

CENTRO REGIONALE DI RIFERIMENTO DI CONSULENZA PREVACCINALE
E SORVEGLIANZA DEGLI EVENTI AVVERSI A VACCINAZIONE “CANALE VERDE”
DGR n°2042 DEL 27/6/2006

**10^a RELAZIONE SULL’ATTIVITA’
DEL “CANALE VERDE”
DATI RELATIVI AL 2007**

GIOVANNA ZANONI[°], ILARIA LUCCHI[°], GIUSEPPE TRIDENTE [°]

[°]SEZIONE DI IMMUNOLOGIA, DIPARTIMENTO DI PATOLOGIA ,
UNIVERSITA’ DI VERONA

MAGGIO 2008

INDICE

INTRODUZIONE	pag. 3
ANALISI DELLE NOTIFICHE DEGLI EVENTI AVVERSI A VACCINI	pag. 3
CONSULENZE PRE-VACCINALI	pag. 7
PARERI TELEMATICI	pag. 9
CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE	pag. 10
RINGRAZIAMENTI	pag. 12
ELENCO ABBREVIAZIONI	pag. 12
NOTA	pag. 13
TABELLE	pag. 14

INTRODUZIONE

Nella presente relazione annuale, prevista ai sensi della DGR n. 2042/2006, sono riportati i dati sulle consulenze pre-vaccinali effettuate da questo Centro nel 2007 e sulle schede di segnalazione degli eventi avversi a vaccini somministrati nell'anno 2007 pervenute dalla Direzione per la Prevenzione della Regione Veneto entro il 31/01/2008 e integrata con i dati acquisiti dal Centro di Riferimento Regionale sul Farmaco al 31/03/2008, secondo il vigente flusso di trasmissione delle schede di notifica al Canale Verde.

Dati 2007 al 31/03/2008

- 336 notifiche acquisite
- 115 consulenze pre-vaccinali

ANALISI DELLE NOTIFICHE DEGLI EVENTI AVVERSI A VACCINI

Entro il 31/03/2008 il Canale Verde ha acquisito un totale di 336 schede di segnalazione di eventi avversi a vaccino segnalati nell'anno 2007.

Anche per il 2007 si registrano consistenti disparità nel numero di notifiche pervenute dalle diverse ULSS. Le più frequenti segnalazioni di sospetti eventi avversi a vaccino (EAV), provengono dalle ULSS n. 7, 8, 4 e 20 (Tabella 1).

Per quanto riguarda il tipo di vaccino somministrato, occorre tenere presente che le variazioni delle frequenze di segnalazione sono legate soprattutto alla introduzione di nuovi vaccini nel calendario regionale 2007 e alla conseguente maggiore attenzione nell'osservazione e richiesta di informazioni relative ai nuovi prodotti. In particolare nel 2007, prevalgono le segnalazioni di eventi avversi da DTaP, varicella ed esavalente co-somministrato con pneumococco coniugato. Si segnala inoltre un incremento, rispetto al 2006, di notifiche di eventi avversi da MMR co-somministrato con varicella e dal nuovo vaccino combinato MMRV (Tabella 2).

La Tabella 3 mostra la distribuzione complessiva delle dosi di vaccino riportate nelle 336 notifiche, indipendentemente dalle co-somministrazioni. Dei 461 vaccini somministrati singolarmente o in associazione, la maggioranza delle segnalazioni riguarda nell'ordine il vaccino DTaP (17,1%) (79, di cui 62 da Infanrix DTaP e 17 da Boostrix), seguono l'esavalente (16,5%) e il vaccino anti-varicella (15,8%).

Notifiche di EAV su 336 schede (623 eventi)

- 461 vaccini somministrati
- 17% da DTaP
- 16,5% da Esavalente
- 16% da Varicella

- 16% < 1 anno di età
- 47% tra 1 e 5 anni
- 42,5% alla prima dose



**forte variabilità di segnalazione:
da 2 a 64/ anno/ULSS
24,5% notifiche senza indicazione
numero di dosi**

La maggiore frequenza di EAV segnalati risiede nella fascia d'età tra 1 e 5 anni, seguita dalla classe di età superiore a 13 anni (Tabella 4).

Dal raffronto delle notifiche di EAV rispetto al numero di dosi di vaccino somministrato emerge che oltre il 42% delle reazioni si riscontra alla prima inoculazione di vaccino. Tuttavia, quasi un quarto delle notifiche (24,5%) non contiene il dato relativo al numero della dose, non consentendo un completo raffronto (Tabella 5).

La distribuzione delle notifiche per intervallo temporale tra somministrazione e insorgenza dell'evento avverso rivela che circa la metà delle reazioni (49,6%) compare entro 24 ore dalla somministrazione, con un picco nella fascia entro 1 ora (Tabella 6). Inoltre, 50 (15%) schede non riportano la data di somministrazione, impedendo il calcolo dell'intervallo temporale, dato fondamentale per la valutazione di attribuzione di una reazione avversa sistemica al vaccino. Di queste, quasi il 50% (22) è risultato quindi non classificabile in quanto, secondo le linee guida, solo le reazioni locali sono sempre attribuibili indipendentemente dall'intervallo temporale (Tabella 6).

La maggior parte degli EAV (53,6%) è di tipo sistemico (Tabella 7). Per contro, rispetto al 2006 (27%) le reazioni locali risultano aumentate (35%). Esse comprendono 72 reazioni lievi, 42 rilevanti, cioè locali estese di diametro superiore a dieci centimetri, e 4 reazioni gravi. Delle 42 reazioni locali rilevanti, il 71% (30) risulta provocato dal vaccino DTaP e, nello specifico, in 29 casi dal preparato Infanrix DTaP e in uno da Boostrix.

Per quanto riguarda le reazioni locali lievi, si segnala che un elevato numero di queste, pari a 45, consisteva in singoli pomfi immediati e fugaci nella sede di iniezione di vaccino anti-varicella o MMRV. La compilazione della scheda di segnalazione di queste reazioni, di per sé poco significative, si è resa necessaria su richiesta di questo Centro, allo scopo di ottenere un parere dall'A.I.F.A., dopo che da alcune ULSS era pervenuto un segnale di possibile aumento di reazioni locali immediate provocate dai suddetti vaccini, ai quali va riferito essenzialmente l'incremento delle reazioni locali segnalate per il 2007.

La tipologia dei 623 eventi riportati nelle 336 schede di notifica, evidenziano la notevole varietà dei sintomi, anche se non tutti correlabili causalmente ai vaccini somministrati (Tabella 8). Prevalgono le reazioni locali (25%) e la febbre < 39,5°C (14%).

Tipologia di EAV in 336 schede

- 50% entro 24 ore
(picco entro 1 ora)
- 54% sistemiche
- 46% locali o locali + sistemiche, di cui:
 - 27% lievi
 - 18% rilevanti
 - 1% gravi



15% schede non riporta
intervallo temporale

Se si classificano gli EAV secondo il "System-Organ Disease" (WHO-Adverse Reaction Terminology) utilizzato dai sistemi di Farmacovigilanza, prevalgono le alterazioni delle condizioni generali (29,5%), sulle reazioni locali (28,5%) e, in ordine decrescente, sulle reazioni cutanee, le manifestazioni del sistema nervoso centrale e periferico e i disordini psichiatrici (Tabella 9).

Se si analizza il grado di causalità, calcolato su 336 schede, risulta che il 50,3% è stato ritenuto *attribuibile*, il 33,0% *probabile* e il 5,7% *possibile*. L'11% (37) delle notifiche è risultato *non correlabile*, con il 3,9% di schede *non attribuibili* e il 7,1% *non classificabili*. Tra le 24 schede *non classificabili*, rientrano 22 notifiche di reazioni generali prive di intervallo temporale, criterio necessario per la classificazione di un evento avverso sistemico e 2 schede carenti di dati indispensabili per un loro inquadramento (Tabella 10).

L'analisi del livello di gravità, effettuata solo sugli eventi correlabili (299), mostra che le manifestazioni lievi rappresentano più della metà del totale, con una per percentuale pari al 52% (Tabella 11). Tra gli eventi correlabili rilevanti nel 2007, pari al 42%, quelli limitati alla sede di iniezione risultano essere il 50%.

La Tabella n. 12 riporta in dettaglio le manifestazioni gravi segnalate nel 2007 su 336 schede inoltrate ed esaminate. Su un totale di 24 reazioni gravi segnalate, 19 sono state giudicate causalmente correlabili e 5 non correlabili (4 non attribuibili e 1 non classificabile) per mancanza di dati fondamentali o dei necessari criteri per la classificazione.

Tra le 19 reazioni gravi classificate, sono presenti 4 reazioni locali (2 cellulite e 2 ascessi sterili) e 15 eventi sistemici. Questi ultimi includono:

- 6 casi di convulsioni febbrili, tre dopo vaccinazione con esavalente co-somministrato con meningococco coniugato, uno dopo vaccinazione con esavalente, uno dopo MMR co-somministrato con varicella e uno dopo IPV co-somministrato con pneumococco coniugato, tutti guariti;
- 2 casi di piastrinopenia, uno dopo vaccinazione MMRV e l'altro dopo anti-varicella, entrambi guariti;
- un caso di atassia dopo vaccinazione MMRV, guarito;
- un caso di cerebellite atassica dopo vaccinazione anti-varicella, guarito;
- un caso di alterazione dell'equilibrio con caduta a terra, dopo

Classificazione EAV System-Organ Disease 336 schede

- 29,5% alterazioni generali
- 28,5% reazioni locali

299 eventi correlabili

- 50% attribuibili
- 33% probabili
- 6% possibili



24 schede (7,1%) non
classificabili

Eventi Gravi 19

- 6,4% dei correlabili (299)
- 6 convulsioni febbrili
- 2 piastrinopenia
- 1 atassia
- 1 cerebellite atassica
- 1 alterazione equilibrio
- 1 convulsioni afebrili
- 1 presunta mielite
- 1 anafilassi
- 1 vasculite
- 4 locali (2 cellulite,
2 ascesso)



1 con reliquati
(parestesia arto inferiore destro)

- vaccinazione anti-MMR co-somministrato con anti-varicella, guarito;
- un caso di convulsioni afebrili dopo esavalente co-somministrato con pneumococco coniugato, guarito;
 - un caso di presunta mielite (mielopatia senso-motoria, in assenza di febbre, alterazioni liquorali e di imaging, segni peraltro necessari secondo la definizione di caso della Brighton Collaboration), dopo vaccinazione con DT, anti-febbre gialla e anti-epatite A, risoltasi con lievi postumi a comparsa occasionale (parestesie arto inferiore destro), in attesa di documentazione clinica già richiesta;
 - un'anafilassi, con sintomi cutanei e respiratori (edema della laringe con disфонia ed eritema al volto e collo), conforme alla definizione di caso della Brighton Collaboration, dopo vaccinazione anti-tetano, guarita;
 - una vasculite cutanea, dopo vaccinazione con MMR co-somministrato con anti-varicella, guarita.

Oltre alle suddette reazioni gravi classificate, sono stati analizzati comunque anche i dati clinici riguardanti 5 eventi gravi giudicati non correlabili.

Quattro di questi sono stati classificati "non attribuibili". Nel dettaglio si trattava di:

- un caso di epatite acuta, dopo vaccinazione con anti-tifo orale, guarito, non attribuibile in assenza del criterio di plausibilità biologica;
- un caso di convulsioni afebrili, 18 giorni dopo vaccinazione con esavalente co-somministrato con pneumococco coniugato. L'intervallo temporale non consente di sostenere la correlazione causale. Il bimbo è stato posto in trattamento anti-convulsivante;
- un caso di piastrinopenia, 44 giorni dopo vaccinazione con MMR co-somministrato con anti-varicella e di cui non era riportato l'esito, in cui l'accertamento clinico è stato fatto ai limiti dell'intervallo temporale previsto per la correlazione causale (medio 30 giorni, massimo 6 settimane);
- un caso di diabete mellito di tipo I dopo vaccinazione con anti-DTaP e anti-meningococco C, non sostenibile secondo il criterio di plausibilità biologica.

Inoltre una quinta notifica di evento grave, una cerebellite atassica dopo vaccinazione con esavalente co-somministrato con anti-meningococco C, è stata ritenuta non classificabile in quanto, oltre ad

essere priva della data di somministrazione, la diagnosi era stata ipotizzata dal pediatra a manifestazione risolta, sulla base della descrizione fatta dalla madre del paziente.

Il tasso di eventi avversi segnalati sulla base delle dosi totali di vaccino somministrate nel 2007 (Tabella 13) è risultato pari a 2/10.000 (1,8/10.000 nel 2006). Per quanto riguarda i tassi relativi ai vaccini più frequentemente segnalati, si rileva una riduzione delle segnalazioni da esavalente (da 7,2 a 5,6/10.000), da pneumococco coniugato (da 5,0 a 4,6/10.000) e da meningococco coniugato (da 4,1 a 3,9/10.000). Per contro, si segnala il notevole incremento delle segnalazioni da DTaP, passate da 8,5/10.000 nel 2006 a 12,0/10.000 nel 2007 e di quelle da varicella, che mostrano il tasso più alto (17/10.000). Anche per il vaccino MMR, dopo una riduzione delle segnalazioni riscontrata nel 2006, si osserva per quest'anno un aumento (da 3,3 a 5,1) rispetto all'anno precedente.

CONSULENZE PRE-VACCINALI

L'organizzazione dell'attività e delle modalità operative sono descritte in dettaglio nella IV Relazione sull'attività del "Canale Verde" e del Sistema di Sorveglianza ai Vaccini nella Regione Veneto, inviata il 25 Maggio 2000 e nella pubblicazione su Vaccine 2003; 22:194-201.

La procedura della consulenza, unitamente ad altre impiegate nel Servizio di Immunologia Clinica annesso alla Sezione di Immunologia del Dipartimento di Patologia di questa Università, è certificata per la qualità UNI EN ISO 9001:2000 (certificato n. 194114).

Nel 2007 sono state effettuate 115 consulenze pre-vaccinali.

Permane la più volte segnalata notevole variabilità di provenienza delle richieste di consulenza (da 0 a 32/ULSS/anno) rilevata anche negli anni precedenti (Tabella 14).

La maggioranza degli EAV registrati e la richiesta di accertamento di controindicazioni riguardano i vaccini MMRV/MMR e/o Varicella (44,3%) e la serie dei vaccini del primo anno di età (35,7%) (Tabella 15).

Si segnala inoltre che i soggetti di età <13 anni sono stati 89 (77,4%). L'esame clinico diretto presso l'ambulatorio del Centro è stato

Consulenze Pre-vaccinali 115

- 44% MMRV/MMR e/o Varicella
- 36% vaccini del I anno
- 77% < 13 anni di età
- 16,5% esame clinico
- 6% tests allergologici



**ancora forte variabilità di
provenienza delle richieste:
(da 0 a 32/anno/ULSS)**

effettuato su 19 (16,5%) soggetti, con esecuzione di test allergologici con vaccini e/o loro componenti in 7 casi (6,1%).

Tra gli eventi avversi (EAV) sottoposti al Canale Verde nel 2007, pari a 56, i più numerosi sono stati gli episodi di orticaria/angioedema, corrispondenti a poco più di un quinto dei casi (12), il 50% dei quali da vaccino esavalente. Per 5 di questi si trattava di reazioni immediate, per i restanti 7 episodi di reazioni di tipo ritardato. Altri EAV sottoposti a valutazione riguardavano nell'ordine manifestazioni neurologiche in 10 casi, la febbre associata ad altre manifestazioni generali in 8 soggetti e la cute, con eventi diversi dall'orticaria, in 7 casi. L'accertamento di controindicazioni è stato richiesto nella maggior parte dei casi per patologie presenti nella storia personale (Tabella 16). Rispetto all'anno precedente, dove spiccavano per numerosità le patologie neurologiche e l'ipersensibilità a componenti dei vaccini, nel 2007 prevalgono ancora le patologie neurologiche, seguite dalle immunodeficienze e dalle patologie d'organo.

Il totale dei dichiarati idonei alla vaccinazione/prosecuzione è risultato pari a 88 (76,5%), comprensivo di 30 soggetti ammessi alle vaccinazioni adottando precauzioni personalizzate (ambiente protetto, singole somministrazioni vaccinali, dosi separate, premedicazione), specificate di volta in volta dal Canale Verde e di 5 soggetti idonei parziali, per i quali cioè, in base alla valutazione rischio/beneficio, sono state consigliate solo le vaccinazioni più importanti e/o ritenute non rischiose. In 4 soggetti la vaccinazione è risultata non indicata, in 3 è stata sospesa e due individui sono stati esonerati.

I due esoneri sono stati consigliati per controindicazioni, uno dalla vaccinazione anti-febbre gialla e l'altro dalla vaccinazione anti-influenzale. Le tre sospensioni riguardano due pazienti con infezione virale a lenta risoluzione, e un terzo paziente in attesa della rivalutazione specialistica della patologia di base. Inoltre a 13 soggetti sono stati prescritti accertamenti, e precisamente in 8 casi il titolo anticorpale specifico, risultato protettivo in tre, mentre di altri tre casi non è stato fornito il riscontro, uno si è trasferito all'estero e un altro è in attesa di eseguire il titolo anticorpale (Tabella 17). Su un totale di 88 idonei, 49 sono stati sottoposti alle vaccinazioni consigliate, presso il distretto o in ambiente protetto, secondo le indicazioni fornite dal Canale Verde (Tabella 18). Cinque soggetti sull'intero campione hanno riportato lievi reazioni sistemiche o locali alla rivaccinazione, regredite

Consulenza per EAV 56

21% orticaria/angioedema,
di cui:
12% ritardate,
9% immediate
18% neurologica

Consulenza per controindicazioni 59

- 15% neurologica
- 13,5% immunodeficienza
- 12% patologia d'organo

Esito Consulenze 115

- 88 idonei, di cui:
- 46% senza precauzioni
- 18% con precauzioni
- 8% in ambiente protetto
- 4% solo parzialmente



2 soggetti esonerati

Esito vaccinazioni dei dichiarati idonei

- 88 idonei
- 49 vaccinati
- 8 rifiuti
- 13 senza riscontro
- 16 da vaccinare
- 2 già immuni
- 5 lievi reazioni locali o sistemiche



**nessuna reazione grave
nessun reliquato**

completamente in qualche giorno con o senza terapia sintomatica (Tabella 19). Nessun caso di evento grave, ospedalizzazione o relinqui è stato registrato nel gruppo dei dichiarati idonei e vaccinati. Tra i rimanenti idonei, sono stati segnalati 8 rifiuti alla vaccinazione, 2 soggetti sono risultati già protetti, di 13 non è stato ancora fornito il riscontro di avvenuta vaccinazione, mentre 16 soggetti sono in attesa di vaccinazione.

Pareri telefonici – via e-mail o fax

Nell'ultimo anno, oltre alle consulenze sopra descritte, sono stati erogati 60 ulteriori pareri rapidi (per vie brevi), di cui 54 su casi di eventi avversi o controindicazioni e 6 su argomenti generali riguardanti la sicurezza delle vaccinazioni. Dei 54 pareri sui casi singoli, 25 sono stati richiesti dai distretti, 10 da medici curanti, 9 da medici ospedalieri e 10 da singoli cittadini.

Si segnala che anche sanitari da altre regioni (Trentino Alto Adige, Lombardia, Emilia Romagna e Puglia) si sono rivolti a questo Centro di Riferimento.

Consulenze Telematiche 60

- 25 dai distretti
- 10 da medici curanti
- 10 da cittadini
- 9 da medici ospedalieri
- 6 argomenti generali
- 5 extra regionali

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Con il nuovo flusso di acquisizione telematica dei dati sugli eventi avversi è stato possibile analizzare in tempi brevi l'andamento delle segnalazioni del 2007.

Si segnala tuttavia, ancora una volta, l'incompleta compilazione di campi essenziali in alcune schede, come la data di somministrazione del vaccino (il che comporta un elevato numero di schede prive di intervallo temporale e quindi non classificabili pari al 15% del totale) e la carenza o assenza di documentazione clinica e dell'esito dell'evento.

L'aumento delle segnalazioni rispetto al 2006 per alcuni vaccini e loro associazioni (varicella, richiamo DTaP, pneumococco coniugato co-somministrato con esavalente, varicella+ MMR, nuovo vaccino quadrivalente MMRV), risente anche del nuovo calendario vigente.

Per quanto attiene alla tipologia delle reazioni, si segnala un aumento delle reazioni locali, provocate soprattutto da vaccino anti-varicella e DTaP. In particolare, per quanto riguarda l'anti-varicella, su 73 somministrazioni 33 (45%) riguardavano reazioni locali immediate lievi. Anche per il nuovo vaccino quadrivalente MMRV, il 50% di reazioni segnalate (12/24) era di tipo locale, immediato, lieve.

L'aumento di reazioni locali lievi da varicella e MMRV, con le peculiari caratteristiche dell'immediatezza e della fugacità, ha determinato un segnale proveniente da alcune ULSS, alle quali è stato chiesto di notificare formalmente tali eventi. Successivamente, essi sono stati ritenuti dall'A.I.F.A. non significativi. A nostro avviso, tuttavia, l'immediatezza del fenomeno potrebbe derivare da potenzialità irritative del medicamento occasionalmente riscontrate.

Per quanto riguarda gli eventi gravi del 2007, essi sono risultati in apparente aumento (6,4%) rispetto al 2006 (6,0%) e alla media del periodo di attività 1993-2004 (5%). I casi con relinqui sono tre, dei quali tuttavia solo uno persistente (occasionalmente parestesie dell'arto inferiore destro) e due (ascessi sterili) in attesa di conferma di guarigione.

Sintesi 2007

- 76,5% dichiarati idonei dopo valutazione individuale
- 56% vaccinato senza conseguenze
- 2 esoneri
- 3 sospensioni temporanee



- lieve aumento non significativo degli eventi gravi
- tasso EAV/dosi inoculate in lieve aumento (da 1,8 a 2,0/10.000 dosi)
- un reliquato

- potenziare informazione e formazione continuativa
- migliorare tempestività di ricezione delle schede di notifica
- maggiore attenzione nella compilazione schede
- maggiore impegno da distretti poco attivi nel segnalare EAV
- uniformare la gestione degli eventi gravi (protocollo unico in preparazione)
- allestire ulteriore materiale didattico

Per contro il tasso di eventi avversi sulla base delle dosi totali somministrate nel 2007, pari a 2/10.000, anche se in lieve aumento rispetto all'anno precedente, appare diminuito quando raffrontato alla media dell'intero periodo 1994-2006 (2,6/10.000) e al "gold standard" di 3/10.000 EAV segnalati dall'OMS, che indica probabilmente una diminuita propensione alla segnalazione di eventi minori.

Le Consulenze pre-vaccinali del Canale Verde hanno consentito di giudicare idonei alla vaccinazione il 76,5% dei soggetti sottoposti a valutazione, percentuale che risulta ridotta rispetto all'anno precedente (90%). Dai riscontri sinora pervenuti, risulta che il 56% dei soggetti ritenuti a rischio e dichiarati idonei dal Canale Verde è stato vaccinato senza riportare eventi rilevanti, ma solo reazioni lievi, locali o sistemiche in 5 casi, regredite completamente in qualche giorno con o senza terapia sintomatica e senza reliquati. Pertanto, la consulenza ha consentito di garantire la copertura vaccinale in sicurezza anche per soggetti a rischio, usufruendo dell'ambiente protetto (in 7 casi dei 9 consigliati; per uno si è avuto un rifiuto e un paziente non si è ancora vaccinato) o di altre precauzioni mirate. Il Canale Verde ha consentito di effettuare tali interventi cautelativi in sede o negli ospedali di competenza territoriale, fornendo le specifiche indicazioni per la somministrazione o prosecuzione delle vaccinazioni. Nell'anno 2007 ci sono stati tre casi di sospensione della vaccinazione e due esoneri. Si segnala anche un aumentato numero di rifiuti, pari a 8 (5 provenienti dall'ULSS n. 7, i restanti 3 dalle ULSS n. 4, 12 e 22).

Con il progredire dell'attività, si assiste ad una sempre più accurata selezione dei casi che effettivamente necessitano dell'approfondimento specialistico con una riduzione delle richieste di consulenza per false controindicazioni.

Per quanto attiene alla valutazione complessiva dell'attività svolta dal Canale Verde, i dati verranno aggiornati e rianalizzati entro la fine del 2008, alla scadenza triennale stabilita in precedenza.

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano il Dr. Ugo Moretti del Centro di Riferimento Regionale sul Farmaco dell'Unità di Farmacovigilanza di questa Università per il prezioso aiuto nell'elaborazione dei dati sulla sorveglianza descritti nella presente relazione, il Dr. Massimo Valsecchi e la Dr. Giuseppina Napoletano del Dipartimento di Prevenzione dell'ULSS 20, per le informazioni e pareri elargiti e il Prof. Gabriele Romano, Direttore della Sezione di Igiene e Medicina Preventiva del Dipartimento di Sanità Pubblica dell'Università di Verona, per l'autorevole consulenza.

ELENCO ABBREVIAZIONI

DTP: vaccino antidiftotetanico-antipertosse cellulare; *DTaP*: vaccino antidiftotetanico-antipertosse acellulare; *DT*: vaccino antidiftotetanico; *DTaPHB*: vaccino tetEAValente (vaccino antidiftotetanico antipertosse acellulare antiepatite B); *DTaPHibIPV*: vaccino pentavalente (vaccino antidiftotetanico - antipertosse acellulare - antihaemophilus influenzae tipo b - antipolio inattivato); *DTaPHBIPVHib*: vaccino esavalente (vaccino antidiftotetanico - antipertosse acellulare - antiepatite B - antipolio inattivato - antihaemophilus influenzae tipo b); *aP*: vaccino antipertosse acellulare; *TT*: vaccino antitetanico; *IPV*: vaccino antipolio inattivato; *OPV*: vaccino antipolio orale; *MENINGOCOCCO C*: vaccino antimeningococcico coniugato; *PNEUMO CON*: vaccino antipneumococcico eptavalente; *PNEUMO 23val*: vaccino antipneumococcico 23valente; *HB*: vaccino antiepatite B; *HA*: vaccino antiepatite A; *YF*: vaccino antifebbre gialla; *MMR*: vaccino antimorbillo-parotite-rosolia; *MMRV*: vaccino antimorbillo-parotite-rosolia-varicella; *Hib*: vaccino antihaemophilus influenzae tipo b; *BCG*: vaccino antitubercolare; *PPD*: derivato proteico purificato; *TBE*: vaccino anti encefalite da morso di zecca; *EAV*: eventi avversi a vaccini.

NOTA

Poiché anche per quest'anno il numero di schede inviato dall'Autorità Regionale risultava palesemente ridotto rispetto a quelle attese, il Canale Verde ha richiesto una copia delle notifiche di eventi avversi a vaccinazione del 2007 inviate al Centro di Riferimento Regionale sul Farmaco dell'Unità di Farmacovigilanza dell'Università di Verona, che ha consentito di ottenere un totale di 336 schede da analizzare. Il Centro ha quindi chiesto e ottenuto dalla Regione Veneto il collegamento diretto all'Unità di Farmacovigilanza al fine di uniformare i flussi informativi, formalizzato con lettera del 22/01/2008, Prot. n. 36284/50.03.50.

TABELLE

Tabella 1: Frequenza delle notifiche per ULSS di appartenenza

ULSS n°	N. (%)
1	16 (4,8%)
2	2 (0,6%)
3	8 (2,4%)
4	28 (8,3%)
5	8 (2,4%)
6	20 (5,9%)
7	64 (19,0%)
8	29 (8,6%)
9	10 (3,0%)
10	14 (4,2%)
12	4 (1,2%)
13	7 (2,1%)
14	7 (2,1%)
15	9 (2,7%)
16	17 (5,0%)
17	12 (3,6%)
18	19 (5,6%)
19	11 (3,3%)
20	28 (8,3%)
21	11 (3,3%)
22	11 (3,3%)
<i>Azienda Ospedaliera Verona</i>	1 (0,3%)
Totale	336 (100%)

Tabella 2 : Schede notificate per vaccini somministrati e loro combinazioni

1° Vaccino	2° Vaccino	3° Vaccino	N. (%)
DTaP			54 (16,1%)
Varicella			44 (13,1%)
Esavalente	Pneumococco con.		40 (11,9%)
MMR	Varicella		28 (8,3%)
MMRV			24 (7,1%)
Esavalente	Meningococco C		21 (6,2%)
TT			18 (5,3%)
Esavalente			15 (4,4%)
Pneumococco con.			11 (3,3%)
MMR	DTaP		11 (3,3%)
MMR			11 (3,3%)
DTaP	Meningococco C		10 (3,0%)
Meningococco C			9 (2,7%)
Pneumococco 23val			6 (1,8%)
Febbre gialla			5 (1,5%)
Influenza			4 (1,2%)
HB			3 (0,9%)
Pneumococco con.	DTaP		3 (0,9%)
dT			3 (0,9%)
TBE			2 (0,6%)
Febbre gialla	HA-HB		2 (0,6%)
Tifo orale			2 (0,6%)
IPV	Pneumococco con.		1 (0,3%)
IPV	HiB		1 (0,3%)
Pneumococco con.	Varicella		1 (0,3%)
TT	Pneumococco 23val		1 (0,3%)
DT-IPV			1 (0,3%)
MMR	Pneumococco con.		1 (0,3%)
Febbre gialla	dT	HA	1 (0,3%)
Meningococco C	dT		1 (0,3%)
HA-HB	dT		1 (0,3%)
IPV	DTaP		1 (0,3%)
Totale			336 (100%)

Tabella 3 : Vaccini somministrati singolarmente o in associazione

Vaccino	N. (%)
DTaP	79 (17,1%)
DTaP-HB-IPV-HIB (esavalente)	76 (16,5%)
Varicella *	73 (15,8%)
Pneumococco coniugato	57 (12,4%)
MMR	50 (10,9%)
Meningococco coniugato	42 (9,1%)
MMRV **	24 (5,2%)
TT	19 (4,1%)
Febbre gialla	8 (1,7%)
Pneumococco 23valente	7 (1,5%)
dT	6 (1,3%)
Influenza	4 (0,9%)
IPV	3 (0,7%)
HB	3 (0,7%)
HA-HB	3 (0,7%)
Tifo orale	2 (0,4%)
Anti-TBE	2 (0,4%)
HA	1 (0,2%)
HiB	1 (0,2%)
DT-IPV	1 (0,2%)
Totale	461 (100%)

* di cui 33 reazioni locali immediate

** di cui 12 reazioni locali immediate

Tabella 4 : Frequenza delle notifiche per età' dei soggetti

Classi d'età	N. (%)
<i>< 1 anno</i>	53 (15,8%)
<i>1-5 anni</i>	158 (47,0%)
<i>6-13 anni</i>	54 (16,1%)
<i>>13 anni</i>	71 (21,1%)
Totale	336 (100%)

Tabella 5 : Frequenza delle notifiche per numero di dose

N° dose	N. (%)
<i>prima</i>	196 (42,5%)
<i>seconda</i>	43 (9,3%)
<i>terza</i>	26 (5,7%)
<i>richiamo</i>	83 (18,0%)
<i>mancante</i>	113 (24,5%)
Totale	461 (100%)

Tabella 6 : Frequenza delle notifiche per intervallo temporale

Intervallo	N. (%)
<i><1 ora</i>	67 (19,9%)
<i>1-5 ore</i>	24 (7,1%)
<i>6-12 ore</i>	45 (13,4%)
<i>13-24 ore</i>	31 (9,2%)
<i>1-7 giorni</i>	89 (26,5%)
<i>8-14 giorni</i>	21 (6,3%)
<i>15-30 giorni</i>	5 (1,5%)
<i>>30 giorni</i>	4 (1,2%)
<i>non riportato</i>	50 (14,9%)
Totale	336 (100%)

Tabella 7 : Frequenza e percentuale delle reazioni locali e generalizzate in relazione al grado di severità

Sede Grado	Locale		Locale + sistemica		Sistemica		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Lieve	72	21,4	18	5,4	65	19,3	155	46,1
Rilevante	42	12,5	20	5,9	63	18,8	125	37,2
Grave	4	1,2	0	0	15	4,5	19	5,7
Non correlabile	-	-	-	-	37	11,0	37	11,0
Totale	118	35,1	38	11,3	180	53,6	336	100

Arrotondamento alla prima cifra decimale

Tabella 8 : Frequenza degli eventi riportati nelle schede di notifica

Eventi *	N.
Reazioni locali nella sede di iniezione	156
Eventi generalizzati	
febbre < 39,5°C	89
febbre ≥ 39,5°C	42
esantema	30
cefalea	19
orticaria	18
irritabilità	15
episodio ipotensivo-iporesponsivo	12
eruzione cutanea	12
vomito	12
astenia	10
pallore	9
pianto persistente	8
convulsioni febbrili	7
eritema	7
eruzione vescicolare	7
diarrea	6
lipotimia	6
mialgia	6
nausea	5
inappetenza	5
linfadenopatia	5
malessere	5
edema facciale	4
ematoma	4
prurito	4
vertigini	4
atassia	3
deambulazione: disturbi	3
dolore addominale	3
dolore agli arti	3
edema delle estremità	3
occhi fissi verso l'alto	3
pianto anormale nel bambino	3
piastrinopenia	3
sonnolenza	3
arrossamento (flushing)	2
assenza	2
cianosi	2
congiuntivite	2
convulsioni tonico-cloniche	2
difficoltà respiratoria	2
equilibrio: disturbi	2
edema della laringe	2
gastrointestinale: disturbo	2
intontimento	2
linfadenite	2
petecchie	2
rash cutaneo	2
stato confusionale	2
sudorazione: aumento	2
tosse	2

allucinazione	1
apnea da sonno	1
artralgia	1
bradicardia	1
bradipnea	1
bronchite	1
conati di vomito	1
condizioni generali: peggioramento	1
crampi arti inferiori	1
cute: desquamazione	1
dermatite: aggravamento	1
diabete mellito	1
difficoltà di concentrazione	1
difficoltà di risveglio	1
dolore al collo/spalla	1
dolore articolare	1
dolore oculare	1
dolore osseo	1
eczema	1
edema	1
edema orbitale	1
edema del collo	1
edema delle labbra	1
edema palpebrale	1
epatite	1
epistassi	1
formicolio	1
gastroenterite	1
glicemia: aumento	1
insonnia	1
iperemia cutanea	1
ipertono	1
ipotermia	1
ipotensione	1
laringospasmo	1
lacrimazione anomala	1
memoria: disturbi	1
occhi deviati verso l'alto	1
oliguria	1
opistotono	1
parestesia	1
parlare nel sonno	1
pianto acuto	1
peso: perdita	1
poliuria	1
polidipsia	1
pupille: dilatazione	1
reazione allergica	1
rigidità muscolare	1
rigurgiti	1
sincope	1
tonsillite	1
torpore	1
tossidermia	1
tracheite	1
tumefazione parotidea	1
vasculite	1
Totale	623

* secondo la codifica italiana delle reazioni avverse a farmaci

Tabella 9 : Frequenza degli eventi suddivisi per apparati e sistemi interessati secondo la classificazione “System Organ Disease”

Reazioni	N. (%)
Alterazioni delle condizioni generali	162 (29,5%)
Alterazioni nella sede di applicazione	156 (28,5%)
Alterazioni della cute e annessi	76 (13,9%)
Alterazioni del sistema nervoso centrale e periferico	47 (8,6%)
Disordini psichiatrici ^o	27 (4,9%)
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	25 (4,5%)
Alterazioni ematologiche	12 (2,2%)
Alterazioni dell'apparato respiratorio	12 (2,2%)
Alterazioni del sistema muscolo-scheletrico	10 (1,8%)
Alterazioni dell'apparato cardiovascolare	7 (1,3%)
Alterazioni genito-urinarie	6 (1,1%)
Alterazioni degli organi di senso	5 (0,9%)
Alterazioni endocrino-metaboliche	2 (0,4%)
Alterazioni epatiche	1 (0,2%)
Totale	548 (100%)

^o comprende: irritabilità, anoressia, inappetenza, sonnolenza, insonnia, agitazione

Tabella 10 : Grado di causalita' rilevato nelle schede di notifica

Categoria	N. (%)
<i>Correlabili:</i>	
<i>Attribuibile</i>	169 (50,3%)
<i>Probabile</i>	111 (33,0%)
<i>Possibile</i>	18 (5,7%)
<i>Non correlabili:</i>	
<i>Non attribuibile</i>	13 (3,9%)
<i>Non classificabile</i>	24 (7,1%)
Totale	336 (100%)

Tabella 11 : Grado di severità rilevato nelle 299/336 schede correlabili
(reazioni locali e generalizzate)

Reazione	N. (%)
<i>Lieve</i>	155 (51,8%)
<i>Rilevante</i>	125 (41,8%)
<i>Grave</i>	19 (6,4%)
Totale	299 (100%)

Tabella 12 : Eventi gravi correlati a vaccinazioni

Manifestazione	N°	Vaccini (n.)	Classificazione	Esito	Follow up
<i>Reazione locale: Ascesso sterile Cellulite</i>	2 2	DTaP (1), Tetano (1) DTaP (2)	Attribuibile = 4	Non riportato (2) Guarigione (2)	
<i>Convulsioni febbrili</i>	6	Esavalente + Meningococco C (3), Esavalente (1), MMR + Varicella (1), IPV + Pneumococco con. (1)	Probabile = 6	Guarigione (6)	
<i>Piastrinopenia</i>	2	MMRV (1), Varicella (1)	Possibile = 2	Guarigione (2)	
<i>Alterazione equilibrio*</i>	1	MMR + Varicella	Possibile	Guarigione	
<i>Atassia</i>	1	MMRV	Probabile	Guarigione	
<i>Cerebellite atassica</i>	1	Varicella	Possibile	Guarigione	
<i>Convulsioni afebrili</i>	1	Esavalente + Pneumococco con.	Probabile	Guarigione	
<i>Anafilassi</i>	1	Tetano	Attribuibile	Guarigione	
<i>Presunta mielite</i>	1	DT + Febbre gialla + Epatite A	Possibile	Reliquati	Parestesie arto inferiore destro
<i>Vasculite</i>	1	MMR + Varicella	Possibile	Guarigione	
Totale	19				

* otite concomitante

Tabella 13 : Tasso delle notifiche dell'anno 2007: principali vaccini implicati in rapporto alle dosi somministrate.

	DTaP	Esavalente	Varicella	Pneumococco con.	MMR	Meningococco C
<i>Eventi avversi</i>	79	76	73	57	50	42
<i>Dosi somministrate</i>	65.582	136.319	42.774	124.939	97.115	107.172
<i>Tasso per 10.000 dosi</i>	12.0	5.6	17.1	4.6	5.1	3.9



TASSO PER 10.000 DOSI:

$$\frac{\text{totale notifiche}}{\text{totale dosi somministrate}} = \frac{336}{1.664.450} = 2$$

Tabella 14: Frequenza delle richieste di Consulenza per ULSS di appartenenza

ULSS n°	N.
1	0
2	0
3	3
4	7
5	4
6	2
7	32
8	4
9	0
10	4
12	7
13	3
14	0
15	2
16	4
17	8
18	6
19	0
20	12
21	1
22	9
<i>Pediatra ospedaliero</i>	1
<i>Pediatra di famiglia</i>	2
<i>Altro</i>	4
Totale	115

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

Vaccino	Pregresso evento avverso	Accertamento controindicazioni	N. (%)
MMRV, MMR e/o Varicella [□]	12	39	51 (44,3%)
Serie del 1°anno *	31	10	41 (35,7%)
TT/DT/DTaP •	6	5	11 (9,6%)
HB ± HA	4	0	4 (3,5%)
Influenza	1	2	3 (2,6%)
Febbre gialla	0	2	2 (1,7%)
Altro [^]	2	1	3 (2,6%)
Totale	56	59	115 (100%)

□ di cui 10 in associazione (5 con DT± aP, 5 con meningococco ± pneumococco ± IPV ± DTaP)

* esavalente ± pneumococco/meningococco ± MMR, TT+HiB, IPV+HiB

• di cui 6 in associazione (5 con meningococco ± MMR ± Varicella e 1 con MMR+IPV)

^ TBE, tifo orale e HiB in adulto

Tabella 16 : Motivazioni delle richieste di Consulenza prevaccinale.

Pregresso evento avverso	N.
<i>Reazioni locali intense</i>	5
<i>Reazioni sistemiche:</i>	
orticaria/angioedema	12
manifestazione neurologica	10
febbre + manifestazioni generali	8
manifestazione cutanea	7
sdr. ipotonica-iporesponsiva	4
patologia d'organo*	4
manifestazione articolare	1
piastrinopenia	1
vasculite	1
malattia da siero	1
altro	2
Totale	56
Accertamento controindicazioni	N.
<i>Storia personale di:</i>	
malattia neurologica	9
immunodeficienza	8
patologia d'organo*	7
malattia congenita	5
ipersensibilità a componenti	4
malattia allergica	4
manifestazione cutanea**	4
vasculite	4
malattia autoimmune	3
manifestazione articolare	2
reazioni a farmaci	1
altro	6
<i>Storia familiare di:</i>	
malattia autoimmune	1
malattia allergica	1
Totale	59
Totale complessivo	115

* patologia d'organo = epatica,ematologica, respiratoria, cardiaca, renale, gastrointestinale

** di cui 2 casi di orticaria

Tabella 17 : Conclusioni delle Consulenze al Canale Verde

Esito Consulenza	N. (%)
Idoneo	53 (46,1 %)
Idoneo con precauzioni *	21 (18,3 %)
Accertamenti	13 (11,3 %)
Idoneo in ambiente protetto	9** (7,8 %)
Idoneo parziale	5 (4,3 %)
Vaccinazione non indicata	4 (3,5 %)
Sospensione	3 (2,6 %)
Esonero	2 (1,8 %)
Altro	5 (4,3 %)
Totale	115 (100%)

* dosi separate, premedicazione

** di cui 5 da somministrare in dosi separate

Tabella 18 : Cicli vaccinali completati dopo il parere di idoneità
in 49 soggetti su 88 idonei*

Vaccini somministrati	N.
Esavalente	19
Pneumococco con.	16
MMR	16
Meningococco C	9
Varicella	9
IPV	6
HIB	4
DTaP	3
HB	3
Differite	1
DT	1
Rosolia	1
Febbre gialla	1
Tetano	1
Totale	80

* comunicati entro il 6/5/2008

Tabella 19 : Reazioni avverse alle vaccinazioni consigliate dal Canale Verde

Soggetto	Vaccino somministrato	Reazione avversa
<i>R.V.</i>	DTaP	febbricola
<i>C.L.M.</i>	IPV DTaP	febbricola febbricola
<i>O.I.</i>	Pneumococco con.	gonfiore mano e avambraccio
<i>G.L.</i>	Pneumococco con.	reazione locale
<i>S.G.</i>	Varicella	reazione locale