 pazienti)

4,2% delle segnalazioni totali classificabili

- 40 convulsioni febbrili
- 4 edemi della laringe
- 3 disturbi atassici
- 3 piastrinopenie
- 3 anafilassi
- 2 apnee
- 1 accesso sterile
- 1 cellulite in sede iniezione
- 1 convulsione afebrile
- 1 herpes zoster
- 1 broncopolmonite
- 1 invaginazione intestinale
- 1 malattia di Kawasaki

L'attività di consulenza vaccinale nel corso del 2017 è notevolmente aumentata ed è stata effettuata su 404 casi, di cui 161 per pregresso evento avverso a vaccinazione e 243 per sospetta controindicazione. Dopo la valutazione, il 78% dei soggetti è risultato idoneo alla vaccinazione, con precauzioni personalizzate per il 40% dei casi. Non si sono verificate reazioni gravi nei pazienti vaccinati dopo consulenza, tuttavia sono aumentati i rifiuti delle vaccinazioni. Le teleconsulenze hanno riguardato casi del Veneto ed extraregionali per un totale di 233.

Pagina web:

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

**Segnalazioni di EAV
su 21.081 schede
(1993-2017)**

- Dosi somministrate: 35.442.491
- Tasso di segnalazione:
5,9/10.000 dosi
- Eventi gravi correlabili:
671 (0,19/10.000 dosi)
- Eventi con sequele:
1/ 1.969.027 dosi

INTRODUZIONE

L'anno 2017 è stato caratterizzato da importanti cambiamenti nella gestione delle vaccinazioni, che hanno comportato una grande attenzione degli operatori ma soprattutto dei cittadini alle attività di vaccinovigilanza. Vi è stato conseguentemente un aumento generale delle segnalazioni di sospette reazioni avverse anche da parte di cittadini. Le notifiche analizzate nel presente documento sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dell'AIFA e trasferite al Canale Verde dal Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV) localizzato nell'Università di Verona, secondo il vigente flusso di trasmissione. Per raccogliere in maniera più completa le segnalazioni includendo un maggior numero di quelle relative al 2017 e inserite nel 2018, il download dei dati è stato posticipato al 30/6/2018. E' stata inoltre acquisita e applicata la nuova classificazione della causalità elaborata dall'OMS nel 2013, che è in uso anche nelle analisi pubblicate dall'AIFA. A livello regionale è stato ridotto il numero di aziende ULSS a 9, che sono state ridenominate, numerate progressivamente e aggiornate nel database del Canale Verde e nelle analisi riportate nella presente relazione. E' stato inoltre introdotto il dato sulla tipologia di segnalatore (professionista della sanità e non), anche per consentire un confronto con i dati nazionali.

In questa XXI relazione sono riportati e discussi i dati relativi alle schede di segnalazione degli eventi avversi a vaccini (EAV) somministrati nell'anno 2017 e alle consulenze pre- e post-vaccinali. Per l'analisi annuale delle segnalazioni si ritiene opportuno continuare a utilizzare il criterio della data somministrazione del vaccino, dato che la nostra regione dispone di una anagrafe vaccinale informatizzata che consente di ricavare tassi precisi di segnalazione sulla base delle dosi effettivamente somministrate, per una migliore qualità delle analisi. E' stato inserito inoltre un aggiornamento sulle segnalazioni riferite agli anni di somministrazione precedenti.

Le modalità operative dell'attività sono riportate in dettaglio nella XII relazione del Canale Verde (accessibile all'indirizzo <https://www.aovr.veneto.it/area-scientifica/vaccinazioni/canale-verde>).

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI EVENTI AVVERSI A VACCINI

Sono state analizzate in totale 1.492 schede di segnalazione di sospetta reazione avversa a vaccini somministrati nel 2017 a fronte di 1.805.076 dosi di vaccini. Il tasso di segnalazione attuale è pari a 8,3/10.000 dosi somministrate.

Il maggior numero assoluto di segnalazioni proviene dalle Aziende ULSS n. 6 Euganea e n.7 Pedemontana (**Tabella 1**). Poiché dopo la

stesura della XX relazione sono state inviate al sistema di farmacovigilanza numerose segnalazioni relative a vaccini somministrati nell'anno 2016, per completezza si riportano a confronto nella **Tabella 2** i dati riferiti all'anno 2016 così come inseriti fino al 30/6/2018. L'aggiornamento evidenzia come i tassi di segnalazione per ULSS dell'anno 2016 si siano modificati, con valori più elevati per l'ex-ULSS 3 di Bassano del Grappa e l'ex-ULSS 2 di Feltre. Va segnalato che l'ULSS 3 ha in uso una specifica procedura di sorveglianza che prevede la compilazione di un diario vaccinale da parte dei genitori dei minori vaccinati, a cui fa seguito la segnalazione di sospetta reazione avversa da parte dell'operatore sanitario; l'ex-ULSS di Feltre invece ha centralizzato a livello di un singolo operatore l'invio delle segnalazioni alla farmacovigilanza.

La frequenza delle segnalazioni distinte per tipologia di figura (operatore sanitario o cittadino) che ha inviato la scheda è riportata nella **Tabella 3**. Nella nostra regione la maggior parte delle schede proviene da personale sanitario mentre quelle da paziente/cittadino sono state in totale solo il 3,2% per le somministrazioni del 2017, percentuale in aumento rispetto agli anni precedenti. La quota è comunque inferiore a quanto osservato a livello nazionale (13%) anche se quest'ultimo dato è stato calcolato considerando la data di inserimento in rete.

Per quanto riguarda il 2017, sulla base del numero di dosi totali di vaccini si evidenzia un tasso di segnalazioni massimo di 25,7/10.000 per l'Azienda ULSS n.7 Pedemontana, che include il territorio di Bassano del Grappa dove è attiva la procedura di notifica a mezzo diario compilato dai genitori e acquisizione da parte del personale sanitario che poi invia la segnalazione alla farmacovigilanza (**Tabella 1**).

Va ricordato che il tasso di segnalazione non corrisponde ad un tasso di incidenza di eventi avversi a vaccini e che la variabilità tra diverse ULSS non è 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. Nel territorio della nostra regione vige comunque una notevole eterogeneità nella attitudine alla segnalazione soprattutto degli eventi non gravi, caratteristica che va sempre considerata nella lettura dei dati complessivi.

Come da prassi consolidata in caso di vaccini co-somministrati, tutte le segnalazioni vengono analizzate per identificare, ove possibile, la componente sospetta nel determinismo della reazione (es. per la presenza di reazione locale o per intervallo temporale nel caso di vaccini inattivati e vivi co-somministrati). I vaccini 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 2017 si conferma la maggior frequenza di segnalazione di eventi avversi dopo la somministrazione del vaccino MenB singolo (35%), seguito dal tetravalente virale MPRV (18%), mentre la co-somministrazione di esavalente con PCV13 è pari al 7% (**Tabella 4**). Tuttavia sulla base del numero di dosi somministrate è il vaccino MPRV a mostrare la maggior frequenza di segnalazione eventi avversi (40/10.000), mentre per il MenB il tasso è pari a 25/10.000 dosi e per esavalente + PCV13 è 15/10.000. Per i primi due vaccini vi è comunque una maggiore attenzione degli operatori della nostra regione alla segnalazione degli eventi avversi. Poiché il calendario vaccinale regionale prevede per le prime 2 dosi di MenB la somministrazione singola, è possibile una più precisa valutazione delle reazioni avverse correlate specificamente a questo vaccino; in particolare le più frequenti sono risultate febbre/iperpiressia nel 45% degli eventi avversi, reazioni locali nel 18%, malessere/irritabilità nell'11%.

La **Tabella 5** riassume la distribuzione complessiva di tutti i vaccini riportati come sospetti, indipendentemente dalle co-somministrazioni, in 1492 segnalazioni.

La maggiore frequenza di EAV segnalati è riferita a bambini nella classe di età 1-5 anni (41,5%), con minima differenza nella distribuzione per sesso (**Figura 1**).

Analizzando le segnalazioni di EAV per il numero della dose imputata, emerge che il 56% 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 56% delle manifestazioni insorge entro le 24 ore dalla somministrazione (**Figura 3**).

In 25 schede (1,7%) non è riportata la data di somministrazione o la data di insorgenza, elementi necessari per la valutazione dell'intervallo temporale e del nesso di causalità degli eventi sistemici.

La tipologia dei 2727 eventi correlabili e non correlabili riportati nelle 1492 segnalazioni è elencata nella **Tabella 6**. Anche nel 2017 prevalgono per frequenza le febbri e le iperpiressie (febbre con $TC < 39,5^{\circ}C$ 38%; febbre con $TC \geq 39,5^{\circ}C$ 30%), seguite dalle reazioni nella sede di iniezione (24%). Se si suddividono gli eventi avversi per classe sistemico-organica (SOC), prevalgono quelle che vengono definite "patologie sistemiche e relative alla sede di somministrazione" (59% degli eventi segnalati, 56% delle schede - **Tabella 7**).

L'analisi del grado di causalità, aspetto fondamentale nell'attività di vaccinovigilanza, è stata condotta come in precedenza su tutte le segnalazioni utilizzando 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

Segnalazioni di EAV su 1492 schede

- Dosi somministrate: 1.805.076
- Tasso di segnalazione: 8,3/10.000 dosi
- Vaccini:
34,8% MenB
17,9% MPRV
7% esavalente+PCV13
5,5% MPR
- 41,5% età 1-5 anni
- 56 % prima dose
- 56,3% intervallo <24 ore

EAV più segnalati

- Febbre $< 39,5^{\circ}C$ (37,8%)
- Febbre $> 39,5^{\circ}C$ (29,6%)
- Reazione locale (24%)

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 complesso degli eventi avversi riportato nelle singole segnalazioni viene quindi assegnato alla categoria *attribuibile, probabile, possibile, improbabile e non attribuibile*, che ne definiscono la maggiore o minore forza dell'associazione secondo un criterio probabilistico, differenziando in modo abbastanza definito la causalità. Quando la manifestazione descritta non risulti inquadrabile nelle categorie suddette, ad esempio per dati essenziali mancanti, viene definita *non classificabile* in attesa della documentazione clinica richiesta che consenta la classificazione. E' stata inoltre applicata in parallelo la nuova classificazione di causalità dell'OMS revisionata nel 2013 e utilizzata nell'analisi dei dati nazionali pubblicata dall'AIFA. Sulla base di tale criterio è attualmente prevista la classificazione del nesso causale in "correlabile", "indeterminato", "non correlabile", "inclassificabile" come di seguito specificato:

- "correlabile", se l'associazione causale fra evento e vaccino è considerata plausibile;
- indeterminato, in base alla quale l'associazione temporale è compatibile ma le prove non sono sufficienti a supportare un nesso di causalità (es. per presenza di fattori confondenti);
- non correlabile, in presenza di altri fattori che possono giustificare l'evento;
- "non classificabile" per le segnalazioni di sospetta reazione avversa per le quali si richiedono ulteriori approfondimenti in quanto prive di informazioni sufficienti a effettuare la valutazione. Ad approfondimento eseguito, la scheda viene classificata in via definitiva secondo le categorie di cui sopra. Questa classificazione viene da quest'anno adottata come riferimento principale.

La valutazione delle segnalazioni dell'anno 2017 viene illustrata con entrambe le classificazioni, anche per consentire il confronto con i dati degli anni precedenti. Per una maggiore correttezza classificativa delle schede complete di dati esaustivi, quest'anno il gruppo delle non classificabili, che sono pari a 24, è stato escluso del conteggio percentuale delle tabelle sulla causalità.

E' importante precisare che l'attribuzione di causalità secondo la metodologia della vaccinovigilanza spesso non giunge a confermare l'eziologia vaccinale dell'evento, ma attribuisce alla stessa un criterio probabilistico. La classificazione della causalità dell'evento può pertanto discostarsi dall'eventuale giudizio della Commissione CMO 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 motivato in ambiente ospedaliero, i casi di interessamento neurologico, il riscontro di postumi permanenti, le anomalie congenite e le patologie neonatali e i casi con pericolo di vita o exitus. Il presente sistema regionale si differenzia da quello nazionale che prevede invece solo le categorie "grave" e "non grave", includendo nelle gravi tutti gli eventi riportati nella lista IME (Important Medical Event) come ad es. la febbre > 39,5°C (iperpiressia) ed il giudizio di gravità è di norma indicato dal segnalatore. Le reazioni gravi che non risultano guarite al momento della segnalazione vengono approfondite nel tempo fino a risoluzione o stabilizzazione della manifestazione. In caso di sequele si valuta l'entità della sintomatologia residua ai fini dei riepiloghi dei dati relativi all'intero periodo (24 anni).

Delle 1.468 schede classificabili, il 95,7% dei casi è stato ritenuto in correlazione causale con la vaccinazione sulla base dei criteri in uso negli anni precedenti (classificazione OMS 2000 – **Tabella 8a**) e il 95,8% secondo i nuovi criteri (**Tabella 8b**). Nelle stesse tabelle si riportano le schede suddivise per gravità secondo i criteri causali vigenti. Delle 1.406 schede classificate come "correlabili", più della metà sono riferite ad eventi lievi, il 42,6% sono state giudicate clinicamente rilevanti e le gravi sono pari al 4,4%.

Analisi e monitoraggio degli eventi avversi gravi

Tra le 1.468 segnalazioni classificabili riferite a vaccini somministrati nell'anno 2017 le manifestazioni gravi sono state **70** (4,8%), **55** delle quali sono state giudicate "correlabili", pari **al 3,7%** e **7** "indeterminate", pari allo **0,5%**. Esse sono state considerate in correlazione causale con le vaccinazioni (**Tabella 8b**). Il tasso complessivo di eventi gravi segnalati ritenuti causalmente correlabili alla vaccinazione è quindi pari a 0,34/10.000 dosi somministrate. Le segnalazioni gravi "non correlabili" sono state 8.

Per quanto riguarda il tipo di vaccino imputato, prevalgono le segnalazioni di eventi avversi gravi dopo MPRV (**37,1%**), tutti insorti dopo prime dosi, e MenB (**14,5%**) (**Tabella 9**).

Considerando le dosi somministrate, il tasso di segnalazione di reazioni gravi causalmente correlabili a vaccino MPRV risulta pari a 3,4/10.000 dosi totali e a 6,8/10.000 prime dosi. La maggior frequenza di reazioni avverse dopo la prima somministrazione di MPRV, in particolare le convulsioni febbrili, è nota dalla letteratura scientifica.

Per gli eventi gravi associabili a vaccino Men B il tasso è pari a 0,47/10.000 dosi.

Nella **Tabella 10** è riportata la distribuzione di tutte le segnalazioni di eventi avversi gravi per Azienda ULSS di provenienza.

Le 62 segnalazioni di eventi gravi con nesso causale in correlazione con le vaccinazioni, tutte inviate da personale sanitario, riportano nella maggioranza dei casi manifestazioni sistemiche e includono (**Tabella 11**):

- 40 casi di convulsioni febbrili, pari al 63% delle reazioni gravi, insorte in bambini di età compresa tra i 6 mesi ed i 7 anni (36 casi su 40 riguardano bambini con età fino ai 24 mesi). I principali vaccini implicati sono stati le prime dosi di MPRV (16 casi) o MPR (5 casi), e MenB (7 casi). Uno solo di questi casi è stato classificato “indeterminato”;
- 4 casi di edema della laringe, dei quali 3 in anziani (dopo i vaccini DTaP+PCV13, Influenza, PCV13) e 1 in un paziente di 27 anni (Men4con, dose non disponibile). Tutti i casi sono stati giudicati “correlabili”;
- 3 casi di disturbo atassico, in due femmine ed un maschio di età compresa tra i 14 ed i 22 mesi. In tutti i casi si è trattato della prima dose di vaccino. In due casi, uno dopo MPRV e uno dopo V, il disturbo è insorto tra il secondo ed il terzo giorno dalla vaccinazione, ed è durato 10 giorni, mentre nella rimanente segnalazione di sospetta atassia dopo MPRV la manifestazione è insorta dopo 11 giorni dalla vaccinazione ed è durata 5 giorni. In quest’ultimo caso permaneva un dubbio di vertigine parossistica benigna in diagnosi differenziale. Per tutti i 3 casi la risoluzione è stata completa. Per uno dei casi il nesso è stato giudicato “indeterminato”;
- 3 casi di piastrinopenia, insorta tra 3 e 5 settimane dopo la somministrazione della prima dose di vaccino MPRV, riguardanti tre bambini dai 14 ai 16 mesi; è possibile un ruolo concausale di una infezione virale in due casi su tre, che rende la causalità “indeterminata” secondo i criteri OMS 2013;
- 3 casi di anafilassi: un caso dopo prima dose di vaccino HPV in un adolescente, un caso dopo seconda dose di MenB in un adulto ed un caso in una paziente adulta cardiopatica insorto immediatamente dopo la somministrazione di vaccino antiinfluenzale stagionale tetravalente. Il nesso è “correlabile”;
- 2 casi di apnea ad insorgenza entro 24 ore dalla somministrazione della prima dose di esavalente co-somministrato con PCV13. Si tratta in entrambi i casi di bambini prematuri di 2 mesi di età, con sindrome da distress respiratorio del neonato e pervietà del dotto arterioso; uno dei due bambini era ricoverato al momento della vaccinazione, e durante l’ospedalizzazione è stato vaccinato anche con la seconda dose di esavalente e PCV13 senza manifestare ulteriori eventi avversi. Per entrambi i casi la risoluzione è stata completa. Il nesso è “correlabile”;
- 1 convulsione afebrile con ipertono dopo 5 ore dalla somministrazione della prima dose di MenB in un bambino di 3 anni di età, a risoluzione completa. La segnalazione è stata inviata da un’azienda produttrice di vaccini. Il nesso è stato giudicato “indeterminato”;

- 1 caso di Herpes Zoster toracico in una bambina di 14 mesi insorto dopo 70 giorni dalla somministrazione della prima dose di MPRV. Il nesso è stato considerato “correlabile”;
- 1 caso di invaginazione intestinale in un bambino di due mesi insorto 4 giorni dopo la somministrazione della prima dose di vaccino anti-rotavirus e risolto mediante clisma con manovra di riduzione. Il nesso causale è stato considerato “correlabile”;
- 1 caso di malattia di Kawasaki insorta 9 giorni dopo la prima dose di vaccino Men4 con co-somministrato con la terza dose di esavalente in una bambina di 13 mesi. È possibile un ruolo concausale di una concomitante infezione virale. L'esito non è ancora disponibile a causa del momentaneo trasferimento della bambina nel Paese di origine. La malattia di Kawasaki è stata oggetto di definizione di caso e revisione della letteratura da parte del Brighton Collaboration Group in collaborazione con l'AIFA. Poiché sono stati pubblicati rari casi di malattia di Kawasaki in correlazione temporale con vaccini anti meningite, il nesso causale è stato classificato come “indeterminato”;
- 1 caso di broncopolmonite basale in una bambina di 4 anni, ricoverata dopo 10 giorni dalla vaccinazione con prima dose di MPRV. L'eziologia non è stata determinata anche se sussisteva il sospetto di una causa batterica. Il nesso causale è stato pertanto classificato come “indeterminato”, essendo stati riportati rari casi possibilmente correlabili a tale vaccino;
- 1 caso di cellulite in sede di iniezione, in una persona adulta dopo somministrazione della prima dose di vaccino antipneumococcico 23valente. Il nesso è “correlabile”;
- 1 caso di ascesso sterile in una bambina di 5 anni, manifestatosi dopo due giorni nella sede della prima iniezione di DTaP-IPV co-somministrato con la seconda dose di MPRV. Il nesso è “correlabile” con DTaP-IPV.

Gli eventi avversi gravi segnalati in correlazione con le prime dosi di vaccini virali vivi, essendo manifestazioni di particolare interesse per la vaccinovigilanza regionale, sono riassunti nella **Tabella 12**, che mostra anche i tassi per 10.000 dosi somministrate per l'anno 2017 e 2016 aggiornato a confronto.

Tra gli eventi gravi a vaccini somministrati nel 2017 si riportano anche 8 manifestazioni la cui associazione con la vaccinazione è stata giudicata “non correlabile” (**Tabella 13**). Si tratta in particolare di:

- 2 casi di convulsioni febbrili insorte entro 48 ore dalla somministrazione della prima dose di vaccino vivo MPRV e MPR+V;
- 1 caso di enterite, febbre, disidratazione con alterazione dello stato di coscienza e acidosi metabolica esordito entro 24 ore dalla co-somministrazione della terza dose di MenB + PCV13;
- 1 caso di paresi del V nervo cranico insorta in un paziente di 65 anni a 5 giorni di distanza dalla co-somministrazione dei vaccini tetano e

PCV13, guarito dopo 15 giorni. L'evento è stato classificato come improbabile in assenza di plausibilità biologica ed evidenze di letteratura a sostegno di un nesso causale. Ha proseguito con ulteriori dosi di vaccino tetanico e DTaP;

- 1 caso di radicolite brachiale in una paziente adulta il giorno seguente la seconda dose di richiamo antitetanico; la paziente ha presentato inizialmente dolore all'arto superiore sede di iniezione e successivamente all'arto inferiore omolaterale. All'atto della segnalazione veniva dichiarata non ancora guarita, è stata avviato pertanto un approfondimento finalizzato al monitoraggio dell'evento, dal quale è emerso il concomitante esordio di una patologia infettiva severa in paziente con neoplasia ematologica, ritenute responsabili del quadro di dolore ed impotenza funzionale descritti.

L'insorgenza della sospetta reazione avversa ha consentito una tempestiva valutazione e presa in carico della paziente che ha portato alla diagnosi della patologia sottostante;

- 1 caso di idrocele insorto entro qualche ora dalla somministrazione della seconda dose di vaccino MenB in un bambino di 17 mesi;

- 1 caso di dolore addominale, diarrea e febbre in un anziano con patologie croniche dopo 6 giorni dal vaccino antiinfluenzale (split). Evento segnalato da cittadino con riferito ricovero ospedaliero non documentato;

- 1 caso di artrite cronica insorta dopo 4 mesi dal vaccino PCV13 in un paziente di 65 anni.

Infine 3 segnalazioni di eventi gravi a vaccini somministrati nel 2017 sono attualmente "inclassificabili" per indisponibilità di dati clinici essenziali, già richiesti ai segnalatori per la valutazione del nesso. Si tratta di una segnalazione di fallimento vaccinale per vaccino antimeningococcico inviata da un'azienda produttrice di vaccini sulla base di un articolo di giornale che riportava il caso di una bambina di 2 anni colpita da meningite e guarita dopo terapia antibiotica, un caso di insufficienza respiratoria, astenia e dolore toracico in un anziano, e un disturbo del movimento di tipo clonie agli arti con compromissione dell'equilibrio durato 4 giorni in bambino di 16 mesi.

Come da prassi questo Centro ha approfondito, anche in caso di difficoltà nel reperire le informazioni, l'esito delle manifestazioni gravi che non risultavano guarite all'atto della segnalazione. Nessuno dei casi ha riportato sequele.

Segnalazioni inviate in anni successivi a quello di riferimento

Successivamente al 31/03/2017 sono state inserite nella RNF altre 751 segnalazioni riferite a vaccini somministrati in anni precedenti compresi tra il 2000 e il 2016, di cui 644 relative all'anno 2016 (86%). La maggior parte di queste schede proviene dalla ex-ULSS n. 3 di Bassano del Grappa, che ha in atto una procedura di segnalazione da parte dei genitori dei bambini vaccinati su modulo predisposto dall'Azienda ULSS, che viene poi validata dall'operatore sanitario ed inoltrata alla farmacovigilanza. Un'ulteriore quota significativa di segnalazioni proviene dall'ex-ULSS n.2 di Feltre (**Tabella 2**).

Queste schede non sono state incluse nella XX relazione del Canale Verde in quanto pervenute dopo l'analisi dei dati, ma data la loro numerosità si è provveduto a ricalcolare il tasso di segnalazione per l'anno 2016 che passa da 7 a 10,9/10.000 dosi.

Le segnalazioni aggiuntive riferite agli anni precedenti sono state giudicate in correlazione causale con la vaccinazione nel 90% dei casi sulla base dei criteri in uso negli anni di riferimento (classificazione OMS 2000). Tali segnalazioni includono anche 52 eventi avversi gravi, 16 delle quali (31%) sono state valutate in correlazione causale con la vaccinazione e descritte in dettaglio con l'esito nella **Tabella 14**. Per tali manifestazioni è segnalata la guarigione completa in 15 casi; un caso di piastrinopenia dopo MPRV era in miglioramento all'atto della segnalazione ed è stato richiesto un aggiornamento delle condizioni cliniche.

Riepilogo di tutte le segnalazioni degli anni 1993-2017

Nella regione Veneto dal 1993 al 2017 sono state segnalate 21.081 sospette reazioni avverse a vaccini, su un totale di 35.442.491 dosi somministrate, con un tasso di segnalazione medio annuo aggiornato pari a 5,9/10.000 dosi.

Su 671 schede giudicate gravi e correlabili causalmente a vaccini secondo i criteri utilizzati nell'intero periodo (classificazione OMS 2000), sono state segnalate 84 reazioni locali e 587 eventi generalizzati. Il tasso medio annuo di segnalazione di eventi gravi correlabili risulta pertanto pari a 1 caso ogni 52.742 dosi somministrate (0,19/10.000).

Tali eventi sono nella maggior parte dei casi guariti completamente.

I pazienti che in 24 anni hanno presentato sequele a distanza sono rimasti in totale 18, in particolare 6 bambini e 12 adulti, con esiti a distanza di entità lieve in 10 casi e di tipo neurologico di grado severo in 8 casi. Il tasso è pari a 1 caso su circa 1 milione e 970 mila dosi somministrate.

Non sono stati segnalati decessi causalmente correlabili nei 24 anni di osservazione, a conferma della sicurezza dei vaccini e delle procedure di vaccinazione in questa regione.

Segnalazioni di EAV su 21.081 schede (1993-2017)

- Dosi somministrate:
35.442.491
- Tasso di segnalazione:
5,9/10.000 dosi
- Eventi gravi correlabili:
672 (0,19/10.000 dosi)
- Eventi con sequele:
18 (1/1.969.027 dosi)

CONSULENZE PRE- E POST-VACCINALI

La consulenza viene effettuata per valutazione specialistica delle modalità di vaccinazione di soggetti con presunte controindicazioni o che abbiano presentato eventi avversi a vaccini precedenti, o che necessitino di adattamenti della schedula per patologie. La richiesta di valutazione viene inoltrata dal Medico Referente dell'ULSS della Regione Veneto 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 in qualche caso su accertamenti mirati che vengono prescritti qualora indicato. Per tutti 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 in cui 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'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 di altre province.

Nell'anno 2017 si è assistito ad un notevole aumento delle richieste di consulenza, pari al 55% in più rispetto all'anno precedente. Sono state effettuate **404 consulenze** pre- o post- vaccinali per soggetti che avevano presentato eventi avversi a vaccini o con possibili controindicazioni alla vaccinazione da approfondire a livello specialistico; nella **Tabella 15** viene riassunta la distribuzione della provenienza dei pazienti. Nell' 83% dei casi le richieste erano riferite a bambini di età inferiore ai 13 anni.

Il 40% delle valutazioni ha riguardato l'idoneità alla prosecuzione delle vaccinazioni dopo un evento avverso, a posteriori ritenuto correlabile causalmente solo nel 66% dei casi; nel 60% delle consulenze è stato effettuato l'accertamento di controindicazioni generali o specifiche alla somministrazione di uno o più vaccini, inclusi 3 casi di non responder.

La maggioranza (58%) delle 161 valutazioni per pregresso evento avverso hanno interessato i vaccini inattivati del primo anno (per il 40% dei casi il vaccino MenB), e a seguire i vivi attenuati MPRV, MPR e V (20%); le valutazioni per sospetta controindicazione hanno riguardato prevalentemente i vaccini vivi attenuati MPRV, MPR e V (62%) singoli o in co-somministrazione con altri agenti inattivati (**Tabella 16**).

Consulenze pre- e post-vaccinali (404)

- 60% Accertamento controindicazioni
- 40% pregresso EAV
- 83% < 13 anni di età
- 12,6% con valutazione ambulatoriale

Consulenze per sospetto EAV (161)

- 31% manifestazioni cutanee
- 16,8% manifestazioni neurologiche
- 12,4% febbre o sintomi generali

Consulenze per controindicazioni (243)

- 30,9% patologia neurologica
- 18,1% ipersensibilità a componenti
- 7,8% immunodeficit
- 6,2% patologia congenita

Tra le consulenze per EAV, risultano più numerosi i casi di manifestazioni cutanee (31% includendo i casi di orticaria-angioedema), i sintomi neurologici (17%), la febbre e sintomi generali (12%), (**Tabella 17**). L'accertamento di controindicazioni è stato richiesto nella maggior parte dei casi per patologie presenti nella storia personale; tra queste prevalgono le malattie neurologiche (31%), la sospetta ipersensibilità a componenti del vaccino (18%), l'immunodeficit (8%) e patologie congenite (6%).

La consulenza presso l'ambulatorio del Centro è stata effettuata per 51 soggetti (12,6%), 9 dei quali sono stati sottoposti 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 316 (**78%** delle consulenze). La vaccinazione con procedura standard è stata consigliata per 189 soggetti (60% degli idonei – 47% delle consulenze), mentre sono state suggerite precauzioni personalizzate (ad es. dosi separate, ambiente protetto, sospensione di alcune componenti e prosecuzione con le vaccinazioni necessarie e/o meno rischiose) per 127 soggetti (40% degli idonei – 31% delle consulenze) (**Tabella 18**).

Per altri 62 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 28 casi è stato consigliato il controllo del titolo anticorpale specifico per antigeni vaccinali (tossoidi difterico, tossoidi tetanico, pertosse, virus del morbillo, parotite, rosolia, varicella, TBE);
- in altri 34 casi sono stati prescritti approfondimenti, per la maggior parte dei casi in ambito immunologico e neurologico.

La vaccinazione è stata sospesa temporaneamente in 18 soggetti (9 valutati per sospetta reazione avversa e 9 per controindicazione) e non è stata ritenuta indicata in 4 casi. L'esonero è stato consigliato in 2 casi per precedenti reazioni avverse gravi di tipo neurologico alle vaccinazioni.

Sulla base del rapporto rischio-beneficio i vaccini sospesi sono stati quelli vivi attenuati MPRV o MPR o V (9 casi), HPV (5), MenB (2), Esavalente (1) e RV (1).

Per i soggetti ritenuti idonei alla vaccinazione o ai quali sono stati consigliati accertamenti (complessivamente 378 casi), è stato richiesto il riscontro di quanto effettuato dopo la consulenza. Quest'anno vi sono state maggiori difficoltà a reperire le informazioni nei casi richiesti dai pediatri curanti, che in larga parte non sono stati in grado di fornire l'esito, che pertanto è stato richiesto da questo Centro alle Aziende ULSS di appartenenza dei pazienti, al fine di non compromettere la valutazione degli esiti delle consulenze.

Esito Consulenze (404 casi)

- 316 (78,2%) idonei, di cui:
189 procedura standard
127 con precauzioni
(23 in ambiente protetto)
- 62 (15,3%) richiesti accertamenti
- 20 esoneri o sospensioni temporanee
- 6 vaccinazioni non indicate o parere sul nesso

I dati presentati si riferiscono ai riscontri pervenuti entro il 20/9/2018 (**Tabella 19**).

Tra i 316 soggetti idonei, è stato possibile ottenere un riscontro nell'88% dei casi. In 38 casi i riscontri non sono pervenuti. 193 soggetti sono stati vaccinati, dei quali 180 presso i Servizi Vaccinali e 13 in ambiente protetto; tra i soggetti vaccinati, 66 sono stati vaccinati solo parzialmente, in 16 casi per espresso rifiuto di alcune vaccinazioni. In 21 casi la vaccinazione non è ancora stata eseguita, ed in ulteriori 2 casi non era più indicata a causa della cessata esposizione. In 1 caso l'esonero è stato disposto dal curante. I 61 casi rimanenti (19% degli idonei) hanno rifiutato le vaccinazioni oggetto di consulenza nonostante il parere di idoneità del Canale Verde; tra questi, la maggior parte ha riguardato il rifiuto per i vaccini morbillo, parotite, rosolia e varicella (16 casi), gli inattivati del primo anno (15 casi) ed il vaccino MenB (12 casi). Tra i 62 soggetti per i quali erano stati richiesti approfondimenti o ulteriori esami, il riscontro sullo stato degli accertamenti è pervenuto in 50 casi. Per 33 l'iter di approfondimento è concluso: di questi, 2 sono stati esonerati dalla vaccinazione e 31 sono stati giudicati idonei (in 10 casi la vaccinazione è prevista per il futuro, 13 casi sono stati vaccinati, per 1 caso la vaccinazione è in appuntamento e ulteriori 7 casi hanno rifiutato la vaccinazione). 17 soggetti stanno ancora completando le indagini.

Considerando l'insieme degli 84 soggetti che hanno rifiutato le vaccinazioni oggetto di consulenza (68 soggetti idonei o ritenuti idonei dopo accertamenti che hanno rifiutato totalmente le vaccinazioni, e 16 soggetti idonei che hanno rifiutato solo alcune vaccinazioni), 75 risultavano soggetti alla Legge 119/2017 per età al momento della consulenza. In due terzi di questi il rifiuto ha interessato almeno uno dei vaccini obbligatori (56 soggetti, dei quali 28 con età inferiore ai 6 anni).

In **Tabella 20** sono riportati i vaccini somministrati dopo parere di idoneità del Canale Verde (473 dosi in 206 soggetti). Complessivamente 5 soggetti (2,4% dei vaccinati) hanno riportato una o più reazioni alla vaccinazione, nessuna grave (**Tabella 21**).

TELECONSULENZE BREVI

Nell' anno 2017 sono stati forniti 233 pareri *brevi* su 215 casi clinici e 18 argomenti generali, richiesti prevalentemente da medici delle ULSS. Quelli forniti a personale sanitario di altre regioni sono stati in totale 20.

Teleconsulenze brevi (233)

- 215 casi clinici
- 18 argomenti generali

- Provenienza:
 - 112 Distretti
 - 59 utenti
 - 24 altri professionisti
 - 20 extra-regionali

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Nel corso dell'anno 2017 il tasso di segnalazione di eventi avversi a vaccinazione è risultato pari a 8,3/10.000 dosi, leggermente superiore a quello provvisorio del 2016, ora aggiornato a 10,9/10.000 con le segnalazioni arrivate in ritardo. Nel 2017 sono state somministrate circa 150.000 dosi di vaccini in più rispetto all'anno precedente. Si conferma la segnalazione spontanea quale buona pratica connessa alle attività vaccinali degli operatori sanitari della nostra regione. Le segnalazioni da cittadino, aumentate a livello nazionale, restano invece contenute anche se mostrano un aumento rispetto agli anni precedenti.

L'utilizzo routinario del vaccino MenB e la raccomandazione di segnalare ogni evento avverso ha contribuito a confermare un numero elevato di segnalazioni per questo vaccino, che risulta reattogenico anche se di indiscutibile importanza in particolare per i bambini e i soggetti a rischio. La segnalazione di reazioni in prevalenza non gravi, soprattutto febbre e reazioni in sede di iniezione, conferma il tipo di eventi avversi da MenB rilevato durante gli studi clinici. Si evidenzia invece il maggior tasso di segnalazione di reazioni da MPRV, il più alto anche nell'analisi delle schede con eventi avversi gravi. Per quanto attiene alle reazioni gravi di particolare interesse, le convulsioni febbrili segnalate risultano pari a 4,75/10.000 prime dosi, inferiori al tasso osservato durante lo studio di sorveglianza attiva condotto in Veneto (17/10.000). I dati del 2017 verranno comunque aggiornati l'anno prossimo per includere le segnalazioni inviate in ritardo.

L'analisi del grado di causalità effettuata con i nuovi criteri classificativi non modifica in maniera sostanziale la possibilità di distinguere le reazioni avverse dalle manifestazioni non correlabili ai vaccini.

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, discostandosi poco da quello degli ultimi anni analizzati a differenza di quello delle segnalazioni totali che mostra invece maggiori oscillazioni. Il riepilogo di tutte le segnalazioni per anno aggiornato con le schede arrivate negli anni successivi a quello di riferimento sono riassunti nella **Tabella 22**. A tal proposito sarebbe auspicabile sollecitare a più livelli l'invio e inserimento in rete delle segnalazioni in tempo utile per le analisi.

Dall'aggiornamento delle segnalazioni di casi gravi correlabili dell'intero periodo 1993-2017 risulta che il tasso delle manifestazioni gravi non guarite è estremamente basso, circa 1 caso ogni 2 milioni di vaccinazioni, e in 24 anni non si è verificato alcun decesso a causa della vaccinazione.

L'attività di consulenza pre- e post-vaccinale ha mostrato un notevole incremento rispetto al 2016, probabilmente in conseguenza dell'applicazione della Legge 119/2017 che ha istituito l'obbligo vaccinale per 10 vaccini. Nel 2017 il 78% dei soggetti valutati è risultato

idoneo alla vaccinazione, e nel 40% di questi sono state indicate precauzioni personalizzate. Si sono registrate difficoltà nell'ottenere alcuni riscontri, per cui è stato possibile calcolare l'esito delle vaccinazioni nell' 88% di idonei. E' aumentata al 19% la quota di rifiuti nonostante l'indicazione alla vaccinazione. Tale dato andrà rivalutato nel tempo, in quanto nell'anno 2017 sono state richieste valutazioni anche di casi che avevano rifiutato le vaccinazioni durante il decennio di sospensione dell'obbligo e che non hanno consentito di modificare l'orientamento a non aderire alla vaccinazione anche dopo la consulenza specialistica.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia tutto il personale vaccinatore della Regione Veneto che ha contribuito alla raccolta dei dati e i collaboratori e gli specialisti consultati presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata e l'Università di Verona, il dr. Filippo Da Re e la dr.ssa Chiara Poma della Regione Veneto per l'invio dei dati relativi ai vaccini somministrati.

Si ringrazia il Sig. Daniel Lovato per l'attività di segreteria e il Direttore dell'UOC di Immunologia Prof. Vincenzo Bronte.

Si ringraziano inoltre i dirigenti aziendali dr.ssa Chiara Bovo, Direttore Sanitario, la dr.ssa Laura Bonato, la dr.ssa Paola Verzini ed il Servizio Organi e Relazioni Istituzionali dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona per la gestione amministrativa dell'attività.

Si ringraziano infine la dr.ssa Francesca Russo, Direttore della Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria della Regione Veneto, e la dr.ssa Giuseppina Napoletano, Direttore dell'U.O. Prevenzione e Sanità Pubblica Regionale per la costante attenzione 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; *HB*: vaccino antiepatite B; *HiB*: vaccino antihaemophilus influenzae tipo B; *DTaP-IPV-HiB*: 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;; *TBE*: vaccino anti encefalite da zecca; *Tetano*: vaccino antitetnico; *Tifo i.m.*: vaccino antitifico parenterale; *Tifo orale*: vaccino antitifico orale; *V*: vaccino antivarcella; *ZOS*: vaccino antizoster attenuato; *YF*: vaccino anti-febbre gialla.

FONTI BIBLIOGRAFICHE

- WHO. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI). User manual for the revised WHO AEFI causality assessment classification (second edition). ISBN: 978-92-4-150533-8. http://www.who.int/vaccine_safety/publications/gvs_aefi/en/.
- WHO. Adverse event following immunization. Aide-memoire on causality assessment. http://www.who.int/vaccine_safety/publications/AEFI_aide_memoire.pdf?a=1
- Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni – 5ª edizione, febbraio 2018. A cura di G. Gallo, R. Mel, E. Ros, A. Filia. http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2759
- AIFA. Rapporto vaccini 2017 – Sorveglianza postmarketing in Italia <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/rapporto-vaccini-2017-sorveglianza-postmarketing-Italia>
- Nilsson L, Brockow K, Alm J, Cardona V, Caubet JC, Gomes E, Jenmalm MC, Lau S, Netterlid E, Schwarze J, Sheikh A, Storsaeter J, Skevaki C, Terreehorst I, Zanoni G. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 1-13. doi: 10.1111/pai.12762. PMID: 28779496
- Zanoni G, Girolomoni G, Bonetto C, Trotta F, Häusermann P, Opri R, Bonhoeffer J; Brighton Collaboration Single Organ Cutaneous Vasculitis Working Group. Single organ cutaneous vasculitis: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2016;34(51):6561-6571. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.09.032. PMID: 28029543
- Cocchio S., Zanoni G., Opri R., Russo F., Baldo V., Collaborative group. A postmarket safety comparison of 2 vaccination strategies for measles, mumps, rubella and varicella in Italy. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(3):651-4. doi: 10.1080/21645515.2015.1101198. PMID:26528829
- Ma SJ, Xiong YQ, Jiang LN, Chen Q. Risk of febrile seizure after measles-mumps-rubella-varicella vaccine: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2015 Jul 17;33(31):3636-49. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.009. PMID: 26073015
- Klein NP, Lewis E, Fireman B, Hambidge SJ, Naleway A, Nelson JC, Belongia EA, Yih WK, Nordin JD, Hechter RC, Weintraub E, Baxter R. Safety of measles-containing vaccines in 1-year-old children. *Pediatrics.* 2015 Feb;135(2):e321-9. doi: 10.1542/peds.2014-1822. PMID: 25560438
- Shah N, Parikh R, Casabona G, Kolhapure S. A new combined vaccine against measles, mumps, rubella and varicella in India. *Indian Pediatr.* 2017 Dec 15;54(12):1041-1046. PMID: 29317560

TABELLE E FIGURE

Tabella 1: Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso per Azienda ULSS. Anno 2017 – Nuova numerazione delle ULSS

Azienda ULSS	N. schede totali	% su schede totali	Dosi totali somministrate ^a	Tasso per 10.000 dosi
1 Dolomiti	130	8,7	78.807	16,5
2 Marca Trevigiana	188	12,6	320.465	5,9
3 Serenissima	120	8,0	236.291	5,1
4 Veneto Orientale	37	2,5	90.463	4,1
5 Polesana	21	1,4	92.279	2,3
6 Euganea	445	29,8	361.198	12,3
7 Pedemontana	300	20,1	116.853	25,7
8 Berica	114	7,6	172.688	6,6
9 Scaligera	124	8,3	336.032	3,7
Azienda Osp. PD	8	0,5	-	-
Azienda Osp. VR	5	0,3	-	-
Totale	1.492	100	1.805.076	8,3

^a Dati trasmessi dalla Direzione Regionale della Prevenzione

Tabella 2: Aggiornamento sulla distribuzione delle segnalazioni relative all'anno 2016
suddivise per Azienda ULSS*

Azienda ULSS (denominazione vigente fino al 2016)	N. segnalazioni al 31/3/17	N. segnalazioni al 30/6/18	Differenza	Dosi totali somministrate nel 2016	Tasso/10.000 dosi al 31/3/17	Tasso/10.000 dosi al 30/6/18
ULSS n. 1 – Belluno	29	32	3	41.672	7	7,7
ULSS n. 2 – Feltre	70	210	140	29.793	23,5	70,5
ULSS n. 3 – Bassano d. G.	12	443	431	52.200	2,3	84,9
ULSS n. 4 – Alto Vicentino	42	46	4	63.278	6,6	7,3
ULSS n. 5 – Ovest Vicentino	61	61	0	57.357	10,6	10,6
ULSS n. 6 – Vicenza	35	36	1	107.625	3,3	3,3
ULSS n. 7 – Pieve di Soligo	36	37	1	74.823	4,8	4,9
ULSS n. 8 – Asolo	59	62	3	92.100	6,4	6,7
ULSS n. 9 – Treviso	99	107	8	139.910	7,1	7,6
ULSS n. 10 – Veneto orientale	85	89	4	85.088	10	10,5
ULSS n. 12 – Veneziana	79	87	8	114.358	6,9	7,6
ULSS n. 13 – Mirano	32	32	0	76.855	4,2	4,2
ULSS n. 14 – Chioggia	5	5	0	26.516	1,9	1,9
ULSS n. 15 – Alta Padovana	229	241	12	91.187	25,1	26,4
ULSS n. 16 – Padova	101	115	14	165.653	6,1	6,9
ULSS n. 17 – Este	39	39	0	60.323	6,5	6,5
ULSS n. 18 – Rovigo	15	18	3	56.556	2,7	3,2
ULSS n. 19 – Adria	8	8	0	25.858	3,1	3,1
ULSS n. 20 – Verona	79	86	7	159.842	4,9	5,4
ULSS n. 21 – Legnago	6	6	0	52.454	1,1	1,1
ULSS n. 22 – Bussolengo	23	28	5	81.906	2,8	3,4
A.O.U.I. Verona	4	4	0	-	-	-
Azienda Ospedaliera Padova	5	5	0	-	-	-
Forze armate	1	1	0	-	-	-
Totale	1.154	1.798	644	1.655.354	7	10,9

* Numerazione e denominazione in uso fino al 2016

Tabella 3: Fonte delle segnalazioni relative all'anno 2017

Fonte della segnalazione	N. segnalazioni	Percentuale sul totale delle segnalazioni
Medico	848	56,9
Altro operatore sanitario	595	39,9
Farmacista	1	0,1
Paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria	48	3,2
Totale	1.492	100

Tabella 4. Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso con vaccini co-somministrati

1° vaccino	2° vaccino	3° vaccino	N. schede	% sul totale schede
MenB			519	34,8
MPRV			267	17,9
Esavalente	PCV13		105	7,0
MPR			82	5,5
Esavalente	Men4con		68	4,6
Esavalente			54	3,6
Men4con			49	3,3
DTaP-IPV*			44	2,9
HPV			35	2,3
PCV13			30	2,0
Tetano			20	1,3
PV23			17	1,1
MPR	V		17	1,1
RV			14	0,9
MenB	PCV13		14	0,9
DTaP*			14	0,9
INF			14	0,9
V			13	0,9
DTaP-IPV*	Men4con		13	0,9
TBE			12	0,8
DTaP			11	0,7
DT			11	0,7
Esavalente	PCV13	RV	9	0,6
DTaP*	PCV13		7	0,5
MPRV	PCV13		5	0,3
DTaP-IPV*	HB		4	0,3
DTaP*	Men4con		4	0,3
HB			4	0,3
HA			4	0,3
Men4con	MenB		3	0,2
PCV13	Tetano		3	0,2
Men4con			2	0,1
IPV			2	0,1
HB	IPV		2	0,1
HPV	Men4con		2	0,1
MenB	PV23		2	0,1
Tifo orale			2	0,1
Esavalente	RV		1	0,1
MenB	PCV13		1	0,1
Men4con	PCV13		1	0,1
DTaP-IPV-HiB			1	0,1
HIB	Men4con		1	0,1
DTaP-IPV*	MPRV		1	0,1
DTaP *	IPV		1	0,1
DTaP*	MenB		1	0,1
DT	HB		1	0,1
HA	MPRV		1	0,1
HA	PCV13		1	0,1
Tetano	TBE		1	0,1
ZOS			1	0,1
YF			1	0,1
Totale			1.492	100

* Includono i vaccini a contenuto di antigene difterico standard (D) e ridotto (d)

Tabella 5: Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso per tipo di vaccino considerato singolarmente

Vaccino	N.	% su vaccini (1770)	% su schede (1492)	Dosi somministrate [§]
MenB	540	30,5	36,2	213.506
MPRV	274	15,5	18,4	67.825
Esavalente	237	13,4	15,9	104.575
PCV13	176	9,9	11,8	138.063
Men4con	143	8,1	9,6	116.222
MPR	99	5,6	6,6	31.320
DTaP-IPV	62	3,5	4,2	87.752
DTaP	38	2,1	2,5	33.510
HPV	37	2,1	2,5	71.477
V	30	1,7	2,0	23.244
RV	24	1,4	1,6	15.104
Tetano	24	1,4	1,6	28.565
PV23	19	1,1	1,3	2.238
INF°	14	0,8	0,9	770.231
TBE	13	0,7	0,9	9.935
DT	12	0,7	0,8	32.589
HB	11	0,6	0,7	14.119
HA	6	0,3	0,4	25.810
IPV	5	0,3	0,3	4.259
Tifo orale	2	0,1	0,1	3.664
HIB-DTaP-IPV	1	0,1	0,1	843
HIB	1	0,1	0,1	1.676
YF	1	0,1	0,1	4.345
ZOS	1	0,1	0,1	460

[§] Dati trasmessi dalla Direzione Regionale della Prevenzione

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

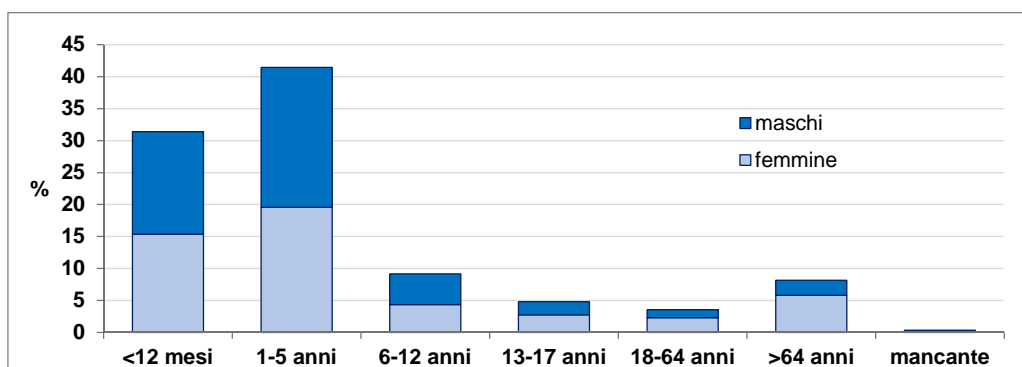


Figura 2: Distribuzione percentuale delle segnalazioni di evento avverso per dose somministrata

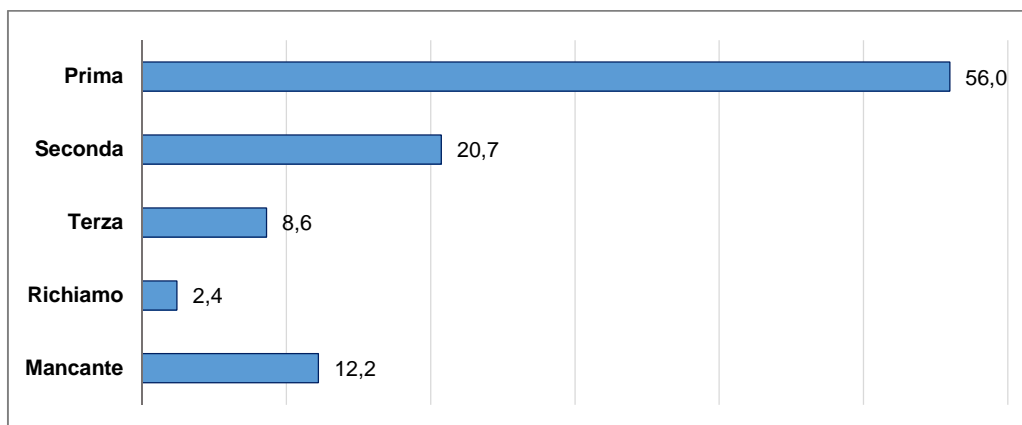


Figura 3: Distribuzione percentuale delle segnalazioni di evento avverso per intervallo temporale

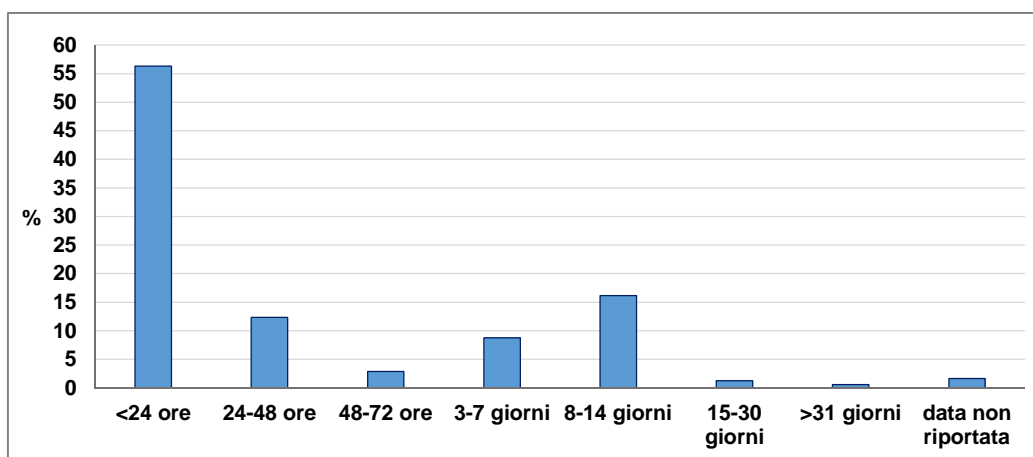


Tabella 6: Tipologia e frequenza dei principali eventi avversi* riportati in 1.492 segnalazioni

Evento avverso	N.	% su schede	Evento avverso	N.	% su schede
Febbre (TC<39,5°C)	565	37,8	Edema delle palpebre	5	0,3
Febbre (TC≥39,5°C)	442	29,6	Edema della laringe	5	0,3
Reazione in sede di vaccinazione**	359	24,0	Disturbo dell'equilibrio	4	0,3
Irritabilità	126	8,4	Broncospasmo	4	0,3
Eruzione cutanea	86	5,8	Rigidità muscolare	4	0,3
Cefalea	73	4,9	Agitazione	4	0,3
Vomito	65	4,3	Brividi	4	0,3
Eritema generalizzato	50	3,3	Iporesponsività agli stimoli	3	0,2
Orticaria	46	3,1	Edema periferico	3	0,2
Convulsione febbrile	45	3,0	Dolore ascellare	3	0,2
Dolore	44	2,9	Iperemia	3	0,2
Sonnolenza	40	2,7	Dolore addominale superiore	3	0,2
Astenia	39	2,6	Prurito generalizzato	3	0,2
Pianto persistente	36	2,4	Disidratazione	3	0,2
Diarrea	36	2,4	Iperidrosi	3	0,2
Esantema morbilliforme	35	2,3	Anafilassi	3	0,2
Linfoadenopatia	29	1,9	Apnea	3	0,2
Artralgia	26	1,7	Atassia	3	0,2
Pianto	24	1,6	Rinite	3	0,2
Nausea	21	1,4	Sensazione di caldo	3	0,2
Malessere	19	1,3	Stato confusionale	3	0,2
Pre-sincope	18	1,2	Parestesia orale	3	0,2
Appetito ridotto	17	1,1	Edema delle labbra	3	0,2
Edema	17	1,1	Perdita di coscienza	3	0,2
Esantema maculo-papulare	16	1,1	Iperemia congiuntivale	2	0,1
Esantema vescicolare	14	0,9	Ulcera aftosa	2	0,1
Rossore	13	0,9	Infezione auricolare	2	0,1
Ipotonia	13	0,9	Movimenti tonico-clonici	2	0,1
Dolore addominale	13	0,9	Stato di coscienza alterato	2	0,1
Dolore agli arti	11	0,7	Vomito a getto	2	0,1
Prurito	11	0,7	Sguardo fisso	2	0,1
Impotenza funzionale dell'arto sede di iniezione	11	0,7	Capogiro	2	0,1
Tosse	9	0,6	Gonfiore esteso dell'arto vaccinato	2	0,1
Stanchezza	9	0,6	Fotofobia	2	0,1
Sincope	9	0,6	Papula	2	0,1
Mialgia	9	0,6	Vaccinazione inefficace	2	0,1
Tremore	8	0,5	Ematoma nel sito dell'iniezione	2	0,1
Dermatite	8	0,5	Piastrinopenia	2	0,1
Congiuntivite	7	0,5	Dolore orofaringeo	2	0,1
Parestesia	7	0,5	Angioedema	2	0,1
Vertigine	7	0,5	Placca orofaringea	2	0,1
Episodio ipototonico-iporesponsivo	7	0,5	Infezione virale	2	0,1
Eruzione cutanea generalizzata	7	0,5	Crisi convulsiva	2	0,1
Orticaria in sede di vaccinazione	7	0,5	Ingrossamento della ghiandola parotide	2	0,1
Dispnea	6	0,4	Diarrea emorragica	2	0,1
Nervosismo	6	0,4	Insomnia	2	0,1
Alterazione dell'andatura	5	0,3	Dolore al collo	2	0,1
Tachicardia	5	0,3	Enuresi	2	0,1
Ipotensione	5	0,3	Altro (<2)	112	7,5
Pallore	5	0,3	Totale	2727	100

* eventi totali correlabili e non correlabili

** Include: dolore, edema, rossore, nodulo, vescicole in sede di iniezione

Tabella 7: Distribuzione degli eventi avversi per classe sistemico-organica (SOC)*

Gruppo	Tipologia di evento avverso (esempi)	N. per singoli eventi	% per singoli eventi	N. per singole schede	% per singole schede
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore, Edema, Indurimento, Eritema, Iperipressia, Piressia	1.613	59,1	1.267	56,0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Esantema, Orticaria, Dermatite, Prurito	285	10,5	267	11,8
Patologie del sistema nervoso	Convulsione febbrile, Sincope, Atassia, Cefalea, Episodio ipotonico-iporesponsivo, Sonnolenza	262	9,6	228	10,1
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, Disfagia, Enterite, Invaginazione intestinale, Nausea, Stomatite, Vomito, Ulcera aftosa	166	6,1	135	6,0
Disturbi psichiatrici	Agitazione, Irritabilità, Insonnia, Disturbo del comportamento	151	5,5	126	5,6
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore agli arti, Artralgia, Artrite, Rigidità muscolare, Spasmi muscolari	61	2,2	58	2,6
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse, Broncospasmo, Dispnea, Insufficienza respiratoria, Eritema tonsillare	39	1,4	34	1,5
Patologie del sistema emolinfopoietico	Leucocitosi, Linfadenopatia, Piastrinopenia	33	1,2	33	1,5
Patologie vascolari	Ematoma, Ipo/Ipertensione, Malattia di Kawasaki	30	1,1	30	1,3
Infezioni ed infestazioni	Gastroenterite, Bronchite, Cellulite in sede di iniezione, Scarlattina, Tonsillite	25	0,9	22	1,0
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Disturbi dell'appetito, Disidratazione, Acidosi metabolica	22	0,8	22	1,0
Patologie dell'occhio	Diplopia, Dolore oculare, Compromissione della visione, Fotofobia, Iperemia congiuntivale, Ptosi palpebrale, Strabismo, Edema delle palpebre	15	0,6	14	0,6
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Ipoacusia, vertigine	8	0,3	8	0,4
Patologie cardiache	Cianosi, Tachicardia	7	0,3	7	0,3
Disturbi del sistema immunitario	Anafilassi	4	0,1	4	0,2
Patologie epatobiliari	Epatosplenomegalia, Ittero	2	0,1	2	0,1
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Vaccinazione inefficace	2	0,1	2	0,1
Patologie congenite, familiari e genetiche	Idrocele	1	0,0	1	0,0
Patologie renali e urinarie	Anuria	1	0,0	1	0,0
Totale		2.727	100	2.261	100

* eventi totali correlabili e non correlabili; terminologia MedDRA (versione 21.0)

Tabella 8a: Distribuzione delle segnalazioni per grado di causalità (classificazione OMS 2000) e livello di gravità

Categoria		Lieve	Rilevante	Grave	Totale	
					N.	%
Attribuibile		222	100	6	328	22,3
Probabile		503	454	48	1.005	68,5
Possibile		20	44	8	72	4,9
Improbabile		4	11	2	17	1,2
Non attribuibile		16	24	6	46	2,8
Totale complessivo	N.	765	633	70	1.468	
	%	52,1	43,1	4,8		100

Tabella 8b: Distribuzione delle segnalazioni per grado di causalità (classificazione OMS 2013) e livello di gravità

Categoria		Lieve	Rilevante	Grave	Totale	
					N.	%
<i>Correlabile</i>	N.	725	552	55	1.332	
	%	49,4	37,6	3,7		90,7
<i>Indeterminato</i>	N.	20	47	7	74	
	%	1,4	3,2	0,5		5,1
<i>Non correlabile</i>	N.	20	34	8	62	
	%	1,4	2,3	0,5		4,2
Totale complessivo	N.	765	633	70	1.468	
	%	52,1	43,1	4,8		100

Tabella 9: Segnalazioni con eventi avversi gravi correlabili per tipo di vaccino

Primo vaccino	Secondo vaccino	N. schede	%
MPRV [°]		23	37,1
MenB [§]		9	14,5
Esavalente	Men4con	5	8
MPR [^]		5	8
Esavalente	PCV13	2	3,2
DTaP-IPV		2	3,2
Men4con		2	3,2
MPR [*]	V [*]	2	3,2
V		2	3,2
INF		2	3,2
Esavalente		1	1,6
RV		1	1,6
PCV13		1	1,6
DTaP	Men4con	1	1,6
DTaP	PCV13	1	1,6
DTaP		1	1,6
HPV		1	1,6
PV23		1	1,6
Totale		62	100,0

[°] Tutti EAV alla prima dose.

Prime dosi MPRV: 33.692, tasso eventi gravi segnalati = 6,83/10.000 prime dosi

[§] Tasso eventi gravi segnalati dopo MenB= 0,47 /10.000 dosi

[^] Tutti EAV alla prima dose.

Prime dosi MPR: 23.866, tasso eventi gravi segnalati = 2,1/10.000 prime dosi

^{*} Tutti EAV alla prima dose.

Prime dosi MPR+V co-somministrati: 8.973, tasso eventi gravi segnalati =2,23/10.000 prime dosi

Tabella 10: Segnalazioni di eventi avversi (EAV) gravi correlabili suddivisi per Azienda

Ulss

Azienda ULSS	N. schede con EAV gravi correlabili	N. schede totali	% EAV gravi correlabili sul totale delle schede
1 Dolomiti	4	130	3,1
2 Marca Trevigiana	13	188	6,9
3 Serenissima	10	120	8,3
4 Veneto Orientale	1	37	2,7
5 Polesana	1	21	4,8
6 Euganea	13	445	2,9
7 Pedemontana	7	300	2,3
8 Berica	6	114	5,3
9 Scaligera	5	124	4
Azosp PD	1	8	12,5
Azosp VR	1	5	20,0
Totale	62	1.492	4,2

Tabella 11. Eventi avversi gravi correlabili a vaccinazioni somministrate nell'anno 2017

EAV principale	N.	Vaccino somministrato	Esito
Convulsione febbrile	40	MPRV (16), MPR (5), MenB (7), Esavalente + Men4con (4), MPR + V (2), V(1), Esavalente (1), DTaP (1), DTaP-IPV (1), DTaP + Men4con (1), Men4con (1)	Guariti
Edema della laringe	4	DTaP + PCV13 (1), Men4(1), PCV13 (1), INF (1)	Guariti
Disturbo atassico	3	MPRV (2), V (1)	Guariti
Piastrinopenia	3	MPRV	Guariti
Anafilassi	3	MenB (1), HPV (1), INF (1)	Guariti
Apnea	2	Esavalente + PCV13	Guariti
Ascesso sterile in sede di vaccinazione	1	DTaP-IPV	Guarito
Cellulite in sede di iniezione	1	PV23	Guarito
Convulsione afebrile	1	MenB	Guarito
Herpes zoster	1	MPRV	Guarito
Broncopolmonite	1	MPRV	Guarito
Invaginazione intestinale	1	RV	Guarito
Malattia di Kawasaki	1	Men4con	Non disponibile
Totale	62		

Tabella 12. Tassi di segnalazione di eventi gravi di interesse per prime dosi di vaccini virali vivi

Anno	MPRV		MPR		MPR+V		V	
	2017	2016	2017	2016	2017	2016	2017	2016
Prime dosi	33.692	20.365	23.866	27.400	8.973	18.483	16.902	26.875
Piastrinopenia	3	2	0	1	0	0	0	0
Tasso segnalazioni /10.000 prime dosi	0,89	0,98	0	0,36	0	0	0	0
Disturbo atassico	2	1	1	1	0	1	1	1
Tasso segnalazioni /10.000 prime dosi	0,59	0,49	0,42	0,36	0	0,54	0,59	0,37
Convulsioni febbrili	16	12	5	10	2	5	0	0
Tasso segnalazioni /10.000 prime dosi	4,75	5,89	2,1	3,65	2,23	2,71	0	0

Tabella 13: Segnalazioni di eventi avversi gravi non correlabili a vaccinazioni somministrate nell'anno 2017

EAV principale	N.	Vaccino somministrato	Esito
Paresi del V nervo cranico	1	PCV13 + TT	guarito
Convulsione febbrile	2	MPR + V (1), MPRV (1)	guarito
Idrocele	1	MenB	guarito
Neurite brachiale	1	Tetano	miglioramento
Dolore addominale	1	INF	non ancora guarito
Enterite con disidratazione	1	MenB + PCV13	guarito
Artrite cronica	1	PCV13	non ancora guarito
Totale	8		

Tabella 14: Eventi avversi gravi correlabili a vaccinazione, segnalati in anni successivi

Anno di somministrazione	EAV principale	N.	Vaccino somministrato	Esito
2016	Convulsione febbrile	4	MPRV (2), MenB (1), PCV (1)	guariti
	Piastrinopenia	2	MPR (1), MPRV (1)	guarito (MPR), miglioramento (MPRV)
	Disturbo dell'equilibrio	1	MenB	guarito
	Ascesso sterile in sede di iniezione	1	MenB	guarito
2014	Sindrome di Guillain-Barre	1	MPRV + DTaP-IPV	guarito
2013	Convulsione febbrile	2	MPR (1), MPRV (1)	guariti
2012	Malattia di Kawasaki	1	MPR	guarito
	Edema emorragico acuto del lattante	1	MPRV	guarito
	Piastrinopenia	1	MPRV	guarito
2010	Atassia cerebellare	1	MPRV	guarito
2009	Piastrinopenia	1	MPRV	guarito
Totale		16		

Tabella 15: Distribuzione delle richieste di consulenza per provenienza

Azienda ULSS	Totale complessivo		di cui:	
	numero	%	Reazione avversa	Controindicazioni
1 Dolomiti	8	2,0	6	2
2 Marca Trevigiana	32	7,9	9	23
3 Serenissima	37	9,2	15	22
4 Veneto Orientale	10	2,5	6	4
5 Polesana	33	8,2	7	26
6 Euganea	50	12,4	25	25
7 Pedemontana	15	3,7	11	4
8 Berica	65	16,1	29	36
9 Scaligera	124	30,7	45	79
Azienda Ospedaliera Padova	1	0,2	0	1
Azienda Ospedaliera Verona	15	3,7	6	9
Extra Regione*	7	1,7	2	5
Utente	7	1,7	0	7
Totale complessivo	404	100	161 (39,9%)	243 (60,1%)

* Lombardia (1), Friuli V.G. (3), Trentino A.A. (2), Puglia (1)

Tabella 16: Distribuzione delle consulenze per tipo di valutazione e vaccino

Vaccino	Totale		di cui:	
	N	%	Pregresso EAV	Accertamento controindicazione
MPRV/MPR/V *	182	45	31	151
Inattivati primo anno	152	38	93	59
Altri inattivati	45	11	21	24
HPV *	16	4	10	6
Altri vivi attenuati	9	2	6 (RV)	3 (YF)
Totale	404	100	161	243

* anche in co-somministrazione con altri vaccini

Tabella 17: Motivazioni delle richieste di consulenza pre- e post-vaccinale al Canale Verde

Sospetta reazione avversa	N.	%
Orticaria/Angioedema	29	18,0
Manifestazione neurologica	27	16,8
Altra manifestazione cutanea	22	13,7
Febbre e sintomi generali	20	12,4
Episodio ipotónico-iporesponsivo	12	7,5
Reazione locale	11	6,8
Sintomi gastrointestinali	6	3,7
Alterazione ematologica	5	3,1
Piastrinopenia	4	2,5
Sintomatologia respiratoria	4	2,5
Vasculite	4	2,5
Anafilassi	3	1,9
Artralgia/mialgia	2	1,2
Cefalea	2	1,2
Ipersensibilità a componenti	2	1,2
Sincope	2	1,2
Altro	6	3,7
Totale	161	100
Accertamento controindicazioni	N.	%
Patologia neurologica	75	30,9
Ipersensibilità a componenti dei vaccini	44	18,1
Immunodeficit	19	7,8
Patologia congenita	15	6,2
Reazioni a farmaci o vaccini	9	3,7
Patologia autoimmune	8	3,3
Patologia cardiaca	8	3,3
Timori di reazioni	8	3,3
Patologia cutanea	7	2,9
Vasculite	7	2,9
Altre patologie ematologiche	5	2,1
Patologia respiratoria	5	2,1
Anafilassi/allergia	4	1,6
Piastrinopenia	3	1,2
Infezione virale persistente	3	1,2
Non responder	3	1,2
Patologia articolare	2	0,8
Patologia renale	1	0,4
Altro	2	0,8
<i>Storia familiare di:</i>		
Evento avverso a vaccino	10	4,1
Autoimmunità	4	1,6
Patologia neurologica	1	0,4
Totale	243	100

Tabella 18: Giudizio di idoneità sui casi sottoposti al Canale Verde

Esito consulenza	Totale		Progresso EAV	Controindicazione
	N	%		
Idonei:				
Idoneo con procedura standard	189	46,8	73	116
Idoneo con dosi separate	56	13,9	22	34
Idoneo parziale	45	11,1	14	31
In ambiente protetto	23	5,7	7	16
Altre precauzioni	3	0,7	1	2
<i>Totale idonei</i>	316	78,2	117	199
Non idonei:				
Ulteriori dati/accertamenti	34	8,4	18	16
Titolo anticorpale	28	6,9	14	14
Sospensione	18	4,5	9	9
Esonero	2	0,5	1	1
Vaccinazione non indicata	4	1,0	0	4
Parere su nesso causale	2	0,5	2	0
<i>Totale non idonei</i>	88	21,8	44	44
Totale complessivo	404	100	161	243

Tabella 19: Riscontri nei soggetti idonei a vaccinazione o dopo gli accertamenti consigliati

Riscontri in soggetti idonei	N	%	Riscontri dopo accertamenti	N	%
Vaccinati			Idonei dopo esami		
<i>in ambulatorio vaccinale, totalmente</i>	114	36,1	<i>Vaccinati</i>	13	21
<i>in ambulatorio vaccinale, parzialmente</i>	66	20,9	<i>In programma</i>	1	1,6
<i>in ambiente protetto</i>	13	4,1	<i>Da vaccinare in futuro</i>	10	16,1
			<i>Rifiuti</i>	7	11,3
Non ancora vaccinati			Esonero dopo esami	2	3,2
<i>in programma</i>	6	1,9	Esami ancora in corso/in programma	17	27,4
<i>posticipata per motivi di salute</i>	7	2,2	Mancato riscontro	12	19,4
<i>vaccinazione prevista in futuro</i>	4	1,3			
<i>in attesa di esami richiesti da altri Servizi</i>	4	1,3	Totale soggetti con accertamenti	62	100
Rifiuti	61	19,3			
Cessata esposizione	2	0,6			
Esonero del curante	1	0,3			
Mancato riscontro	38	12			
Totale soggetti idonei	316	100			

Tabella 20: Vaccini somministrati dopo la consulenza (in 206 soggetti)

Vaccino somministrato	N. dosi	%
MPR	87	18,4
MenB	60	12,7
PCV13	48	10,1
Esavalente	45	9,5
Men4con	41	8,8
DTaP-IPV	36	7,6
MPRV	34	7,2
V	33	7
DTaP	16	3,4
HB	12	2,5
IPV	12	2,5
DT	8	1,7
Tetano	7	1,5
HPV	7	1,5
HiB	6	1,3
HAV	6	1,3
TBE	3	0,6
INF	3	0,6
Pentavalente	2	0,4
DT-IPV	2	0,4
PV23	2	0,4
Tifo orale	2	0,4
Febbre gialla	1	0,2
Totale	473	100

Tabella 21: Eventi avversi dopo le vaccinazioni consigliate dal Canale Verde

Vaccini somministrati	N.	Evento avverso
MPR	1	Reazione locale, iperpiressia, algie agli arti inferiori *
MPR	1	Febbre (39°C) ^a
MPRV	1	Febbre e afte orali
V	1	Afte orali ^o
DTaP-IPV+HB	1	Reazione locale ^a
PCV13	1	Dermatite lieve all'arto sede di iniezione
Totale	6	

*Descritto anche "stato confusionale", verosimilmente imputabile al malessere

^oIn diagnosi differenziale con riattivazione di infezione da HSV

^aSi riferiscono alla stessa paziente

Tabella 22. Riepilogo delle segnalazioni per anno di somministrazione

Anno	N. segnalazioni	Dosi somministrate	Tasso su 10.000 dosi	Eventi avversi gravi correlabili	
				N. segnalazioni	Tasso su 10.000 dosi
2017	1.492	1.805.076	8,3	62	0,34
2016	1.804	1.655.354	10,9	60	0,36
2015	1.436	1.467.891	9,8	34	0,23
2014	6.134	1.445.816	42,4	52	0,36
2013	3.434	1.510.726	22,7	56	0,37
2012	547	1.500.652	3,6	49	0,33
2011	357	1.654.402	2,2	24	0,15
2010	378	1.674.819	2,3	28	0,17
2009	404	1.899.747	2,1	31	0,16
2008	335	1.897.102	1,8	22	0,12
Totale 2008-2017	1.6321	16.511.585	9,9	419	0,25

ERRATA CORRIGE

Nell'elenco degli eventi avversi gravi causalmente correlabili, riportato nel terzo riquadro a pagina 2, è stata aggiunta la broncopolmonite, già descritta correttamente all'interno del testo a pagina 10.

Nella Tabella 11 a pagina 33, che riporta gli eventi avversi gravi causalmente correlabili, è stata aggiunta la malattia di Kawasaki, già descritta correttamente all'interno del testo a pagina 10.

Il totale degli eventi avversi gravi correlabili causalmente alla vaccinazione rimane comunque pari a 62.

È stato corretto il numero della dose di vaccino HPV relativa ad un caso di anafilassi descritto a pagina 9, che è risultata essere la prima dose somministrata anziché la seconda.