



REGIONE DEL VENETO



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

XIX RELAZIONE SULL'ATTIVITA' DEL “CANALE VERDE”

DATI RELATIVI AL 2015

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

Rev. 9 Dicembre 2016

INDICE

RIASSUNTO.....	2
INTRODUZIONE.....	4
ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI EVENTI AVVERSI A VACCINI.....	4
Analisi e monitoraggio degli eventi avversi gravi	6
Segnalazioni riferite a vaccinazioni effettuate negli anni precedenti	8
Attività di vaccinovigilanza specifica.....	8
Sintesi dei risultati del progetto "Sorveglianza attiva degli eventi avversi di due strategie vaccinali: MPRV e MPR+V"	9
Riepilogo delle segnalazioni negli anni 1993-2015.....	11
CONSULENZE PRE- E POST-VACCINALI.....	12
TELE-CONSULENZE	15
CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE.....	16
RINGRAZIAMENTI	17
ELENCO ABBREVIAZIONI.....	18
TABELLE E FIGURE	19
Tabella 1: Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso per Azienda Ulss di appartenenza	20
Tabella 2: Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso con vaccini co-somministrati	21
Tabella 3: Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso per tipo di vaccino considerato singolarmente.....	22
Figura 1: Distribuzione percentuale delle segnalazioni di evento avverso per classe di età e sesso.....	23
Figura 2: Distribuzione percentuale delle segnalazioni di evento avverso per dose somministrata.....	23
Figura 3: Distribuzione percentuale delle segnalazioni di evento avverso per intervallo temporale.....	24
Figura 4: Distribuzione delle segnalazioni per localizzazione della manifestazione	24
Tabella 4: Tipologia e frequenza di tutti gli eventi riportati nelle segnalazioni	25
Tabella 5: Distribuzione degli eventi avversi per classe sistemico-organica	27
Appendice A	27
Tabella 6: Distribuzione delle segnalazioni per grado di causalità e livello di gravità	28
Tabella 7: Segnalazioni con eventi avversi gravi correlabili per tipo di vaccino.....	28
Tabella 8: Segnalazioni con eventi avversi gravi correlabili suddivisi per Azienda Ulss	29
Tabella 9: Eventi avversi gravi correlabili a vaccinazioni somministrate nell'anno 2015.....	29
Tabella 10: Segnalazioni di eventi avversi gravi non correlabili a vaccinazioni somministrate nell'anno 2015	30
Tabella 11: Eventi avversi gravi correlabili a vaccinazione, segnalati nel 2015 e riferiti a vaccini somministrati negli anni precedenti	30
Tabella 12: Riepilogo delle segnalazioni di convulsioni febbrili correlabili a prime dosi di vaccini virali vivi degli anni 2014-15.....	30
Tabella 13: Tipologia e frequenza di tutti gli eventi riportati nelle segnalazioni relative a vaccino anti-meningococco B	31
Tabella 14 Distribuzione delle richieste di consulenza per Azienda Ulss di appartenenza.....	32
Tabella 15: Distribuzione delle consulenze per tipo di valutazione e vaccino da somministrare	33
Tabella 16: Motivazioni delle richieste di consulenza pre- e post-vaccinale al Canale Verde	34
Tabella 17: Giudizio di idoneità sui casi sottoposti al Canale Verde	35
Tabella 18: Riscontro delle richieste di consulenza al Canale Verde nei soggetti idonei a vaccinazione.....	35
Tabella 19: Vaccini rifiutati	36
Tabella 20: Riscontri degli accertamenti effettuati dopo consulenza.....	36
Tabella 21: Vaccini somministrati dopo la consulenza	37
Tabella 22: Eventi avversi dopo le vaccinazioni consigliate dal Canale Verde.....	37

RIASSUNTO

Le segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini somministrati nella regione Veneto nel corso dell'anno 2015 ed inserite in Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) entro il 31/03/16 sono state 925, con un tasso pari a 6,3/10.000 dosi di vaccino somministrate.

La maggiore frequenza di segnalazione di eventi avversi nel 2015 riguarda i vaccini anti-meningococco B, MPR co-somministrato con varicella ed esavalente co-somministrato con anti-pneumococco 13valente o anti-meningococco tetravalente coniugato. Sono più spesso implicati la prima dose di vaccino (69% dei casi), la fascia d'età tra i 12 mesi ed i 5 anni (45% dei casi) e l'intervallo d'insorgenza dell'evento avverso entro le 24 ore dalla somministrazione (52% dei casi).

L'evento avverso più segnalato rimane la febbre (44,5% delle segnalazioni), seguita dalle reazioni nella sede di iniezione (34,6%).

Nel 2015 le manifestazioni gravi correlabili causalmente a vaccini sono state 31, pari al 3,4% delle segnalazioni (tasso 0,21/10.000 dosi somministrate), le più numerose riferibili alla somministrazione di MPR + varicella (28,1%). Il 55% degli eventi gravi è rappresentato dalle convulsioni febbrili, tutte risolte. Nei rimanenti casi si sono verificate manifestazioni sistemiche di vario tipo, tutte guarite tranne un bambino con piastrinopenia, che risulta attualmente in netto miglioramento. Il 95,4% delle segnalazioni è stato ritenuto *correlabile* causalmente, pur con diversi gradi di probabilità (16,9% attribuibili, 76,6% probabili, 1,8% possibili).

Successivamente alla stesura della 18esima relazione sono state inserite nella rete altre **2861** segnalazioni riferite a vaccini somministrati in anni precedenti. Esse includono solo una segnalazione di evento grave (Herpes Zoster) correlabile alla vaccinazione MPRV. Tali schede non sono state incluse nella precedente relazione del Canale Verde in quanto pervenute dopo l'analisi dei dati annuali.

Il riepilogo dei dati complessivi evidenzia che dal 1993 al 2015, su 31.982.061 dosi di vaccini somministrate nella regione Veneto, sono state segnalate **17.094** sospette reazioni avverse (in media 5,34/10.000 dosi). Durante tutto questo lungo periodo, le segnalazioni gravi risultate correlabili sono state 533, 78 reazioni locali e 455 eventi sistemici. Il tasso medio annuo di segnalazione di eventi gravi correlabili risulta pertanto pari a 1 caso ogni 58.800 dosi somministrate (0,17/10.000).

Tali eventi avversi sono nella maggior parte dei casi guariti completamente. I pazienti che hanno presentato sequele a distanza sono stati in totale 17, ovvero 1 caso su quasi 1,8 milioni di dosi

Anno 2015

- 925 segnalazioni di eventi avversi
- 220 consulenze pre- / post-vaccinali
- 80 tele-consulenze

Segnalazioni di evento avverso a vaccino (925 schede)

- Dosi somministrate: 1.467.891
- Tasso di segnalazione: 6,3/10.000 dosi
- Vaccini più frequenti nelle schede:
 - 24,1% MenB
 - 17,6% MPR+V
 - 12,8% esavalente+PCV13
 - 9% esavalente+Men4con

Eventi Gravi Correlabili (31 pazienti)

3,5% delle segnalazioni totali

- 17 convulsioni febbrili
- 5 piastrinopenie
- 3 convulsioni afebrili
- 2 disturbi atassici
- 1 Herpes Zoster
- 1 porpora Shoenlein-Henoch
- 1 vasculite cutanea
- 1 vasculite sistemica

somministrate. Non sono stati segnalati decessi causalmente correlabili nei 22 anni di osservazione, a conferma della sicurezza dei vaccini e delle procedure di vaccinazione in questa regione.

L'attività di consulenza pre- e post-vaccinale nel corso del 2015 è stata effettuata su 220 casi, di cui 89 per pregresso evento avverso a vaccinazione e 131 per sospetta controindicazione o parere sulla scheda. Dopo la valutazione, il 78,6% dei soggetti è risultato idoneo alla vaccinazione, con precauzioni personalizzate per il 35% dei casi. Non si sono verificate reazioni gravi nei pazienti vaccinati dopo consulenza. Le teleconsulenze hanno riguardato casi del Veneto ed extraregionali per un totale di 80.

Pagina web:

<http://www.ospedaleuniverona/Servizi/Canale-Verde.it>.

**Segnalazioni di eventi avversi
a vaccini**

Riepilogo anni 1993-2015

- Dosi somministrate: 31.982.061
Numero di segnalazioni: 17.094
- Tasso di segnalazione:
5,34/10.000 dosi
- Eventi gravi correlabili:
533 (0,17/10.000 dosi)
- Eventi con sequele:
1/ 1.794.951 dosi
- Decessi correlabili: 0

INTRODUZIONE

Nella presente relazione annuale sono riportati i dati relativi alle consulenze pre- e post-vaccinali effettuate nel 2015 e alle schede di segnalazione degli eventi avversi a vaccini (EAV) somministrati nell'anno 2015. Le segnalazioni analizzate sono state inserite in Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dell'AIFA entro il 31/03/2016 e trasmesse al Canale Verde dal Centro di Riferimento Regionale sul Farmaco dell'Università di Verona secondo il vigente flusso di trasmissione al Canale Verde.

Le modalità operative delle attività di consulenza e sorveglianza delle reazioni avverse a vaccino rimangono invariate rispetto a quanto descritto in dettaglio nella XII relazione del Canale Verde (www.ospedaleuniverona/Servizi/Canale-Verde.it).

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI EVENTI AVVERSI A VACCINI

Sono state analizzate in totale 925 schede di segnalazione di sospetta reazione avversa a vaccini somministrati nel 2015. Il tasso di segnalazione, pari a 6,3/10.000 dosi somministrate, è in calo rispetto all'anno precedente per la conclusione del progetto di sorveglianza attiva delle reazioni a vaccini virali vivi. Il maggior numero di segnalazioni proviene dalle Aziende ULSS n. 15, 2, 10 e 12. Sulla base del numero di dosi totali di vaccini somministrate, si evidenzia un tasso di segnalazioni variabile, con un massimo di 43,9/10.000 dosi per l'Azienda Ulss n. 2 (Tabella 1).

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

Nel 2015 si evidenzia il maggior tasso di segnalazione di eventi avversi dopo la somministrazione del nuovo vaccino anti-meningococco B (24%), seguito da MPR co-somministrato con varicella (17,6%) ed esavalente co-somministrato con anti-pneumococco 13valente (12,8%) (Tabella 2).

La Tabella 3 riassume la distribuzione complessiva dei 1352 vaccini riportati come sospetti nelle 925 segnalazioni: la maggior parte riguarda il vaccino esavalente (17,5%), anti-meningococco B (16,8%), MPR (15,5%), PCV13 (13,2%) e Varicella (12,9%).

Anno 2015

- **925 segnalazioni di eventi avversi**
- **220 consulenze pre- / post-vaccinali**
- **80 tele-consulenze**

Segnalazioni di EAV su 925 schede

- Dosi somministrate: 1.467.891
- Tasso di segnalazione: 6,3/10.000 dosi
- Vaccini:
 - 24,1% MenB
 - 17,6% MPR+V
 - 12,8% esavalente+PCV13
 - 9% esavalente+Men4con
- 45% età 1-5 anni
- 69% prima dose
- 52% intervallo <24 ore

La maggiore frequenza di EAV segnalati è riferita a bambini nella classe di età 1-5 anni (45%), con pari distribuzione per sesso (Figura 1).

Analizzando le segnalazioni di EAV per il numero della dose imputata, emerge che il 69% degli eventi avversi si riscontra alla prima somministrazione di vaccino (Figura 2).

La distribuzione delle segnalazioni per intervallo temporale tra somministrazione e insorgenza dell'evento avverso rivela che il 52% degli eventi si manifesta entro le 24 ore dalla somministrazione, come atteso per i vaccini inattivati, che rappresentano l'ampia maggioranza dei vaccini segnalati (Figura 3).

Quattro schede (0,4%) non riportano la data di somministrazione o la data di insorgenza dell'evento avverso, elementi necessari per la valutazione dell'intervallo temporale e del nesso di causalità degli eventi sistemici.

La maggior parte delle schede (86%) riporta EAV di solo tipo sistemico (Figura 4). La tipologia dei 1610 eventi riportati nelle 925 segnalazioni evidenzia una notevole varietà di manifestazioni, non tutte però correlabili causalmente ai vaccini somministrati; essi sono elencati per completezza di informazione nella Tabella 4. Anche nel 2015 prevalgono per frequenza le febbri (44,5% delle segnalazioni; febbre con $TC < 39,5^{\circ}C$ 36,5%; febbre con $TC \geq 39,5^{\circ}C$ 28%), seguite dalle reazioni nella sede di iniezione (34,6%). Le reazioni locali sono comunque in molti casi combinate con sintomi sistemici. Se si suddividono gli eventi avversi per classe sistemico-organica (SOC), prevalgono quelle che vengono definite "patologie sistemiche e relative alla sede di somministrazione" (60% degli eventi segnalati, 59% delle schede) (Tabella 5).

L'analisi del grado di causalità è stata condotta secondo i criteri dell'OMS definiti nel 2000 e adottati dal Canale Verde, che tengono conto dell'intervallo temporale, della plausibilità biologica, dei dati statistico-epidemiologici relativi alla manifestazione in esame e dell'accertamento di eventuali altre cause non correlate (criteri maggiori), nonché delle caratteristiche cliniche, degli esami diagnostici, dei dati di letteratura e della ricerca di eventuali fattori concausali (criteri minori). L'evento avverso viene quindi assegnato alla categoria *attribuibile, probabile, possibile o non attribuibile*, che ne definiscono la maggiore o minore forza secondo un criterio probabilistico. Quando la manifestazione descritta non risulti inquadrabile nelle categorie suddette, ad esempio per dati essenziali mancanti, viene definita *non classificabile*. La categoria definita *improbabile* si applica agli eventi che presentano una relazione temporale con la somministrazione del vaccino tale da rendere il nesso causale improbabile e che potrebbero anche essere spiegati plausibilmente da malattie sottostanti o farmaci concomitanti. L'attribuzione di causalità secondo la metodologia della vaccinovigilanza spesso non giunge a confermare l'eziologia vaccinale

EAV più segnalati

- Febbre (44,5%)
- Reazione locale (34,6%)

dell'evento, ma attribuisce allo stesso un criterio probabilistico. La presente classificazione della causalità dell'evento può pertanto discostarsi dall'eventuale giudizio della commissione medica ai fini dell'indennizzo per danni da vaccinazione (Legge 210/92 e successive modifiche).

Le manifestazioni vengono classificate anche in base al grado di severità in *lievi*, quando di moderata entità, *rilevanti*, se clinicamente significative ma a risoluzione spontanea o con terapia entro poche ore o qualche giorno, o *gravi*. In quest'ultima categoria sono compresi 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. In caso di eventi segnalati nella stessa scheda con valutazione di causalità differenti, è stato considerato il grado di causalità più elevato, differendo nella modalità di classificazione dalla farmacovigilanza, che considera invece il grado più basso.

Il 95,4% delle segnalazioni è stato ritenuto *correlabile* causalmente, pur con diversi gradi di probabilità (attribuibili il 16,9% delle segnalazioni totali, probabili il 76,6% e possibili l'1,8% delle schede) (Tabella 6).

Gli eventi gravi correlabili nel 2015 risultano pari al 3,4% delle segnalazioni totali, in numero assoluto ridotti rispetto al 2013 e 2014 ma incrementati in termini percentuali per effetto della riduzione delle segnalazioni non gravi, per lo più provenienti dal progetto di sorveglianza attiva delle reazioni a vaccini virali vivi.

Le 3 schede attualmente *non classificabili*, tutte riferite ad eventi non gravi, risultano carenti di elementi indispensabili per il loro inquadramento.

Analisi e monitoraggio degli eventi avversi gravi

Nelle segnalazioni riferite a vaccini somministrati nel 2015 le manifestazioni gravi sono state 38 (4,1%), 31 delle quali sono state giudicate causalmente correlabili (attribuibili, probabili o possibili), pari al 3,4% delle segnalazioni totali (Tabella 6). Il tasso complessivo di eventi gravi ritenuti causalmente correlabili alla vaccinazione è quindi pari a 0,21/10.000 dosi somministrate, in lieve riduzione rispetto agli anni precedenti (0,31/10.000 nel 2014 e 0,30/10.000 nel 2013). Per quanto riguarda il tipo di vaccino imputato, prevalgono le segnalazioni di eventi avversi dopo MPR co-somministrato con varicella (28,1% del totale delle segnalazioni di eventi gravi), MPRV (15,6%), esavalente co-somministrato con anti-meningococco tetravalente coniugato (15,6%), anti-meningococco B (12,5%). Quest'ultimo è stato correlato a 4 casi di convulsioni febbrili come unica manifestazione grave. Considerando le dosi co-somministrate, il tasso di segnalazione di

882 segnalazioni correlabili

- 16,9% attribuibili
- 76,6% probabili
- 1,8% possibili

- 54,3% lievi
- 37,7% rilevanti
- 3,4% gravi

43 schede (4,6%) non correlabili
3 schede (0,3%) non classificabili

**Eventi Gravi Correlabili
(31 pazienti)**
3,4% delle segnalazioni totali

- 17 convulsioni febbrili
- 5 piastrinopenie
- 3 convulsioni afebrili
- 2 disturbi atassici
- 1 Herpes Zoster
- 1 porpora Shoenlein-Henoch
- 1 vasculite cutanea
- 1 vasculite sistemica

reazioni gravi dopo MPR+Varicella risulta pari a 3,5/10.000 dosi, dopo MPRV 3,3/10.000 (Tabella 7).

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

Le 31 segnalazioni di eventi gravi *correlabili* a vaccinazione (Tabella 9) riportano nella maggioranza dei casi manifestazioni sistemiche ed includono:

- 17 casi di convulsioni febbrili, insorte in bambini di età compresa tra i 9 mesi ed i 2 anni e 3 mesi. I vaccini implicati sono stati esavalente+meningococco tetravalente coniugato (4 casi), anti-meningococco B (4 casi), MPR co-somministrato con varicella (4 casi), MPRV (2 casi), esavalente (1 caso), MPR somministrato singolarmente (1 caso), varicella (1 caso).

- 3 casi di crisi convulsiva afebrile in bambini di età compresa tra i 4 ed i 14 mesi, rispettivamente entro 24 ore dalla somministrazione di vaccino esavalente+Men4con (1) o di esavalente+PCV13+Rotavirus (1), e 7 giorni dopo MMR+V (1).

- 5 casi di piastrinopenia insorte dopo vaccino MMRV (3 casi, 2 alla prima dose e 1 alla seconda dose co-somministrato con richiamo TdaP-IPV), MMR+V (1 caso), vaccino anti-influenzale (1 caso). Quattro pazienti risultano guariti, un bambino con piastrinopenia dopo vaccino MPRV presenta una conta piastrinica in ripresa e risulta clinicamente asintomatico.

- 2 casi di disturbo atassico dopo 1° dose MPR co-somministrata con Varicella, guariti spontaneamente in qualche giorno.

- un caso di Herpes Zoster in un soggetto anziano, insorto 3 giorni dopo la somministrazione di vaccino anti-influenzale.

- un caso di porpora di Schoenlein-Henoch in un bambino di 16 mesi, insorta 15 giorni dopo vaccino MPR+V.

- un caso di vasculite a prevalente interessamento cutaneo insorta in una giovane donna a distanza di 40 giorni dalla somministrazione della seconda dose MPR. La manifestazione si è completamente risolta dopo trattamento steroideo.

- un caso di vasculite sistemica ANCA-positiva con rhabdomiolisi ed insufficienza renale acuta insorta un mese e mezzo dopo vaccino anti-influenzale in una donna anziana in trattamento con rosuvastatina. La manifestazione potrebbe comunque essere stata indotta o quantomeno favorita dalla terapia con statina, nota causa di rhabdomiolisi e, raramente, di vasculite ANCA-associata.

Trenta casi risultano guariti al follow-up, un bambino con piastrinopenia è in miglioramento.

Tra gli eventi gravi a vaccini somministrati nel 2015 si riportano anche 7 manifestazioni la cui correlazione con la vaccinazione è stata giudicata non correlabile (Tabella 10). Si tratta, in particolare, di:

- 2 casi di insufficienza respiratoria acuta insorti in bambini di 13 mesi e guariti senza complicanze. In un soggetto la sintomatologia respiratoria acuta è insorta nella stessa giornata della vaccinazione MPRV e gli accertamenti hanno documentato concomitante infezione da rhinovirus. Il secondo soggetto ha sviluppato insufficienza respiratoria in virosi delle alte vie respiratorie, a 5 giorni di distanza dalla vaccinazione esavalente co-somministrata con Men4con.
- un caso di convulsione afebrile insorta entro le 24 ore dal vaccino TdaP-IPV +MPR in un bambino con epilessia nota.
- un caso di convulsione febbrile in un bambino di 13 mesi insorta entro le 24 ore dal vaccino MPR.
- un caso di edema polmonare acuto insorto in un paziente anziano con compromissione neurologica e condizioni generali instabili per polmonite ab ingestis. La sintomatologia acuta, insorta 8 giorni dopo vaccinazione anti-influenzale, è esitata nel decesso del paziente.
- un caso di emottisi insorta 3 giorni dopo somministrazione di vaccino anti-influenzale in un soggetto adulto in terapia anticoagulante per fibrillazione atriale.
- un caso di paresi del VI nervo cranico insorta in un soggetto adulto entro 24 ore dalla somministrazione di vaccino anti-influenzale e del tutto risolta con sola supplementazione vitaminica.

Segnalazioni riferite a vaccinazioni effettuate negli anni precedenti

Successivamente al 31/03/2015 sono state inserite nella RNF altre 2861 segnalazioni riferite a vaccini somministrati in anni precedenti il 2015. Esse non sono state incluse nella 18a relazione del Canale Verde in quanto pervenute dopo l'analisi dei dati.

Tra queste segnalazioni emerge un unico evento grave valutato come correlabile alla vaccinazione, ovvero un caso di Herpes Zoster in un bambino di 13 mesi insorto 7 giorni dopo la somministrazione della prima dose di vaccino MPRV e guarito con terapia antivirale (Tabella 11).

Attività di vaccinovigilanza specifica

Nel corso dell'anno 2015 è proseguita la sorveglianza specifica degli eventi avversi gravi da vaccini virali vivi in tutto il territorio regionale e sono stati aggiornati i tassi di segnalazione. Risulta confermato, per l'anno 2014, un tasso di segnalazione passiva di convulsioni febbrili correlabili a MPRV pari a 1,56/10.000 prime dosi; non sono state riportate convulsioni afebrili.

Per l'anno 2015, il tasso di convulsioni febbrili correlabili a MPRV risulta pari a 1,65/10.000 prime dosi (Tabella 12), lievemente più elevato del tasso di convulsioni febbrili correlate a MPR+V (1,57/10.000 prime dosi), ma inferiore al tasso riferito a MPR (2,27/10.000 prime dosi). Il tasso riportato nella presente relazione si riferisce ad un dato di sorveglianza passiva, sebbene accurata, delle reazioni avverse che si discosta, come atteso, dalle frequenze rilevate nell'ambito dello studio (vedi capitolo successivo).

L'aumento dei casi di segnalazioni di piastrinopenia ci ha indotto a rianalizzare i tassi di tale evento grave riferiti agli anni precedenti, in particolare a partire dal 2007, anno di introduzione di un vaccino MPRV ritirato dal commercio dopo un breve periodo di utilizzo limitato alla nostra regione. Nel biennio 2007-2008 il tasso di segnalazione di piastrinopenia era risultato localmente pari a 1,28/10.000 dosi. Tale valore aveva generato un segnale che è stato solo parzialmente approfondito a causa del breve periodo di disponibilità del vaccino e conseguentemente del numero di dosi somministrate alla popolazione pediatrica. Successivamente (anni 2013-15) il tasso di segnalazione di piastrinopenia si è assestato su valori inferiori: 0,42/10.000 dosi totali di MPRV, o 1,26/10.000 prime dosi. La strategia vaccinale MPR+V fa rilevare in Veneto un tasso di piastrinopenie segnalate pari a 0,38/10.000 dosi totali o 0,39/10.000 prime dosi. Secondo i dati della letteratura scientifica l'incidenza di piastrinopenia post-vaccino MPR risulta pari a 4-5 casi per 100.000 dosi somministrate; rari casi, non esattamente quantificati, sono stati segnalati anche in correlazione con l'anti-varicella. Data la rilevanza clinica di tale rara reazione avversa si prosegue quindi con un attento monitoraggio dei casi segnalati.

Per quanto concerne il nuovo vaccino anti-meningococco B, è stato raccomandato al personale vaccinatore di segnalare qualsiasi evento avverso. Nel 2015 gli eventi avversi più frequentemente segnalati sono stati la febbre (76,2%; febbre con $TC < 39,5^{\circ}C$ 43,9%, febbre con $TC \geq 39,5^{\circ}C$ 32,3%) e le reazioni in sede di somministrazione (33,6%) (Tabella 13). Le manifestazioni gravi ritenute correlabili al vaccino sono state 4, con un tasso pari a 1,29/10.000 dosi somministrate.

Sintesi dei risultati del progetto "Sorveglianza attiva degli eventi avversi di due strategie vaccinali: MPRV e MPR+V"

Lo studio della durata di un anno, coordinato dal Prof. Vincenzo Baldo e dalla Dr.ssa Silvia Cocchio dell'Università di Padova, è stato realizzato in sei Aziende ULSS su una coorte di bambini alla prima somministrazione di vaccino MPRV (3 Aziende) o MPR+V (3 Aziende). Le schede valide per l'analisi comparativa sono risultate 10.395, 5.265 nel gruppo MPRV e 5.130 riferibili al gruppo MPR+V.

Il 38,2% delle schede non riportava alcun evento avverso al vaccino. Il 5,8% delle schede includibili riportava una reazione locale, con frequenza significativamente più elevata nel gruppo MPR+V (9,1% nel gruppo con co-somministrazione rispetto al 2,5% nel gruppo del tetravalente).

Le reazioni generali sono state segnalate nel 60,7% delle schede, senza differenze tra i due gruppi (60,5% vs 60,8% per MPR+V e MPRV, rispettivamente). Complessivamente, la “febbre <39,5°C”, riportata nel 40,4% dei casi, è stato l'evento più segnalato. Tale evento è risultato significativamente più frequente nel gruppo MPRV rispetto alla co-somministrazione MPR+V [46,1% vs 34,5%; RR: 0,75 (0,72-0,79)]. La “febbre ≥ 39,5°C” è risultata uniformemente distribuita nei due gruppi. Anche se con frequenze basse, l'irritabilità, le “macchie e segni sulla pelle”, il gonfiore delle parotidi ed i dolori articolari sono stati riportati con una frequenza significativamente maggiore nel gruppo MPR+V.

Complessivamente, dopo l'applicazione dei criteri di causalità degli eventi avversi, 3.373 eventi (32,4%) sono risultati non correlabili, con una percentuale significativamente superiore nel gruppo MPR+V rispetto al vaccino combinato [RR: 1,71 IC95%: (1,61-1,81)].

Un totale di 23 eventi sono stati classificati come gravi e correlabili alla vaccinazione (22,1/10.000 schede), secondo i criteri utilizzati dal Canale Verde (11 nel gruppo MPRV e 12 nel gruppo MPR+V). Le manifestazioni si sono risolte tutte senza esiti a distanza.

Gli eventi gravi e correlabili sono rappresentati da 16 casi di convulsione febbrile (9 dopo MPRV, 7 dopo MPR+V), 3 casi di polmonite (1 dopo MPRV, 2 dopo MPR+V), due casi di atassia (1 dopo MPRV e 1 dopo MPR+V), un caso di gengivo-stomatite con disidratazione ed uno di invaginazione intestinale dopo MPR+V. In merito alle convulsioni febbrili, il tasso complessivo degli eventi confermati e correlabili alla vaccinazione è risultato pari a 15,3 per 10.000 soggetti, in particolare 13,6/10.000 dopo MPR+V e 17,1/10.000 dopo MPRV. La differenza nella distribuzione delle convulsioni per strategia vaccinale non ha raggiunto livelli di significatività statistica.

Lo studio ha evidenziato un profilo di sicurezza simile tra le due strategie vaccinali. Si rimanda al rapporto pubblicato per ulteriori dettagli sui risultati e sulla popolazione analizzata.

Riepilogo delle segnalazioni negli anni 1993-2015

Dal 1993 al 2015 sono state segnalate nella regione Veneto 17094 sospette reazioni avverse, su un totale di 31.982.061 dosi di vaccini somministrate, con un tasso di segnalazione medio pari a 5,34/10.000 dosi.

Su 533 schede correlabili giudicate gravi dopo valutazione, sono state segnalate 78 reazioni locali e 455 eventi generalizzati. Il tasso medio annuo di segnalazione di eventi gravi correlabili risulta pertanto pari a 1 caso ogni 58.800 dosi somministrate (0,17/10.000).

Tali eventi sono nella maggior parte dei casi guariti completamente. I pazienti che in 22 anni hanno presentato sequele a distanza sono in totale 17, ovvero 1 caso su circa 1,8 milioni di dosi somministrate. Non sono stati segnalati decessi causalmente correlabili nei 22 anni di osservazione, a conferma della sicurezza dei vaccini e delle procedure di vaccinazione in questa regione.

Segnalazioni di EAV su 17094 schede (1993-2015)

- Dosi somministrate:
31.982.061
- Tasso di segnalazione:
5,34/10.000 dosi
- Eventi gravi correlabili:
533 (0,17/10.000 dosi)
- Eventi con sequele:
1/ 1.794.951 dosi

CONSULENZE PRE- E POST-VACCINALI

La consulenza viene effettuata per valutazione specialistica dell'ammissibilità alla vaccinazione di soggetti con presunte controindicazioni o che abbiano presentato eventi avversi a vaccini precedenti, o che necessitino di adattamenti della schedula per patologie. Il personale del Canale Verde eroga il parere sulla base della documentazione clinica fornita dal medico referente, o propone una valutazione ambulatoriale presso il Centro quando necessario. La consulenza si basa su un'anamnesi approfondita e su accertamenti mirati (es. test allergologici ed immunologici in vivo o in vitro, e/o indagini specialistiche di altre discipline). Per tutti i casi viene stilata una relazione conclusiva contenente le modalità consigliate per la prosecuzione del percorso vaccinale, per il monitoraggio della protezione sierologica o per la profilassi in caso di esonero (es. vaccinazione dei contatti suscettibili). Per gli utenti della regione Veneto, la visita di consulenza pre- o post-vaccinale e le eventuali prestazioni correlate (esami diagnostici, visite specialistiche) si effettuano in regime di esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria con impegnativa del Servizio Sanitario Nazionale.

Nel caso si renda necessaria la vaccinazione in ambiente protetto, il personale del Canale Verde effettua direttamente, presso la Clinica Pediatrica o l'Unità di Terapia Intensiva dell'ospedale Policlinico dell'A.O.U.I. di Verona, la vaccinazione dei residenti in provincia di Verona, o fornisce ai referenti dei Servizi vaccinali indicazioni specifiche sulla procedura di vaccinazione per i pazienti residenti in altre aree.

Nell'anno 2015 sono state effettuate **220 consulenze** pre- o post-vaccinali per soggetti che avevano presentato eventi avversi a vaccini o possibili controindicazioni alla vaccinazione da approfondire a livello specialistico; nella Tabella 14 viene riassunta la distribuzione della provenienza dei pazienti. Nel 76,4% dei casi (168 soggetti), le richieste erano riferite a bambini di età inferiore ai 13 anni.

Il 40,5% delle valutazioni (89) ha riguardato l'idoneità alla prosecuzione delle vaccinazioni dopo un evento avverso, ritenuto correlabile causalmente nell'85% dei casi; nel 59,5% delle consulenze è stato effettuato l'accertamento di controindicazioni generali o specifiche alla somministrazione di uno o più vaccini (117) o pareri sulla schedula vaccinale (14).

La maggioranza delle valutazioni per pregresso evento avverso ha interessato il vaccino esavalente co-somministrato con PCV13 (29,2%) o con anti-meningococco tetravalente coniugato (7,9%), o il vaccino HPV (9%); le valutazioni per sospetta controindicazione hanno riguardato prevalentemente i vaccini esavalente+PCV13 (21,4%) e MPR o MPR+Varicella (23,7%) (Tabella 16).

Consulenze pre- e post-vaccinali (220)

Consulenze per pregresso EAV (89):

- 29,2% esavalente+PCV13
- 9% HPV
- 7,9% esavalente+Men4con

Consulenze per sospetta controindicazione o parere sulla schedula (131):

- 21,4% esavalente+PCV13
- 13% MPR
- 10,7% MPR+V
- 10,7% TdaP-IPV

- 76,4% < 13 anni di età
- 11,8% esame clinico

Consulenza per sospetto EAV (89)

- 38,2% manifestazioni cutanee
- 18% febbre o sintomi generali
- 18% sintomi neurologici

Consulenza per controindicazioni (117) o parere su schedula (14)

- 28,2% malattia neurologica
- 15,3% ipersensibilità a componenti
- 10,7% patologia ematologica
- 8,4% patologia autoimmune

Tra le consulenze per EAV, risultano più numerosi i casi di manifestazioni cutanee (38,2% includendo i casi di orticaria-angioedema), la febbre e sintomi generali (18%), i sintomi neurologici (18%) (Tabella 16). L'accertamento di controindicazioni è stato richiesto nella maggior parte dei casi per patologie presenti nella storia personale; tra queste prevalgono le malattie neurologiche (28,2%), la sospetta ipersensibilità a componenti del vaccino (15,3%), le patologie ematologiche (10,7% compresi i casi di piastrinopenia) e le patologie autoimmuni (8,4%).

La consulenza presso l'ambulatorio del Centro è stata effettuata per 26 soggetti (11,8%), 8 dei quali sono stati sottoposti anche a test allergologici con le componenti dei vaccini.

I soggetti giudicati **idonei** alla vaccinazione sulla base degli elementi già disponibili al momento della consulenza sono stati 173 (**78,6%** delle consulenze). La vaccinazione con procedura standard è stata consigliata per 96 soggetti (55,5% degli idonei – 43,6% delle consulenze), mentre sono state suggerite precauzioni personalizzate (dosi separate, ambiente protetto, sospensione di alcune componenti e prosecuzione con le vaccinazioni necessarie e/o meno rischiose) per 77 soggetti (44,5% degli idonei – 35% delle consulenze) (Tabella 17).

Per altri 27 soggetti sono stati consigliati accertamenti aggiuntivi al fine di meglio delineare il quadro clinico o la necessità di rivaccinazione mediante valutazione del titolo anticorpale in prossimità della vaccinazione futura. In particolare:

- in 16 casi è stato consigliato il titolo anticorpale specifico per Difterite, Tetano, Pertosse, MPRV, Varicella, HBV;

- in altri 11 casi sono stati prescritti approfondimenti in ambito cardiologico (5), immunologico (4), neurologico (1), reumatologico (1).

La vaccinazione è stata invece sospesa, temporaneamente o definitivamente, in 12 soggetti e non è stata ritenuta indicata in altri 4 casi. I soggetti con giudizio di esonero o sospensione sono stati valutati per sospetta reazione avversa (4 casi) o per accertamento di controindicazioni (8 soggetti). I vaccini sospesi sono stati MenB (2 casi), YF (2), Tdap-IPV (1), Tdap-IPV+Meningococco C (1), esavalente+PCV13 (1), HBV (1), MPR, MPRV o MPR+Varicella (4).

In dettaglio, le sospensioni temporanee o definitive hanno riguardato:

- una bambina di 2 anni 4 mesi per cui è stata sospesa la 2° dose di vaccino anti-meningococco B per insorgenza, 12 ore dopo la somministrazione della 1° dose, di una puntata febbrile seguita da vomiti ripetuti ed in quarta giornata post-vaccinazione, in apiressia, di una manifestazione convulsiva a semeiologia parziale complessa.

- un caso di piastrinopenia insorta in una bambina di 6 anni 15 giorni dopo 2° dose MPRV più richiamo Tdap-IPV. La bambina presentava una conta piastrinica in ripresa e risultava clinicamente asintomatica.

- un paziente con nefropatia cronica in trattamento dialitico per cui è stata sospesa la 3° dose di vaccino HBV per insorgenza di debolezza

Esito Consulenze (220 casi)

- 173 (78,6%) idonei, di cui:
96 procedura standard
77 con precauzioni
(14 in ambiente protetto)
- 12 (5,5%) sospensioni delle vaccinazioni
- 8 vaccinazioni non indicate o parere sul nesso

muscolare associata a diplopia 3 giorni dopo la somministrazione della 2° dose HBV con vaccino adiuvato. La valutazione neurofisiologica è risultata compatibile con una sindrome miasteniforme associata a componente di poliradicolonevrite.

- una bambino di 19 mesi per cui è stata sospesa la 3° dose di vaccino anti-meningococco B avendo presentato 2 episodi di convulsione in corso di febbre e concomitante gastroenterite, insorte nella stessa giornata della somministrazione della 2° dose.

- una bambina con trombosi venosa profonda ripetuta, farmaco-resistente, ad eziopatogenesi non nota e complicata da embolia polmonare massiva, per la quale è stata controindicata la somministrazione della 2° dose di anti-varicella dopo discussione con lo specialista ematologo.

- una ragazza con anemia emolitica autoimmune che presenta frequenti recidive cliniche nonostante terapia steroidea continuativa, per la quale sono state sospesi il richiamo TdaP-IPV e la vaccinazione anti-meningococcica.

- un ragazzo con storia personale recente di malattia da siero post-infettiva, per il quale è stata posticipata la vaccinazione di richiamo TdaP-IPV.

- un anziano con sarcoidosi polmonare e lichen sclerosus, al quale è stata sconsigliata la vaccinazione anti-febbre gialla richiesta per viaggio internazionale.

- una bambina di 18 mesi con storia di epatite acuta in infezione da Parvovirus B19 ed ipertransaminasemia persistente, per la quale si è posticipata la ripresa delle vaccinazioni in fase di stabilizzazione clinica.

- una bambina affetta da Tromboastenia di Glanzmann, per la quale si è sospesa la vaccinazione MPRV.

- un adulto affetto da sclerosi multipla (forma lentamente progressiva), per il quale si è controindicata la vaccinazione anti-febbre gialla.

- un bambino affetto da sclerodermia lineare con malattia in progressione, per il quale è stata sospesa la vaccinazione MPR.

In 4 casi la consulenza era rivolta ad un parere sul nesso di causalità per evento avverso a vaccinazione, peraltro riconosciuto come non attribuibile in tutti i casi.

Per i soggetti ritenuti idonei alla vaccinazione o ai quali sono stati consigliati accertamenti (complessivamente 200 casi), è stato richiesto il riscontro di quanto effettuato dopo la consulenza presso il Centro (Tabelle 18-19).

Nel corso del 2015, sulla base dei riscontri ricevuti entro il 15/06/16, sono stati sottoposti alle vaccinazioni consigliate 105 soggetti idonei (60,7% degli idonei) e 3 soggetti per cui erano stati indicati accertamenti. In 96 casi la vaccinazione è stata somministrata presso la sede vaccinale, in 9 in ambiente protetto secondo le indicazioni del Canale Verde (3 soggetti vaccinati direttamente presso il Centro).

Esito vaccinazioni negli idonei (173)

- 105 vaccinati (60,7%)
- 38 da vaccinare (22%)
- 22 rifiuti (12,7%)
- 5 dato mancante (2,9%)

3 soggetti vaccinati tra i "non idonei"

- 200 vaccini somministrati a 108 soggetti
- 6 vaccinati con reazioni sistemiche lievi e 2 con manifestazione rilevante
- Nessun evento grave

Nessun reliquato

Diciannove soggetti (11% degli idonei) sono stati parzialmente vaccinati. Due soggetti non sono stati vaccinati per cessato rischio espositivo o per sospensione della vaccinazione da parte di altri sanitari ed altri 38 (22% degli idonei) dovranno effettuare la vaccinazione in futuro. Ventidue soggetti (13%) hanno rifiutato la vaccinazione: 8 per pregresso EAV e 14 per presunte controindicazioni o parere sulla scheda; i rifiuti riguardano il ciclo primario di vaccinazioni in 10 casi (45%). I dettagli sui rifiuti a vaccinazione sono riportati nella Tabella 19. In 5 casi non è stato possibile ottenere informazioni circa le vaccinazioni effettuate per mancato invio dei riscontri (3) o perché i soggetti sono risultati irreperibili (2).

Relativamente ai casi per cui sono stati richiesti accertamenti (Tabella 20), 5 soggetti hanno eseguito gli esami consigliati ed uno di questi è stato successivamente vaccinato, 16 hanno posticipato, 4 hanno rifiutato di approfondire. Due altri soggetti hanno optato per la vaccinazione senza effettuare gli accertamenti preliminari consigliati.

In Tabella 21 sono riportati i vaccini somministrati dopo parere di idoneità del Canale Verde (200 vaccini in 108 soggetti). Complessivamente 8 soggetti (7,4% dei vaccinati) hanno riportato una o più reazioni dopo vaccinazione (Tabella 22), in tutti i casi di entità lieve o rilevante (febbre in 5 casi, manifestazioni cutanee in 3 casi, un episodio pre-sincopale, due reazioni in sede di somministrazione).

TELE-CONSULENZE

Nell'ultimo anno sono stati forniti 80 ulteriori pareri per vie brevi (fax, e-mail), su 64 casi clinici e 16 argomenti generali.

Dei 64 pareri sui casi singoli, 37 sono stati richiesti dal personale vaccinatore dei Distretti Sanitari, 2 da medici ospedalieri, 7 da medici curanti, 8 da altre figure e 10 da sanitari di altre regioni (Friuli Venezia Giulia, Trentino Alto Adige, Lombardia, Emilia Romagna).

Consulenze Telematiche (64)

- 64 casi clinici, di cui:
 - 37 dai Distretti
 - 2 da medici ospedalieri
 - 7 da medici curanti
 - 8 da altre figure
 - 10 extra-regionali
- 16 argomenti generali

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Nel corso dell'anno 2015 si è osservata una riduzione del numero delle segnalazioni rispetto al 2014 dovuto alla conclusione dell'inserimento in RNF delle schede derivanti dal progetto di sorveglianza attiva sugli eventi avversi da vaccini virali vivi. Il tasso di segnalazione si è stabilizzato a 6,3/10.000 dosi. L'introduzione del nuovo vaccino MenB nel calendario e la raccomandazione a segnalare ogni evento avverso ha contribuito all'elevato numero di segnalazioni per questo vaccino, che rappresentano circa un quarto del totale. La prevalente segnalazione di reazioni non gravi, soprattutto febbre e reazioni in sede di iniezione, conferma il tipo di reattogenicità del MenB già evidenziato durante la sorveglianza pre-marketing.

Il tasso complessivo di eventi gravi ritenuti causalmente correlabili alla vaccinazione è risultato pari a 0,21/10.000 dosi somministrate, in lieve riduzione rispetto agli anni precedenti (0,31/10.000 nel 2014 e 0,30/10.000 nel 2013). Non si sono osservati decessi causalmente correlabili a vaccinazioni. Il caso dell'anziano con pluripatologia deceduto dopo la vaccinazione anti-influenzale, peraltro raccomandata per età e presenza di fattori di rischio, è risultato non correlabile causalmente al vaccino.

Dall'aggiornamento dei casi gravi correlabili dell'intero periodo 1993-2015 risulta che il tasso delle manifestazioni gravi non guarite è estremamente basso, circa 1 caso ogni 1,8 milioni di vaccinazioni, e in 22 anni nessuno è deceduto a causa della vaccinazione.

L'attività di consulenza pre- e post-vaccinale risulta complessivamente stabile. Nel 2015 il 78,6% dei soggetti valutati è risultato idoneo alla vaccinazione, ma per il 35% dei casi sono state indicate precauzioni personalizzate. Non si sono verificate reazioni gravi nei pazienti vaccinati dopo consulenza.

Gruppo di lavoro per lo sviluppo del progetto:

Dr.ssa Giovanna Zanoni, responsabile scientifico, U.O.C. di Immunologia, A.O.U.I. di Verona

Dr.ssa Roberta Opri, neuropsichiatra infantile, collaboratore medico del Canale Verde

Sig. Daniel Lovato, referente amministrativo, U.O.C. di Immunologia, A.O.U.I. di Verona

Dr. Ugo Moretti, Unità di Farmacologia, Università di Verona

Dr.ssa Giuseppina Napoletano, Dipartimento di Prevenzione ULSS 20, Verona

Dr.ssa Francesca Russo, Direzione Prevenzione, Servizio Igiene e Sanità Pubblica, Regione Veneto

Dr.ssa Alessandra Napoletano, Servizio Organi e Relazioni Istituzionali, A.O.U.I. di Verona

Ha collaborato all'inserimento ed alla verifica di dati nel database delle segnalazioni la Sig.ra Virginia Adami, tecnico di laboratorio biomedico presso l'U.O.C. di Immunologia, A.O.U.I. di Verona.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia tutto il personale vaccinatore della Regione Veneto che ha contribuito alla raccolta dei dati e i collaboratori e gli specialisti consultati: il Prof. Attilio Boner, il Prof. Bernardo Dalla Bernardina, la Dr.ssa Daniela Degani, il Prof. Giampiero Girolomoni, la Dr.ssa Laura Augusta Gonella, il Prof. Claudio Lunardi, il dr. Giuseppe Patuzzo, la Dr.ssa Giuseppina Napoletano, il Dr. Vittorio Schweiger, il Dr. Dino Veneri.

ELENCO ABBREVIAZIONI

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

TABELLE E FIGURE

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

Azienda Ulss	N. schede totali	% su schede totali	Dosi totali^a somministrate	Tasso per 10000 dosi
ULSS n. 1 – Belluno	9	1,0	37899	2,37
ULSS n. 2 – Feltre	106	11,5	24146	43,90
ULSS n. 3 – Bassano d. G.	48	5,2	46066	10,42
ULSS n. 4 – Alto Vicentino	43	4,6	56796	7,57
ULSS n. 5 – Ovest Vicentino	53	5,7	56189	9,43
ULSS n. 6 – Vicenza	21	2,3	97167	2,16
ULSS n. 7 – Pieve di Soligo	24	2,6	67214	3,57
ULSS n. 8 – Asolo	16	1,7	66169	2,42
ULSS n. 9 – Treviso	42	4,5	119261	3,52
ULSS n. 10 – Veneto orientale	93	10,1	70104	13,27
ULSS n. 12 – Veneziana	74	8,0	98427	7,52
ULSS n. 13 – Mirano	32	3,5	69502	4,60
ULSS n. 14 – Chioggia	1	0,1	25179	0,40
ULSS n. 15 – Alta Padovana	178	19,2	83836	21,23
ULSS n. 16 – Padova	71	7,7	149611	4,75
ULSS n. 17 – Este	23	2,5	53672	4,29
ULSS n. 18 – Rovigo	17	1,8	53925	3,15
ULSS n. 19 – Adria	8	0,9	24097	3,32
ULSS n. 20 – Verona	36	3,9	144649	2,49
ULSS n. 21 – Legnago	12	1,3	47945	2,50
ULSS n. 22 – Bussolengo	11	1,2	76037	1,45
A.O.U.I. Verona	5	0,5	-	-
Azienda Ospedaliera Padova	2	0,2	-	-
Totale	925	100,0	1.467.891	6,30

^a Dati trasmessi dalla Direzione Regionale della Prevenzione il 26/5/2016 (Modello 19R)

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

1° vaccino	2° vaccino	3° vaccino	N. schede	%
MenB			223	24,1
MPR	V		163	17,6
Esavalente	PCV13		118	12,8
Esavalente	Men4con		83	9,0
PCV13			37	4,0
MPR			34	3,7
MPRV			33	3,6
HPV			28	3,0
Esavalente			28	3,0
DTaP-IPV			11	1,2
TdaP-IPV			10	1,1
Men4con			18	1,9
TT			16	1,7
INF			12	1,3
DT			12	1,3
PV23			10	1,1
TdaP-IPV	Men4con		9	1,0
DTaP			9	1,0
MPR	PCV13		9	1,0
V			8	0,9
DTaP-IPV	MPRV		7	0,8
RV			5	0,5
MenB	PCV13		4	0,4
Esavalente	PCV13	RV	4	0,4
Esavalente	MenC		3	0,3
DTaP	Men4con		2	0,2
DT	PCV13		2	0,2
HA	Men4con		2	0,2
HB			2	0,2
TdaP-IPV	MPR		2	0,2
Rabbia			2	0,2
HA-HB	YF		2	0,2
YF			2	0,2
HIB-DTaP-IPV	PCV13		1	0,1
DT	HB		1	0,1
PCV13	TT		1	0,1
DT	YF		1	0,1
MPR	PCV13	V	1	0,1
Men4con	YF		1	0,1
HB	MPR		1	0,1
IPV			1	0,1
HA	V		1	0,1
HIB	PCV13		1	0,1
Colera	Tifo orale		1	0,1
HA-HB			1	0,1
HA	YF		1	0,1
TdaP-IPV	V		1	0,1
DT-IPV			1	0,1
Totale			925	100,0

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

Vaccino	N.	% su vaccini (1352)	% su schede (925)	Dosi somministrate §
Esavalente	237	17,5	25,6	109853
MenB	227	16,8	24,5	30950
MPR	210	15,5	22,7	40973
PCV13	178	13,2	19,2	137109
V	174	12,9	18,8	40587
Men4con	115	8,5	12,4	66737
TdaP-IPV *	28	0,9	1,3	73549
DTaP-IPV ^	12	2,1	3,0	4807
MPRV	40	3,0	4,3	45164
HPV	28	2,1	3,0	57107
TT	17	1,3	1,8	32257
DT	16	1,2	1,7	29468
TdaP	10	0,7	1,1	14871
INF °	12	0,9	1,3	719645
PV23	10	0,7	1,1	1568
RV	9	0,7	1,0	3491
YF	7	0,5	0,8	4255
HB	4	0,3	0,4	10177
HA	4	0,3	0,4	23104
MenC	3	0,2	0,3	1818
HA-HB	3	0,2	0,3	1234
Rabbia	2	0,1	0,2	627
Colera	1	0,1	0,1	398
HIB-DTaP-IPV	1	0,1	0,1	625
HIB	1	0,1	0,1	880
DT-IPV	1	0,1	0,1	2414
Tifo orale	1	0,1	0,1	2249
IPV	1	0,1	0,1	5587
Totale	1352	100,0	-	1467891

° Dosi riferite alla campagna vaccinale 2015-16; specialità Agrippal S1® (9), Intanza® (3)

§ Dati trasmessi dalla Direzione Regionale della Prevenzione il 26/5/2015 (Modello 19R)

* specialità Polioboostrix®

^ specialità Tetravac®

- Dosi MPR+V co-somministrati: 25824; 1° dose: 25438, tasso eventi segnalati (1° dose) = 64/10000

- Dosi esavalente+PCV13 co-somministrati: 73176, tasso eventi segnalati = 16,1/10000

- Dosi esavalente+Men4con co-somministrati: 33884, tasso eventi segnalati = 24,5/10000

- Tasso eventi segnalati da vaccino MenB= 72/10000

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

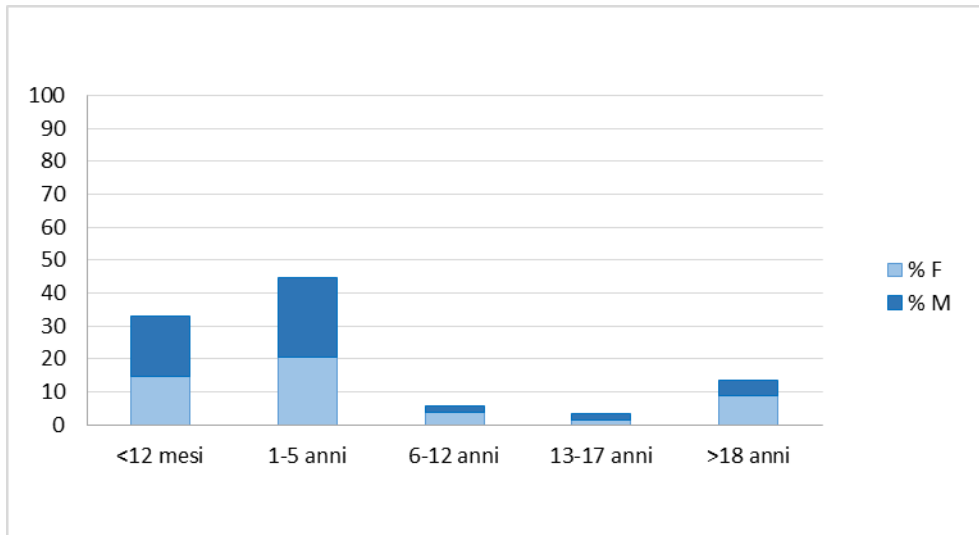


Figura 2: Distribuzione percentuale delle segnalazioni di evento avverso per dose somministrata

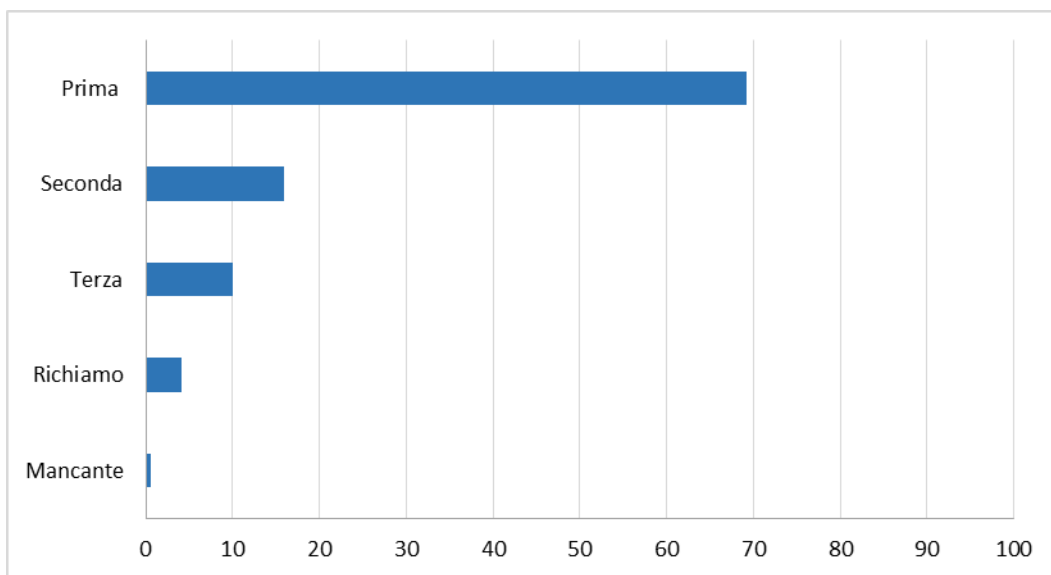


Figura 3: Distribuzione percentuale delle segnalazioni di evento avverso per intervallo temporale

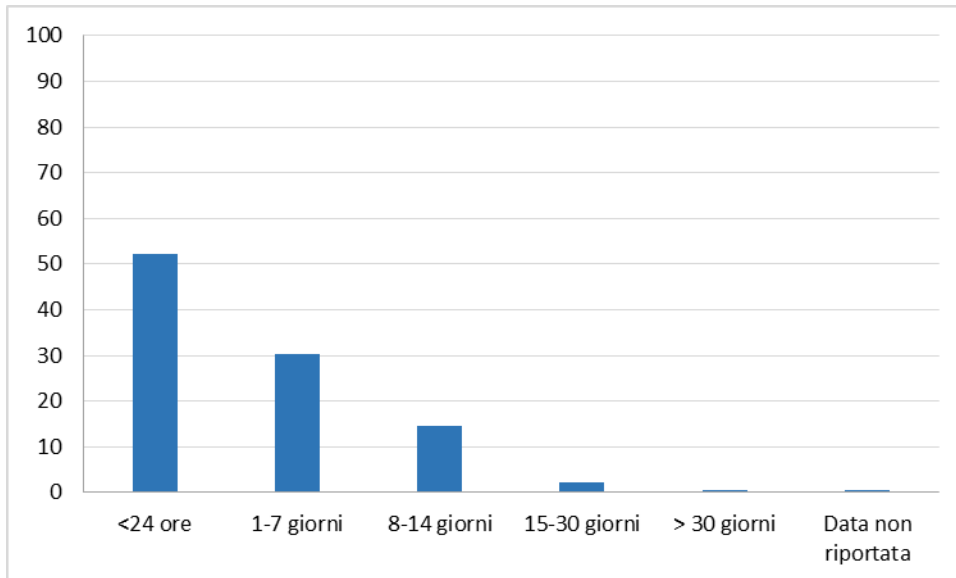


Figura 4: Distribuzione delle segnalazioni per localizzazione della manifestazione

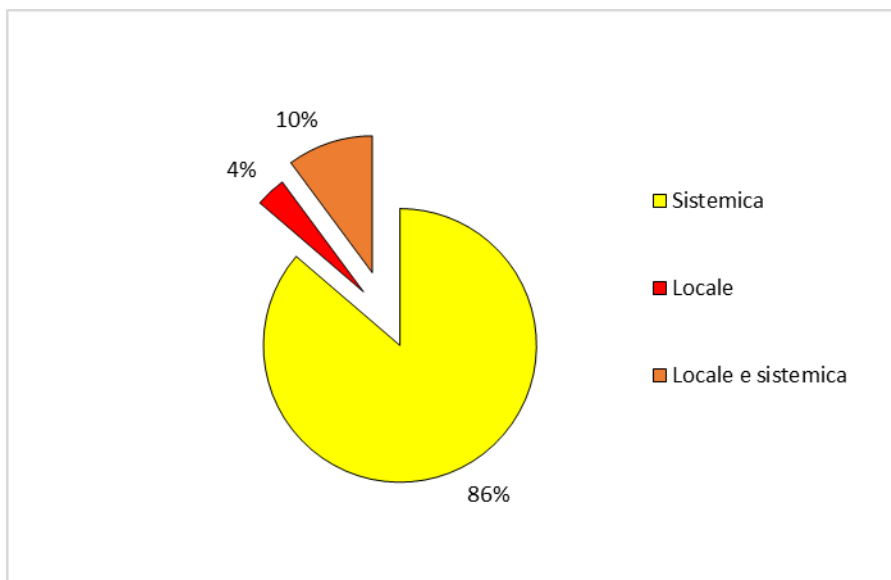


Tabella 4: Tipologia e frequenza di tutti gli eventi riportati in 925 segnalazioni *

Evento avverso	N.	% su schede	Evento avverso	N.	% su schede	Evento avverso	N.	% su schede
Febbre (TC<39,5°C)	338	36,5	Rinite	3	0,3	Disfunzione motoria	1	0,1
Reazione locale **	320	34,6	Parestesia orale	3	0,3	Dissenteria	1	0,1
Iperpiressia (TC≥39,5°C)	259	28,0	Sincope	3	0,3	Disturbo mestruale	1	0,1
Irritabilità	91	9,8	Tosse	3	0,3	Disuria	1	0,1
Eruzione cutanea	57	6,2	Broncospasmo	2	0,2	Dolore addominale	1	0,1
Orticaria	38	4,1	Impotenza funzionale	2	0,2	Dolore orale	1	0,1
Pianto	34	3,7	Manifestazione d'ansia	2	0,2	Ematochezia	1	0,1
Vomito	31	3,4	Dolore addominale	2	0,2	Ematoma	1	0,1
Astenia	28	3,0	Faringite	2	0,2	Emicrania	1	0,1
Diarrea	20	2,2	Epistassi	2	0,2	Emottisi	1	0,1
Sonnolenza	20	2,2	Infezione respiratoria	2	0,2	Enantema	1	0,1
Convulsione febbrile	19	2,1	Insonnia	2	0,2	Eritema al volto	1	0,1
Cefalea	18	1,9	Insufficienza respiratoria	2	0,2	Faringite	1	0,1
Esantema morbillo	19	2,1	Ipoestesia	2	0,2	Esantema varicella	1	0,1
Linfadenopatia	14	1,5	Paralisi dello sguardo	2	0,2	Esfoliazione della cute	1	0,1
Prurito	14	1,5	Perdita di coscienza	2	0,2	Formicolio	1	0,1
Ipotonia	11	1,2	Petecchie	2	0,2	Herpes zoster	1	0,1
Nausea	10	1,1	Sensazione di calore	2	0,2	Otite	1	0,1
Anoressia	9	1,0	Spasmi muscolari	2	0,2	Infezione virale	1	0,1
Angioedema	9	1,0	Tumefazione del viso	2	0,2	Iperensione	1	0,1
Lipotimia	8	0,9	Vertigine	2	0,2	Ipertonia	1	0,1
Piastrinopenia	8	0,9	Apatia	2	0,2	Ipertrofia delle tonsille	1	0,1
Iporesponsività	8	0,9	Atassia	2	0,2	Ipopnea	1	0,1
Disturbo atassico	8	0,9	Afonia	1	0,1	Ipotensione	1	0,1
Convulsione	7	0,8	Aggressività	1	0,1	Ipotermia	1	0,1
Episodio ipotonico-iporesponsivo	7	0,8	Alterazione del sonno	1	0,1	Letargia	1	0,1
Malessere	7	0,8	Ammiccamento eccessivo	1	0,1	Lichen striatus	1	0,1
Mialgia	7	0,8	Ascesso sterile	1	0,1	Nodulo	1	0,1
Artralgia	7	0,8	Asma	1	0,1	Impotenza funzionale	1	0,1
Dispnea	5	0,5	Bocca secca	1	0,1	Movimenti tonico-clonici	1	0,1
Rossore	5	0,5	Bronchite	1	0,1	Otalgia	1	0,1
Tremore	5	0,5	Clonie	1	0,1	Otite media acuta	1	0,1
Brividi	4	0,4	Congestione vie resp.	1	0,1	Paralisi VI nervo cranico	1	0,1
Cianosi	4	0,4	Riduzione piastrine	1	0,1	Piastrinosi	1	0,1
Pallore	4	0,4	Convulsione	1	0,1	Polineuropatia	1	0,1
Parestesia	4	0,4	Incoordinazione	1	0,1	Porpora Schonlein-Henoch	1	0,1
Sguardo fisso	4	0,4	Crepitii	1	0,1	Protrusione della lingua	1	0,1
Congiuntivite	3	0,3	Debolezza muscolare	1	0,1	Rabdomiolisi	1	0,1
Disturbo del sonno	3	0,3	Diatesi emorragica	1	0,1	Rigidità articolare	1	0,1
Iperemia	3	0,3	Diplopia	1	0,1	Rigidità muscolare	1	0,1
Iperidrosi	3	0,3	Discinesia	1	0,1	Rinorrea	1	0,1
Ipersensibilità	3	0,3	Disfagia	1	0,1	Sbavare	1	0,1

Tabella 4 (segue)

Evento avverso	N.	% su schede	Evento avverso	N.	% su schede	Evento avverso	N.	% su schede
Sete	1	0,1	Spasmo respiratorio	1	0,1	Vaccinazione inefficace	1	0,1
Stato confusionale	1	0,1	Dolore toracico	1	0,1	Vampata di calore	1	0,1
Stomatite aftosa	1	0,1	Ecchimosi	1	0,1	Varicella da vaccino	1	0,1
Sudorazione notturna	1	0,1	Edema della bocca	1	0,1	Vasculite	1	0,1
Gonfiore	1	0,1	Edema delle palpebre	1	0,1			
Spasmo respiratorio	1	0,1	Edema polmonare acuto	1	0,1			
Dolore osseo	1	0,1	Tumefazione labbra	1	0,1			
						Totale	1610	-

* eventi totali correlabili e non correlabili

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

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

Gruppo	N. per singoli eventi	% per singoli eventi	N. per singole schede	% per singole schede
Patologie sistemiche e condizioni relative a sede iniezione	987	60,0	783	59,0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	200	12,2	181	13,6
Patologie del sistema nervoso	135	8,2	102	7,7
Disturbi psichiatrici	109	6,6	75	5,6
Patologie gastrointestinali	77	4,7	60	4,5
Patologie sistema muscoloscheletrico e tessuto connettivo	27	1,6	25	1,9
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	25	1,5	21	1,6
Patologie del sistema emolinfopoietico	22	1,3	19	1,4
Patologie vascolari	17	1,0	17	1,3
Infezioni ed infestazioni	16	1,0	14	1,1
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	9	0,5	9	0,7
Patologie dell'occhio	6	0,4	6	0,5
Patologie cardiache	4	0,2	4	0,3
Disturbi del sistema immunitario	4	0,2	4	0,3
Patologie dell'orecchio e del labirinto	3	0,2	3	0,2
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	2	0,1	2	0,2
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	1	0,1	1	0,1
Esami diagnostici	1	0,1	1	0,1
Patologie renali e urinarie	1	0,1	1	0,1
Totale	1646	100	1328	100

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

Appendice A

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

* secondo la terminologia MedDRA (versione 18.0)

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

Classificazione	Lieve N.	Rilevante N.	Grave N.	Totale	
				N.	%
<i>Segnalazioni correlabili</i>					
Attribuibile	121	35	-	156	16,9
Probabile	380	307	22	709	76,6
Possibile	1	7	9	17	1,8
Totale correlabili	502	349	31	882	
	54,3%	37,7%	3,4%		95,4%
<i>Segnalazioni non correlabili</i>					
Improbabile	-	-	2	2	0,2
Non attribuibile	14	19	5	38	4,1
Non classificabile	-	3	-	3	0,3
Totale non correlabili	14	22	7	43	
	1,5%	2,4%	0,8%		4,6%
Totale complessivo	516	371	38	925	
	55,8%	40,1%	4,1%		100,0%

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

Primo vaccino	Secondo vaccino	Terzo vaccino	N. schede	%
MPR	V *		9	29,0
Esavalente	Men4con °		5	16,1
MPRV §			5	16,1
MenB §			4	12,9
INF			3	9,7
MPR ^			2	6,5
V			1	3,2
Esavalente	PCV13	RV	1	3,2
Esavalente			1	3,2
Totale			31	100,0

* Tutti EAV alla prima dose. Prime dosi MPR+V co-somministrati (1° dose): 25438, tasso eventi gravi segnalati = 3,54/10000 dosi

° Dosi esavalente+Men4con co-somministrati: 33884, tasso eventi segnalati = 1,5/10000 dosi

§ 4 EAV alla prima dose, 1 caso co-somministrato con TdaP-IPV. Dosi MPRV (1° dose): 12085; tasso eventi gravi segnalati = 3,3/10000 dosi

^ 1 EAV alla prima dose. Prime dosi MPR singolo: 4403, tasso eventi gravi segnalati = 2,27/10000 dosi

§ Tasso eventi gravi segnalati = 1,29/10000 dosi

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

Azienda Ulss	N. schede con EAV gravi	N. schede totali	% EAV gravi su tot. schede
ULSS n. 1 – Belluno	-	9	-
ULSS n. 2 – Feltre	1	106	0,9
ULSS n. 3 – Bassano d. G.	-	48	-
ULSS n. 4 – Alto Vicentino	6	43	14,0
ULSS n. 5 – Ovest Vicentino	1	53	1,9
ULSS n. 6 – Vicenza	3	21	14,3
ULSS n. 7 – Pieve di Soligo	2	24	8,3
ULSS n. 8 – Asolo	-	16	-
ULSS n. 9 – Treviso	1	42	2,4
ULSS n. 10 – Veneto orientale	3	93	3,2
ULSS n. 12 – Veneziana	3	74	4,1
ULSS n. 13 – Mirano	-	32	-
ULSS n. 14 – Chioggia	-	1	-
ULSS n. 15 – Alta Padovana	1	178	0,6
ULSS n. 16 – Padova	4	71	5,6
ULSS n. 17 – Este	1	23	4,3
ULSS n. 18 – Rovigo	2	17	11,8
ULSS n. 19 – Adria	1	8	12,5
ULSS n. 20 – Verona	1	36	2,8
ULSS n. 21 – Legnago	-	12	-
ULSS n. 22 – Bussolengo	1	11	9,1
A.O.U.I. Verona	-	5	-
Azienda Ospedaliera Padova	-	2	-
Totale	31	925	3,4

Tabella 9: Eventi avversi gravi correlabili a vaccinazioni somministrate nell'anno 2015

EAV principale	N.	Vaccino somministrato	Esito
Convulsione febbrile	17	Esavalente+Men4con (4), MenB (4), MPR+V (4), MPRV (2), esavalente (1), MPR (1), V (1)	Guariti: 17
Piastrinopenia	5	MPRV (3 [§]), MPR+V (1), INF (1)	Guariti: 4; In miglioramento: 1
Convulsione afebbrile	3	Esavalente+Men4con (1), esavalente+PCV13+RV (1), MPR+V (1)	Guariti: 3
Disturbo atassico	2	MPR+V (2)	Guariti: 2
Herpes Zoster	1	INF	Guarito
Porpora Shoenlein Henoch	1	MPR+V	Guarito
Vasculite cutanea	1	MPR	Guarito
Vasculite ANCA-positiva	1	INF	Guarito
Totale	31		Guariti: 30 In trattamento: 1

[§] 1 caso in cosomministrazione con TdaP-IPV.

Tabella 10: Segnalazioni di eventi avversi gravi non correlabili a vaccinazioni somministrate nell'anno 2015

EAV principale	N.	Vaccino somministrato	Causalità	Esito
Insufficienza respiratoria	2	MPRV (1); Esavalente+Men4con (1);	non attribuibile	guariti (2)
Convulsione afebrile	1	Tdap-IPV+MPR	non attribuibile	guarito
Convulsione febbrile	1	MPR	non attribuibile	guarito
Edema polmonare acuto	1	INF *	non attribuibile	decesso
Emottisi	1	INF *	improbabile	guarito
Paralisi del VI nervo cranico	1	INF *	improbabile	guarito
Totale	7			

* specialità Agrippal S1®

Tabella 11: Eventi avversi gravi correlabili a vaccinazione, segnalati nel 2015 e riferiti a vaccini somministrati negli anni precedenti

EAV principale	N.	Vaccino somministrato	Anno di somministrazione	Esito
Herpes Zoster	1	MPRV	2014	guarito

Tabella 12: Riepilogo delle segnalazioni di convulsioni febbrili correlabili a prime dosi di vaccini virali vivi degli anni 2014-15

Anno somministrazione	MPRV		MPR+V		MPR	
	N.	Tasso per 10000 dosi	N.	Tasso per 10000 dosi	N.	Tasso per 10000 dosi
2014	2	1,56	13	4,85	5	5,37
2015	2	1,65	4	1,57	1	2,27

Anamnesi familiare e/o personale per convulsioni febbrili o epilessia:

- **Anno 2014:**
 - MPRV: negativa = 1 caso, non disponibile = 1;
 - MPR+V: positiva = 3 casi, negativa = 4, non disponibile = 6;
 - MPR: positiva = 1 caso, negativa = 3, non disponibile = 1.
- **Anno 2015:**
 - MPRV: negativa = 1 caso, non disponibile = 1;
 - MPR+V: positiva = 1 caso, negativa = 3;
 - MPR: positiva = 1 caso.

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

Evento avverso	N.	% su schede	Evento avverso	N.	% su schede	Evento avverso	N.	% su schede
Febbre (TC<39,5°C)	98	43,9	Difficoltà nella marcia	2	0,9	Iperidrosi	1	0,4
Febbre (TC≥39,5°C)	72	32,3	Broncospasmo	2	0,9	Eruzione cutanea	1	0,4
Dolore locale	23	10,3	Indurimento locale	2	0,9	Eritema al volto	1	0,4
Reazione locale	20	9,0	Nodulo	1	0,4	Episodio ipotónico-iporesponsivo	1	0,4
Eritema locale	18	8,1	Edema del volto	1	0,4	Diarrea	1	0,4
Vomito	13	5,8	Tremore	1	0,4	Crepitii	1	0,4
Edema locale	11	4,9	Tosse	1	0,4	Cefalea	1	0,4
Pianto	11	4,9	Clonie	1	0,4	Bronchite	1	0,4
Orticaria	6	2,7	Sincope	1	0,4	Brividi	1	0,4
Sonnolenza	4	1,8	Prurito	1	0,4	Asma	1	0,4
Convulsione febbrile	4	1,8	Movimenti protrusione lingua	1	0,4	Appetito ridotto	1	0,4
Ipotonia	3	1,3	Lipotimia	1	0,4	Apatia	1	0,4
Impotenza funzionale	2	0,9	Piastrinosi	1	0,4	Ammiccamento ripetuto	1	0,4
Mialgia	2	0,9	Perdita di coscienza	1	0,4	Nausea	1	0,4
Malessere	2	0,9	Impotenza funzionale	1	0,4	Rinofaringite	1	0,4
Insomnia	2	0,9	Ipotensione	1	0,4			
Astenia	2	0,9	Iporesponsività agli stimoli	1	0,4			
						Totale	328	-

* eventi totali correlabili e non correlabili

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

Azienda Ulss	N.	%
1 – Belluno	1	0,5
2 – Feltre	3	1,4
3 – Bassano del Grappa	2	0,9
4 – Alto Vicentino	13	5,9
5 – Ovest Vicentino	21	9,5
6 – Vicenza	6	2,7
7 – Pieve di Soligo	14	6,4
8 – Asolo	3	1,4
9 – Treviso	4	1,8
10 – Veneto Orientale	7	3,2
12 – Veneziana	11	5,0
13 – Mirano	4	1,8
14 – Chioggia	-	-
15 – Alta Padovana	3	1,4
16 – Padova	9	4,1
17 – Este	14	6,4
18 – Rovigo	34	15,5
19 – Adria	6	2,7
20 – Verona	26	11,8
21 – Legnago	3	1,4
22 – Bussolengo	5	2,3
Medico ospedaliero	6	2,7
Extraregione *	9	4,1
Utente	16	7,3
Totale complessivo	220	100,0

* Lombardia (6), Trentino A.A. (1), Friuli V.G. (1), Sicilia (1)

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

Vaccino	Progresso EAV		Accertamento controindicazioni o schedula		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%
Esavalente+PCV13	26	29,2	28	21,4	54	24,5
HPV	8	9,0	5	3,8	13	5,9
Esavalente+Men4con	7	7,9	1	0,8	8	3,6
MenB	6	6,7	1	0,8	7	3,2
HB	5	5,6	1	0,8	6	2,7
Esavalente	4	4,5	1	0,8	5	2,3
Esavalente+MenC	4	4,5	-	-	4	1,8
MPR	4	4,5	17	13,0	21	9,5
MPR+V	4	4,5	14	10,7	18	8,2
TdaP-IPV	2	2,2	14	10,7	16	7,3
MPRV	2	2,2	3	2,3	5	2,3
PCV13	2	2,2	2	1,5	4	1,8
TT	2	2,2	3	2,3	5	2,3
DTaP+MenC	1	1,1	-	-	1	0,5
TdaP-IPV +MPRV	1	1,1	30	22,9	31	14,1
TdaP-IPV -Hib+PCV13	1	1,1	-	-	1	0,5
Esavalente+Men4con	1	1,1	-	-	1	0,5
Esavalente+PCV13+MPR	1	1,1	-	-	1	0,5
Esavalente+PCV13+RV	1	1,1	-	-	1	0,5
HA+HB	1	1,1	-	-	1	0,5
HB+DT	1	1,1	-	-	1	0,5
HPV+MenC	1	1,1	-	-	1	0,5
Men4con	1	1,1	-	-	1	0,5
MenB+esavalente+Men4con	1	1,1	-	-	1	0,5
MenB+Men4con+Hib+PCV13	1	1,1	-	-	1	0,5
PCV+DT	1	1,1	-	-	1	0,5
Schedula splenectomizzati	-	-	5	3,8	5	2,3
Vaccini per viaggi internazionali	-	-	6	4,6	6	2,7
Totale complessivo	89	100,0	131	100,0	220	100,0

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

Sospetta reazione avversa	N.	% su cons. pregresso EAV	Accertamento controindicazioni o schedula	N.	% su cons. sospetta controind.
			<i>Storia personale di:</i>		
Orticaria / Angioedema	24	26,9	Patologia neurologica	37	28,2
Febbre e sintomi generali	16	18,0	Ipersensibilità a componenti	20	15,3
Manifestazione neurologica	16	18,0	Anafilassi da altre cause	2	1,5
Manifestazione cutanea	10	11,2	Piastrinopenia	2	1,5
Episodio ipotonico-iporesponsivo	8	9,0	Altre patologie ematologiche	12	9,2
Reazione locale	3	3,4	Patologia autoimmune	11	8,4
Sintomatologia respiratoria	3	3,4	Orticaria cronica	2	1,5
Artralgia / Artrite	2	2,2	Vasculite	6	4,6
Cefalea	2	2,2	Malattia da siero	1	0,8
Sintomi gastrointestinali	2	2,2	Immunodeficit	4	3,1
Piastrinopenia	2	2,2	Patologia congenita	9	6,9
Ematuria macroscopica	1	1,1	Suscettibilità a sincopi	1	0,8
			Infezione virale persistente	1	0,8
			Fibromialgia reumatica	1	0,8
			False controindicazioni	2	1,5
			Altro	7	5,3
			<i>Storia familiare di:</i>		
			Evento avverso grave a vaccino	1	0,8
			Immunodeficit	1	0,8
Totale	89	100,0	Totale	131	100,0

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

Esito consulenza	Progresso EAV		Accertamento controindicazioni o schedula		Totale	
	N.		N.		N.	%
Idonei						
con procedura standard	35		61		96	43,6
con dosi separate	26		16		42	19,1
idoneo parziale	5		16		21	9,5
in ambiente protetto	4		10		14	6,4
Totale idonei	70		103		173	78,6
Non idonei						
prescrizione accertamenti	9		2		11	5,0
prescrizione titolo anticorpale	2		14		16	7,3
sospensione o esonero o interruzione ciclo	4		8		12	5,5
vaccinazione non indicata	2		2		4	1,8
parere sul nesso causale	2		2		4	1,8
Totale non idonei	19		28		47	21,4
Totale complessivo	89		131		220	100,0

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

Riscontri	Progresso EAV		Accertamento controindicazioni o schedula		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%
Vaccinato con procedura standard	22	12,7	25	14,5	47	27,2
Vaccinato in sedute separate	11	6,4	19	11,0	30	17,3
Vaccinato in ambiente protetto	3	1,7	6	3,5	9	5,2
Parzialmente vaccinato	7	4,0	12	6,9	19	11,0
Totale idonei vaccinati	43	25,1	62	36,3	105	60,7
Vaccinazione posticipata o da eseguire in futuro	18	10,4	20	11,6	38	22,0
Rifiuto vaccinazione	8	4,6	14	8,1	22	12,7
Non vaccinato per titolo anticorpale protettivo	-	-	1	0,6	1	0,6
Vaccinazione sospesa da altri	-	-	1	0,6	1	0,6
Cessata esposizione	-	-	1	0,6	1	0,6
Totale idonei non vaccinati	26	15,2	37	21,6	63	36,4
Irreperibile	-	-	2	1,2	2	1,2
Riscontro mancante	1	0,6	2	1,2	3	1,7
Totale complessivo	70	40,9	103	60,2	173	100,0

Tabella 19: Vaccini rifiutati

Motivo consulenza	Vaccini rifiutati				Totale
	Esavalente ± PCV13	MMR/MMRV 1° dose	MMR/MMRV 2° dose	Altro	
Pregresso EAV	6	0	1	1 °	8
Sospetta controindicazione	1	2	2	7 ^	12
Parere su schedula	1	0	0	1 *	2
Totale	8	2	3	9	22

° TT (soggetto adulto)

^ soggetti in età pediatrica: HPV (3), Tdap-IPV (1), MenC (1); soggetti adulti: INF (1), YF (1)

* VZV (soggetto adulto)

Tabella 20: Riscontri degli accertamenti effettuati dopo consulenza

Riscontri	Pregresso EAV		Accertamento controindicazioni o parere schedula		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%
	Accertamenti eseguiti per valutazione nesso	2	7,4	-	-	2
Titolo anticorpale protettivo	-	-	1	3,7	1	3,7
Accertamenti eseguiti, parzialmente vaccinato	-	-	1	3,7	1	3,7
Accertamenti eseguiti, vaccinazione posticipata	1	3,7	-	-	1	3,7
Accertamenti posticipati	7	25,9	9	33,3	16	59,3
Rifiuto accertamenti	-	-	4	14,8	4	14,8
Rifiuto accertamenti ma vaccinato	1	3,7	1	3,7	2	7,4
Totale	11	40,7	16	59,3	27	100,0

Tabella 21: Vaccini somministrati dopo la consulenza (in 108 soggetti)

Vaccino somministrato	N. dosi	%
PCV13	39	19,5
Esavalente	35	17,5
MPR	25	12,5
V	19	9,5
Men4con	15	7,5
MenB	12	6,0
TdaP-IPV	11	5,5
MPRV	10	5,0
HBV	7	3,5
HPV	7	3,5
TT	5	2,5
DT	2	1,0
DTaP	2	1,0
HAV	2	1,0
Hib	2	1,0
INF	2	1,0
PV23	2	1,0
IPV	1	0,5
Rabbia	1	0,5
YF	1	0,5
Totale	200	100,0

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

Vaccini somministrati	N. pz	Evento avverso
MPRV	1	Febbre+esantema
PCV13	1	Febbre
Men4con	1	Iperpiressia
HPV	1	Lipotimia da reazione vaso-vagale
MMR+V	1	Reazione locale ad entrambi i vaccini
MMR+V	1	Reazione locale ad entrambi i vaccini
MPRV	1	Iperpiressia+esantema
Esavalente+PCV13; MenB	1	Esavalente+PCV13: febbre; MenB: febbre
Totale	8	