

REGIONE DEL VENETO
PROGRAMMA REGIONALE DI CONSULENZA PREVACCINALE
E SORVEGLIANZA DEGLI EVENTI AVVERSI A VACCINAZIONE “CANALE VERDE”
DGR N. 1872 del 15/11/2011

**XVI RELAZIONE SULL’ATTIVITA’
DEL “CANALE VERDE”
DATI RELATIVI AL 2012**

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

Luglio 2013

INDICE

INTRODUZIONE	pag. 3
ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DEGLI EVENTI AVVERSI A VACCINI	pag. 3
Analisi e monitoraggio degli eventi gravi	pag. 6
Segnalazioni di eventi gravi a vaccini somministrati negli anni precedenti	pag. 7
Attività di vaccinovigilanza specifica	pag. 8
CONSULENZE PRE- E POST- VACCINALI	pag. 9
TELE-CONSULENZE	pag. 12
ATTIVITA' DI SOSTEGNO ALLA SOSPENSIONE DELL'OBBLIGO VACCINALE	pag. 12
ATTIVITA' FORMATIVA PER IL PERSONALE SANITARIO	pag. 12
ATTIVITA' DI COLLABORAZIONE SCIENTIFICA CON ORGANISMI NAZIONALI E INTERNAZIONALI	pag. 12
CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE	pag. 13
RINGRAZIAMENTI	pag. 14
ELENCO ABBREVIAZIONI	pag. 14
TABELLE	pag. 16-29

INTRODUZIONE

Nella presente relazione annuale, prevista ai sensi della DGR n. 1872 del 15/11/2011, sono riportati i dati sulle consulenze pre- e post-vaccinali effettuate nel 2012 e sulle schede di segnalazione degli eventi avversi a vaccini (EAV) somministrati nell'anno 2012 acquisite dal Centro di Riferimento Regionale sul Farmaco ed inserite in Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) entro il 31/03/2013, secondo il vigente flusso di trasmissione delle schede di notifica al Canale Verde.

Le modalità operative delle attività di consulenza e sorveglianza delle reazioni avverse a vaccino sono invariate rispetto a quanto descritto in dettaglio nella XII Relazione che riassume i dati del periodo 1992-2008.

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI EVENTI AVVERSI A VACCINI

Il Canale Verde ha analizzato un totale di 453 schede di segnalazione di sospetta reazione avversa a vaccini somministrati nel 2012, corrispondenti ad un tasso di 3/10.000 dosi somministrate.

Persiste una certa disparità nel numero di segnalazioni pervenute dalle diverse Aziende, con la maggior numerosità proveniente dalle ULSS n. 15 e n. 9. Sulla base del numero di dosi totali di vaccini somministrate, si evidenzia un tasso di segnalazioni variabile, con un massimo di 9,9/10.000 dosi per l'ULSS n. 15 (Tabella 1).

Per quanto riguarda il tipo di vaccini, anche nel 2012 si evidenzia la maggiore frequenza di segnalazione di eventi avversi da vaccino MPRV; altre segnalazioni numerose riguardano l'HPV, l'esavalente co-somministrato con PCV 13, il DTaP-IPV e l'esavalente co-somministrato con meningococco C (Tabella 2). Tutte le segnalazioni vengono analizzate per identificare, nell'ambito dei vaccini co-somministrati, la componente causale nel determinismo della reazione. Nei casi in cui tale discriminazione non sia possibile, tutti i vaccini somministrati nella stessa seduta vengono ritenuti responsabili della manifestazione.

La Tabella 3 riassume la distribuzione complessiva delle 562 dosi di vaccino riportate nelle 453 segnalazioni, conteggiate indipendentemente dalle co-somministrazioni: la maggior parte riguarda ancora il vaccino MPRV, seguito da esavalente e PCV13.

I tassi vaccino-specifici riportati in Tabella 3 sono da ritenersi orientativi in quanto andrebbero più correttamente calcolati sulle dosi co-somministrate, che però allo stato attuale non sono disponibili di routine.

La maggiore frequenza di EAV segnalati è riferita a bambini nella classe di età 1-5 anni (48,3%); il 60,9% delle segnalazioni riguarda femmine e il 39,1% maschi (Tabella 4).

Analizzando le segnalazioni di EAV per il numero ordinale della dose imputata, emerge che il 55% si riscontra alla prima somministrazione del vaccino (Tabella 5).

Anno 2012

- **453 segnalazioni di eventi avversi**
- **135 consulenze pre-vaccinali**
- **69 teleconsulenze**

Segnalazioni di EAV su 453 schede

- Dosi somministrate: 1.500.652
- Tasso di segnalazione: 3/10.000 dosi
- Vaccini:
 - 30,7% MPRV
 - 21,9% esavalente
 - 12,4% PCV13
 - 11,3% DTaP-IPV
 - 10,8% Meningococco C
 - 10,6% HPV
- 48,3% età 1-5 anni
- 55% prima dose
- 43% intervallo 1-7 giorni

La distribuzione delle segnalazioni per intervallo temporale tra somministrazione e insorgenza dell'evento avverso rivela che circa il 43% degli eventi si manifesta dopo 1-7 giorni (Tabella 6). Dieci schede (2,2%) non riportano la data di somministrazione, dato necessario per la valutazione dell'intervallo temporale e del nesso di causalità degli eventi sistemici. La maggior parte delle schede (73,7%) riporta EAV di tipo solo sistemico (Tabella 7). La tipologia degli 886 eventi riportati nelle 453 schede di segnalazione evidenzia una notevole varietà di manifestazioni, non tutte però correlabili causalmente ai vaccini somministrati (Tabella 8). Anche nel 2012 prevalgono per frequenza le reazioni nella sede di iniezione (23,3% degli eventi), seguite dalle febbri (nello specifico, febbre con temperatura $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ o iperpiressia, segnalazioni pari al 13,1% degli eventi, febbre $< 39,5^{\circ}\text{C}$, pari al 9,7%). Le reazioni locali sono comunque in molti casi combinate con sintomi sistemici. Se si suddividono gli eventi avversi per classe sistemico-organica (SOC), prevalgono le alterazioni delle condizioni generali (58,3% delle schede), le patologie della cute (30,2% delle schede), le reazioni nella sede di iniezione (26,3% delle schede) e le patologie del Sistema Nervoso Centrale e Periferico (19% delle schede) (Tabella 9).

L'analisi del grado di causalità è stata condotta secondo i criteri in uso per la vaccinovigilanza, che tengono conto dell'intervallo temporale, della plausibilità biologica, della specificità del caso e dei dati epidemiologici relativi alla manifestazione clinica in esame, nonché degli approfondimenti diagnostici, della terapia, della durata e dell'evoluzione clinica. L'evento avverso viene quindi assegnato ad una delle seguenti categorie: *attribuibile*, *probabile*, *possibile*, *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 es. per dati essenziali mancanti, viene definita *non classificabile*. La categoria definita dall'OMS "*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.

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. Eventuali pareri sul nesso, espressi da specialisti o consulenti tecnici su casi complessi, vengono presi in esame, ma non utilizzati a priori per la classificazione. Analogamente la classificazione dell'evento può discostarsi dall' eventuale giudizio della commissione medica ai fini dell'indennizzo per danni da vaccinazione (legge 210/92), per il fatto che esso può tenere conto anche di circostanze non strettamente scientifiche per l'attribuzione.

Le manifestazioni *causalmente correlate*, sono state classificate anche in base al grado di severità in *lievi*, di moderata entità, *rilevanti*, ovvero clinicamente significative, ma a risoluzione spontanea o con terapia entro poche ore o qualche giorno e *gravi*, che comprendono i casi di interessamento neurologico, i ricoveri ospedalieri motivati, i postumi permanenti, le anomalie congenite e le patologie neonatali e i casi con pericolo di vita o exitus.

408 segnalazioni correlabili

- 30,2% attribuibili
- 49,7% probabili
- 10,2% possibili

11 schede (2,4%) non classificabili

Il 90,1% delle segnalazioni è stato ritenuto *correlabile* causalmente, pur con diversi gradi di probabilità (Tabella 10). Le 11 schede, tutte non gravi, attualmente *non classificabili* risultano carenti di elementi indispensabili per il loro inquadramento.

Tra le segnalazioni ritenute causalmente correlabili, l'analisi del livello di gravità mostra come la maggioranza (47,9%) delle manifestazioni sia di grado "rilevante", in aumento rispetto al 2011 (43,1%). Inoltre la proporzione di schede correlabili risulta sostanzialmente identica per ciascuna classe di gravità (rispettivamente l'89,3% delle schede con eventi lievi, il 90,4% delle schede con eventi rilevanti, il 90,9% delle schede con eventi gravi); la predominanza assoluta di eventi di entità rilevante potrebbe essere espressione di una prevalente tendenza alla segnalazione degli eventi di maggior impatto clinico. Inoltre è possibile che questo incremento sia sovrastimato a causa dell'utilizzo, per la segnalazione di eventi febbrili, della voce predefinita "iperpiressia" della scheda inclusa nel programma di gestione dell'anagrafe vaccinale Onvac, non sempre precisata con l'entità del rialzo termico. La febbre infatti viene classificata come lieve se la temperatura corporea si è mantenuta inferiore a 39,5°C, come rilevante se ha raggiunto o superato i 39,5°C; l'iperpiressia senza ulteriori specifiche viene classificata d'ufficio come rilevante. Per migliorare la precisione della segnalazione, è stata pertanto richiesta una modifica delle voci predefinite dal programma Onvac.

Gli eventi gravi correlabili, definiti come i casi di interessamento neurologico, ricovero ospedaliero motivato, postumi permanenti, le anomalie congenite, patologie neonatali ed i casi con pericolo di vita o exitus, risultano pari all'8,8% delle segnalazioni, in lieve incremento rispetto al 2011 (6,5%), ma sovrapponibili al 2010 (8,7%), con un tasso pari a 0,27/10.000 dosi somministrate.

Un'analisi dettagliata delle segnalazioni inviate dalle ULSS 15 e 9, che hanno inviato il maggior numero di schede, evidenzia come nell'ULSS 15 esse riguardino eventi generali nell'86% dei casi; il vaccino MPRV è riportato nel 42% delle schede, con 5 convulsioni febbrili ad esso correlate; in totale gli eventi gravi sono 6, includendo anche una porpora di Schoenlein-Henoch. Nell'ULSS 9 una quota elevata, pari al 30% delle reazioni segnalate, è di tipo locale da vari vaccini; gli eventi gravi sono 2, convulsioni febbrili, una da MPRV, una da MPR.

Analisi e monitoraggio degli eventi avversi gravi

Nel 2012 sono state segnalate 44 manifestazioni gravi; 40 di esse sono state giudicate causalmente correlabili (attribuibili, probabili o possibili) (Tabella 10). Il tasso complessivo di eventi gravi ritenuti causalmente correlabili alla vaccinazione è pari a 0,27/10.000 dosi somministrate, più elevato rispetto all'anno precedente (0,1/10.000 nel 2011). Per quanto riguarda il tipo di vaccino imputato (Tabella 11), prevalgono le segnalazioni di eventi avversi dopo MPRV (24 segnalazioni - 60% del totale). Nella Tabella 12 è riportata la distribuzione delle schede gravi per ULSS di provenienza, che anche quest'anno si differenzia da quella delle schede totali elencata nella Tabella 1. Tale dato potrebbe riflettere la propensione di alcune Aziende a segnalare solo eventi clinicamente importanti.

Sulla base del numero di dosi somministrate (Tabella 13), orientativamente i tassi vaccino-specifici di eventi gravi più elevati si osservano per i vaccini anti-meningococco polisaccaridico tetravalente e MPRV (rispettivamente 3,7 e 3,6 eventi avversi/10.000 dosi).

Le 40 segnalazioni di casi gravi *correlabili a vaccinazione* riportano nella maggioranza eventi sistemici ed includono (Tabella 14):

- 28 casi di convulsioni febbrili, insorte in bambini di età compresa tra i 12 ed i 23 mesi (un solo caso ha presentato la manifestazione critica all'età di 5 mesi), dopo vaccinazione MPRV (21 casi), esavalente+meningococco C (4 casi), MPR (2 casi) o esavalente+PCV13 (un caso); sono state fornite notizie circa la storia personale o familiare di convulsioni febbrili in 25 casi su 28 (89,3%);

- 4 casi di anafilassi: 2 casi di shock anafilattico in bambini di 5 anni insorti rispettivamente dopo circa 30 secondi e 10 minuti la co-somministrazione di DTaP-IPV e MPRV; solo in uno dei due bambini sono state effettuate indagini allergologiche mirate, che hanno documentato la presenza di IgE specifiche per tossoide tetanico, suggerendo il DTaP-IPV quale agente responsabile; un terzo caso di shock anafilattico è insorto 10' dopo la co-somministrazione di MPR ed anti-meningococco C in un ragazzo di 17 anni. Il quarto caso è rappresentato da orticaria-angioedema e rinocongiuntivite insorti in un bambino di 4 anni, circa 90' dopo la somministrazione di vaccino anti-meningococco polisaccaridico tetravalente; gli episodi si sono prontamente risolti con terapia anti-allergica d'urgenza;

- 2 casi di disturbo atassico transitorio dopo vaccinazione MPRV, risoltosi senza esiti in 48 ore in un caso ed in 2 settimane nel secondo caso; accertamenti di natura generale e neurologica sono stati effettuati solo per il primo soggetto, con esito negativo;

- 2 casi di porpora di Schoenlein-Henoch: uno insorto in una ragazza di 13 anni 6 giorni dopo vaccinazione DTaP in co-somministrazione con anti-meningococco C e guarito in 10 giorni circa senza esiti con terapia steroidea; un caso in una bambina di 19 mesi insorto 16 giorni dopo vaccino anti-varicella ed in corso di faringite batterica, risolto spontaneamente senza esiti;

- un caso di cellulite in sede di somministrazione di esavalente, in un bambino di 12 mesi, che ha richiesto terapia antibiotica;

Eventi Gravi Correlabili (40)

- 8,8% delle segnalazioni totali
- 9,8% delle segnalazioni correlabili

- 28 convulsioni febbrili
- 4 reazioni anafilattiche
- 2 disturbi atassici
- 2 porpora di Schoenlein-Henoch
- 1 cellulite
- 1 vasculite cutanea
- 1 convulsione afebrile
- 1 mielite trasversa

- un caso di vasculite cutanea insorta 6 giorni dopo vaccino esavalente+Meningococco C in una bambina di 12 mesi, risoltasi in un mese circa con sola terapia antistaminica;
- una crisi convulsiva afebrile in un bambino di 14 mesi in cui l'evento si è verificato 16 giorni dopo la somministrazione del vaccino MPRV, nel contesto di un quadro generale e neurologico nella norma. Nei mesi successivi il piccolo ha presentato altre manifestazioni critiche, ma non è stato intrapreso trattamento antiepilettico continuativo e viene riferito benessere da 7 mesi. Gli accertamenti neuroradiologici, neurofisiologici e metabolici non sono risultati conclusivi;
- un caso di possibile mielite trasversa insorto 4 giorni dopo la vaccinazione anti-influenzale in una donna di 68 anni, con buona risposta clinica alla terapia steroidea ad alte dosi; a distanza di 4 mesi dalla fase acuta, residuano modeste parestesie agli arti inferiori e saltuaria incontinenza urinaria.

Con eccezione del paziente con crisi afebrili, che non risulta comunque in trattamento antiepilettico continuativo, e del caso di mielite trasversa in cui permangono sintomi lievi a 4 mesi di distanza dalla fase acuta, per tutti i soggetti si è osservata la restituito ad integrum.

Tra gli eventi gravi si riportano anche 4 manifestazioni la cui correlazione con la vaccinazione è stata giudicata improbabile o non attribuibile (Tabella 15).

Segnalazioni di eventi gravi a vaccini somministrati negli anni precedenti

Per completezza d'informazione, si riportano le segnalazioni di eventi gravi effettuate nel 2012 ma riferite a vaccini somministrati negli anni precedenti. Esse non sono state incluse nelle precedenti relazioni del Canale Verde, in quanto pervenute o inserite nella RNF dopo la pubblicazione.

Si tratta di 3 segnalazioni, tutte giudicate in correlazione causale con la vaccinazione MPRV. Esse comprendono (Tabella 16):

- 1 caso di convulsioni febbrili insorto 7 giorni dopo vaccinazione in un bambino di 15 mesi (anno 2007);
- 1 caso di disturbo atassico insorto in un bambino di 16 mesi 8 giorni dopo la vaccinazione, della durata di un mese circa, in assenza di alterazioni neuroradiologiche e regredito spontaneamente (anno 2008);
- 1 caso di vasculite cutanea insorta in un bambino di 14 mesi a distanza di 8 giorni dalla somministrazione del vaccino e risoltasi in circa una settimana con terapia steroidea (anno 2011).

Attività di vaccinovigilanza specifica

Nel corso dell'anno 2012 è proseguita la sorveglianza specifica degli eventi avversi gravi da vaccini virali vivi ed in particolare MPRV e ne sono stati aggiornati i tassi di segnalazione.

Tra gli eventi avversi da MPRV somministrato nel 2011 sono state segnalate complessivamente 5 convulsioni febbrili ed una convulsione afebrile, con un tasso aggiornato rispettivamente pari a 0,73 e 0,15/10.000 dosi somministrate. Nel 2012 le segnalazioni di convulsioni febbrili correlabili a MPRV sono salite a 21, con un tasso pari a 2,95/10000 dosi; è stata inoltre riportata una convulsione afebrile (tasso pari a 0,14/10000 dosi) (Tabella 17). Dal raffronto con gli anni precedenti si osserva un incremento nel tasso delle segnalazioni delle convulsioni febbrili nel corso del 2012 rispetto agli anni 2008-2010 e soprattutto rispetto al 2011 (0,73/10.000).

Per quanto attiene al vaccino PCV13, è proseguita l'attività di sorveglianza specifica degli eventi avversi osservati dopo tale vaccinazione, in somministrazione singola o associata ad altre specialità, in particolare l'esavalente. Dall'analisi dei dati risulta che, mentre le reazioni da PCV 13 singolo sono per la maggior parte locali (10/13 schede – Tabella 2) e per la singola somministrazione non sono stati segnalati eventi gravi, le reazioni dopo co-somministrazione con esavalente sono per lo più di tipo sistemico (febbri nel 46,3% dei casi) e fra queste è riportato un caso di convulsione febbrile. Tali eventi sembrano attribuibili principalmente alla reattogenicità dell'esavalente. Un'analisi più approfondita e integrata coi dati di altre regioni è in corso da parte dell'Istituto Superiore di Sanità e dell'AIFA.

Relativamente al vaccino HPV, data l'aumentata frequenza delle segnalazioni, pari al 10,6% delle schede (Tabella 2), è stata effettuata un'analisi dettagliata della natura degli eventi: su un totale di 48 schede, 37 (77,1%) riportano solo eventi generali, 9 (18,8%) reazioni locali ed eventi generali, 2 (4,2%) esclusivamente reazioni locali.

Considerando gli eventi principali riportati nelle singole schede, tra i disturbi generali emergono per frequenza l'iperpiressia (7 schede - 14,6%), le eruzioni orticarioidi (6 schede - 12,5%) e la cefalea (4 schede - 8,3%); le reazioni relative al sito d'iniezione, principalmente dolore, tumefazione, contrattura muscolare in sede d'iniezione o reazione locale estesa, costituiscono l'evento principale nel 18,8% delle schede.

Convulsioni febbrili da MPRV

- Anno 2008: 2,2/10.000 dosi
- Anno 2009: 2,3/10000 dosi
- Anno 2010: 2,2/10000 dosi
- Anno 2011: 0,7/10.000 dosi
- Anno 2012: 2,95/10000 dosi

CONSULENZE PRE- E POST-VACCINALI

La consulenza viene effettuata per l'ammissibilità alla vaccinazione di persone con presunte controindicazioni ed in caso di sospette reazioni avverse a vaccini, emerse all'anamnesi pre-vaccinale standardizzata effettuata prima di ogni vaccinazione. Il personale del Canale Verde seleziona, quindi, i casi da convocare presso il Centro per la visita ambulatoriale; per alcuni pazienti il parere specialistico viene erogato sulla base della documentazione clinica, in particolare per coloro che risiedono in zone distanti dal Centro. La consulenza si basa su un'anamnesi approfondita e su eventuali accertamenti, compresi test allergologici ed immunologici mirati, in vivo o in vitro, e/o visite o indagini specialistiche di altre discipline. Per tutti i casi viene stilata una relazione conclusiva con le specifiche indicazioni su come procedere con le vaccinazioni. 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, come stabilito dalla Regione Veneto.

Nel caso si renda necessaria la vaccinazione in ambiente protetto, il personale del Canale Verde effettua direttamente la vaccinazione dei residenti a Verona presso la Clinica Pediatrica o l'Unità di Terapia Intensiva dell'ospedale Policlinico dell'A.O.U.I. Verona, mentre i pazienti di altre province vengono gestiti localmente negli ospedali di competenza territoriale secondo le indicazioni del Centro.

Nel 2012 sono state effettuate 135 consulenze pre- o post- vaccinali per soggetti con potenziali rischi di eventi avversi o sospette controindicazioni alla vaccinazione da approfondire a livello specialistico; nella Tabella 18 viene riassunta la distribuzione della provenienza dei pazienti. Nell'84,4% dei casi (114 soggetti), le richieste erano riferite a soggetti di età inferiore ai 13 anni; globalmente, le consulenze hanno riguardato in pari misura il sesso maschile e femminile.

Il 54,1% delle richieste (73) ha riguardato l'idoneità alla prosecuzione delle vaccinazioni dopo un pregresso EAV, il 43,7% l'accertamento di controindicazioni generali o specifiche alla somministrazione di uno o più vaccini (59), nel 2,2% l'indicazione sulla schedula vaccinale da osservare in particolari casi (3).

La maggioranza delle valutazioni ha interessato il vaccino esavalente in co-somministrazione con PCV13 (26,7%), il vaccino MPRV (21,5%), l'HPV (10,4%) (Tabella 19).

Tra le consulenze per pregresso EAV, emergono i casi di manifestazioni cutanee (43,8%, con i casi di orticaria-angioedema) e neurologiche (23,3%), seguiti da febbre e sintomi generali (11%) (Tabella 20). L'accertamento di controindicazioni è stato richiesto nella maggior parte dei casi per patologie presenti nella storia personale; tra queste prevalgono le malattie neurologiche (27,1%), la sospetta ipersensibilità a componenti del vaccino (16,9%), le patologie d'organo (8,5%); un'ulteriore quota delle consulenze (8,5%) è stata fornita in casi di timori della famiglia circa la possibilità di eventi avversi alla vaccinazione in presenza di dati anamnestici riconducibili a false controindicazioni.

Consulenze pre- e post-vaccinali (135)

- 26,7% esavalente+PCV13
- 21,5% MPRV
- 84,4% < 13 anni di età
- 15,6% esame clinico
- 28,6% pz valutati ambulatorialmente con test allergologici

Consulenza per EAV (73)

- 43,8% manifestazioni cutanee
- 23,3% sintomi neurologici
- 11% febbre+sintomi sistemici

Consulenza per controindicazioni (59)

- 27,1% malattia neurologica
- 16,9% ipersensibilità a componenti
- 8,5% patologia d'organo
- 8,5% false controindicazioni

Parere su schedula (3)

La consulenza presso l'ambulatorio del Centro è stata effettuata su 21 soggetti (15,6%), per i quali è stata ritenuta necessaria la valutazione clinica diretta; 6 (28,6%) sono stati sottoposti a test allergologici (4 a test epicutanei, 2 a dosaggio delle IgE specifiche).

I soggetti giudicati idonei alla vaccinazione dopo l'approfondimento clinico sono stati 106 (78,5% delle consulenze), con indicazione alla vaccinazione con procedura standard per 62 di essi (58,5% degli idonei - 45,9% delle consulenze) o, per 35 soggetti (33% degli idonei - 25,9% delle consulenze), con adozione di precauzioni personalizzate (ambiente protetto, dosi separate, premedicazione, preparato alternativo), specificate di volta in volta dal Canale Verde; a 9 soggetti (8,5% degli idonei - 6,7% delle consulenze), in base alla valutazione rischio/beneficio, sono state consigliate solo le vaccinazioni necessarie e/o ritenute meno rischiose (Tabella 21). In 10 soggetti la vaccinazione è stata temporaneamente sospesa e 4 casi sono stati esonerati.

Le sospensioni hanno riguardato:

- la vaccinazione anti-influenzale in un soggetto con sospetta patologia autoimmune in fase di inquadramento diagnostico;
- le successive dosi HPV in un caso di psoriasi insorta in correlazione temporale con la prima dose di vaccino, a partire dalla sede di iniezione (fenomeno di Koebner), in soggetto con familiarità per psoriasi;
- la vaccinazione con virus vivi in un caso di immunodepressione farmacologica per pregresso trapianto renale;
- la vaccinazione MPRV in un caso di patologia allergica in fase di approfondimento diagnostico;
- le 3° dosi di esavalente e PCV in un caso di infezione postnatale da CMV in fase attiva;
- un caso di piastrinopenia cronica con tendenza al calo nella conta piastrinica nel periodo della valutazione presso il Centro;
- un caso di shock anafilattico dopo vaccinazione DTaP-IPV+MPRV in fase di definizione diagnostica;
- un caso di sospetta patologia neurodegenerativa, con accertamenti in corso per definizione diagnostica;
- 2 casi di epilessia di recente esordio in fase di accertamento diagnostico.

Quattro soggetti sono stati esonerati da ulteriori dosi di vaccino, dopo pregressi eventi avversi:

- un caso esonerato dalla seconda dose MPR per storia personale di artralgie prolungate dopo vaccinazione MPR ed esavalente+PCV13;
- un caso esonerato dalla rivaccinazione TBE per sintomatologia mialgica intensa e prolungata in relazione a precedenti dosi dello stesso vaccino;
- un caso esonerato dalla seconda dose MPRV per disturbo atassico dopo la prima dose;
- un caso esonerato dalla seconda dose di MPRV per insorgenza di malattia da siero in occasione della prima dose.

Esito Consulenze (135)

- 106 (78,5%) idonei, di cui:
 - ✓ 62 (45,9%) standard
 - ✓ 35 (25,9%) con precauzioni, di cui 7 (5,2%) in ambiente protetto
 - ✓ 9 (6,7%) idonei parziali
- 10 (7,4%) sospensioni
- 4 soggetti (3%) con controindicazione alla rivaccinazione

In 3 casi la richiesta ha riguardato un parere sul nesso di causalità di un sospetto evento avverso con la vaccinazione ricevuta; in nessuno di essi è stata riscontrata correlazione causale tra gli eventi.

A 12 soggetti sono state consigliate ulteriori indagini per poter esprimere un parere sulla vaccinazione. In particolare:

- in 8 casi è stato richiesto il titolo anticorpale specifico (5 per MPRV, uno per MPR, uno per MPR+DTaP, uno per Tetano);
- in altri 4 casi sono stati prescritti approfondimenti in ambito neurologico (2), cardiologico (1) o internistico (1).

Per i soggetti ritenuti idonei alla vaccinazione o a cui sono stati consigliati accertamenti (complessivamente 118 casi), è stato richiesto il riscontro di quanto effettuato dopo la consulenza presso il Centro.

Nel corso del 2012, sulla base dei riscontri ricevuti entro il 14/06/13 (Tabella 22), 69 soggetti (65,1% degli idonei) sono stati sottoposti alle vaccinazioni consigliate, di cui 62 presso la sede vaccinale e 7 in ambiente protetto secondo le indicazioni del Canale Verde, 12 hanno rifiutato la vaccinazione (11,3% - esavalente+PCV13 in 6 casi, di cui 2 prime dosi, HPV in 3 casi, PCV13, MPR o MPRV negli altri 3 casi), 17 dovranno effettuarla in futuro (16%) e 2 non siano stati vaccinati per cessato rischio espositivo o per sospensione della vaccinazione da parte di altri sanitari.

Relativamente ai soggetti cui sono stati richiesti accertamenti (Tabella 23), 3 sono risultati protetti e non necessitano quindi di ulteriori dosi di vaccino, un soggetto ha effettuato gli esami ma ha preferito posticipare la vaccinazione, 4 dovranno effettuare il dosaggio anticorpale in prossimità del richiamo futuro, 4 hanno rifiutato il dosaggio anticorpale o gli accertamenti proposti (relativi al vaccino HPV in 2 casi, ai vaccini esavalente o MPRV negli altri 2 casi).

In 6 casi non è stato possibile ottenere informazioni circa le vaccinazioni o gli accertamenti effettuati (in 4 casi per mancato invio del riscontro, in 2 per irreperibilità del soggetto sottoposto a consulenza).

In Tabella 24 sono riassunti i risultati delle vaccinazioni effettuate dopo parere di idoneità del Canale Verde (128 vaccini somministrati in 69 soggetti). Sedici soggetti (23,2% dei vaccinati, 15,1% degli idonei), complessivamente, hanno riportato una o più reazioni dopo la vaccinazione: 18 sono eventi di lieve entità (febbre con TC<39,5°C, vomito, irritabilità, esantema, lieve flogosi parotidea, prurito), regrediti completamente in qualche giorno con o senza terapia sintomatica, una delle reazioni è stata severa (convulsione in corso di rialzo febbrile dopo vaccino MPR in un soggetto affetto da epilessia con crisi febbrili ed afebrili, in cui la reazione era prevedibile ma il rapporto rischio/beneficio era risultato favorevole alla vaccinazione) (Tabella 25). Globalmente, quindi, si è verificato un evento avverso nel 27,5% dei vaccinati dopo consulenza (17,9% degli idonei) ed un evento grave nell'1,4% di essi (0,9% degli idonei) (Tabella 26).

Esito vaccinazioni negli idonei (106)

- 69 vaccinati (65,1%)
- 17 da vaccinare (16%)
- 12 rifiuti (11,3%)
- 6 dati mancanti (5,7%)

- 128 vaccini somministrati a 69 soggetti

- 15 vaccinati con reazioni sistemiche lievi, nessuna rilevante
- 1 vaccinato con un evento grave (convulsione febbrile)

Nessun reliquato

TELE-CONSULENZE

Nell'ultimo anno, oltre alle consulenze sopra descritte, sono stati erogati 69 pareri per vie brevi (fax, e-mail), 45 su casi di eventi avversi o controindicazioni e 24 su argomenti generali riguardanti la sicurezza delle vaccinazioni.

Dei 45 pareri sui casi singoli, 27 sono stati richiesti dal personale vaccinatore dei Distretti Sanitari, 6 da medici ospedalieri, 1 da medici curanti, 5 da singoli cittadini e 6 da sanitari di altre regioni (Trentino Alto-Adige, Lombardia, Emilia Romagna, Molise, Sicilia).

Consulenze Telematiche (69)

- 45 casi clinici, di cui:
 - 27 dai Distretti
 - 6 da medici ospedalieri
 - 1 da medici curanti
 - 5 da cittadini
 - 6 extra-regionali
- 24 argomenti generali

ATTIVITA' DI SOSTEGNO ALLA SOSPENSIONE DELL'OBBLIGO VACCINALE

L'attività di consulenza prevaccinale e sorveglianza degli eventi avversi a vaccinazione svolta dal Canale Verde nell'anno 2011 è stata illustrata alle riunioni del Comitato Tecnico Scientifico in materia di "Sospensione dell'obbligo vaccinale per l'età evolutiva" tenutesi a Venezia il 24/1/2012 e 10/7/2012.

Su richiesta del Comitato è stato redatto un articolo divulgativo per gli operatori e i cittadini che illustra le attività globali e locali di controllo della sicurezza delle vaccinazioni e sintetizza i dati regionali elaborati dal Canale Verde sulla valutazione delle reazioni avverse. L'elaborato è stato inviato alla Direzione Prevenzione per essere pubblicato e diffuso in forma di opuscolo informativo.

ATTIVITA' FORMATIVA PER IL PERSONALE SANITARIO

Nell'anno 2012 è stata svolta attività didattica e formativa sulla sicurezza dei vaccini e sull'attività del Canale Verde per i seguenti eventi:

- Master di Farmacovigilanza organizzato presso l'Università di Verona,
- Corso per il miglioramento continuo delle attività di prevenzione delle malattie infettive per il personale sanitario dell'ULSS 12 a Mestre,
- Giornata di formazione sul "Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita 2010-2015" a Venezia,
- Convegno "Allergy Update in Padua" a Padova,
- Convegno "Drug Allergy Day" a Mantova,
- Incontro di formazione per educatrici di asili nido - ULSS 3 - Bassano del Grappa.

ATTIVITA' DI COLLABORAZIONE SCIENTIFICA CON ORGANISMI NAZIONALI E INTERNAZIONALI

Il Canale Verde, su mandato della Direzione Prevenzione regionale, partecipa al Gruppo di lavoro per l'analisi dei segnali di eventi avversi a vaccini costituito dall'AIFA. Nel 2012 il gruppo si è riunito periodicamente per analizzare potenziali segnali emersi dal sistema di sorveglianza passiva attraverso il calcolo della disproporzionalità tra eventi e decidere quali debbano essere approfonditi. Un resoconto di tale attività sarà disponibile nel "Rapporto sulla sorveglianza post-marketing dei vaccini in Italia 2012" in fase di pubblicazione sul sito dell'AIFA.

Durante il Congresso dell'EAACI (European Academy for Allergy and Clinical Immunology) tenutosi a Ginevra nel 2012 è stata costituita una task force di esperti con il compito di redigere un documento europeo su "Immunizzazione e Allergia" che sarà pubblicato con il contributo del Canale Verde riguardante "Le modalità di vaccinazione del paziente a rischio".

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

I risultati relativi alle segnalazioni del 2012 inserite nella RNF entro il primo trimestre 2013 mostrano un notevole incremento delle schede, oltre l'80% in più rispetto al 2011. Benchè tale auspicato incremento sia in parte dovuto ad un periodo di osservazione prolungato, avendo posticipato il download di 3 mesi rispetto all'anno precedente con la possibilità di recuperare le schede inviate in ritardo, vi è stato un reale incremento delle segnalazioni, legato alla reattogenicità di alcuni vaccini ma anche alla promozione delle attività di vaccinovigilanza a livello del personale vaccinatore svolta in collaborazione con il Servizio di Sanità Pubblica regionale.

Considerando il tipo di vaccino somministrato, tra le cause di evento avverso emerge, come in precedenza, il vaccino MPRV, con oltre il 30% di segnalazioni. Tale vaccino si associa anche alla più alta frequenza di segnalazioni di eventi gravi, soprattutto le convulsioni febbrili dopo la prima dose, note dalla letteratura e dalla vaccinovigilanza, e in minor misura i disturbi atassici e le crisi afebrili. L'ulteriore aumento delle segnalazioni di eventi avversi gravi (8,8% rispetto al 6,5% del 2011) è anch'esso determinato dall'uso di questo vaccino. E' attesa quindi una diminuzione di tale frequenza con l'applicazione della circolare regionale del 18/2/2013, che indica la co-somministrazione preferenziale di MPR+varicella, combinazione meno reattogenica rispetto al vaccino tetravalente. A tale scopo è in fase di organizzazione in alcune ULSS una valutazione comparativa degli eventi avversi da MPRV e MPR+varicella attraverso una specifica rilevazione. Circa gli altri vaccini non sono emersi particolari segnali.

Complessivamente, la prevalenza di segnalazioni di eventi avversi non lievi, sistemici e nella maggior parte causalmente correlabili rappresentano un criterio di buona qualità dei dati raccolti.

L'attività di consulenza clinica risulta complessivamente stabile: si è evidenziata una diminuzione dei casi per cui è risultato sufficiente un parere per vie brevi e sostanzialmente invariata risulta invece la numerosità dei casi di maggior complessità.

Nel 2012 il 78,5%, dei soggetti valutati è risultato idoneo alla vaccinazione, ma è aumentata a oltre il 40% la quota di coloro che hanno necessitato di indicazioni di modalità personalizzate. Circa le reazioni nei vaccinati dopo consulenza, esse sono aumentate per frequenza ma sono risultate tutte di lieve entità tranne il caso di convulsione febbrile, peraltro atteso. La frequenza rientra nei limiti previsti dall'indicatore di esito prestabilito.

Gruppo di lavoro per lo sviluppo del progetto Canale Verde nel PRP 2010-2012

Dr.ssa Giovanna Zanoni, Referente del Progetto, responsabile scientifico
Dr.ssa Roberta Opri, collaboratore medico, neuropsichiatra infantile
Dr.ssa Alessandra Napoletano, Servizio Organi e Relazioni Istituzionali, A.O.U.I. Verona
Dr. Ugo Moretti, Unità di Farmacologia Medica, A.O.U.I. Verona
Dr.ssa Giuseppina Napoletano, Dipartimento di Prevenzione ULSS 20, Verona
Dr.ssa Francesca Russo, Direzione Prevenzione, Servizio Igiene e Sanità Pubblica, Regione Veneto

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano il sig. Daniel Lovato per l'attività amministrativa, il personale vaccinatore della Regione Veneto che ha collaborato alla raccolta dei dati e tutti i collaboratori e gli specialisti consultati: il Prof. Attilio Boner, il Dr. Orazio Codella, il Prof. Bernardo Dalla Bernardina, il Prof. Giampiero Girolomoni, il Dr. Paolo Gisondi, la Dr.ssa Laura Gonella, il Prof. Claudio Lunardi, il Prof. Salvatore Monaco, la Dr.ssa Giuseppina Napoletano, la Dr.ssa Anna Peroni, il Prof. Diego Peroni, la Dr.ssa Donatella Schena, il Dr. Vittorio Schweiger, il Dr. Dino Veneri e il Prof. Giuseppe Tridente.

Un ringraziamento particolare va al Dr. Sandro Caffi, Direttore Generale dell'A.O.U.I. Verona, per l'attenzione dedicata all'attività del Centro.

ELENCO ABBREVIAZIONI

dT: vaccino antidiftotetnico; *dT-IPV* o *Td-IPV*: vaccino antidiftotetnico - antipolio inattivato; *DTaP*: vaccino antidiftotetnico-antipertosse acellulare; *DTaP-IPV*: vaccino antidiftotetnico - antipertosse acellulare - antipolio inattivato; *DTP-HB*: vaccino antidiftotetnico - antipertosse - antiepatite B; *DTP-HB-IPV*: vaccino antidiftotetnico - antipertosse - antiepatite B - antipolio inattivato; *esavalente*: vaccino antidiftotetnico - antipertosse acellulare - antiepatite B - antipolio inattivato - antihaemophilus influenzae tipo b; *HA*: vaccino antiepatite A; *HA-HB*: vaccino antiepatite A-antiepatite B; *HB*: vaccino antiepatite B; *Hib*: vaccino antihaemophilus influenzae tipo b; *HPV*: vaccino anti-papillomavirus; *Influenza*: vaccino antiinfluenzale stagionale; *IPV*: vaccino antipolio inattivato; *Meningococco C coniugato*: vaccino anti-meningococco C coniugato; *Meningococco coniugato tetravalente*: vaccino anti-meningococco coniugato tetravalente; *Meningococco polisaccaridico tetravalente*: vaccino anti-meningococcico polisaccaridico tetravalente; *Meningoencefalite giapponese*: vaccino anti-meningoencefalite giapponese; *MPR*: vaccino antimorbillo-parotite-rosolia; *MPRV*: vaccino antimorbillo-parotite-rosolia-varicella; *PCV13*: vaccino antipneumococcico coniugato 13valente; *PV 23-valente*: vaccino antipneumococcico 23valente; *Rabbia*: vaccino antirabbico; *Rosolia*: vaccino antirosolia; *Rotavirus*: vaccino antirotavirus; *TBE*: vaccino anti-encefalite da morso di zecca; *Tetano*: vaccino antitetnico; *Tifo parenterale*: vaccino antitifico iniettabile; *Tifo orale*: vaccino antitifico orale; *Varicella*: vaccino antivariella; *YF*: vaccino antifebbre gialla; *EAV*: eventi avversi a vaccini.

TABELLE

Tabella 1: Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso per Unità Sanitaria di appartenenza

ULSS	N° schede	%	Dosi totali ^a somministrate	Tasso per 10000 dosi
ULSS n. 1 – Belluno	32	7,1	40673	7,9
ULSS n. 2 – Feltre	10	2,2	24274	4,1
ULSS n. 3 – Bassano d. G.	23	5,1	45073	5,1
ULSS n. 4 – Alto Vicentino	23	5,1	56454	4,1
ULSS n. 5 – Ovest Vicentino	5	1,1	50334	1,0
ULSS n. 6 – Vicenza	27	6,0	96929	2,8
ULSS n. 7 – Pieve di Soligo	30	6,6	71586	4,2
ULSS n. 8 – Asolo	7	1,5	70254	1,0
ULSS n. 9 – Treviso	58	12,8	122128	4,7
ULSS n. 10 – Veneto orientale	16	3,5	73671	2,2
ULSS n. 12 – Veneziana	21	4,6	99807	2,1
ULSS n. 13 – Mirano	11	2,4	69512	1,6
ULSS n. 14 – Chioggia	6	1,3	24626	2,4
ULSS n. 15 – Alta Padovana	84	18,5	84666	9,9
ULSS n. 16 – Padova	16	3,5	165746	1,0
ULSS n. 17 – Este	28	6,2	55145	5,1
ULSS n. 18 – Rovigo	13	2,9	59907	2,2
ULSS n. 19 – Adria	13	2,9	24415	5,3
ULSS n. 20 – Verona	22	4,9	150493	1,5
ULSS n. 21 – Legnago	-	-	42879	-
ULSS n. 22 – Bussolengo	2	0,4	72080	0,3
A.O.U.I. Verona	3	0,7	-	-
Azienda Ospedaliera Padova	3	0,7	-	-
Totale	453	100,0	1500652	3,0

^a Dati trasmessi dalla Direzione Regionale della Prevenzione il 22/5/2013 (Modello 19R)

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

1° vaccino	2° vaccino	3° vaccino	N° schede	%
MPRV			129	28,5
HPV			48	10,6
Esavalente	PCV13		41	9,1
DTaP-IPV *			39	8,6
Esavalente	Meningococco C coniugato		38	8,4
Influenza			25	5,5
Esavalente			18	4,0
PV 23-valente			17	3,8
MPR			13	2,9
PCV13			13	2,9
DTaP-IPV	MPRV		10	2,2
Tetano			10	2,2
DTaP			8	1,8
DTaP	Meningococco C coniugato		8	1,8
Varicella			5	1,1
dT			4	0,9
HB			4	0,9
Febbre gialla			3	0,7
Esavalente	PCV13	Rotavirus	2	0,4
Rabbia			2	0,4
Meningococco C coniugato			2	0,4
Meningococco coniugato tetravalente			1	0,2
Meningococco polisaccaridico tetravalente			1	0,2
DTaP	HA-HB		1	0,2
DTaP-IPV	HA		1	0,2
DTaP-IPV	MPR		1	0,2
HA			1	0,2
HB	Tetano		1	0,2
DTaP-IPV-HiB			1	0,2
Meningococco C coniugato	MPR		1	0,2
Meningococco polisaccaridico tetravalente	Febbre gialla		1	0,2
PV 23-valente	Tetano		1	0,2
Rosolia			1	0,2
Rotavirus			1	0,2
Tetano	TBE		1	0,2
Totale			453	100,0

* Reazioni solo in sede di iniezione nell'82% delle schede.

Tabella 3: Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso per tipo di vaccino somministrato singolarmente o in associazione

Vaccino	N° EAV	% su vaccini (562)	% su schede (453)	Dosi § somministrate	Tasso * per 10000 dosi
MPRV	139	24,7	30,7	71243	19,51
Esavalente	99	17,6	21,9	125148	7,91
PCV13	56	10,0	12,4	134195	4,17
DTaP-IPV	51	9,1	11,3	39618	12,87
Meningococco C coniugato	49	8,7	10,8	69777	7,02
HPV	48	8,5	10,6	62489	7,68
Influenza °	25	4,4	5,5	766273	0,33
PV 23-valente	18	3,2	4,0	23563	7,64
DTaP	17	3,0	3,8	37197	4,57
MPR	15	2,7	3,3	20449	7,34
Tetano	13	2,3	2,9	38823	3,35
HB	5	0,9	1,1	12553	3,98
Varicella	5	0,9	1,1	16617	3,01
dT	4	0,7	0,9	21726	1,84
Febbre gialla	4	0,7	0,9	6365	6,28
Rotavirus	3	0,5	0,7	2137	14,04
Meningococco polisacc. tetravalente	2	0,4	0,4	2675	7,48
HA	2	0,4	0,4	25946	0,77
Rabbia	2	0,4	0,4	1013	19,74
Meningococco coniugato tetravalente	1	0,2	0,2	845	11,83
HA-HB	1	0,2	0,2	5076	1,97
DTaP-IPV-HiB	1	0,2	0,2	562	17,79
Rosolia	1	0,2	0,2	406	24,63
TBE	1	0,2	0,2	3620	2,76
BCG	-	-	-	12	-
Colera	-	-	-	654	-
Difterite	-	-	-	65	-
dT-IPV o Td-IPV	-	-	-	1524	-
DTP-HB	-	-	-	36	-
DTP-HB-IPV	-	-	-	6	-
Hib	-	-	-	1001	-
IPV	-	-	-	2476	-
Meningoencefalite giapponese	-	-	-	65	-
Tifo Orale	-	-	-	3839	-
Tifo Parenterale	-	-	-	2658	-
Totale	562	100,0	-	1500652	3,75

° Dosi riferite alla campagna vaccinale 2012-13

§ Dati trasmessi dalla Direzione Regionale della Prevenzione il 22/5/2013 (Modello 19R)

* Tasso riferito a singoli vaccini. Al momento non sono disponibili i tassi per vaccini co-somministrati.

Tabella 4: Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso per classe di età e sesso

Fascia d'età	Sesso		Totale	
	Femmine	Maschi	N°	%
<12 mesi	47	32	79	17,4
1 - 5 anni	100	119	219	48,3
6 - 12 anni	42	7	49	10,8
13 - 17 anni	21	4	25	5,5
>18 anni	66	15	81	17,9
Totale N°	276	177	453	
Totale %	60,9	39,1		100,0

Tabella 5: Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso per dose somministrata

Numero dose	N°	%
Prima	309	55,0
Seconda	75	13,3
Terza	65	11,6
Richiamo	82	14,6
Mancante °	31	5,5
Totale	562	100,0

° Vaccini: Influenza (14), PV 23-valente (4), YF (1), altri vaccini (12)

Tabella 6: Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso per intervallo temporale

Intervallo sintomi	N° schede	%
<1 ora	24	5,3
1 - 5 ore	22	4,9
6 - 12 ore	111	24,5
13 - 24 ore	20	4,4
1 - 7 giorni	195	43,0
8 - 14 giorni	53	11,7
15 - 30 giorni	15	3,3
>30 giorni	3	0,7
Data non riportata	10	2,2
Totale	453	100,0

Tabella 7: Distribuzione delle segnalazioni per localizzazione della manifestazione

Tipo manifestazione	N° schede	%
Generale (sistemico)	334	73,7
Locale	52	11,5
Locale e generale	67	14,8
Totale	453	100,0

Tabella 8: Tipologia e frequenza di tutti gli eventi riportati nelle 453 schede di notifica

Evento avverso	N°	%	Evento avverso	N°	%
Reazione nella sede di iniezione	206	23,3	Ottundimento/stupore	2	0,2
Iperpiressia (febbre con TC $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$)	116	13,1	Pianto persistente	2	0,2
Febbre (TC $< 39,5^{\circ}\text{C}$)	86	9,7	Porpora di Schoenlein-Henoch	2	0,2
Orticaria	44	5,0	Rinite	2	0,2
Eritema	38	4,3	Vasculite	2	0,2
Esantema	31	3,5	Iperidrosi	2	0,2
Convulsioni febbrili	29	3,3	Bradycardia	1	0,1
Cefalea	25	2,8	Brividi	1	0,1
Eruzione cutanea	21	2,4	Bronchite	1	0,1
Irritabilità	20	2,3	Broncospasmo	1	0,1
Vomito	14	1,6	Cellulite	1	0,1
Astenia	13	1,5	Alterazioni del ciclo mestruale	1	0,1
Sincope	13	1,5	Congiuntivite	1	0,1
Diarrea	13	1,5	Convulsioni afebrili	1	0,1
Linfoadenopatia	11	1,2	Disfagia	1	0,1
Artralgia	11	1,2	Disidratazione	1	0,1
Ipotonia	10	1,1	Dolore nevralgico	1	0,1
Prurito	10	1,1	Ematuria	1	0,1
Nausea	10	1,1	Epistassi	1	0,1
Mialgia	9	1,0	Erisipela	1	0,1
Pianto anormale del bambino	9	1,0	Fascicolazione muscolare	1	0,1
Dolore addominale	9	1,0	Sensazione di gusto amaro	1	0,1
Inappetenza	8	0,9	Herpes simplex	1	0,1
Pallore	6	0,7	Insufficienza multi-organo	1	0,1
Sonnolenza	6	0,7	Scompenso cardiaco	1	0,1
Disturbi della deambulazione	6	0,7	Insufficienza respiratoria	1	0,1
Angioedema	5	0,6	Iperemia oculare	1	0,1
Vertigine	5	0,6	Alterazioni del linguaggio	1	0,1
Dispnea	4	0,5	Mielite trasversa	1	0,1
Ipotensione	4	0,5	Nefropatia	1	0,1
Sonno disturbato	4	0,5	Otite media	1	0,1
Parestesie	4	0,5	Palpitazioni	1	0,1
Dermatite	4	0,5	Parotite	1	0,1
Anafilassi	4	0,5	Perdita di peso	1	0,1
Cianosi	3	0,3	Petecchie	1	0,1
Episodio ipotonico-iporesponsivo	3	0,3	Iperensione arteriosa	1	0,1
Malessere	3	0,3	Ptosi palpebrale	1	0,1
Tosse	3	0,3	Rigidità muscolare	1	0,1
Tremore	3	0,3	Sensazione di freddo	1	0,1
Atassia	2	0,2	Senso di soffocamento	1	0,1
Edema del volto	2	0,2	Stipsi	1	0,1
Faringite	2	0,2	Tracheite	1	0,1
Herpes Zoster	2	0,2	Disturbo dell'udito	1	0,1
Insomnia	2	0,2	Alterazioni urinarie	1	0,1
Ipertono	2	0,2	Verruche	1	0,1
			Totale	886	100

Tabella 9: Distribuzione degli eventi avversi per classe sistemico-organica (SOC)

Gruppo	N°	% su 765 EAV	% su 453 schede
Alterazioni delle condizioni generali *	264	34,5	58,3
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo °	137	17,9	30,2
Alterazioni relative alla sede di iniezione	119	15,6	26,3
Patologie del Sistema Nervoso Centrale e Periferico §	86	11,2	19,0
Patologie gastrointestinali	41	5,4	9,1
Disturbi psichiatrici ^	35	4,6	7,7
Patologie dell'apparato cardiovascolare	20	2,6	4,4
Patologie del sistema muscolo-scheletrico	20	2,6	4,4
Patologie del Sistema emolinfopoietico	14	1,8	3,1
Patologie respiratorie	14	1,8	3,1
Alterazioni genito-urinarie	6	0,8	1,3
Patologie degli organi di senso	4	0,5	0,9
Patologie endocrino-metaboliche	3	0,4	0,7
Altre alterazioni	2	0,3	0,4
Totale	765	100,0	

* comprendono febbre/ipertensione, irritabilità, astenia, malessere

° comprendono orticaria, angioedema, eritema, esantema, eruzione cutanea

§ comprendono convulsioni, cefalea, sincope, ipotonia, episodio ipotonico-iporesponsivo, pianto persistente

^ comprendono disturbi del sonno

Tabella 10: Distribuzione delle segnalazioni per grado di causalità e livello di gravità

Classifica		Lieve	Rilevante	Grave	Totale	
		N°	N°	N°	N°	%
<i>EAV correlabili</i>						
Attribuibile		56	77	4	137	30,2
Probabile		84	116	25	225	49,7
Possibile		11	24	11	46	10,2
Totale EAV correlabili	N°	151	217	40	408	
	%	33,3	47,9	8,8		90,1
<i>EAV non correlabili</i>						
Improbabile		4	5	2	11	2,4
Non attribuibile		7	14	2	23	5,1
Non classificabile		7	4	-	11	2,4
Totale EAV non correlabili	N°	18	23	4	45	
	%	4,0	5,1	0,9		9,9
Totale complessivo	N°	169	240	44	453	
	%	37,3	53,0	9,7		100,0

Tabella 11: Segnalazioni di eventi avversi gravi per tipo di vaccino *

Primo vaccino	Secondo vaccino	N° schede	%
MPRV		24	60,0
Esavalente	Meningococco C coniugato	5	12,5
DTaP-IPV	MPRV	2	5,0
MPR		2	5,0
DTaP	Meningococco C coniugato	1	2,5
Esavalente		1	2,5
Esavalente	PCV13	1	2,5
Influenza		1	2,5
Meningococco polisaccaridico tetravalente		1	2,5
Meningococco C coniugato	MPR	1	2,5
Varicella		1	2,5
Totale		40	100,0

* solo eventi correlabili causalmente

Tabella 12: Segnalazioni di eventi avversi gravi suddivisi per ULSS *

ULSS	N° schede con EAV gravi	N° schede totali	% EAV gravi su tot. schede
ULSS n. 1 – Belluno	2	32	6,3
ULSS n. 2 – Feltre	-	10	-
ULSS n. 3 - Bassano d. G.	1	23	4,3
ULSS n. 4 - Alto Vicentino	8	23	34,8
ULSS n. 5 - Ovest Vicentino	-	5	-
ULSS n. 6 – Vicenza	2	27	7,4
ULSS n. 7 - Pieve di Soligo	-	30	-
ULSS n. 8 – Asolo	-	7	-
ULSS n. 9 – Treviso	2	58	3,4
ULSS n. 10 - Veneto orientale	-	16	-
ULSS n. 12 - Veneziana	5	21	23,8
ULSS n. 13 – Mirano	1	11	9,1
ULSS n. 14 - Chioggia	-	6	-
ULSS n. 15 - Alta Padovana	6	84	7,1
ULSS n. 16 - Padova	2	16	12,5
ULSS n. 17 – Este	4	28	14,3
ULSS n. 18 - Rovigo	2	13	15,4
ULSS n. 19 – Adria	1	13	7,7
ULSS n. 20 - Verona	1	22	4,5
ULSS n. 21 - Legnago	-	-	-
ULSS n. 22 - Bussolengo	1	2	50,0
A.O.U.I. Verona	1	3	33,3
Azienda Ospedaliera Padova	1	3	33,3
Totale	40	453	8,8

* solo eventi correlabili causalmente

Tabella 13: Tasso di segnalazione di eventi avversi gravi per vaccino somministrato singolarmente o in associazione °

Vaccino	N°	Dosi somministrate	Tasso per 10000 dosi *
MPRV	26	71243	3,6
Esavalente	7	125148	0,6
Meningococco C coniugato	7	69777	1,0
MPR	3	20449	1,5
DTaP-IPV	2	39618	0,5
DTaP	1	37197	0,3
Influenza	1	766273	0,01
Meningococco polisaccaridico tetravalente	1	2675	3,7
PCV13	1	134195	0,1
Varicella	1	16617	0,6

° Solo gli eventi correlabili causalmente

* Tasso riferito a singoli vaccini. Al momento non sono disponibili i tassi per vaccini co-somministrati.

Tabella 14: Eventi avversi gravi correlabili a vaccinazioni

EAV codificato	N°	Vaccino somministrato	Esito
Convulsioni febbrili °	28	MPRV (21), Esavalente+Meningococco C (4), MPR (2), Esavalente+PCV13 (1)	Risolti (28)
Anafilassi	4	DTaP-IPV+MPRV (2), Meningococco C+MPR (1), Meningococco polisaccaridico tetravalente (1)	Risolti (4)
Disturbo atassico	2	MPRV (2)	Risolti (2)
Porpora di Schoenlein-Henoch	2	DTaP+Meningococco C (1), Varicella (1)	Risolti (2)
Cellulite	1	Esavalente (1)	Risolto
Vasculite cutanea	1	Esavalente+Meningococco C (1)	Risolto
Convulsioni afebrili	1	MPRV (1)	Verosimile epilessia; non trattamento continuativo
Mielite trasversa	1	Influenza (1)	Reliquati: modeste parestesie e saltuaria incontinenza urinaria
Totale	40		Risolti: 38; Non guarito ma non in trattamento continuativo: 1 Reliquati: 1

° Anamnesi familiare e/o personale negativa in 17 casi, positiva in 8 casi, non nota in 3 casi

Tabella 15: Eventi avversi gravi segnalati non correlabili

EAV codificato	N°	Vaccino somministrato	Classifica	Esito
Herpes zoster	1	HB	Improbabile	Risolto
Diarrea persistente con calo ponderale	1	Rotavirus	Non attribuibile	Risolto
Convulsione febbrile	1	MPRV	Improbabile	Risolto
Scompenso cardiaco *	1	Influenza	Non attribuibile	Decesso
Totale	5			

* Soggetto di 78 anni con pluripatologia (cardiaca, renale, metabolica) che ha presentato bronchite acuta e scompenso cardiaco in occasione della vaccinazione; ricoverato in Terapia Intensiva, è deceduto dopo 49 giorni per complicanze infettive con shock settico.

Tabella 16: Eventi avversi gravi correlabili a vaccinazione, segnalati nel 2012 e riferiti a vaccini somministrati negli anni precedenti

EAV codificato	N°	Vaccino somministrato	Anno di somministrazione	Esito
Convulsioni febbrili	1	MPRV	2007	Risolto
Disturbo atassico	1	MPRV	2008	Risolto
Vasculite cutanea	1	MPRV	2011	Risolto

Tabella 17: Riepilogo delle segnalazioni di convulsioni correlabili a MPRV degli anni 2011 e 2012

Anno somministrazione	Convulsioni		Anamnesi personale o familiare per manifestazioni critiche			Dosi MPRV somministrate	Tasso convulsioni per 10000 dosi	
	Febbrili	Afebrili	Positiva	Negativa	Non nota		Febbrili	Afebrili
2011	5	1	1	3	2	68793	0,73	0,15
2012	21	1	5	15	2	71243	2,95	0,14

Tabella 18: Distribuzione delle richieste di consulenza per ULSS di appartenenza

ULSS	N°	%
1 – Belluno	-	-
2 – Feltre	1	0,7
3 – Bassano del Grappa	2	1,5
4 – Alto Vicentino	14	10,4
5 – Ovest Vicentino	2	1,5
6 – Vicenza	7	5,2
7 – Pieve di Soligo	19	14,1
8 – Asolo	3	2,2
9 – Treviso	1	0,7
10 – Veneto Orientale	2	1,5
12 – Veneziana	8	5,9
13 – Mirano	8	5,9
14 – Chioggia	1	0,7
15 – Alta Padovana	9	6,7
16 – Padova	5	3,7
17 – Este	8	5,9
18 – Rovigo	8	5,9
19 – Adria	1	0,7
20 – Verona	14	10,4
21 – Legnago	-	-
22 – Bussolengo	3	2,2
Medico ospedaliero	9	6,7
Extraregione *	2	1,5
Medico di Medicina Generale – Pediatra di Libera Scelta	7	5,2
Utente	1	0,7
Totale complessivo	135	100,0

* Lombardia

Tabella 19: Distribuzione delle consulenze per tipo di valutazione e vaccino da somministrare

Vaccino	Progresso EAV		Accertamento controindicazioni		Indicazioni per schedula		Totale	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Esavalente+PCV13	24	32,9	12	20,3	-	-	36	26,7
MPRV	12	16,4	17	28,8	-	-	29	21,5
HPV	13	17,8	1	1,7	-	-	14	10,4
MPR	4	5,5	6	10,2	-	-	10	7,4
Esavalente+PCV13+MPR+Meningococco C	2	2,7	2	3,4	-	-	4	3
Esavalente	2	2,7	2	3,4	-	-	4	3
MPR+Varicella	-	-	4	6,8	-	-	4	3
DT	1	1,4	1	1,7	-	-	2	1,5
PCV13	2	2,7	-	-	-	-	2	1,5
HB	-	-	2	3,4	-	-	2	1,5
Influenza	1	1,4	1	1,7	-	-	2	1,5
TBE	1	1,4	1	1,7	-	-	2	1,5
Tetano	1	1,4	1	1,7	-	-	2	1,5
DT+IPV	1	1,4	-	-	-	-	1	0,7
DT+IPV+MPRV	1	1,4	-	-	-	-	1	0,7
DTaP	1	1,4	-	-	-	-	1	0,7
DTaP+Meningococco C	-	-	-	-	1	33,3	1	0,7
DTaP+Meningococco C+HPV	-	-	1	1,7	-	-	1	0,7
DTaP+MPR	-	-	1	1,7	-	-	1	0,7
DTaP+MPR+HB	-	-	-	-	1	33,3	1	0,7
DTaP-IPV	-	-	1	1,7	-	-	1	0,7
DTaP-IPV+MPR	-	-	1	1,7	-	-	1	0,7
DTaP-IPV+MPR+Varicella	-	-	1	1,7	-	-	1	0,7
DTaP-IPV+MPRV	1	1,4	-	-	-	-	1	0,7
Esavalente+MPRV+Meningococco C	-	-	1	1,7	-	-	1	0,7
Esavalente+PCV13+MPR	1	1,4	-	-	-	-	1	0,7
Esavalente+Meningococco C	1	1,4	-	-	-	-	1	0,7
Esavalente+PCV13+MPR+Varicella	-	-	1	1,7	-	-	1	0,7
IPV	1	1,4	-	-	-	-	1	0,7
Meningococco C+HAV+MPR+DT	-	-	1	1,7	-	-	1	0,7
MPRV+Tetano	-	-	1	1,7	-	-	1	0,7
MPRV+PCV13	1	1,4	-	-	-	-	1	0,7
Rosolia	1	1,4	-	-	-	-	1	0,7
Siero antitetanico	1	1,4	-	-	-	-	1	0,7
DT+Meningococco C+Hib+PCV13	-	-	-	-	1	33,3	1	0,7
Totale complessivo	73	100,0	59	100,0	3	100	135	100,0

Tabella 20: Motivazioni delle richieste di consulenza pre- e post-vaccinale al Canale Verde

Progresso EAV	N°	% su cons. progresso EAV	Accertamento controindicazioni	N*	% su cons. sospetta controindicazione	Schedula N°
<i>Storia personale di:</i>						
Manifestazione cutanea	19	26,0	Malattia neurologica	16	27,1	
Manifestazione neurologica	17	23,3	Ipersensibilità a componenti	10	16,9	
Orticaria o angioedema	13	17,8	Patologia d'organo	5	8,5	
Febbre e sintomi generali	8	11,0	False controindicazioni	5	8,5	
Reazione locale	4	5,5	Patologia autoimmune	3	5,1	
Anafilassi	2	2,7	Patologia cutanea	3	5,1	
Artralgia/artrite	2	2,7	Immunodeficit	3	5,1	
Cefalea	2	2,7	Patologia congenita	3	5,1	
Ipotonia-iporesponsività	2	2,7	Piastrinopenia	2	3,4	
Piastrinopenia	1	1,4	Virosi o recente infezione	2	3,4	
Miosite	1	1,4	Orticaria o angioedema	1	1,7	
Vasculite cutanea	1	1,4	Artralgia/artrite	1	1,7	
Vomito incoercibile	1	1,4	Febbre e sintomi generali	1	1,7	
			Ipotonia-iporesponsività	1	1,7	
<i>Storia familiare di:</i>						
			Evento avverso a vaccino	2	3,4	
			Patologia autoimmune multipla	1	1,7	
Totale complessivo	73	100,0		59	100,0	3

Tabella 21: Giudizio di idoneità sui casi sottoposti al Canale Verde

Esito consulenza	Progresso EAV	Accertamento controindicazioni	Schedula	Totale	
	N°	N°	N°	N°	%
<i>Idonei</i>					
Con procedura standard	30	32	-	62	45,9
Con dosi separate	14	9	-	23	17,0
Idoneo parziale	2	3	1	6	4,4
Idoneo parziale con dosi separate	1	-	-	1	0,7
Con premedicazione	1	2	-	3	2,2
Con preparato alternativo	1	1	-	2	1,5
In ambiente protetto	4	3	-	7	5,2
Con schedula personalizzata	-	-	2	2	1,5
Totale idonei	53	50	3	106	78,5
<i>Non idonei</i>					
Prescrizione accertamenti	3	1	-	4	3,0
Prescrizione titolo anticorpale	6	2	-	8	5,9
Sospensione	4	6	-	10	7,4
Esonero	4	-	-	4	3,0
Parere su nesso causale	3	-	-	3	2,2
Totale non idonei	20	9	-	29	21,5
Totale complessivo	73	59	3	135	100,0

Tabella 22: Riscontro delle richieste di consulenza al Canale Verde nei soggetti idonei a vaccinazione

Riscontri	Progresso EAV		Accertamento controindicazioni		Schedula		Totale	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Vaccinato con procedura standard	13	12,3	14	13,2	1	0,9	28	26,4
Vaccinato in regime protetto	4	3,8	3	2,8	-	-	7	6,6
Vaccinato con altre modalità	8	7,5	15	14,2	1	0,9	24	22,6
Parzialmente vaccinato	7	6,6	3	2,8	-	-	10	9,4
Totale idonei vaccinati	32	30,2	35	33,0	2	1,9	69	65,1
Vaccinazione da eseguire in futuro	8	7,5	8	7,5	1	0,9	17	16,0
Rifiuto vaccinazione	10	9,4	2	1,9	-	-	12	11,3
Vaccinazione sospesa da altri sanitari	1	0,9	-	-	-	-	1	0,9
Cessata esposizione	-	-	1	0,9	-	-	1	0,9
Totale idonei non vaccinati	19	17,9	11	10,4	1	0,9	31	29,2
Soggetto irreperibile	-	-	2	1,9	-	-	2	1,9
Riscontro mancante	2	1,9	2	1,9	-	-	4	3,8
Totale idonei con dato mancante	2	1,9	4	3,8	-	-	6	5,7
Totale complessivo	53	50	50	47,2	3	2,8	106	100,0

Tabella 23: Riscontri degli accertamenti effettuati dopo consulenza

Riscontri	Progresso EAV		Accertamento controindicazioni		Schedula		Totale	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Titolo anticorpale protettivo	1	8,3	2	16,7	-	-	3	25,0
Accertamenti effettuati	1	8,3	-	-	-	-	1	8,3
Titolo da eseguire in futuro	4	41,7	-	-	-	-	4	33,3
Rifiuto titolo o accertamenti	3	25,0	1	8,3	-	-	4	33,3
Totale	9	75,0	3	25,0	-	-	12	100,0

Tabella 24: Vaccini somministrati dopo il parere di idoneità (in 69 soggetti)

Vaccino somministrato	N°	%
Esavalente	26	20,3
PCV13	26	20,3
MPR	23	18,0
Varicella	12	9,4
Meningococco C	9	7,0
MPRV	7	5,5
HPV	6	4,7
DTaP	5	3,9
DT	3	2,3
DTaP-IPV	3	2,3
IPV	2	1,6
Tetano	2	1,6
HA	1	0,8
HB	1	0,8
Hib	1	0,8
TBE	1	0,8
Totale	128	100,0

Tabella 25: Eventi avversi dopo le vaccinazioni consigliate dal Canale Verde in 16 soggetti

Vaccino somministrato	N° EAV segnalati	Evento avverso
Esavalente	6	febbre con TC<39,5°C (5); vomito + febbre con TC<39,5°C (1)
MPR	6	febbre con TC<39,5°C + esantema (1); febbre con TC<39,5°C (2); febbre con TC<39,5°C + lieve tumefazione parotidea (2); convulsione febbrile in soggetto epilettico (1)
PCV13	3	febbre con TC<39,5°C (2), irrequietezza (1)
MPRV	1	esantema (1)
Varicella	1	febbre con TC<39,5°C (1)
HPV	1	prurito diffuso (1)
Meningococco C	1	febbre con TC<39,5°C (1)
Totale	19	

Tabella 26: Gravità degli eventi avversi nei vaccinati dopo consulenza

Gravità EAV	N°	% EAV su 69 vaccinati	% EAV su 106 idonei
Lieve	18	26,1	17,0
Rilevante	-	-	-
Grave	1	1,4	0,9
Totale	19	27,5	17,9