

Rapporto Vaccini 2018

la sorveglianza postmarketing in Italia



AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Rapporto Vaccini 2018

la sorveglianza postmarketing in Italia

A cura di:

Pasquale Marchione
Patrizia Felicetti
Fiorella Petronzelli
Marialia Guarducci
Simona Angela Barnaba
Carmela Santuccio
Anna Rosa Marra
(AIFA - Area Vigilanza Post-marketing)

Francesca Menniti-Ippolito
Stefania Spila Alegiani
Roberto Da Cas
(ISS - Centro Nazionale Ricerca e Valutazione
preclinica e clinica dei Farmaci)

Editing testi:

Fabio Mazzeo
Emanuela Iorio
Filippo Pomponi
Saverio Vasta
(AIFA - Ufficio Stampa e della Comunicazione)

Grafica:

Ivano Comessatti
(AIFA - Ufficio Stampa e della Comunicazione)

INTRODUZIONE	4
Prefazioni	5
Messaggi chiave	8
Nota introduttiva alla lettura dei dati	9
1. ANALISI DESCRITTIVA DELLE SOSPETTE SEGNALAZIONI AVVERSE	13
1.1 La sicurezza dei vaccini	14
1.2 L'andamento delle segnalazioni	19
2. SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE PER TIPOLOGIA DI VACCINO	26
2.1 Vaccini esavalenti	30
2.2 Vaccini tri-, tetra- e pentavalenti	34
2.3 Vaccini anti-pneumococcici	42
2.4 Vaccini anti-meningococcici	48
2.5 Vaccini contro morbillo, parotite, rosolia e varicella	57
2.6 Vaccini anti-HPV	68
2.7 Vaccini contro epatite A e contro epatite B	71
2.8 Vaccini contro il rotavirus	76
2.9 Altri vaccini	80
2.10 Segnalazioni di reazioni avverse dopo vaccinazione antiinfluenzale - stagione 2018/2019	85
3. FOCUS	88
3.1 L'impatto delle stagioni influenzali 2018/2019 in Italia	89
3.2 Vaccini e viaggiatori	92
3.3 Vaccini e gravidanza	102
ELENCO DELLE PUBBLICAZIONI EDITE NEL CORSO DEL 2018	108
APPENDICE - Gruppo di lavoro sull'analisi dei segnali dei vaccini	116

Introduzione

Rapporto
Vaccini
2018

Prefazione

L'immunizzazione è ampiamente riconosciuta come uno degli interventi sanitari più efficaci e convenienti nella storia della salute pubblica. Grazie ai vaccini si continuano a salvare globalmente milioni di vite ogni anno.

Il monitoraggio dei vaccini riveste pertanto un'importanza fondamentale a servizio di tutti, per promuovere il loro uso e per garantirne sempre, come anche per tutti i farmaci, il giusto rapporto rischio / beneficio.

Nell'ambito delle diverse iniziative adottate nel campo della vaccinovigilanza, la pubblicazione annuale di un rapporto sulla sorveglianza post-marketing dei vaccini costituisce un importante stimolo a migliorare costantemente il sistema di segnalazione e di raccolta dei dati in collaborazione con tutti gli attori che operano sulla rete nazionale. Sia la quantità che la qualità dei dati disponibili in questo rapporto sono, infatti, cresciuti rispetto agli anni passati e sono in continuo miglioramento.

La grande novità di questa edizione è rappresentata dalla possibilità di utilizzare per la prima volta il dato nazionale relativo alle dosi di vaccino somministrate per il calcolo dei tassi di segnalazione, al fine di stimare la frequenza delle segnalazioni e dei sospetti eventi avversi nel contesto reale della realtà vaccinale.

Questo obiettivo è stato raggiunto grazie a un forte spirito di collaborazione tra AIFA, Ministero della Salute, Regioni e Istituto Superiore di Sanità, in un'epoca, come la nostra, segnata dalla sempre maggiore attenzione ai Big Data e al loro utilizzo nel contesto delle Real World Evidences.

Luca Li Bassi

(Direttore Generale AIFA)

Prefazione

La sorveglianza degli eventi avversi è una componente essenziale dei programmi di prevenzione vaccinale e un elemento fondamentale per il loro successo. Verificare, in modo continuo e rigoroso, che un intervento sanitario non produca effetti indesiderati o nocivi per la salute è sempre necessario ma diventa un impegno ineludibile quando, come nel caso delle vaccinazioni, l'intervento viene offerto in modo attivo a interi gruppi di popolazione sana.

Il nostro paese è dotato di un consolidato sistema di farmacovigilanza che, ormai da molti anni, dedica un'attenzione particolare e un apposito impianto organizzativo proprio al monitoraggio degli eventi avversi da vaccinazione. Le informazioni descritte nelle pagine che seguono confermano l'ottimo profilo beneficio/rischio delle vaccinazioni. Nello scorso anno, pur in presenza di un aumento delle coperture e delle dosi somministrate (oltre 17 milioni) sono stati segnalati pochissimi eventi gravi e nessun decesso ritenuto almeno potenzialmente correlabile con la vaccinazione.

Non sono stati rilevati problemi o allarmi specifici, anche per i vaccini di recente introduzione e soprattutto, la sensibilità e la qualità del sistema sono in costante miglioramento. Se si confrontano i numeri del nostro sistema con quelli disponibili a livello internazionale¹, si osserva come la sensibilità e la qualità dei nostri dati si collochino costantemente nelle prime posizioni, soprattutto per quel che riguarda i vaccini. Si tratta di un sistema aperto, dinamico, cui tutti (professionisti sanitari, pazienti, genitori, semplici cittadini) possono contribuire con le proprie segnalazioni. Questo significa che la probabilità che eventuali eventi avversi importanti sfuggano alle nostre segnalazioni e alla loro interpretazione è tra le più basse al mondo. Inoltre, il sistema ha piena trasparenza con accesso ai dati grezzi, interrogabili sul sito web dell'Aifa, e con rapporti pubblicati con cadenza annuale o biennale da ormai dieci anni.

¹ Uppsala Monitoring Centre. VigiBase is the unique WHO global database of individual case safety reports (ICSRs).

Questa condizione è fondamentale per chi, come il National Immunization Technical Advisory Group (NITAG), si accinge a formulare raccomandazioni ai decisori per aggiornare il Piano nazionale di Prevenzione vaccinale al fine di migliorare l'efficacia dei programmi in corso, primo tra tutti quello per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita.

Il tema delle vaccinazioni facilmente si presta a contrapposizioni ideologiche. Da una parte chi è pregiudizialmente contrario alimenta facilmente le paure sugli eventi avversi gravi, come l'autismo, che la ricerca ha dimostrato non essere correlato alle vaccinazioni. Dall'altra alcuni paladini mediatici delle vaccinazioni le difendono con argomentazioni ideologiche o morali. I solidi dati del nostro sistema di vigilanza mostrano che i vaccini, come tutti i medicinali, non sono esenti da rischi, ma che questi sono di gran lunga inferiori ai rischi legati alle malattie che i vaccini efficacemente prevengono.

È auspicabile che l'impegno per sostenere e migliorare il sistema si mantenga vivo. Ancora molte sfide lo attendono, prima tra tutte quella dell'integrazione con il sistema nazionale delle anagrafi vaccinali, in corso di realizzazione. È quanto mai doveroso ringraziare, oltre ai responsabili e ai professionisti di AIFA, i tantissimi soggetti che, con il proprio lavoro quotidiano, contribuendo alla raccolta, all'interpretazione e all'analisi delle informazioni ne assicurano l'attendibilità.

Vittorio Demicheli

(Presidente del NITAG Italia)

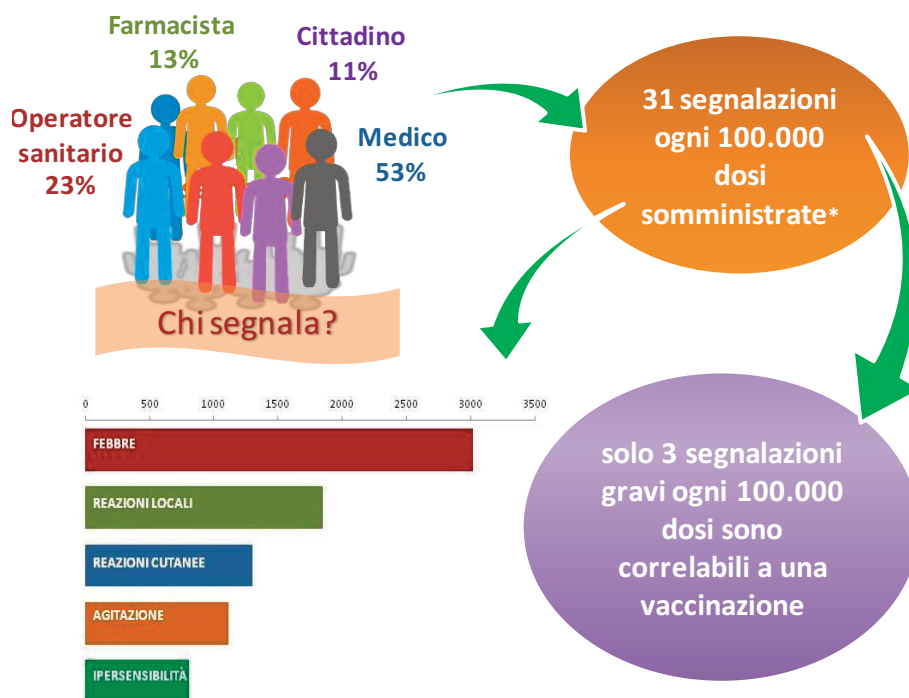
Messaggi chiave

circa 18 milioni di dosi somministrate



7.267 segnalazioni inserite
segnalazioni spontanee e farmacovigilanza attiva

5.536 casi relativi al 2018



** i tassi sono calcolati rapportando i casi insorti nel 2018 con le dosi somministrate nell'anno*



**NESSUNA NUOVA PROBLEMATICAI DI
SICUREZZA PER I VACCINI**

Nota introduttiva metodologica.

Il Rapporto Vaccini 2018 descrive le attività di vaccinovigilanza condotte in Italia dall'Agenzia Italiana del Farmaco in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità e con il Gruppo di Lavoro per la Vaccinovigilanza. Tali attività consistono nel monitoraggio e nella valutazione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai vaccini, sia spontanee (farmacovigilanza passiva) che stimulate da opportuni studi indipendenti (farmacovigilanza attiva), condotti dalle Regioni in collaborazione con AIFA. Tutte queste segnalazioni sono inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza e provengono sia da figure professionali del settore sanitario che da cittadini.

Un **evento avverso dopo immunizzazione** è un qualsiasi evento sfavorevole di natura medica che si osserva dopo una vaccinazione e che non necessariamente presenta una relazione causale con essa, ma che richiede ulteriori approfondimenti (sospetto evento avverso che si manifesta in coincidenza temporale con la/le vaccinazione/i). La prima fase del processo di sorveglianza è la verifica quotidiana della qualità delle singole schede condotta dai Responsabili locali di farmacovigilanza, dai Centri Regionali e da AIFA (presenza di requisiti minimi, richiesta di ulteriori dati ai segnalatori, follow up dei casi). Un maggior numero di informazioni permette una valutazione più accurata di ogni singolo caso. In questa fase, è importante capire se si tratta di una sospetta reazione avversa nota o non nota e stabilire se l'evento sia grave o non grave. I **criteri di gravità** si basano sulle definizioni stabilite dalla Conferenza Internazionale sull'Armonizzazione e recepite dalla normativa europea e nazionale². Un sospetto evento avverso si definisce grave se causa una delle seguenti condizioni: ospedalizzazione/ricorso al pronto soccorso, pericolo immediato di vita, invalidità, anomalie congenite, decesso. Alcuni eventi avversi, inoltre, vengono considerati sempre gravi, in base ad una lista che viene pubblicata e periodicamente aggiornata dall'Agenzia Europea dei Medicinali, sotto il nome di IME list (dove l'acronimo IME sta per Important Medical Events)³. Pertanto, questa definizione può non sempre coincidere con la gravità "clinica" dell'evento. Infatti, reazioni avverse già

² Direttiva europea 2001/83/EC recepita dal D. Lgs. 219/2006

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/eudravigilance-inclusion/exclusion-criteria-important-medical-events-list_en.pdf

note, clinicamente non gravi e/o a risoluzione spontanea (per esempio, febbre elevata o cefalea) possono essere percepite come rilevanti e richiedere comunque un consulto medico o un accesso al pronto soccorso che non sono sempre necessari. L'**esito** delle sospette reazioni avverse riportato nel presente rapporto si riferisce all'informazione disponibile al momento della segnalazione. Anche l'esito è codificato a livello internazionale e prevede le seguenti possibilità: "risoluzione completa", "miglioramento", "non ancora guarito" e "risoluzione con postumi". Gli esiti descritti nel presente Rapporto sono quelli riportati al momento della segnalazione e disponibili in fase di analisi. In alcuni casi, infatti, questa codifica non corrisponde sempre al reale esito dell'evento che può modificarsi con le informazioni di follow up (per esempio, un esito "miglioramento" può essere seguito dalla risoluzione completa della reazione nel follow up, oppure "risoluzione con postumi" può essere attribuito a soggetti sottoposti ad indagini di approfondimento). Sull'insieme delle informazioni ottenibili e in base alla gravità, i Centri Regionali di Farmacovigilanza valutano il **nesso di causalità** delle sospette reazioni avverse gravi. Questa valutazione consiste in una stima della probabilità che l'evento segnalato possa essere correlato o meno con la vaccinazione e si effettua con metodica standardizzata e condivisa a livello globale (Algoritmo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità – WHO)⁴. Questo strumento prende in considerazione vari fattori: l'intervallo tra somministrazione del vaccino e la sospetta reazione rispetto a una finestra temporale di riferimento, la plausibilità biologica, la frequenza dell'evento nella popolazione generale, la presenza di altre condizioni cliniche o terapie farmacologiche che possano determinare o concorrere all'insorgenza della reazione e le evidenze della letteratura scientifica. Il nesso di causalità è considerato *correlabile* quando l'associazione tra evento e vaccino è plausibile e *non correlabile* quando le evidenze disponibili sono contrarie (intervallo temporale troppo ampio o troppo breve, altra causa nota, ecc.). In presenza di più fattori concomitanti che non permettono di stabilire se il vaccino abbia avuto un ruolo causale o meno, il nesso di causalità è *indeterminato*. Le segnalazioni di sospetta reazione avversa per le quali non ci

⁴ https://www.who.int/vaccine_safety/publications/gvs_aefi/en/

sono informazioni sufficienti alla valutazione vengono categorizzate come *non classificabili*.

Contestualmente a questa attività di verifica delle singole schede, gli esperti del Gruppo di lavoro approfondiscono le eventuali associazioni fra i vari eventi segnalati per le singole tipologie di vaccino, sia a livello nazionale, sia in contesti più ampi, attraverso i database di farmacovigilanza Eudravigilance⁵ dell'Agenzia Europea dei Medicinali e Vigibase⁶, del Centro di Monitoraggio Internazionale dei Farmaci di Uppsala dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. A tal proposito, si precisa che le segnalazioni raccolte nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza vengono trasferite quotidianamente anche in Eudravigilance e tramite esso, in Vigibase. Questo sistema permette di aumentare la numerosità delle segnalazioni e di conseguenza, la probabilità di evidenziare rapidamente problematiche specifiche non note ed eventi avversi molto rari che non possono essere adeguatamente studiati usando i dati derivanti da un'area geografica limitata o da un campione selezionato.

Per questo Rapporto, sono state prese in considerazione tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini (classe ATC J07), inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza dal 01/01/2018 al 31/12/2018, per nome commerciale del vaccino sospetto o per principio attivo, indipendentemente dalla data di insorgenza della reazione e dal nesso di causalità, in maniera coerente con tutti gli altri dati resi disponibili da AIFA e con i Rapporti precedenti. Sono stati esclusi i casi di letteratura e le segnalazioni della categoria ATC J07AX (altri vaccini batterici) riferite ai lisati batterici. La descrizione delle sospette reazioni avverse ha tenuto conto dei termini preferiti (PT) del dizionario MedDRA, utilizzati per descrivere le sospette reazioni avverse durante l'inserimento delle segnalazioni nella RNF.

Le segnalazioni inserite sono state utilizzate per il calcolo del **tasso di segnalazione** per 100.000 abitanti, parametro ampiamente utilizzato a livello internazionale per classificare l'efficienza di un sistema di farmacovigilanza. Una successiva analisi ha riguardato le varie

⁵ Eudravigilance raccoglie le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini autorizzati nello Spazio Economico Europeo.

⁶ Vigibase raccoglie le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini da tutto il mondo.

tipologie di segnalatore (medico, farmacista, altro operatore sanitario, cittadino) secondo l'attuale classificazione della Rete Nazionale di Farmacovigilanza, in accordo con il database Eudravigilance. La novità di questo Rapporto è la disponibilità dei dati nazionali relativi alle dosi di vaccino somministrate nel 2018, fornite dalla Direzione Generale Prevenzione Sanitaria del Ministero della Salute in collaborazione con le Regioni. Grazie a questo denominatore è stato possibile calcolare i tassi di segnalazione per dosi somministrate. Il tasso generale di segnalazione per dose somministrata è il numero di segnalazioni inserite in rete ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal nesso di causalità. Questo tasso è stato calcolato a partire dalle segnalazioni inserite che si riferiscono a eventi avversi insorti nell'anno, rispetto al totale delle dosi totali somministrate in Italia nel 2018. Anche questo indicatore si riferisce alla performance del sistema e non al rischio correlato alla vaccinazione. In base alla valutazione del nesso di causalità, invece, sono stati calcolati: il tasso di segnalazione delle reazioni gravi correlabili e il tasso di segnalazione dei singoli eventi avversi, sempre per 100.000 dosi somministrate.

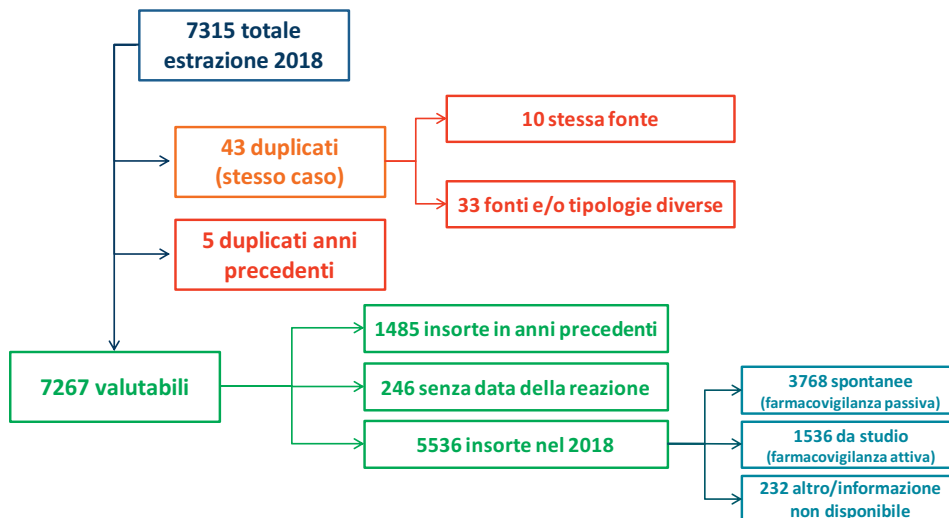
Capitolo 1

Analisi descrittiva delle sospette reazioni avverse

1.1 La sicurezza dei vaccini.

Nel 2018, sono state inserite nella Rete nazionale di Farmacovigilanza complessivamente 7.315 segnalazioni di sospetti eventi avversi a vaccini, di cui 48 duplicati, ovvero riferite allo stesso caso (figura 1).

Figura 1. Flow chart relativa alla selezione delle schede inserite nel 2018



Il totale delle segnalazioni inserite nel 2018 e valutabili ai fini dell'analisi descrittiva generale è pertanto di **7.267** (12% delle segnalazioni totali, farmaci e vaccini).

Il 76% delle segnalazioni (n. 5.536) si riferisce a sospetti eventi avversi che si sono verificati nel 2018 (inserite e insorte nel 2018), mentre il 20% circa (n. 1.485) a casi che si sono verificati negli anni precedenti. Il 3,4% (n. 246) delle segnalazioni non riporta la data di insorgenza dell'evento. Circa 2/3 delle segnalazioni di eventi inseriti nel 2018 sono di tipo spontaneo (n. 5.231, 71,9%), mentre circa 1/3 proviene da studi di farmacovigilanza attiva promossi dalle Regioni in collaborazione con AIFA (n. 1.783, 24,5%). La provenienza delle restanti segnalazioni non è stata definita dal segnalatore. Indipendentemente dal nesso di causalità, la maggior parte delle sospette reazioni avverse è segnalata come non grave (82,4%, n. 5988), mentre il 16,5% (n. 1.202) riferisce eventi definiti "gravi" (secondo le definizioni internazionali) e per l'1,1% dei casi la gravità non è definita.

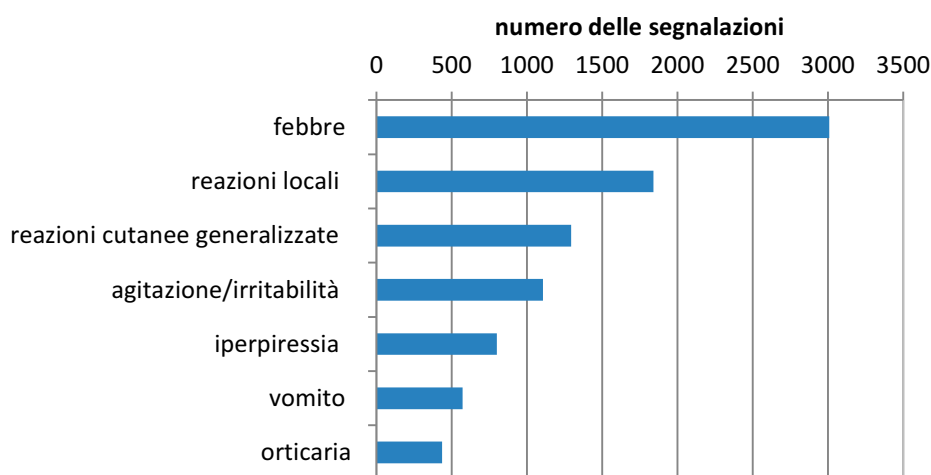
Indipendentemente dalla classe di età, dalla gravità e dal nesso di causalità, nel 2018, sono state effettuate **30,8 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate** per tutti i vaccini (reazioni insorte 2018/dosi somministrate). Le segnalazioni che riportano reazioni **gravi correlabili al vaccino sono state 3,1** per 100.000 dosi.

Tutte le sospette reazioni avverse osservate nel 2018 non hanno evidenziato eventi che possano modificare la valutazione del rapporto fra benefici e rischi dei vaccini utilizzati.

Eventi clinicamente gravi e potenzialmente correlabili si sono verificati raramente, non sono associati all'esito fatale e sono attesi in base al profilo beneficio-rischio del vaccino, ovvero con una frequenza molto più bassa dei rischi associati alle malattie che il vaccino previene. Inoltre, **non sono stati osservati raggruppamenti temporali o geografici di segnalazioni per specifici lotti che facciano ipotizzare possibili difetti di qualità.**

Le sospette reazioni avverse segnalate più di frequente, indipendentemente dalla gravità e dal ruolo causale della vaccinazione, sono riportate nella figura 2. La terminologia utilizzata per descrivere i singoli eventi si basa sul dizionario medico di termini standard per le attività di regolamentazione MedDRA. Poiché una singola scheda contiene più eventi, termini, la somma delle sospette reazioni avverse non corrisponde al totale dei casi segnalati.

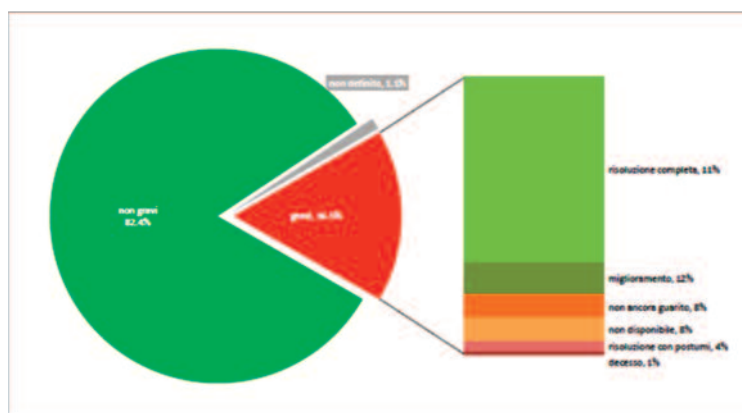
Figura 2. Distribuzione delle segnalazioni inserite (n. 7.267) per segno e/o sintomo (> 400 reazioni)



Le reazioni avverse più frequenti (> 1.000 eventi) sono note e attese e corrispondono a febbre (temperatura corporea $\geq 38^\circ$), reazioni locali nel sito di inoculazione e reazioni cutanee generalizzate (comprese le reazioni a tipo rash cutaneo). Meno comuni (>500 e <1.000 eventi) sono risultate le reazioni avverse agitazione/irritabilità, iperpiressia (temperatura corporea $\geq 39,5^\circ$), vomito e orticaria. Per la maggior parte dei vaccini, queste reazioni avverse sono descritte nei riassunti delle caratteristiche del prodotto come molto comuni e comuni. Più raramente (sotto i 400 eventi complessivi) sono state osservate altre reazioni avverse note come diarrea, reazioni vagali, astenia, dolore, pianto, cefalea e inappetenza. Le altre reazioni avverse si collocano sotto il valore dei 100 eventi e rientrano fra gli eventi rari e attesi, come per esempio le convulsioni febbrili. Alcune di quelle riportate con una frequenza rarissima (meno di 20 eventi) sono caratteristiche di specifici vaccini e quindi descritte nella sezione dedicata di questo Rapporto.

Nel 93% dei casi non gravi di cui è noto l'esito (n. 4.955), la reazione avversa è già risolta o in miglioramento al momento della segnalazione. Nella figura 3 è riportata la distribuzione per esito delle segnalazioni gravi inserite nell'anno 2018 (la gravità e l'esito si riferiscono a quanto noto al momento della segnalazione).

Figura 3. Distribuzione delle segnalazioni gravi per criterio di gravità ed esito

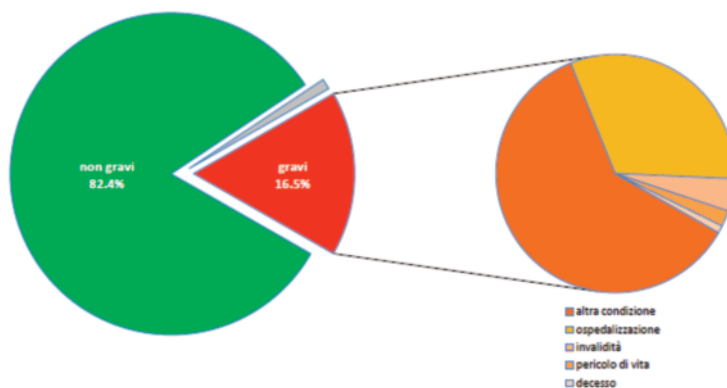


Il 67% delle segnalazioni di eventi "gravi" è risultato a carattere transitorio con risoluzione completa dell'evento segnalato mentre l'11,6% riportava un miglioramento al momento della segnalazione. L'esito non è stato riportato nell'8,3% delle schede. Una risoluzione

con postumi è stata riportata nel 3,7% delle segnalazioni, nella maggior parte dei casi riferite a prolungamento di sintomatologie transitorie o a indagini diagnostiche ancora in corso. Nello 0,9% delle segnalazioni l'esito riportato è stato il decesso ma nessuna di queste segnalazioni è risultata correlabile causalmente con la vaccinazione.

La distribuzione per gravità delle reazioni osservate, indipendentemente dal nesso di causalità, è riportata in figura 4. Il 59,9% di tutte le reazioni gravi (721 segnalazioni) è stato classificato come “grave - altra condizione clinicamente rilevante” e il 31,8% (382 segnalazioni) è stato invece definito come “grave - ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione”. La maggior parte di queste segnalazioni si riferisce a eventi avversi noti. In 26 segnalazioni (2,1%) è riportato il criterio “grave - pericolo di vita”, ma l'applicazione di questo criterio non è sempre congrua con la tipologia di reazione contenuta nella segnalazione. Infatti, solo 6 di queste segnalazioni (0,5%) si riferiscono ad episodi di reale pericolo di vita (nel caso specifico, shock anafilattico o grave reazione allergica).

Figura 4. Distribuzione delle segnalazioni gravi per criterio di gravità



Nella tabella 1 sono riportati il tasso di segnalazione generale (**reazioni insorte nel 2018, indipendentemente dal nesso di causalità**) e il tasso di segnalazione delle reazioni avverse gravi correlabili (**reazioni avverse gravi correlabili insorte nel 2018**) per dosi somministrate, relativi alle principali tipologie di vaccino. La valutazione di ogni singola tipologia di vaccino non ha evidenziato a livello nazionale eventi che possano modificare il

rapporto beneficio/rischio dei vaccini attualmente autorizzati. Non sono emersi, inoltre, raggruppamenti temporali o geografici per lotto, attribuibili a potenziali difetti di qualità delle singole tipologie di vaccino.

Tabella 1. tassi di segnalazioni per 100.000 dosi somministrate

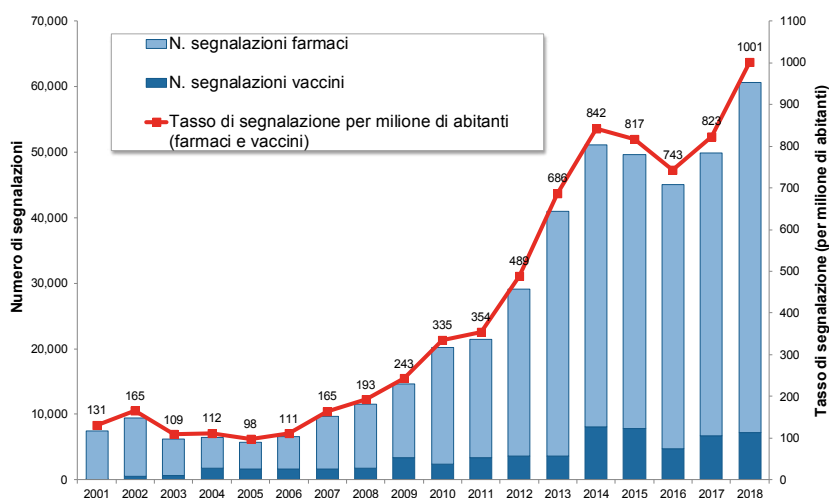
Tipologia di vaccino	N. di segnalazioni	Tasso di segnalazione generale	N. di segnalazioni gravi correlabili	Tasso di segnalazione reazioni gravi correlabili
Tutti i vaccini	5536	30,8	568	3,1
Esavalenti	849	61,8	94	6,8
Tettravalente (DTaP, IPV)	367	41,8	28	3,2
Trivalente (DTaP)	237	49,8	13	2,7
Antipneumococcici coniugati	769	49,4	70	4,5
Anti-rotavirus (RV)	409	87,5	29	6,2
Antimeningococco B	1440	82,7	154	8,8
Antimeningococco C	90	38,6	12	5,1
Antimeningococco ACW₁₃₅Y	311	37,8	38	4,6
MPR-MPRV-V	1577	96,1	209	12,7
Anti-papillomavirus (HPV)	163	21,8	18	2,4

* indipendente dal nesso di causalità

1.2 Andamento delle segnalazioni di sospetti eventi avversi nel 2018

Le segnalazioni valutabili ai fini dell'analisi descrittiva generale (n. 7.267) costituiscono il 12% del totale delle segnalazioni a farmaci e vaccini inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, con un tasso di segnalazione per popolazione di 12 segnalazioni ogni 100.000 abitanti (rispetto alle 11 del 2017) (figura 5). **Un maggior numero di segnalazioni è indicativo di un miglioramento nell'efficienza del sistema ovvero di una maggiore attenzione alla segnalazione e non di un maggior rischio correlato all'utilizzo dei vaccini, soprattutto a seguito delle varie campagne di sensibilizzazione condotte periodicamente a livello nazionale e internazionale^{7,8}.** In tal senso, l'Italia, è tra i primi paesi a livello europeo e mondiale a contribuire alle attività globali di farmacovigilanza e vaccinovigilanza per numero e completezza delle segnalazioni^{9,10}.

Figura 5. Segnalazioni a farmaci e vaccini per anno di inserimento (2001-2018)



⁷ <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/%E2%80%9Cprevenire-proteggere-immunizzare%E2%80%9D-settimana-europea-dell%E2%80%99immunizzazione-2019>

⁸ <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/al-terza-la-campagna-social-internazionale-sulla-segnalazione-di-sospette-reazione-avverse-a>

⁹ Rapporto annuale 2017-2018 Vigibase, Centro di Monitoraggio Internazionale dei Farmaci di Uppsala – UMC dell'Organizzazione Mondiale della Sanità <https://view.publitas.com/uppsala-monitoring-centre/annual-report-2018-web/page/1>

¹⁰ Bervall T et al. VigiGrade: A Tool to Identify Well-Documented Individual Case Reports and Highlight Systematic Data Quality Issues. *Drug Saf* (2014) 37:65-77

L'incremento delle segnalazioni, come già detto, è in parte dovuto alla maggiore sensibilizzazione degli operatori sanitari e degli stessi cittadini sul tema della sicurezza dei vaccini e dei farmaci in genere, anche in relazione alle campagne di comunicazione sul tema condotte da AIFA e in parte ai progetti di farmacovigilanza attiva. Il successo di tali iniziative è evidenziabile analizzando la distribuzione del tasso regionale assoluto e per tipologia di segnalatore per 100.000 abitanti (fonte ISTAT 2018, Figura 6) riportato anche (tabella 2). A titolo di esempio, l'elevato tasso di segnalazione osservato in Val D'Aosta, Puglia e Friuli Venezia Giulia è determinato da progetti specifici di sensibilizzazione alla segnalazione da parte dei cittadini o di farmacovigilanza attiva. Nonostante ciò, la variabilità regionale osservata mette in luce la necessità di aumentare gli sforzi, soprattutto nei territori meno ricettivi, tramite attività capillari sul territorio.

Figura 6. Tassi regionali di segnalazione per 100.000 ab.



* in rosso sono riportate i tassi regionali superiori alla media nazionale.

Tabella 2. Tassi regionali di segnalazione 2018 per tipologia di segnalatore

Regioni	medico (n. 3823)	farmacista (n. 923)	altro op san (n. 1.702)	cittadino (n. 819)	totali (n. 7267)
Piemonte	5,1	0,7	0,8	1,8	8,4
Valle d'Aosta	5,5	4,0	6,3	195,7	211,6
Lombardia	4,7	0,4	0,3	0,8	6,2
P.A. Bolzano	21,8	0,0	4,0	0,8	26,5
P.A. Trento	10,0	0,0	5,6	2,4	18,0
Veneto	16,2	0,2	14,3	1,6	32,3
Friuli V. Giulia	13,4	14,3	32,8	2,5	63,0
Liguria	3,9	0,1	0,2	0,8	4,9
Emilia Romagna	19,9	0,1	1,9	1,1	23,1
Toscana	3,8	0,3	6,6	0,9	11,5
Umbria	3,4	0,0	0,1	0,3	3,8
Marche	10,9	0,1	0,4	1,2	12,6
Lazio	1,1	0,0	0,1	0,6	1,8
Abruzzo	2,0	1,5	0,2	0,8	4,5
Molise	1,3	0,0	0,0	0,3	1,6
Campania	1,2	0,1	0,1	0,2	1,6
Puglia	2,9	15,1	0,6	0,4	19,1
Basilicata	1,6	0,0	0,5	0,4	2,5
Calabria	0,3	0,0	0,0	0,5	0,7
Sicilia	6,5	0,1	1,6	0,2	8,4
Sardegna	2,0	0,0	0,1	0,6	2,7
Totale*	6,3	1,5	2,8	1,3	12,0
nord	10,0	1,0	4,7	2,2	17,8
centro	3,3	0,1	2,1	0,8	6,3
sud e Isole	2,9	3,1	0,6	0,4	6,9

*127 schede non riportano la Regione di Provenienza e sono state inserite solo nel calcolo del tasso totale.

** i tassi regionali sono indicatori generali calcolati rispetto alla popolazione della singola regione e non rispetto alla singola categoria (fonte ISTAT)

Si ricorda che, dopo l'adeguamento della Rete Nazionale di Farmacovigilanza al database europeo Eudravigilance (novembre 2017), le categorie specialista, medico ospedaliero, medico di medicina generale e pediatra di libera scelta sono indicate come "medico"; le categorie infermiere, assistente sanitario e altre figure professionali di area sanitaria come "altro operatore sanitario". In termini percentuali, complessivamente le segnalazioni provengono da medici (52,6%), personale sanitario non medico (23,4%), farmacisti (12,7%) e cittadini/pazienti (11,3%). Diversamente dall'anno precedente (2017), il numero delle segnalazioni provenienti da medico è circa il doppio di quello delle segnalazioni

provenienti da altri operatori sanitari. Non sono state osservate differenze significative rispetto al 2017 (13,2%) nelle segnalazioni da cittadino, a fronte di un importante incremento rispetto al 2016 (2,3%). In termini generali, comunque, il trend dell'andamento delle segnalazioni per fonte nel 2018 è sovrapponibile a quello osservato nel 2016.

Come illustrato in tabella 3, circa il 77% delle segnalazioni (n. 5.317) ha riguardato i bambini fino a 11 anni, fascia d'età nella quale ricade la maggior parte delle vaccinazioni primarie e successivi richiami (58% nella fascia di età 1 mese – 1 anno), il 6% gli adolescenti (n. 404), il 12% gli adulti (n. 793) e il 5% dei soggetti ultrasessantacinquenni (n. 370). Nel restante 5% circa, le informazioni relative a sesso e/o età non erano presenti.

Tabella 3. Distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018 per fascia di età e sesso

Fascia di età	Totale [^]		Maschi		Femmine	
	N.	%	N.	%	N.	%
≤1 anno	4.008	58,2	2.148	63,9	1.860	52,8
2 - 11 anni	1.309	19,0	676	20,1	633	18,0
12 - 17 anni	404	5,9	189	5,6	215	6,1
18 - 64 anni	793	11,5	227	6,8	566	16,1
≥65 anni	370	5,4	121	3,6	249	7,1
Totale	6.884	100	3.361	100	3.523	100

[^] 383 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Negli adulti, la percentuale di segnalazioni nei soggetti femminili è circa il doppio di quella maschile. Questo dato, in linea con quanto osservato anche in altri paesi, è in parte attribuibile alle vaccinazioni HPV, anti-influenzale ed antipneumococcica, maggiormente somministrate ad adolescenti e donne anziane, in parte ad una maggiore attenzione delle donne al proprio stato di salute che comporta una maggiore attitudine alla segnalazione (osservata anche per le reazioni avverse ai farmaci).

Nella tabella 4 è riportato l'andamento delle segnalazioni inserite nell'anno 2018 per anno di insorgenza della reazione e per gravità (per la definizione di gravità ed esito vedi nota metodologica introduttiva).

Tabella 4. Distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018 per anno di insorgenza e gravità

Anno	Non gravi	Gravi (%)	Non definite	Totale
<2004	3	7 (70,0%)	0	10
2004	1	1 (50,0%)	0	2
2005	1	3 (75,0%)	0	4
2006	1	1 (50,0%)	0	2
2007	3	4 (57,1%)	0	7
2008	2	1 (25,0%)	1	4
2009	3	7 (70,0%)	0	10
2010	5	7 (53,8%)	1	13
2011	8	7 (46,7%)	0	15
2012	11	10 (40,0%)	4	25
2013	20	17 (45,9%)	0	37
2014	16	11 (40,7%)	0	27
2015	19	21 (48,8%)	3	43
2016	51	29 (35,4%)	2	82
2017	993	206 (17,1%)	5	1.204
2018	4.630	846 (15,3%)	60	5.536
ND	221	24 (9,8%)	1	246
Totale	5.988	1.202 (16,5%)	77	7.267

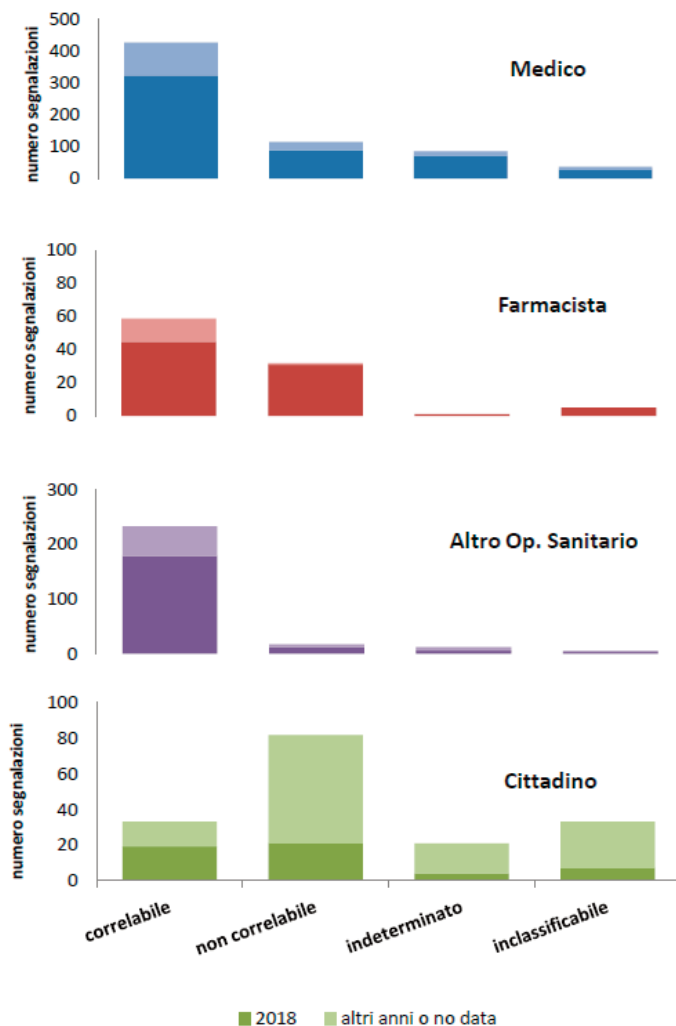
Nel complesso, indipendentemente dal nesso di causalità, l'82,4% delle segnalazioni inserite per tutti i vaccini è stato classificato come "non grave" e il 16,5% come "grave", in linea con gli anni precedenti (nell'1,1% la gravità non è indicata). La maggior parte delle segnalazioni di sospetta reazione avversa insorte prima del 2018 si è verificata nel 2017 (n. 1.204 su 1.485, 81%). Circa il 28% (332 segnalazioni gravi, 3 su 10 reazioni) delle segnalazioni di sospetta reazione avversa grave inserite in RNF si riferisce a eventi verificatisi prima del 2018. La proporzione maggiore di segnalazioni gravi (45%) riguarda sospette reazioni avverse insorte negli anni precedenti al 2017. Nonostante le richieste di precisazioni e ulteriori informazioni da parte di AIFA e dei Responsabili Locali di Farmacovigilanza, la maggior parte di queste segnalazioni è molto povera di informazioni e quindi spesso non valutabile. Si sottolinea, a tal proposito, l'importanza di riportare sulla scheda, sia al momento della segnalazione che durante il follow-up, le informazioni il più

possibile complete, nonché di rendersi disponibili a fornire ulteriori informazioni su richiesta.

Come nel 2017, le segnalazioni di sospette reazioni avverse riferite agli anni precedenti provengono maggiormente da cittadini, piuttosto che da operatori sanitari. Questo aspetto è evidenziabile nell'andamento del grafico riportato in figura 7 che riporta la distribuzione delle segnalazioni gravi verificatesi nel 2018 (colore scuro) o in anni precedenti (colore chiaro) in funzione del ruolo causale della vaccinazione (correlabili, non correlabili, indeterminate o inclassificabili), distinta per le varie tipologie di segnalatore.

Risulta evidente dal grafico che le segnalazioni da figure professionali del sistema sanitario hanno un andamento simile sia in relazione alla segnalazione di sospetti eventi avversi insorti nell'anno o riferiti ad anni precedenti che nella ripartizione di tali eventi in funzione del ruolo causale della vaccinazione. Al contrario, le schede provenienti da cittadino si caratterizzano per una preponderanza di segnalazioni relative a eventi avvenuti in passato (anche remoto), per lo più non correlabili alla vaccinazione e in molti casi di scarsa qualità, intesa come mancanza di informazioni essenziali per stabilire il ruolo della vaccinazione (indeterminato, inclassificabile).

Figura 7. Distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018 e riferite a eventi insorti nell'anno o in anni precedenti, in funzione del nesso di causalità e delle varie tipologie di segnalatore



Capitolo 2

Segnalazioni di sospette reazioni avverse per tipologia di vaccino

Nella tabella 5 è presentata la distribuzione delle segnalazioni per tipologia di vaccino e gravità. Per ogni vaccino è riportato il numero di segnalazioni inserite nel 2018 e di segnalazioni contenenti sospette reazioni avverse insorte nel 2018.

Nei paragrafi successivi è approfondita l'analisi per ogni singola tipologia di vaccino.

Tabella 5. Distribuzione delle segnalazioni inserite e insorte nel 2018 per tipo di vaccino e gravità

Tipologia di vaccino	Non Gravi	Gravi	Decessi	Non indicato	Totale
Esavalenti (DTP+Hib+IPV+HBV)					
Inserite 2018	983	219	2	15	1.219
Insorte 2018	713	129	1	6	849
Pentavalenti (DTaP, Hib, IPV)					
Inserite 2018	7	1	-	-	8
Insorte 2018	4	-	-	-	4
Tettravalenti (DTaP, IPV)					
Inserite 2018	369	60	-	8	437
Insorte 2018	313	47	-	7	367
Tettravalenti (DTaP, HBV)					
Inserite 2018	-	1	-	-	1
Insorte 2018	-	-	-	-	-
Tettravalenti (DTaP, Hib)					
Inserite 2018	1	-	-	-	1
Insorte 2018	1	-	-	-	1
Trivalenti (DTaP)					
Inserite 2018	264	34	-	9	307
Insorte 2018	209	19	-	9	237
Trivalenti (DT-IPV)					
Inserite 2018	3	1	-	-	4
Insorte 2018	3	-	-	-	3
Bivalenti (DT)					
Inserite 2018	73	6	-	-	79
Insorte 2018	60	5	-	-	65
Monovalenti (D)					
Inserite 2018	1	-	-	-	1
Insorte 2018	1	-	-	-	1
Monovalenti tetanici					
Inserite 2018	44	11	-	-	55
Insorte 2018	27	4	-	-	31
Monovalenti Haemophilus influenzae B					
Inserite 2018	21	3	-	-	24

Tipologia di vaccino	Non Gravi	Gravi	Decessi	Non indicato	Totale
Insorte 2018	18	2	-	-	20
Monovalenti epatite B					
Inserite 2018	58	10	-	1	69
Insorte 2018	44	3	-	-	47
Monovalenti epatite A					
Inserite 2018	526	75	-	2	603
Insorte 2018	421	62	-	2	485
Epatite B-epatite A					
Inserite 2018	4	1	-	-	5
Insorte 2018	4	1	-	-	5
Monovalenti IPV					
Inserite 2018	23	6	-	2	31
Insorte 2018	17	2	-	2	21
MPR					
Inserite 2018	437	141	-	17	595
Insorte 2018	343	95	-	16	454
MPRV					
Inserite 2018	1.076	283	1	8	1.368
Insorte 2018	854	212	1	5	1.072
Monovalenti Varicella					
Inserite 2018	68	18	-	3	89
Insorte 2018	54	11	-	3	68
Monovalenti Morbillo					
Inserite 2018	1	-	-	-	1
Insorte 2018	-	-	-	-	-
Bivalenti Morbillo-Parotite					
Inserite 2018	-	1	-	-	1
Insorte 2018	-	1	-	-	1
Antipneumococcici					
Inserite 2018	985	176	2	11	1.174
Insorte 2018	779	116	-	6	901
Antimeningococcici					
Inserite 2018	2.126	359	2	18	2.505
Insorte 2018	1.561	256	2	17	1.836
HPV					
Inserite 2018	174	31	-	3	208
Insorte 2018	137	24	-	2	163
Rotavirus					
Inserite 2018	372	59	-	1	432
Insorte 2018	354	54	-	1	409
Tifo					

Tipologia di vaccino	Non Gravi	Gravi	Decessi	Non indicato	Totale
Inserite 2018	29	8	-	1	38
Insorte 2018	24	6	-	-	30
Febbre gialla					
Inserite 2018	30	8	-	-	38
Insorte 2018	28	8	-	-	36
Rabbia					
Inserite 2018	9	1	-	-	10
Insorte 2018	8	1	-	-	9
Encefalite					
Inserite 2018	44	1	-	1	46
Insorte 2018	34	1	-	1	36
Colera					
Inserite 2018	4	2	-	-	6
Insorte 2018	4	2	-	-	6
Herpes zoster					
Inserite 2018	42	3	-	-	45
Insorte 2018	40	3	-	-	43
Influenza					
Inserite 2018	228	66	6	1	301
Insorte 2018	199	54	4	1	258
Influenza pandemica					
Inserite 2018	2	1	-	-	3
Insorte 2018	1	-	-	-	1
Tubercolosi					
Inserite 2018	1	-	-	-	1
Insorte 2018	-	-	-	-	-

2.1 VACCINI ESAVALENTI

Nel 2018 sono state inserite 1.219 segnalazioni di sospetta reazione avversa per questa tipologia di vaccino, in diminuzione del 6% rispetto al 2017. Queste segnalazioni si riferiscono a tre vaccini: Infanrix Hexa (n. 779), Hexyon (n. 309) e Vaxelis (n. 96) (Tabella 6). Il nome commerciale del prodotto non è stato riportato in 35 segnalazioni. Le differenze osservate fra i tre vaccini dipendono da notevoli differenze nell'esposizione, significativamente più alta per Infanrix Hexa rispetto agli altri due.

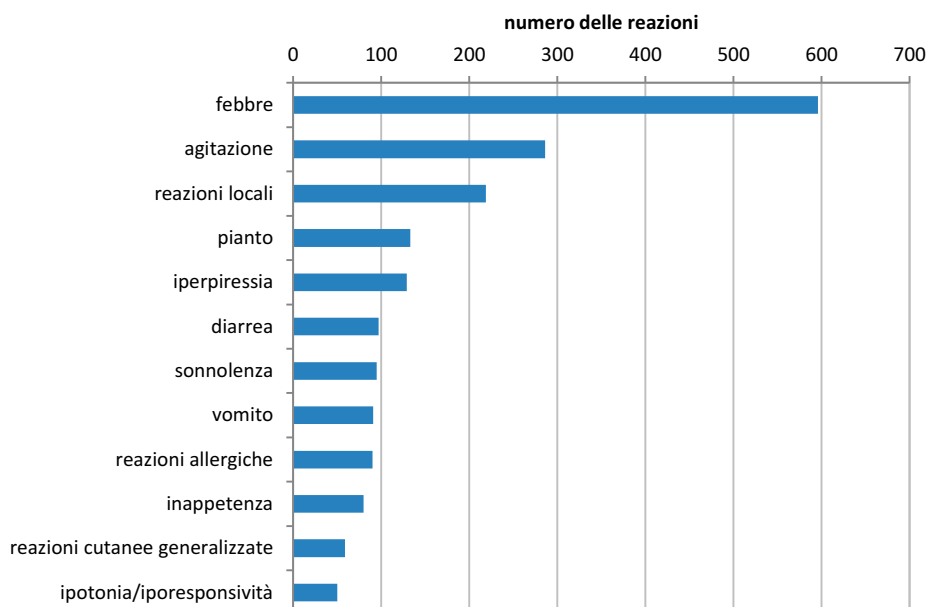
Come atteso in base al calendario vaccinale, la maggior parte delle segnalazioni si riferisce a bambini sotto i due anni (85%) e alla somministrazione contemporanea di esavalente e altri vaccini (77%, n. 938; in particolare con il vaccino contro lo pneumococco 13-oppure 1-valente polisaccaridico coniugato adsorbito in 815 segnalazioni). In 281 segnalazioni (23%) era indicato l'esavalente come unico vaccino utilizzato. In 74 segnalazioni non è riportata l'età o il sesso del paziente. L'80,6% (n. 983) delle segnalazioni inserite riporta reazioni avverse non gravi e il 18,1% (n. 221) gravi. In circa il 28,6% delle segnalazioni gravi non è specificato il nome commerciale. La gravità non è indicata in 15 segnalazioni (1,2%).

Tabella 6. Vaccini esavalenti: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018

	N.	% gravi
Infanrix Hexa	779	16,3
Hexyon	309	26,2
Vaxelis	96	3,1
Esavalente	35	28,6
Totale	1.219	18,1

Le sospette reazioni avverse più segnalate sono riportate in figura 8.

Figura 8. Vaccini esavalenti: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018 (n. 1.219) per segno e/o sintomo (non riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <50)



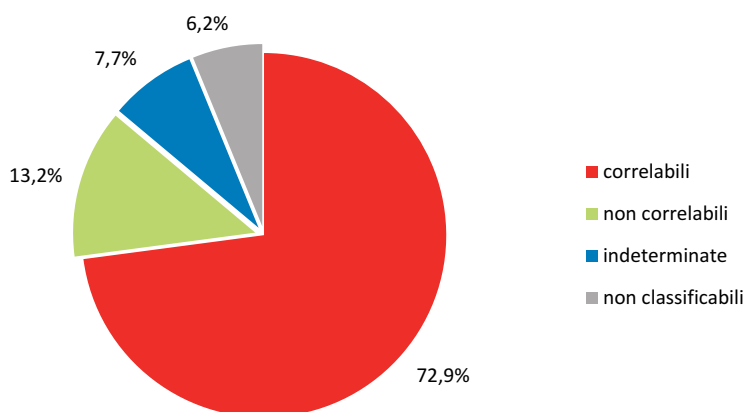
Per quanto riguarda la categoria delle reazioni allergiche, la maggior parte delle segnalazioni riportano il termine orticaria e/o prurito non associato a segni e sintomi sistemici di impegno respiratorio, di angioedema o, più in generale, di anafilassi. Questi ultimi eventi sono, infatti, molto rari.

Le segnalazioni relative a eventi insorti nel 2018 sono 849 (69,6%), di cui 713 (84%) definite come non gravi e 130 (15,3%) come gravi, con un tasso di segnalazione di 61,8 per 100.000 dosi somministrate (indipendentemente dal ruolo causale del vaccino). 296 casi (24,3%) si sono verificati negli anni precedenti e 74 (6,1%) non riportano la data di insorgenza della reazione avversa.

La distribuzione per nesso di causalità delle segnalazioni gravi insorte nel 2018 è riportata in figura 9. Sul totale di 130 reazioni gravi, 94 (72,9%) sono risultate correlabili alla vaccinazione, 17 (13,2%) sono risultate non correlabili, 10 (7,7%) indeterminate e 8 (6,2%)

non classificabili, con un tasso di segnalazione per le reazioni gravi correlabili di 6,8 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Di queste, l'81% riporta come esito la risoluzione completa dell'evento. Nel restante 19% dei casi, gli esiti riportati sono "miglioramento" (11,7%), "non ancora guarito" (2,1%) e "non disponibile" (5,3%).

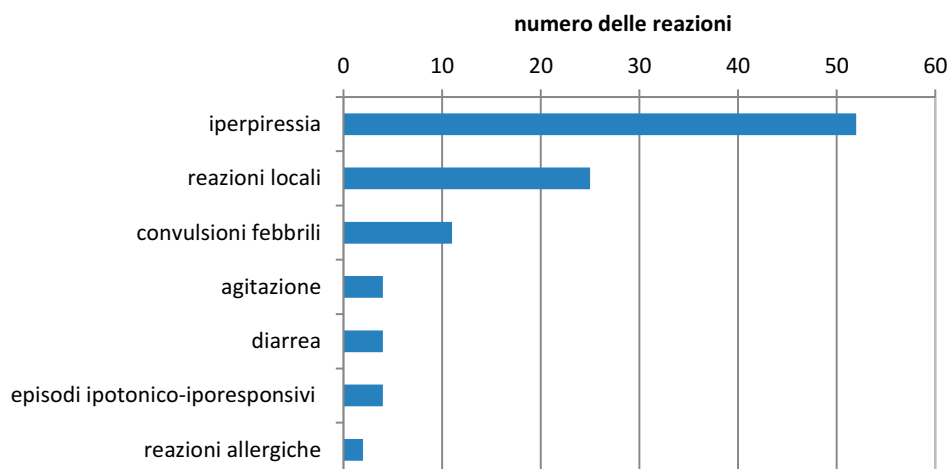
Figura 9. Vaccini esavalenti: distribuzione delle segnalazioni gravi e insorte nel 2018, per nesso di causalità (n. 130)



Due segnalazioni di reazione avversa grave a vaccino esavalente riportano l'esito decesso che è risultato non correlato alla vaccinazione sulla base delle informazioni disponibili. Nel dettaglio, il primo caso (segnalazione spontanea) è relativo a un paziente di 6 mesi e di sesso maschile, affetto da sindrome di Down e cardiopatia congenita diagnosticata come tetralogia di Fallot associata a canale atrioventricolare completo tipo A Rastelli, già soggetto a crisi ipossiche in relazione a stimoli para-fisiologici. Il secondo caso è una segnalazione spontanea relativa a paziente di 2 anni e 6 mesi, di sesso femminile, affetta da sindrome di Dravet (epilessia mioclonica grave dell'infanzia) associata a malformazioni cardiache e del sistema nervoso non altrimenti specificate.

Nella figura 10, è riportata la distribuzione per termine preferito delle 94 segnalazioni gravi correlabili, insorte nell'anno 2018 per i vaccini esavalenti.

Figura 10. Vaccini esavalenti: distribuzione per segno e/o sintomo delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2018 (n. 94)



Alcune reazioni locali nel sito di inoculazione sono state considerate gravi per estensione, per durata o per limitazione funzionale transitoria dell'arto interessato. Molto raramente, sono state osservate reazioni locali complicate da ascesso o cellulite. Il termine reazione allergica comprende essenzialmente orticaria, laddove angioedema, laringospasmo e fenomeni di anafilassi sono stati osservati con frequenza rarissima.

Nella Tabella 7 sono riportati i tassi di segnalazione per 100.000 dosi dei principali eventi avversi gravi correlabili con il vaccino esavalente.

Tabella 7. Vaccini esavalenti: tasso di segnalazione per 100.000 dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2018.

termine preferito	tasso di segnalazione per 100.000 dosi
iperpiressia (temperatura $\geq 39,5^{\circ}$)	3,8
convulsioni febbrili	0,9
reazioni locali nel sito di inoculazione	0,8
reazioni allergiche	0,4
agitazione/irrequietezza	0,3
diarrea	0,3
episodi ipotonico-iporesponsivi	0,3

2.2 VACCINI TRI-, TETRA-, PENTAVALENTI

Le segnalazioni di reazioni avverse a seguito della somministrazione di vaccini tri-, tetra- e pentavalenti contro DTaP, IPV, HBV e Hib inserite nel 2018 sono 758 (Tabella 8). I vaccini tetravalente (DTaP-IPV) e trivalente (DTaP¹¹) sono stati quelli con maggior numero di segnalazioni (n. 437 e n. 307 rispettivamente), in relazione ad un loro maggiore utilizzo per i richiami a 5-6 anni e a 14-15 anni, o per il recupero vaccinale nei soggetti che hanno ritardato la vaccinazione.

Tabella 8. Vaccini tri-, tetra- e pentavalenti con DTP e IPV: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018

	N.	% gravi
Pentavalente (DTaP, Hib, IPV)	8	12,5
Tetravalente (DTaP, IPV)	437	13,7
Tetravalente (DTaP, HBV)	1	100,0
Tetravalente (DTaP, Hib)	1	-
Trivalente (DTaP)	307	11,1
Trivalente (DT, IPV)	4	25,0

Complessivamente, sono state inserite 8 segnalazioni di sospetti eventi avversi a vaccini pentavalenti DTaP-Hib-IPV (4 casi insorti nel 2018), di cui 1 grave e 7 non gravi. La reazione avversa grave si riferisce ad un caso di iperpiressia con diarrea ed esito risoluzione completa, verificatosi nel 2016 e risultato correlabile alla vaccinazione.

L'unica segnalazione inserita nel 2018 per i vaccini tetravalenti DTaP-HBV (non più in commercio in Italia) si riferisce ad 1 caso verificatosi nel 2000 di bruxismo e reflusso gastro-esofageo, riportato da paziente/genitore come grave e con esito risoluzione con postumi. Tale reazione è risultata non correlabile per assenza di una relazione temporale plausibile.

Nel 2018 sono state inserite inoltre 4 segnalazioni per i vaccini trivalenti DT-IPV (3 insorte nel 2018 e 1 insorta nel 2017), di cui una grave e 3 non gravi. L'unico caso grave riporta

¹¹ La sigla DTaP riferita ai trivalenti non tiene conto del contenuto antigenico quindi comprende sia le formulazioni pediatriche (DTaP propriamente dette) che le formulazioni dell'adulto (comunemente indicate con la sigla TDaP).

iperpiressia, cefalea, vomito e disturbi visivi non altrimenti specificati, con risoluzione completa della reazione avversa e nesso di causalità inclassificabile per mancanza di informazioni precise.

Vaccini tetravalenti (DTaP, IPV)

Le segnalazioni per vaccino tetravalente DTaP-IPV inserite nel 2018 sono 437, di cui 243 (55,6%) relative ai vaccini di richiamo Polioboostrix e Polioinfanrix, 107 (24,4%) al vaccino Tetravac e 87 (20%) senza nome commerciale. Tali differenze fra i tre vaccini dipendono dall'esposizione, significativamente più alta per Polioboostrix e Polioinfanrix.

Circa due terzi delle segnalazioni (325, 76,8%) si riferiscono alla popolazione pediatrica, in particolare alla fascia di età 2-11 anni (Tabella 9). In 14 segnalazioni non è riportata l'età o il sesso del paziente.

Tabella 9. Vaccini tetravalenti (DTaP, IPV): distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018 per fascia d'età e sesso.

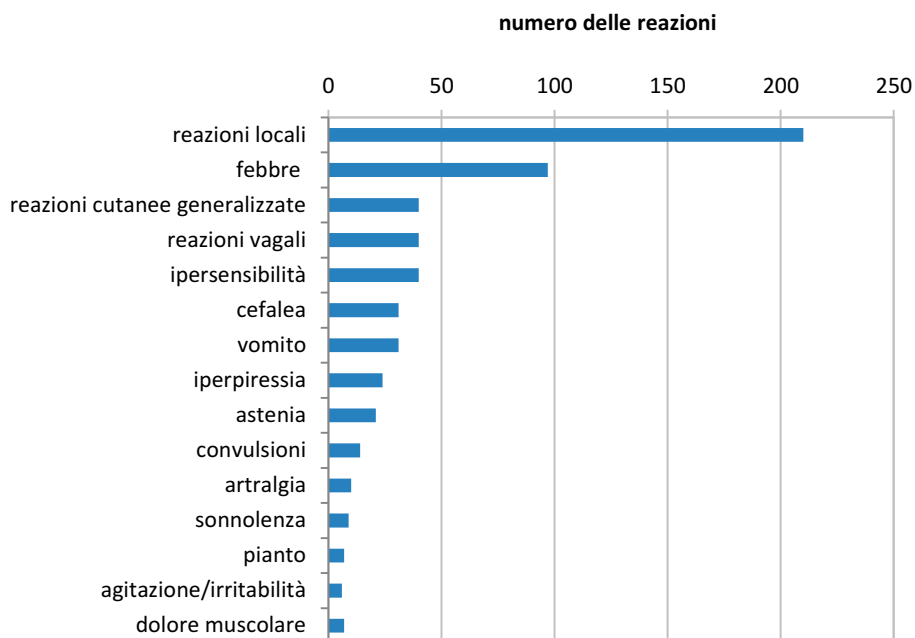
Fascia (anni)	d'età	n. segnalazioni (%)		
		Femmine	Maschi	Totale
<2		11 (5,6)	6 (2,6)	17
2-11		137 (70,3)	171 (75,0)	308
12-17		42 (21,5)	46 (20,2)	88
≥18		5 (2,6)	5 (2,2)	10
Totale		195 (100)	228 (100)	423

[^] 14 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Le sospette reazioni avverse inserite come gravi sono state 60 (13,7%), di cui 37 (15,2%) dopo somministrazione dei vaccini di richiamo Polioboostrix e Polioinfanrix, 12 (11,2%) dopo vaccinazione con Tetravac e 11 dopo somministrazione di altri vaccini tetravalenti o segnalate per principio attivo. L'84% delle schede (n. 369) riportano reazioni avverse non gravi. Gli eventi insorti nel 2018 sono 367 (84,0%), di cui 313 (85,3%) definite come non gravi e 47 (12,8%) come gravi (la gravità non è stata definita in 7 schede) e con un tasso di segnalazione di 41,8 ogni 100.000 dosi somministrate. Le rimanenti 69 schede si riferiscono a casi insorti negli anni precedenti o senza data della reazione avversa.

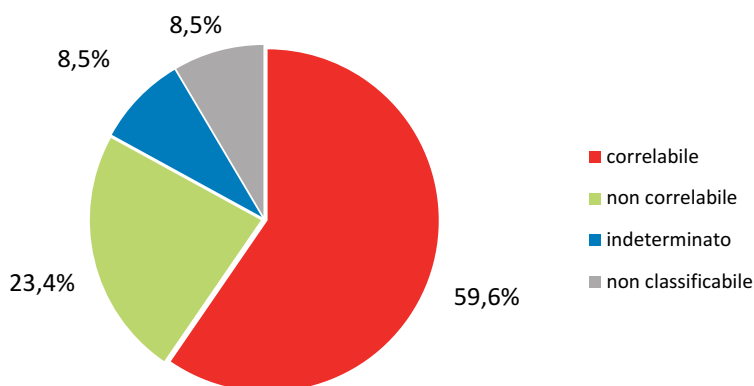
Nella figura 11 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite nell'anno 2018 per i vaccini tetravalenti DTaP-IPV per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dal nesso di causalità.

Figura 11. Vaccini tetravalenti (DTaP, IPV): distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018 (n. 437) per segno e/o sintomo (non sono riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <5)



Nella figura 12 è riportata la distribuzione delle 47 segnalazioni di sospetti eventi avversi gravi insorti nell'anno 2018 per i vaccini tetravalenti, in base al nesso di causalità.

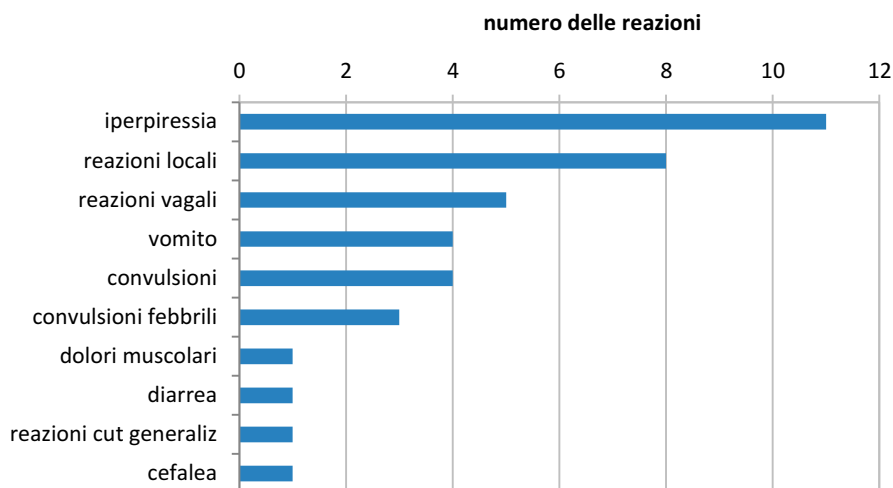
Figura 12. Vaccini tetravalenti (DTaP, IPV): distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte, nel 2018 per nesso di causalità (n. 47)



Le segnalazioni risultate correlabili alla vaccinazione sono 28 (59,6%), con un tasso di segnalazione di 3,2 ogni 100.000 dosi somministrate, mentre 11 (23,4%) segnalazioni sono non correlabili, 4 (8,5%) indeterminate e 4 (8,5%) non classificabili. L'esito delle 28 reazioni gravi correlabili ai vaccini DTaP-IPV è risoluzione completa in 20 casi (71,4%) e miglioramento in 4 casi (14,3%). Nei rimanenti 4 casi l'esito non era disponibile.

Nella figura 13 è riportata la distribuzione delle 28 segnalazioni di sospetti eventi avversi gravi inseriti e insorte nell'anno 2018 per i vaccini tetravalenti in base al sintomo e/o tipologia di evento.

Figura 13. Vaccini tetravalenti (DTaP, IPV): distribuzione delle segnalazioni gravi e correlabili, inserite e insorte nel 2018, per tipo di reazione (n. 28)



Nella Tabella 10 sono riportati i tassi di segnalazione per 100.000 dosi dei principali dei principali eventi avversi gravi correlabili con i vaccini tetravalenti DTaP, IPV.

Tabella 10. Vaccini tetravalenti (DTaP, IPV): tasso di segnalazione per 100.000 dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili a vaccini tetravalenti DTaP, IPV, inserite e insorte nel 2018 (n. 28)

termine preferito	tasso di segnalazione per 100.000 dosi
iperpiressia (temperatura $\geq 39,5^{\circ}$)	1,2
reazioni locali nel sito di inoculazione	0,9
reazioni vegetative	0,6
vomito	0,4
convulsioni	0,4
convulsioni febbrili	0,3

Vaccini trivalenti (DTaP)

Le segnalazioni inserite nel 2018 per i vaccini trivalenti DTaP sono 307, di cui 264 non gravi (86%), 34 gravi (11%) e 9 con gravità non definita (3%). La maggior parte delle segnalazioni sono riferite al vaccino Boostrix [191 in totale, di cui 14 gravi (7,3%)], maggiormente utilizzato per il richiamo contro difterite, tetano e pertosse nei bambini di età superiore a quattro anni, negli adolescenti e negli adulti. Un numero minore di schede si riferisce al vaccino Infanrix [82 segnalazioni di cui 16 gravi (19,5%)], indicato fra i 15 mesi e i 6 anni. Il nome commerciale non è stato riportato nelle rimanenti 34 schede.

Tabella 11. Vaccini trivalenti (DTaP): distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018 per fascia d'età e sesso

Fascia d'età (anni)	n. segnalazioni (%) [^]		
	Femmine	Maschi	Totale
<2	23 (13,9)	34 (26,6)	57
2-11	19 (11,4)	28 (21,9)	47
12-17	12 (7,2)	18 (14,1)	30
≥18	103 (67,5)	39 (37,5)	79
Totale	166 (100)	128 (100)	294

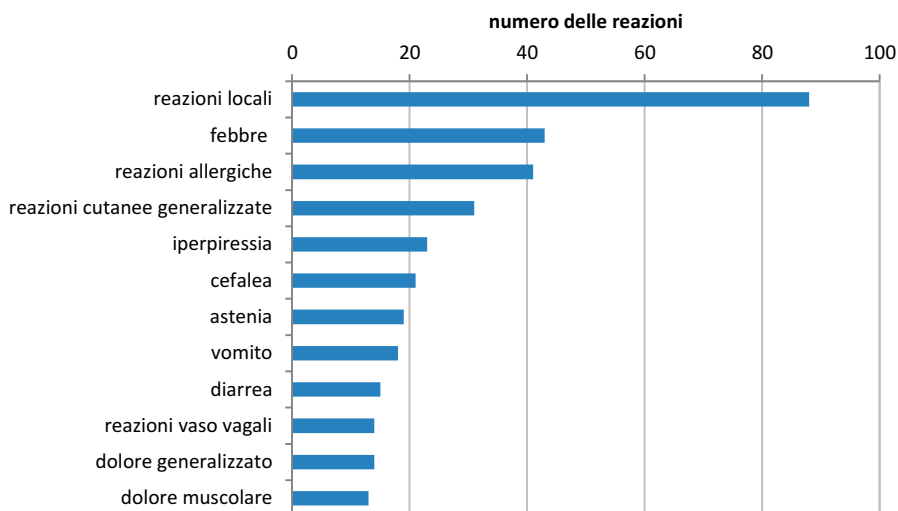
[^] 13 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Nel 44% delle 34 segnalazioni gravi il vaccino trivalente è stato co-somministrato con altri vaccini: in 7 casi con un vaccino antimeningococcico, in 4 casi con un vaccino contro il morbillo, parotite e rosolia, e in 4 casi con un vaccino antipneumococcico.

Complessivamente, 237 segnalazioni (77,2%) riportano eventi insorti nel 2018, con un tasso di segnalazione di 49,8 ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal nesso di causalità. 209 (88,2%) segnalazioni insorte nel 2018 sono state definite come non gravi e 19 (8,0%) come gravi, mentre in 9 segnalazioni non era indicata la gravità. Di contro, 54 segnalazioni si riferiscono ad eventi verificatisi negli anni precedenti e 16 non riportano la data di insorgenza della reazione avversa.

Nella figura 14 è riportata la distribuzione per sintomo e/o tipologia di evento delle segnalazioni inserite e insorte nell'anno 2018 per i vaccini trivalenti DTaP, indipendentemente dal nesso di causalità.

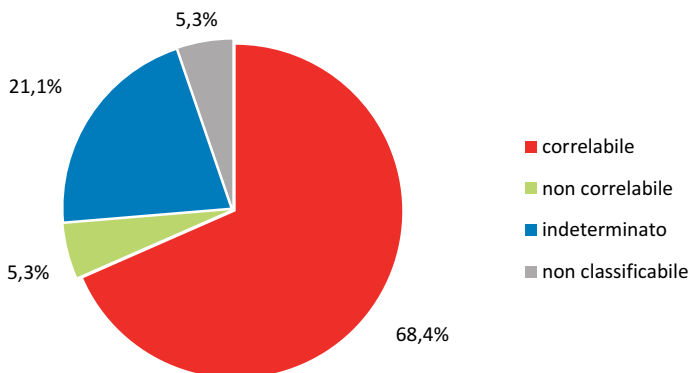
Figura 14. Vaccini trivalenti (DTaP): distribuzione delle segnalazioni inserite n. 307 nel 2018 per segno e/o sintomo (non sono riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <10)



Come per altri vaccini, il termine “reazione allergica” si riferisce sostanzialmente ad episodi di orticaria o reazioni simili. Eventi avversi di natura più grave (disturbi respiratori o fenomeni di anafilassi) sono stati osservati con frequenza rarissima.

Nella figura 15 è riportata la distribuzione delle 19 segnalazioni gravi inserite e insorte nell'anno 2018 in base alla valutazione del nesso di causalità.

Figura 15. Vaccini trivalenti (DTaP): distribuzione per nesso di causalità delle sospette reazioni avverse gravi, inserite e insorte, nel 2018 (n. 19)



Sul totale di 19 sospette reazioni avverse gravi ai vaccini trivalenti DTaP insorte nel 2018, 13 (68%) sono risultate correlabili alla vaccinazione, con un tasso di segnalazione di 2,7 casi ogni 100.000 dosi somministrate, laddove 1 caso (5%) è risultato non correlabile, 4 (21%) indeterminati e 1 (5%) non classificabile. L'esito delle reazioni gravi correlabili al momento della segnalazione era risoluzione completa in 7 casi (53,8%), miglioramento in 3 casi (23,1%), non ancora guarito in 1 caso e non disponibile nei rimanenti 2 casi.

Nella Tabella 12 sono riportati i tassi di segnalazione per 100.000 dosi dei principali segni e/o sintomi riportati più frequentemente come reazioni avverse gravi correlabili.

Tabella 12. tasso di segnalazione per 100.000 dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili a vaccini trivalenti (DTaP), inserite e insorte nel 2018 (n. 13).

termine preferito	tasso di segnalazione per 100.000 dosi
iperpiressia (temperatura $\geq 39,5^{\circ}$)	0,8
reazioni allergiche	0,6
reazioni vagali	0,6

2.3 VACCINI ANTIPNEUMOCOCCICI

In Italia sono disponibili due tipologie di vaccini antipneumococcici: i vaccini coniugati (10-valente e 13-valente) e i vaccini non coniugati (23-valente). Nel 2018 sono state inserite 1.174 segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini antipneumococcici, con una riduzione del 3,4% rispetto al 2017. Queste segnalazioni si riferiscono prevalentemente al vaccino antipneumococcico coniugato 13-valente (n. 1.028) e in minor misura al vaccino antipneumococcico non coniugato 23-valente (n. 125) e coniugato 10-valente (n. 6). Tra i coniugati si registra un consumo nettamente più alto per il 13-valente rispetto al 10-valente. Le restanti segnalazioni riportano la dizione “vaccino antipneumococcico” che non permette di definirne la tipologia (n. 15) (Tabella 13).

Tabella 13. Vaccini antipneumococcici: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018

		N.	% gravi
Vaccino antipneumococcico coniugato	13-valente	1.028	16,1
	10-valente	6	16,6
Vaccino antipneumococcico non coniugato	23-valente	125	5,6
Vaccino antipneumococcico non altrimenti specificato	-	15	-
	Totale	1.174	15,1

Otto segnalazioni su 10 dopo vaccinazione antipneumococcica (in larga misura 13-valente) si riferiscono a bambini sotto i due anni di età, con una maggiore frequenza nei maschi (Tabella 14). Le segnalazioni relative al vaccino antipneumococcico 23-valente riguardano invece prevalentemente la popolazione adulta (89%) e di sesso femminile (78%): circa due terzi dei pazienti coinvolti aveva un'età uguale o superiore a 65 anni. Questa differente distribuzione per età riflette la diversa raccomandazione delle due tipologie di vaccini antipneumococcici nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale.

Tabella 14. Vaccini antipneumococcici: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018 per fascia d'età e sesso

Fascia d'età (anni)	n. segnalazioni (%)^		
	Femmine	Maschi	Totale
<2	396 (70,3)	482 (89,9)	878
2-11	9 (1,6)	9 (1,7)	18
12-17	-	1 (0,2)	1
≥18	158 (28,1)	44 (8,2)	202
Totale	563 (100)	570 (100)	1.099

^75 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

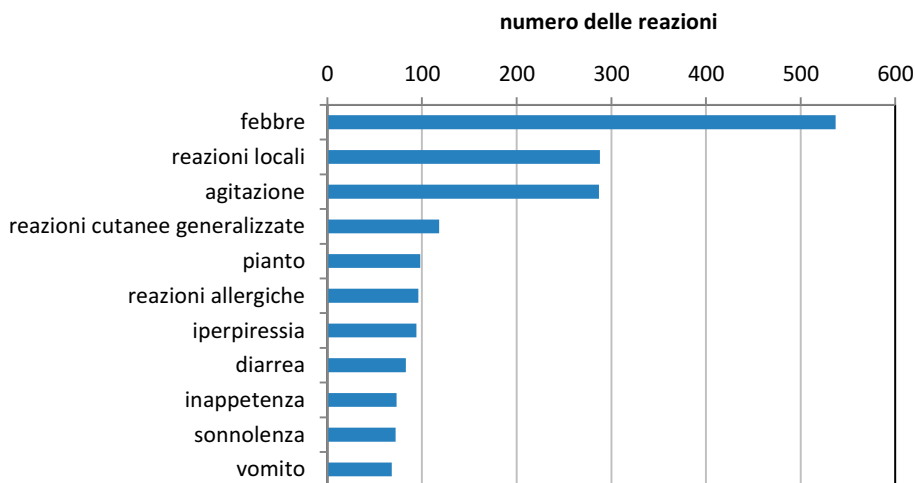
Vaccini coniugati

Come atteso in base al calendario vaccinale, la maggior parte delle segnalazioni inserite per i vaccini pneumococcici coniugati (87,7%) si riferisce alla somministrazione contemporanea di altri vaccini (soprattutto esavalente e antirotavirus). L'82,8% (n. 856) delle segnalazioni riporta eventi avversi non gravi e il 16,1% (n. 167) gravi. La gravità non è indicata in 11 segnalazioni (1,1%).

Le segnalazioni relative ad eventi insorti nel 2018 sono 769 (74,3%), di cui 657 (85,4%) definite come non gravi e 106 (13,8%) come gravi, con un tasso di segnalazione di 49,4 per 100.000 dosi somministrate (indipendentemente dal ruolo causale del vaccino). 209 casi si riferiscono a eventi insorti negli anni precedenti e 56 segnalazioni non riportano la data della reazione avversa.

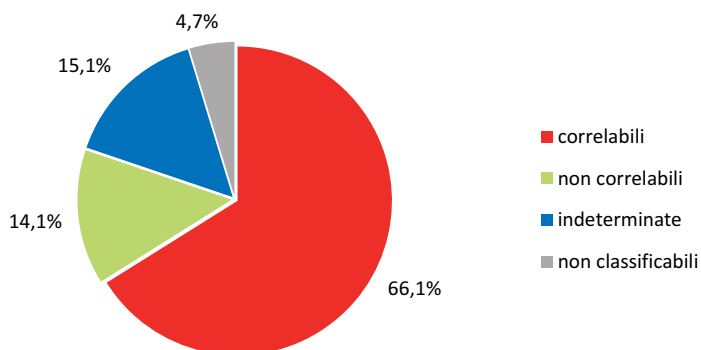
Nella figura 16 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite e insorte nell'anno 2018 per i vaccini antipneumococcici coniugati, in base alla tipologia di evento (indipendentemente dal nesso di causalità).

Figura 16. Vaccini antipneumococcici coniugati: distribuzione delle segnalazioni inserite (n. 1.174) nel 2018 per segno e/o sintomo (non sono riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <50).



Nella figura 17 è riportata la distribuzione in base al nesso di causalità delle 106 segnalazioni gravi ai vaccini antipneumococcici coniugati, insorte nell'anno 2018.

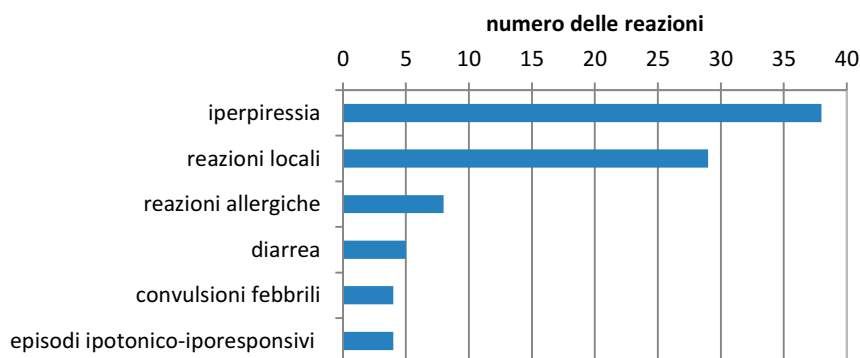
Figura 17. Vaccini pneumococcici coniugati: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2018, per nesso di causalità (n. 106).



Sul totale di 106 reazioni gravi, 70 (66,1%) sono risultate correlabili alla vaccinazione, 15 (14,1%) non correlabili, 16 (15,1%) indeterminate e 5 (4,7%) non classificabili (figura 9), con un tasso di segnalazione per le gravi correlabili di 4,5 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Di queste, l'82,8% riporta come esito la risoluzione completa dell'evento. Nel restante 17,2% dei casi, gli esiti riportati sono "miglioramento" (11,4%), "non ancora guarito" (4,3%) e "non disponibile" (1,5%). Si sono verificati due casi di reazione avversa grave con esito decesso a seguito di somministrazione di vaccino antipneumococcico coniugato, nessuno dei quali correlato alla vaccinazione sulla base delle informazioni disponibili. Il primo caso è stato già descritto nella sezione relativa ai vaccini esavalenti ed è relativo ad un paziente di 6 mesi con difetto cardiaco congenito maggiore non operato, già soggetto a crisi ipossiche in relazione a stimoli para fisiologici. Il secondo caso (segnalazione spontanea da azienda farmaceutica) è relativo ad una paziente di 59 anni di sesso femminile, affetta da broncopneumopatia cronica ostruttiva e anomalie cardiovascolari (intervallo QT prolungato).

Nella figura 18 è riportata la distribuzione delle 70 segnalazioni per termine preferito di eventi avversi gravi correlabili alla vaccinazione con antipneumococco coniugato inserite e insorte nell'anno 2018.

Figura 18. Vaccini antipneumococcici coniugati: distribuzione delle segnalazioni correlabili gravi, inserite e insorte nel 2018 (n. 70)



Le reazioni allergiche si riferiscono prevalentemente a orticaria, reazioni urticarioidi, pomfi in sede di vaccinazione e/o in sede adiacente o altre reazioni cutanee. Non sono stati osservati quadri sindromici specifici, suggestivi di altre patologie.

Nella Tabella 15 sono riportati i tassi di segnalazione per 100.000 dosi dei principali PT delle reazioni avverse gravi correlabili riportate più frequentemente.

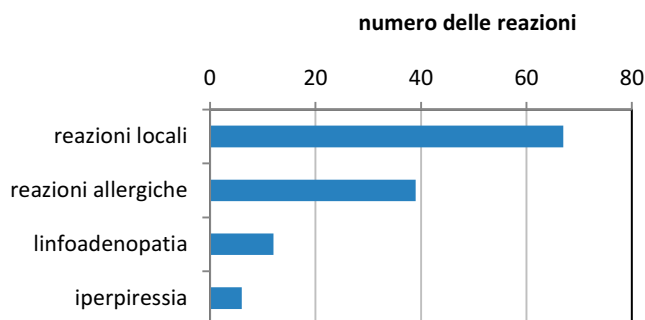
Tabella 15. Vaccini antipneumococcici coniugati: tasso di segnalazione per 100.000 dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili a vaccini antipneumococcici coniugati, inserite e insorte nel 2018 (n. 70)

termine preferito	tasso di segnalazione per 100.000 dosi
iperpiressia (temperatura $\geq 39,5^{\circ}$)	2,4
reazioni locali nel sito di inoculazione	1,9
reazioni allergiche	0,5
diarrea	0,3
convulsioni febbrili	0,3

Vaccini non coniugati

Complessivamente, sono state inserite in rete 125 segnalazioni a vaccino antipneumococcico non coniugato, di cui il 94,4% (n. 118) definite come non gravi e il 5,6% (n. 7) gravi. Nella figura 19 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite e insorte nell'anno 2018 per i vaccini antipneumococcici non coniugati in base alla tipologia di evento (indipendentemente dal nesso di causalità).

Figura 19. Vaccini antipneumococcici non coniugati: distribuzione delle segnalazioni inserite (n. 125) nel 2018 per segno e/o sintomo (non riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <5)



Le segnalazioni relative ad eventi insorti nel 2018 sono 118 (74,3%), di cui 111 (94,1%) definite come non gravi e 7 (5,9%) come gravi. 7 casi si riferiscono a eventi insorti negli anni precedenti o non riportano la data della reazione avversa.

Su 7 segnalazioni gravi ai vaccini antipneumococcici non coniugati, insorte nell'anno 2018, 6 si riferiscono ad eventi correlabili alla vaccinazione. Tutte le segnalazioni gravi e correlabili alla vaccinazione con pneumococcici non coniugati sono estese reazioni locali nel sito di inoculazione. In 2 casi, alla reazione locale si associava piressia/iperpiressia ed in 1 caso una reazione allergica di tipo urticarioide.

2.4 VACCINI ANTIMENINGOCOCCICI

I vaccini anti-meningococcici (Men B, Men C, Men ACW₁₃₅Y) sono indicati per l'immunizzazione primaria contro l'infezione meningococcica invasiva causata dal sierotipo contenuto nel vaccino.

Nel 2018 sono state inserite 2.505 segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccini antimeningococcici, con una riduzione del 9,6% rispetto al 2017 (Tabella 16). Il 78,9% delle segnalazioni riguarda il tipo B, il 15,8% il tipo ACW₁₃₅Y e il 5,3% il tipo C. In 26 segnalazioni (1,0%) non era riportato il nome commerciale del prodotto.

Tabella 16. Vaccini antimeningococcici: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018

Vaccino	N.	% gravi
Antimeningococco B	1.967	12,7
Bexsero	1.950	12,7
Trumenba	12	8,3
Senza nome commerciale	15	-
Antimeningococco C	137	28,1
Menjugate	105	28,6
Neisvac-C	21	19,0
Meningitec	4	75,0
Senza nome commerciale	9	-
Antimeningococco ACW₁₃₅Y	387	18,0
Nimenrix	245	22,0
Menveo	142	9,9
Mencevax	6	33,3
Senza nome commerciale	2	-
Antimeningococcici cosomministrati	10	-
Antimeningococco B + C	2	-
Antimeningococco B + ACW ₁₃₅ Y	8	-
Non definito	4	-
Totale	2.505	14,6

Le sospette reazioni avverse inserite come gravi sono state 359 (14,4%). La percentuale di reazioni classificate come gravi varia tra le diverse tipologie di vaccino, passando dal 12,7%

del Men B al 28,1% del Men C. Nel 70% dei casi il vaccino contro il meningococco era l'unico somministrato. In 10 segnalazioni sono indicati più vaccini antimeningococcici.

L'87,8% delle segnalazioni di sospette reazioni avverse dopo vaccinazione contro il meningococco riguarda bambini fino a 11 anni di età e solo il 5,6% adulti. L'età non è riportata in 133 segnalazioni. Non si osservano sostanziali differenze per genere ad eccezione della fascia di età inferiore ai 2 anni dove si osserva una maggiore prevalenza nei maschi (Tabella 17).

Tabella 17. Vaccini antimeningococcici: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018 per fascia d'età e sesso

Fascia d'età (anni)	n. segnalazioni (%)^		
	Femmine	Maschi	Totale
<2	783 (68,2)	899 (73,4)	1.682
2-11	205 (17,9)	196 (16,0)	401
12-17	78 (6,8)	78 (6,4)	156
≥18	82 (7,1)	51 (4,2)	133
Totale	1.148 (100)	1.224 (100)	2.372

^ 133 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Sul totale delle segnalazioni inserite per i vaccini antimeningococcici, 1.836 (73,3%) schede riportano eventi insorti nel 2018, 587 (23,4%) negli anni precedenti e 82 non riportano la data della reazione avversa. Delle sospette reazioni avverse inserite e insorte nel 2018, 1.561 (85,0%) sono state definite come non gravi e 256 come gravi (14,1%).

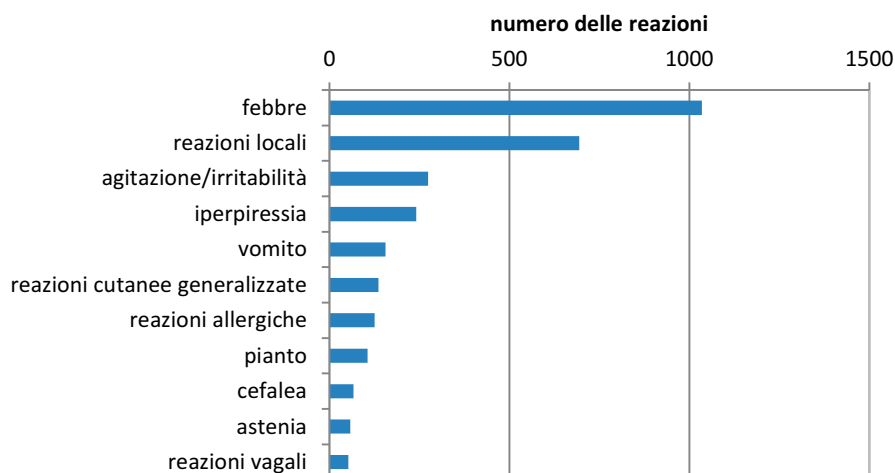
Vaccino antimeningococco B ricombinante DNA componente, adsorbito.

Nel 2018, sono state inserite complessivamente 1.977 segnalazioni di sospetta reazione avversa per questa tipologia di vaccino, di cui 1713 (86,6%) non gravi, 251 (12,7%) gravi e 13 (0,7%) con gravità non definita. L'80,8% delle segnalazioni è riferita a bambini sotto i 2 anni come atteso in base al calendario vaccinale.

Nella figura 20 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018 per il vaccino antimeningococco B a DNA ricombinante. La frequenza di segnalazione delle

reazioni avverse non note è inferiore ai 10 casi e risultano prevalentemente non correlabili per la presenza nella storia clinica di altre cause note.

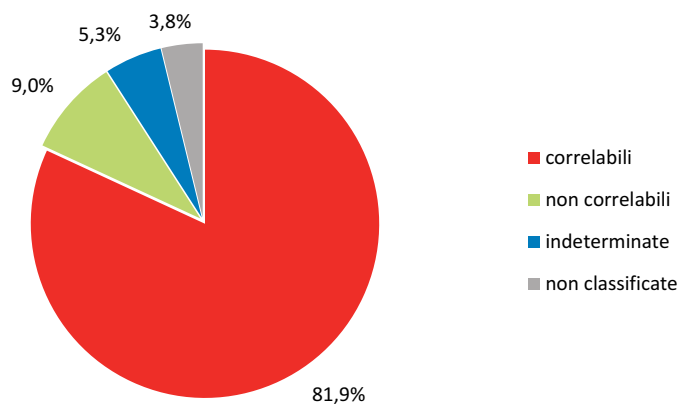
Figura 20. Vaccini antimeningococcici B a DNA ricombinante: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018 (n. 1.977) per segno e/o sintomo (non riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <50)



Le segnalazioni relative ad eventi insorti nel 2018 sono 1.440 (72,9%), di cui 1.240 (86,1%) definite come non gravi e 188 (13,1%) come gravi, con un tasso di segnalazione di 82,7 per 100.000 dosi somministrate (indipendentemente dal ruolo causale del vaccino); 483 (24,4%) casi si sono verificati negli anni precedenti e 54 (2,7%) non riportano la data della reazione avversa.

Sul totale di 188 reazioni gravi verificatesi nel 2018, 154 (81,9%) sono risultate correlabili alla vaccinazione con un tasso di segnalazione di 8,8 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Per le restanti segnalazioni gravi, 17 (9%) sono risultate non correlabili, 10 (5,3%) indeterminate e 7 (3,8%) non classificabili (figura 21). Le reazioni avverse gravi correlabili verificatesi nel 2018 si distribuiscono in base all'esito come segue: "risoluzione completa" nell'83,2% dei casi, "miglioramento" nel 9,7% dei casi, "non ancora guarito" nel 1,3% dei casi e "non disponibile" nel 5,8% dei casi.

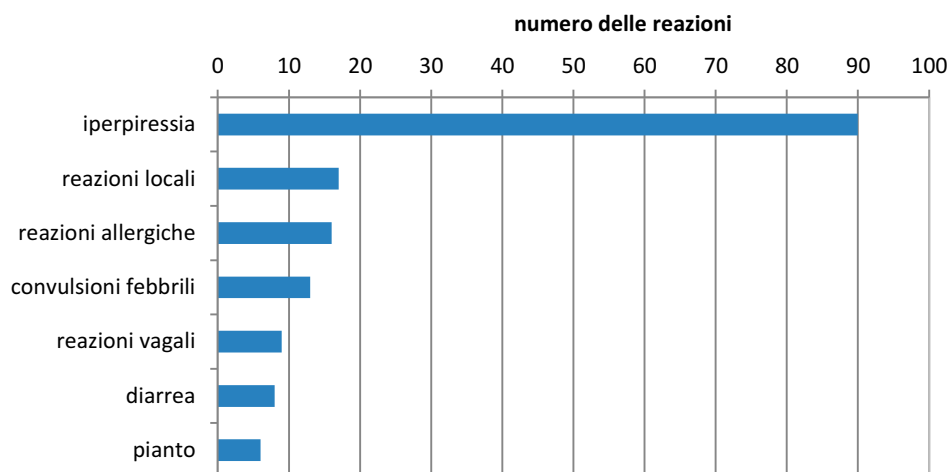
Figura 21. Vaccini antimeningococcici B coniugati: distribuzione delle segnalazioni gravi inserite e insorte nel 2018 per nesso di causalità (n. 256)



Si sono verificati due casi di reazione avversa grave con esito decesso a seguito di somministrazione di vaccino antimeningococcico B. Nessuno dei due eventi è risultato correlato alla vaccinazione sulla base delle informazioni disponibili. Il primo caso riguarda una segnalazione spontanea riferita a una paziente di 4 anni di sesso femminile con insufficienza respiratoria cronica, portatrice di tracheostomia e PEG, affetta da atrofia muscolare spinale di tipo 1 (SMA-1), una patologia neurodegenerativa su base genetica. Il secondo caso è relativo a una segnalazione di tipologia non nota e riferita a paziente di 5 mesi di sesso maschile, per il quale è stata disposta l'autopsia per sospetta "morte improvvisa nel sonno" ma il riscontro autoptico rivelava una polmonite bilaterale massiva, definita a decorso paucisintomatico.

Nella figura 22 è riportata la distribuzione per termine preferito delle 154 segnalazioni gravi correlabili, insorte nell'anno 2018 per i vaccini antimeningococcici B.

Figura 22. Vaccini antimeningococcici B a DNA ricombinante: distribuzione per segno e/o sintomo delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2018 (n. 154)



Come per altri vaccini, le reazioni allergiche si riferiscono soprattutto a importante orticaria o rash cutaneo a carattere esteso. Molto raramente è descritto l'interessamento respiratorio.

Nella Tabella 18 sono riportati i tassi di segnalazione per 100.000 dosi dei principali eventi avversi gravi correlabili con il vaccino antimeningococco B.

Tabella 18. Vaccini antimeningococcici B a DNA ricombinante: tasso di segnalazione per 100.000 dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2018.

termine preferito	tasso di segnalazione per 100.000 dosi
iperpiressia (temperatura $\geq 39,5^{\circ}$)	5,1
reazioni locali nel sito di inoculazione	1
reazioni allergiche	0,9
convulsioni febbrili	0,7
reazioni vegetative	0,5
diarrea	0,4

Vaccino meningococcico C coniugato.

Nel 2018, sono state inserite complessivamente 139 segnalazioni di sospetta reazione avversa per questa tipologia di vaccino, di cui 102 (73,4%) non gravi e 37 (26,6%) gravi. L'83,4% delle segnalazioni è riferita a bambini sotto i 2 anni come atteso in base al calendario vaccinale.

Nella figura 23 è riportata la distribuzione delle segnalazioni gravi di sospetti eventi avversi inserite nell'anno 2018 per i vaccini antimeningococcici C per sintomo e/o tipologia di evento, definito attraverso i termini preferiti del dizionario MedDRA, indipendentemente dal nesso di causalità.

Figura 23. Vaccini antimeningococcici C coniugati: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018 per termine preferito (non riportati i termini con numero di segnalazioni inserite <5)



Le reazioni avverse non note sono state segnalate con una frequenza inferiore a 5 ed erano attribuibili ad altri vaccini concomitanti o ad altre cause note per la specifica reazione avversa nella storia clinica dei soggetti.

Le segnalazioni relative a eventi insorti nel 2018 sono 90 (64,7%), di cui 72 (80%) definite come non gravi e 18 (20%) come gravi, con un tasso di segnalazione di 38,6 per 100.000 dosi somministrate (indipendentemente dal ruolo causale del vaccino), mentre 34 (24,5%) casi si sono verificati negli anni precedenti e 15 (10,8%) non riportano la data della

reazione avversa. Sul totale di 18 segnalazioni gravi verificatesi nel 2018, 12 segnalazioni sono risultate correlabili, con un tasso di segnalazione di 5,1 per 100.000, 2 non correlabili, 1 indeterminata e 3 inclassificabili. Le reazioni avverse gravi correlabili verificatesi nel 2018 riportano come esito “risoluzione completa” in 11 casi e “miglioramento” in 1 caso.

Le reazioni avverse correlabili alla vaccinazione con antimeningococco C osservate sono l'iperpiressia (temperatura $\geq 39,5^\circ$) e le convulsioni febbrili. Molto raramente sono state riportate l'irritabilità e le reazioni cutanee generalizzate. Non sono state osservate associazioni di sintomi che definissero quadri sindromici specifici, suggestivi di altre patologie.

Nella Tabella 19 sono riportati i tassi di segnalazione per 100.000 dosi dei principali eventi avversi gravi correlabili con il vaccino antimeningococco C.

Tabella 19. Vaccini antimeningococcici C coniugati: tasso di segnalazione per 100.000 dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2018.

termine preferito	tasso di segnalazione per 100.000 dosi
iperpiressia (temperatura $\geq 39,5^\circ$)	3,4
convulsioni febbrili	2,5
irritabilità	1,7
reazioni cutanee generalizzate	1,2

Vaccino meningococcico ACW₁₃₅Y coniugato.

Nel 2018, sono state inserite complessivamente 395 segnalazioni di sospetta reazione avversa per questa tipologia di vaccino, di cui 319 (80,7%) non gravi, 71 (17,9%) gravi e 5 di gravità non definita (1,4%).

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate sono riportate in figura 24. La frequenza di segnalazione delle reazioni avverse non note è inferiore a 10 casi e risultano prevalentemente non correlabili per la presenza nella storia clinica di altre cause note.

Figura 24. Vaccino meningococcico ACW₁₃₅Y coniugato: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018 (n. 395) per segno e/sintomo (non riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <10)



Le segnalazioni relative a eventi insorti nel 2018 sono 311 (78,7%), 68 casi (17,2%) si sono verificati negli anni precedenti e 16 (4,1%) non riportano la data della reazione avversa. Delle 311 reazioni insorte nel 2018, 255 (82%) definite come non gravi, 51 (16,4%) come gravi e 5 (1,6) con gravità non definita, per un tasso di segnalazione di 37,8 per 100.000 dosi somministrate (indipendentemente dal ruolo causale del vaccino).

Sul totale di 51 reazioni gravi verificatesi nel 2018, 38 (74,5%) sono risultate correlabili alla vaccinazione con un tasso di segnalazione di 4,6 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Per le restanti segnalazioni gravi, 3 (5,8%) sono risultate non correlabili, 6 (11,7%) indeterminate e 4 (8%) non classificabili. Le reazioni avverse gravi correlabili verificatesi nel 2018 si distribuiscono in base all'esito come segue: "risoluzione completa" nel 73,7% dei casi, "miglioramento" nel 15,8% dei casi e "non disponibile" nel 10,5% dei casi.

Le reazioni avverse correlabili alla vaccinazione con antimeningococco ACW₁₃₅Y osservate sono l'iperpiressia (temperatura $\geq 39,5^\circ$), le convulsioni febbrili e gli episodi di perdita di coscienza associati a reazione vagale (sincope). Non sono state osservate associazioni di sintomi che definissero quadri sindromici specifici, suggestivi di altre patologie.

Nella Tabella 20 sono riportati i tassi di segnalazione per 100.000 dosi dei principali eventi avversi gravi correlabili con il vaccino antimeningococcico ACW₁₃₅Y.

Tabella 20. Vaccino meningococcico ACW₁₃₅Y coniugato: tasso di segnalazione per 100.000 dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2018.

Termine preferito	tasso di segnalazione per 100.000 dosi
iperpiressia (temperatura $\geq 39,5^{\circ}$)	2,5
convulsioni febbrili	0,7
sincope	0,5

2.5 VACCINI CONTRO MORBILLO, PAROTITE, ROSOLIA E VARICELLA

I vaccini per l'immunizzazione primaria contro morbillo (M), parotite (P), rosolia (R) e varicella (V) sono disponibili come formulazioni tetravalenti (MPRV) e trivalenti (MPR).

Nel 2018 sono state inserite 2.031 segnalazioni complessive a vaccini MPR-MPRV (di cui 437 gravi, 21,5%), con un incremento del 36,5% rispetto al 2017 a seguito di un progetto multiregionale di farmacovigilanza attiva, guidato dalla regione Puglia. La maggior parte di queste segnalazioni riguarda il vaccino tetravalente MPRV (n. 1.368, 67,4%) e i trivalenti MPR da soli (n. 573, 28,2%) o in co-somministrazione con i vaccini contro la varicella (n. 22, 3,7%), mentre il 3,2% riguarda i vaccini monovalenti contro la varicella. Le rimanenti segnalazioni sono riferite a vaccini bivalenti anti-morbillo-parotite o monovalenti anti-morbillo (attualmente non più in commercio) (Tabella 21).

Tabella 21. Vaccini contro morbillo, parotite, rosolia e varicella: distribuzione delle segnalazioni nel 2018

Tutti le segnalazioni		
	N.	% gravi
MMRVAXPRO (MPR)	470	22,3
Priorix (MPR)	89	31,5
MMR II	6	-
MORUPAR	5	40,0
Altri MPR	25	24,0
Priorix Tetra (MPRV)	1.201	22,0
Proquad (MPRV)	150	11,3
Altri MPRV	17	17,6
MP	1	100,0
M	1	-
Varilrix (V)	26	11,5
Varivax (V)	62	24,2
V	1	100,0

La quasi totalità delle segnalazioni a seguito di vaccinazione MPRV o MPR+V si riferisce a bambini sotto i 12 anni, mentre circa il 12% delle segnalazioni MPR riguarda gli adolescenti e gli adulti. Nei bambini e negli adolescenti non si osservano differenze di segnalazione tra

maschi e femmine, mentre negli adulti vi è un maggiore tasso di segnalazione per dosi somministrate nel sesso femminile (Tabella 22).

Tabella 22. Vaccini contro morbillo, parotite, rosolia e varicella: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018 per fascia d'età e sesso

Fascia d'età (anni)	n. segnalazioni (%)		
	Femmine	Maschi	Totale
<2	619 (64,1)	676 (70,1)	1.295
2-11	191 (19,8)	219 (22,7)	410
12-17	52 (5,4)	47 (4,9)	99
≥18	103 (10,7)	22 (2,3)	125
Totale	965 (100)	964 (100)	1.929

[^] 102 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Sul totale delle segnalazioni inserite in RNF nel 2018, 1.577 (78%) schede riportano eventi insorti nel 2018, 407 schede quelli insorti negli anni precedenti (341 nel 2017) e 47 non riportano la data della reazione avversa, con un tasso di segnalazione di 96,1 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate. Tra le sospette reazioni avverse inserite e insorte nel 2018, 1.241 (79%) sono state definite come non gravi e 314 come gravi (20%). Per le rimanenti 22 segnalazioni non era riportata la gravità. Il tasso di segnalazione delle reazioni gravi correlabili per tutti i vaccini a componente morbilloso/varicelloso è di 12,7. Si è verificato un caso di reazione avversa grave con esito decesso a seguito di somministrazione di vaccino MPRV, risultato "indeterminato" sulla base delle informazioni disponibili. Si tratta di una segnalazione spontanea, relativa a una paziente di un anno che presentava febbre elevata (con Tc di 39°), trattata con paracetamolo, a circa tre giorni dalla vaccinazione con vaccino MPRV. Successivamente, comparivano sonnolenza e pallore per cui veniva condotta in pronto soccorso dove veniva evidenziata una grave epatopatia con associate anemia, piastrinopenia e alterazione dei parametri della coagulazione che evolvevano verso una sindrome multiorgano con acidosi respiratoria e metabolica. Il tempo di insorgenza della febbre non è compatibile con quanto noto per il tipo di vaccinazione. Lo stress midollare non risultava riconducibile a una malattia ematologica primitiva dagli accertamenti effettuati ed è stato considerato secondario alla

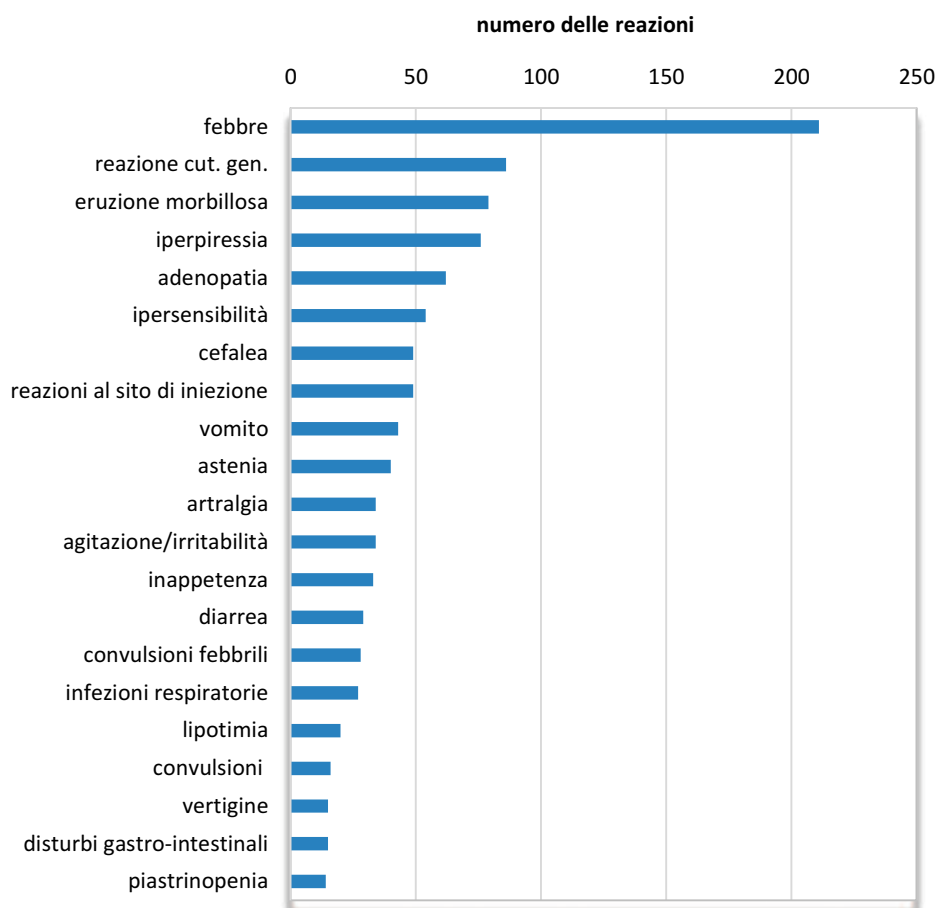
grave epatopatia. Escluse altre cause di epatopatia acuta con pancitopenia (malattie metaboliche, infezioni virali e forme rare ereditarie come la linfoistiocitosi emofagocitica familiare), l'ipotesi formulata è stata di epatopatia acuta da paracetamolo anche in base ad un parziale miglioramento osservato dopo terapia con antidoto specifico (acetilcisteina in base al peso). Non è stato eseguito riscontro autoptico per decisione personale dei familiari e pertanto, non è stato possibile definire con certezza il ruolo dei fattori di confondimento.

Vaccini MPR

Sul totale delle 595 reazioni segnalate per i vaccini anti MPR come sospetti, 455 (77%) si riferiscono ad eventi occorsi nel 2018. Quindici schede non riportavano la data della sospetta reazione avversa mentre le rimanenti si riferiscono ad anni precedenti.

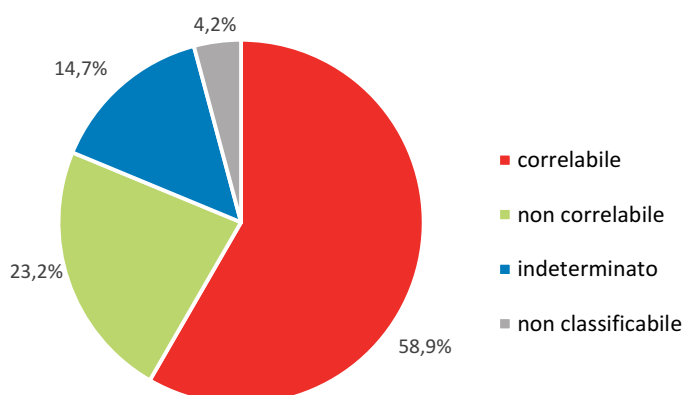
Nella figura 25 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018, indipendentemente dall'anno di insorgenza della sospetta reazione avversa a vaccini anti MPR per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dal nesso di causalità.

Figura 25. Vaccini anti morbillo, rosolia, parotite: distribuzione delle segnalazioni inserite, n. 595 nel 2018 per segno e/o sintomo (non sono riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <10)



Nella figura 26 è riportata la distribuzione delle 95 segnalazioni gravi inserite ed insorte nel 2018 in base al nesso di causalità.

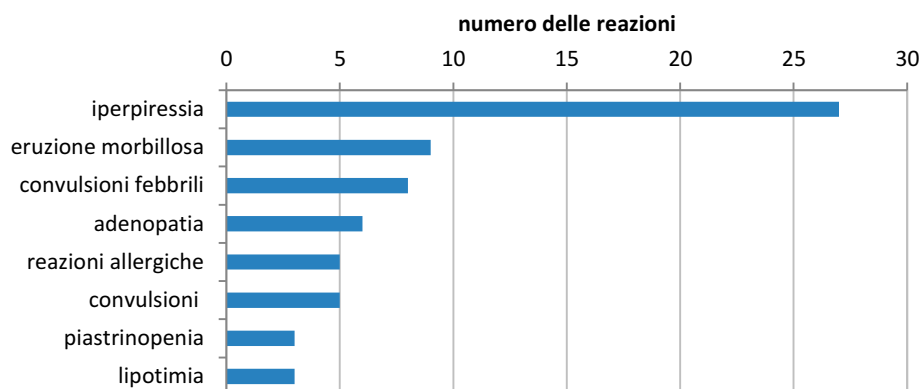
Figura 26. Vaccini anti morbillo, rosolia, parotite: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2018, per nesso di causalità (n.95)



Sul totale delle 95 reazioni avverse gravi ai vaccini trivalenti MPR, 56 (58,9%) risultano correlabili alla vaccinazione, 14 (14,7%) sono indeterminate, 21 (22,1%) non correlabili e 4 (4,3%) inclassificabili, con un tasso di segnalazione di 7,5 ogni 100.000 dosi somministrate. L'esito delle sospette reazioni avverse gravi correlabili inserite ed insorte nel 2018 per i vaccini MPR (56) al momento della segnalazione era la risoluzione completa in 41 casi, il miglioramento in 10 casi, la risoluzione con postumi in 1 caso mentre nei rimanenti 4 tale informazione non era disponibile.

Nella figura 27 è riportata la distribuzione delle segnalazioni correlabili, inserite e insorte nel 2018 a vaccini anti MPR per sintomo e/o tipologia di evento.

Figura 27. Vaccini anti morbillo, rosolia, parotite: distribuzione delle segnalazioni gravi correlabili, n. 56, inserite e insorte nel 2018 per sintomo e/o tipologia di evento (> 3)



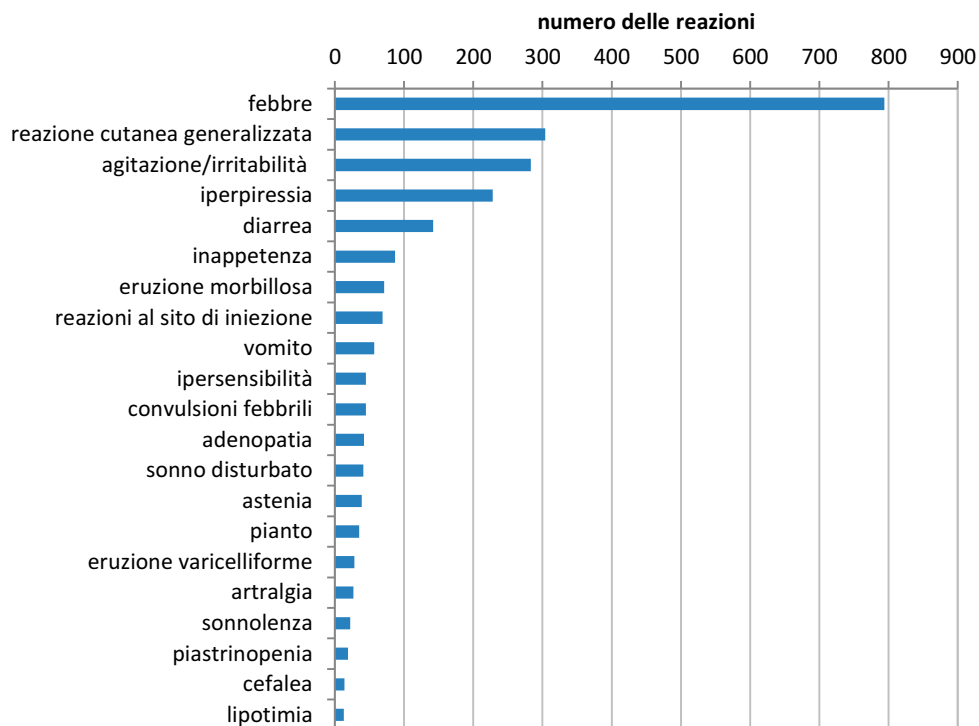
Per quanto riguarda le 3 principali reazioni avverse gravi correlabili, l'iperpiressia è stata osservata in 5 casi ogni 100.000 dosi somministrate, l'eruzione cutanea morbilliforme in 1,8 casi ogni 100.000 dosi somministrate e le convulsioni febbrili in 1,7 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Fra le reazioni rare correlabili, sono stati osservati 0,66 casi di piastrinopenia ogni 100.000 dosi somministrate.

Vaccini MPRV

Sul totale delle 1.368 reazioni segnalate per vaccini tetravalenti MPRV, 1.072 (78,3%) si riferiscono ad eventi occorsi nel 2018, con un tasso di segnalazione di 183 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate. Ventisette schede non riportavano la data della sospetta reazione avversa mentre le rimanenti si riferiscono ad anni precedenti.

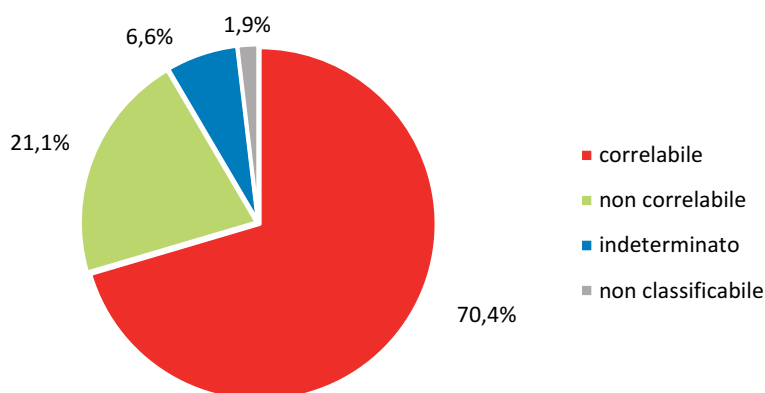
Nella figura 28 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018, indipendentemente dall'anno di insorgenza della sospetta reazione avversa a vaccini anti MPRV per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dal nesso di causalità.

Figura 28. Vaccini anti morbillo, rosolia, parotite, varicella: distribuzione delle segnalazioni inserite, n. 1368 nel 2018 per segno e/o sintomo (non sono riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <10)



Nella figura 29 è riportata la distribuzione delle 212 segnalazioni gravi inserite ed insorte nel 2018 in base al nesso di causalità.

Figura 29. Vaccini anti morbillo, rosolia, parotite, varicella: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2018, per nesso di causalità (n. 213)



Sul totale delle 212 reazioni avverse gravi ai vaccini tetravalenti MPRV, 150 (70%) risultano correlabili alla vaccinazione con un tasso di segnalazione di 25 ogni 100.000 dosi somministrate, mentre 13 (7%) sono indeterminate, 45 (21%) non correlabile e 4 (2%) inclassificabili.

L'esito delle segnalazioni gravi correlabili a vaccini MPRV (n. 150) al momento della segnalazione era la risoluzione completa in 130 casi, il miglioramento in 10 casi, non ancora guarito in 3 casi, in 1 caso risoluzione con postumi mentre nei rimanenti 6 tale informazione non era disponibile.

Nella figura 30 è riportata la distribuzione delle segnalazioni correlabili, inserite e insorte nel 2018 a vaccini anti MPRV per sintomo e/o tipologia di evento.

Figura 30. Vaccini anti morbillo, rosolia, parotite e varicella: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte, correlabili, n.150 nel 2018 per segno e/o sintomo (> 4).



La sospetta reazione avversa grave correlabile riportata più frequentemente è l'iperpiressia che si presenta in 23,8 casi ogni 100.000 dosi somministrare. Meno comunemente si osservano: le reazioni cutanee generalizzate, in 7,8 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Più raramente sono state osservate le convulsioni febbrili in 4 casi ogni 100.000 dosi somministrate e l'agitazione/irritabilità in 3,4 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Fra le reazioni rare correlabili sono stati osservati 0,46 casi di piastrinopenia ogni 100.000 dosi somministrate.

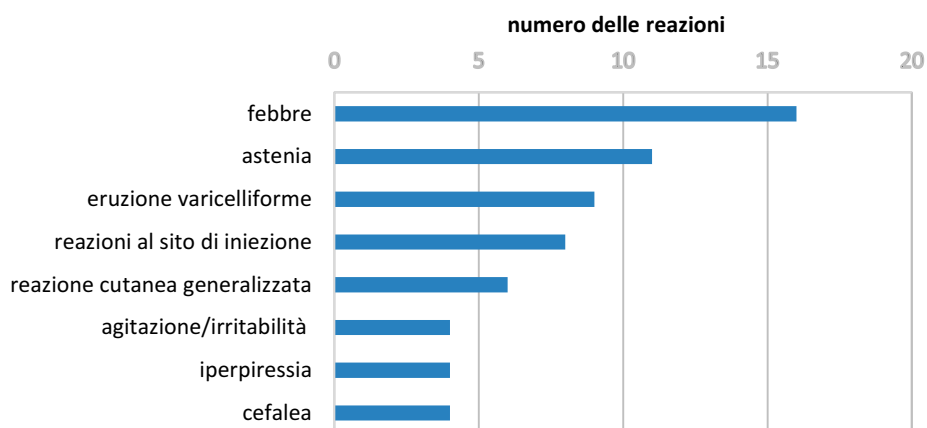
Vaccini monovalenti antivariella.

Sul totale delle 89 reazioni segnalate con monovalente antivariella come vaccino sospetto, 22 presentano come vaccini sospetti anche MPR e sono state già descritte e 67 presentano come unico vaccino sospetto il monovalente della varicella. Complessivamente, sono 68 (50 segnalazioni sono relative al solo vaccino antivariella) le segnalazioni riferite ad eventi occorsi nel 2018, con un tasso di segnalazione di 21 ogni

100.000 dosi somministrate. Sei schede non riportavano la data della sospetta reazione avversa mentre le rimanenti si riferiscono ad anni precedenti.

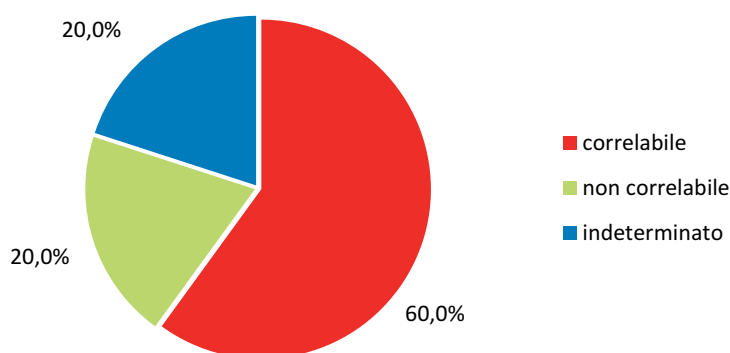
Nella figura 31 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018, indipendentemente dall'anno di insorgenza della sospetta reazione avversa a vaccini anti varicella (non in associazione a MPR), per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dal nesso di causalità.

Figura 31. Vaccini anti varicella: distribuzione delle segnalazioni inserite, n. 68 nel 2018 per segno e/o sintomo (non sono riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <4).



Sul totale di 11 reazioni gravi inserite e insorte nel 2018 per il vaccino monovalente antivaricella, 6 riportavano in associazione il vaccino MPR e 5 si riferivano al solo vaccino antivaricella, la cui distribuzione in base al nesso di causalità è riportata nella figura 32.

Figura 32. Vaccini anti varicella: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2018, per nesso di causalità (n. 5).



Sul totale delle 5 reazioni avverse gravi ai vaccini monovalenti antivaricellosi, 3 (60%) risultano correlabili alla vaccinazione, 1 (20%) è indeterminata, 1 (20%) non correlabile.

L'esito di tali reazioni al momento della segnalazione era la risoluzione completa in 1 caso, il miglioramento in 2 casi, mentre nei rimanenti 2 tale informazione non era disponibile.

Il tasso di segnalazione per dosi somministrate delle reazioni gravi correlabili non è valutabile per l'esiguo numero di casi.

2.6 VACCINI ANTI-HPV

I vaccini anti-HPV sono indicati per la prevenzione dell'infezione da papillomavirus umano (HPV).

Nel 2018, le segnalazioni riguardanti la vaccinazione anti-HPV sono state 208, di cui 31 reazioni gravi (14,9%), la cui distribuzione per singolo vaccino è riportata in tabella 22 ed è correlata ad una diversa esposizione.

Tabella 22. Vaccini anti-HPV: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018

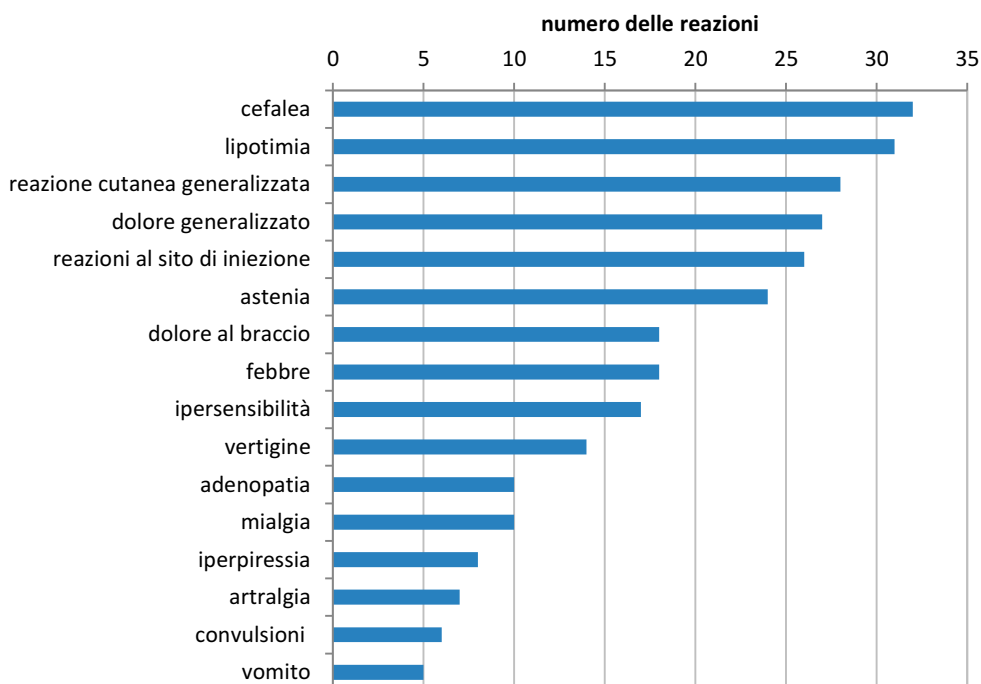
Vaccino	N. (%)	% gravi	Età media
Gardasil 9	108 (52)	15,7	16,8
Gardasil	80 (38,4)	12,5	15,3
Cervarix	20 (9,6)	20	11,2
Totale	208 (100)	14,9	16,3

Sul totale delle segnalazioni, 163 (78,4%) schede riportano eventi insorti nel 2018 con un tasso di segnalazione di 21,8 per 100.000 dosi somministrate, 38 eventi insorti negli anni precedenti e 7 non riportano la data della reazione avversa. Come atteso, il maggior numero di segnalazioni si è osservato nelle classi di età nelle quali la vaccinazione è raccomandata mentre il 23% si riferiva a giovani adulti. 66 segnalazioni (2 senza età) si riferiscono a soggetti di sesso maschile, di cui 58 riferite a bambini e ragazzi sotto i 18 anni (37 vaccinati con Gardasil 9, 26 con Gardasil e 3 con Cervarix) (Tabella 23).

Tabella 23. Vaccini anti-HPV: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018 per fascia d'età e sesso

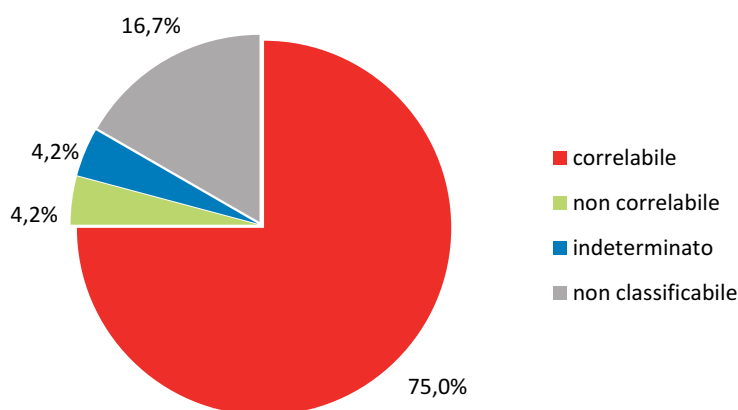
fascia d'età (anni)	n. segnalazioni (%)			
	femmine	maschi	non riportato	totale
9-16	90 (59,6)	57 (37,7)	4 (2,7)	151 (72,6)
17-26	18 (81,8)	4 (18,2)	-	22 (10,6)
≥ 27	24 (85,7)	3 (10,7)	1 (3,6)	28 (13,5)
età non riportata	5 (71,4)	2 (28,6)	-	7 (3,3)
Totale	137 (100)	66 (100)	5 (100)	208 (100)

Nella figura 33 è riportata la distribuzione delle segnalazioni a vaccini anti-HPV per sintomo e/o tipologia di evento inserite nel 2018, indipendentemente dall'anno di insorgenza della sospetta reazione avversa e dal nesso di causalità.

Figura 33. Vaccini anti-HPV: distribuzione delle segnalazioni inserite, n. 208 nel 2018 per segno e/o sintomo (non sono riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <5)

Nella figura 34 è riportata la distribuzione delle 24 segnalazioni gravi inserite ed insorte nel 2018 in base al nesso di causalità.

Figura 34. Vaccini anti-HPV: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2018, per nesso di causalità (n. 24)



Sul totale delle 24 reazioni avverse gravi ai vaccini anti-HPV, 18 (75%) risultano correlabili alla vaccinazione, con un tasso di segnalazione di 2,4 ogni 100.000 dosi somministrate. Il nesso di causalità delle rimanenti segnalazioni gravi è indeterminato in 1 caso (4%), non correlabile in 1 caso (4%) e non classificabile in 4 casi (17%).

Le reazioni gravi correlabili segnalate più frequentemente nel 2018 (18 segnalazioni) sono:

- cefalea in 1,3 casi ogni 100.000 dosi somministrate;
- lipotimia in 0,9 casi ogni 100.000 dosi somministrate;
- iperpiressia in 0,7 casi ogni 100.000 dosi somministrate.

Non sono state osservate specifiche associazioni fra i vari PT riferibili a quadri sindromici specifici. L'esito di tali reazioni al momento della segnalazione era la risoluzione completa in 12 casi, risoluzione con postumi 1 caso, il miglioramento in 2 casi, non ancora guarito 1 caso, mentre nei rimanenti 2 tale informazione non era disponibile.

2.7 VACCINI CONTRO EPATITE A E CONTRO EPATITE B

Nel 2018 sono state effettuate 677 segnalazioni di reazioni avverse dopo somministrazione di vaccini antiepatite di cui 603 contro epatite A (12,8% gravi); 69 dopo somministrazione di vaccini antiepatite B (14,5% gravi) e 5 segnalazioni dopo somministrazione di vaccini combinati antiepatite A e B (una grave) (Tabella 24).

Il 95% delle segnalazioni relative ai vaccini contro l'epatite A proviene dalla Puglia dove, già nel 2017, era stato attivato un programma di offerta attiva della vaccinazione antiepatite A e un contemporaneo progetto di farmacovigilanza attiva sulla co-somministrazione di questo vaccino con il vaccino MPRV. Havrix (HAV) e Engerix B (HBV) sono stati i vaccini con più segnalazioni (rispettivamente n. 590 e n. 40) in relazione all'esposizione.

Tabella 24. Vaccini contro epatite A e epatite B: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018

	N.	Età media	% gravi
HAV	603	22 mesi	12,4
HBV	69	26 anni	14,5
HAV+HBV	5	43 anni	25,0
Totale	677	4 anni	12,7

L'85,4% delle segnalazioni relative ai vaccini contro l'epatite A riguarda bambini con meno di 2 anni, la quasi totalità proveniente dalla regione Puglia, con una maggiore frequenza nei maschi mentre nei giovani adulti si riscontra una prevalenza del genere femminile (Tabella 25).

Tabella 25. Vaccini contro epatite A e epatite B: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018 per fascia d'età e sesso

Fascia d'età (anni)	n. segnalazioni (%)		
	Femmine	Maschi	Totale
<2	272 (81,7)	278 (89,5)	550
2-11	19 (5,7)	18 (5,8)	37
12-17	7 (2,1)	-	7
≥18	35 (10,5)	15 (4,8)	50
Totale	333 (100)	311 (100)	644

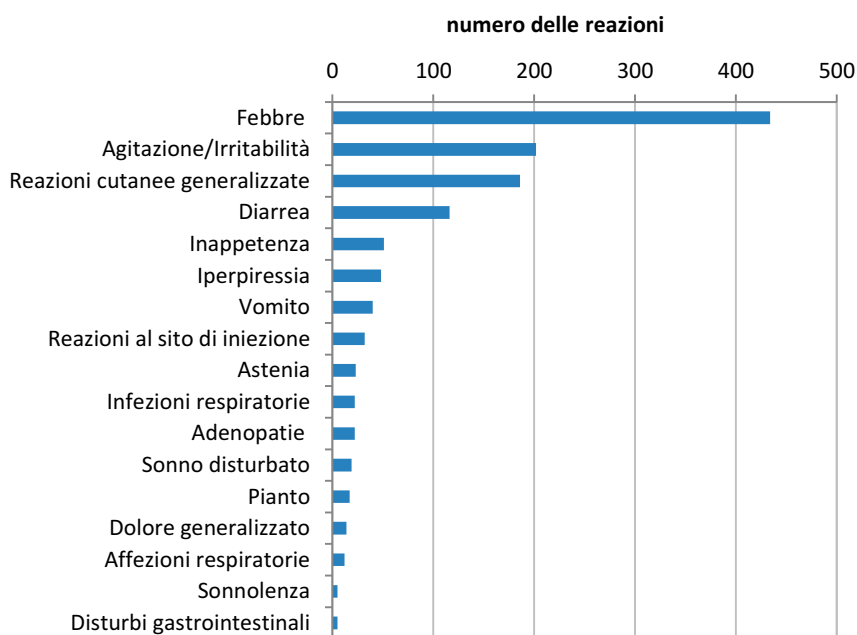
[^] 33 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Monovalenti anti-epatite A (HAV)

Sul totale delle 603 segnalazioni inserite in RNF per i vaccini antiepatite A, 485 (80,4%) schede riportano eventi insorti nel 2018 e 118 eventi insorti negli anni precedenti o senza data della reazione avversa. Di queste sospette reazioni avverse insorte nel 2018, 421 (86,8%) sono state definite come non gravi, 2 (0,5%) di gravità non definita e 62 (12,7%) come gravi.

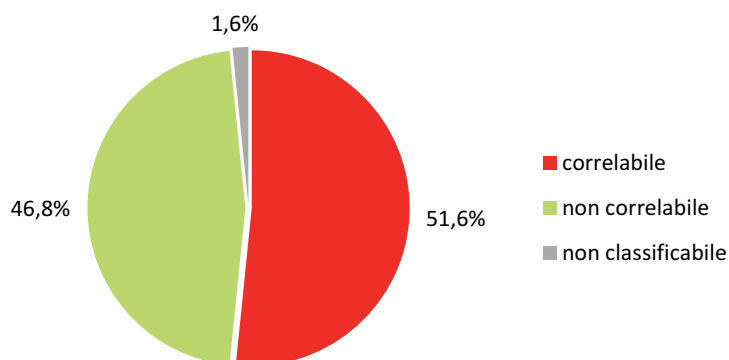
Nella figura 35 è descritta la distribuzione delle segnalazioni a vaccini antiepatite A e inserite nell'anno 2018 per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dal nesso di causalità.

Figura 35. Vaccini contro epatite A: distribuzione delle segnalazioni (n. 603) nel 2018 per segno e/o sintomo (non riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <5)



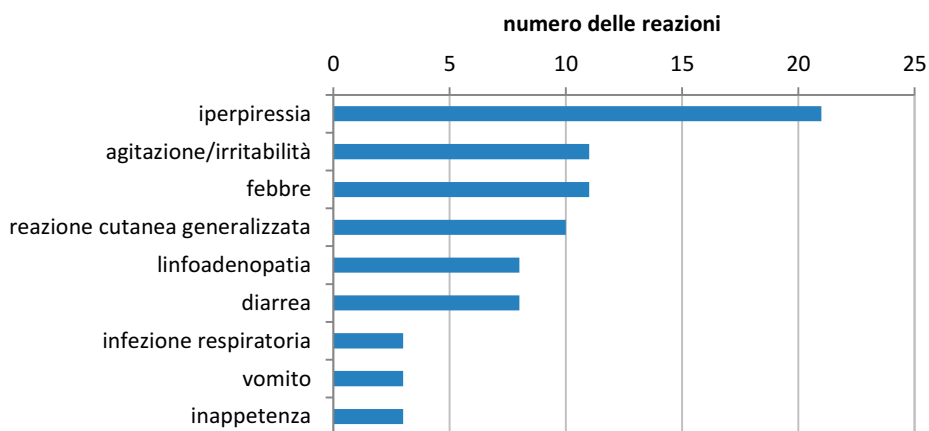
Nella figura 36 è riportata la distribuzione delle 62 segnalazioni gravi inserite e insorte nell'anno 2018 per i vaccini antiepatite A in base al nesso di causalità. Il 51,6% delle segnalazioni è risultato correlabile (n. 32), il 46,8% non correlabile (n. 29) e l'1,6% inclassificabile (n. 1).

Figura 36. Vaccini contro epatite A: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2018, per nesso di causalità (n. 62).



Nella figura 37 è riportata la distribuzione delle 32 segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nell'anno 2018 per i vaccini anti epatite A.

Figura 37. Vaccini antiepatite A: distribuzione delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2018, per segno e/o sintomo (n. 32)



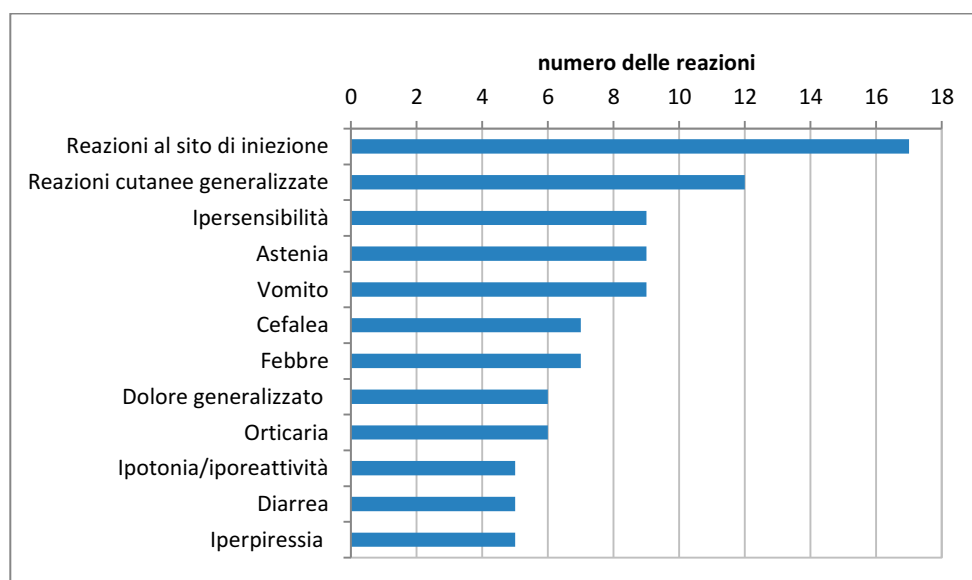
L'iperpiressia è la reazione avversa grave correlabile più frequentemente osservata con un tasso di segnalazione di 9 casi ogni 100.000 dosi somministrate, meno frequentemente sono state riportate: agitazione e febbre, in 5 casi ogni 100.000 dosi somministrate, reazione cutanea generalizzata, in 4,6 casi ogni 100.000 dosi somministrate, linfadenopatia e diarrea, in 3,7 casi ogni 100.000 dosi somministrate.

Monovalenti anti-epatite B (HBV)

Nel 2018 sono state inserite complessivamente 69 segnalazioni a vaccino monovalente HBV (58 non gravi e 10 gravi), di cui 47 (68,1% del totale - 44 non gravi e 3 gravi) insorte nell'anno in esame. 22 di queste segnalazioni sono relative a soggetti fino a 16 anni di età (adempimento agli obblighi di legge). In 34 delle 47 segnalazioni l'HBV era l'unico vaccino somministrato.

Nella figura 38 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018 per i vaccini contro epatite B per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dal nesso di causalità.

Figura 38. Vaccini contro epatite B: distribuzione delle segnalazioni inserite (n. 69) nel 2018 per segno e/o sintomo (non riportati quelli con numero di segnalazioni <5)



Il nesso di causalità delle 3 schede di reazioni gravi inserite e insorte nel 2018 risulta correlabile in 2 casi e non correlabile in 1 caso. I due casi correlabili si riferiscono ad un bambino di un anno con diarrea, vomito e conseguente disidratazione (l'esito riportato è risoluzione completa) e ad un giovane adulto con sincope post-vaccino con caduta e traumatismo non altrimenti specificato (l'esito riportato è non disponibile).

L'esiguo numero di casi non permette di calcolare tassi di segnalazione per dosi somministrate.

Vaccini combinati anti epatite A e B.

Le 5 reazioni avverse a vaccini combinati contro epatite A e B sono tutte insorte nel 2018 e 1 sola delle reazioni è grave, con nesso di causalità correlabile, relativa ad un caso di reazione a tipo ipersensibilità (orticaria ed edema della glottide) verificatosi in un adulto e con risoluzione completa dell'ADR.

2.8 VACCINI CONTRO IL ROTAVIRUS

I vaccini antirotavirus (Rotarix e Rotateq) si utilizzano per la prevenzione della gastroenterite (diarrea e vomito) causata da infezioni da rotavirus e sono indicati nella popolazione pediatrica (< 1 anno).

Complessivamente nel 2018 sono state inserite 432 segnalazioni, di cui 400 relative a Rotarix (12,5% gravi), 22 a Rotateq (22,7% gravi) e 10 inserite con il nome del principio attivo (40% gravi) (Tabella 25).

Tabella 25. Vaccini contro il rotavirus: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018

Vaccino	N.	% gravi
Rotarix	400	12,5
Rotateq	22	22,7
Non definito	10	40,0
Totale	432	13,7

La totalità delle segnalazioni si riferisce alla fascia di età fino all'anno (range 2 mesi – 1 anno), con 419 segnalazioni relative alla fascia di età 2-11 mesi (in 12 casi non è riportata l'età), senza differenze di genere. Questa distribuzione è compatibile con l'indicazione di entrambi i vaccini. Il vaccino contro il rotavirus risultava essere l'unico somministrato in 123 casi (28,5%), mentre in 261 segnalazioni (60,4%) era stato co-somministrato con il vaccino esavalente e/o con quello anti-pneumococco.

Non sono osservate specifiche differenze di genere: 199 casi segnalati nel sesso femminile e 227 nel sesso maschile (in 6 segnalazioni non è riportata l'informazione su età e/o sesso) (Tabella 26).

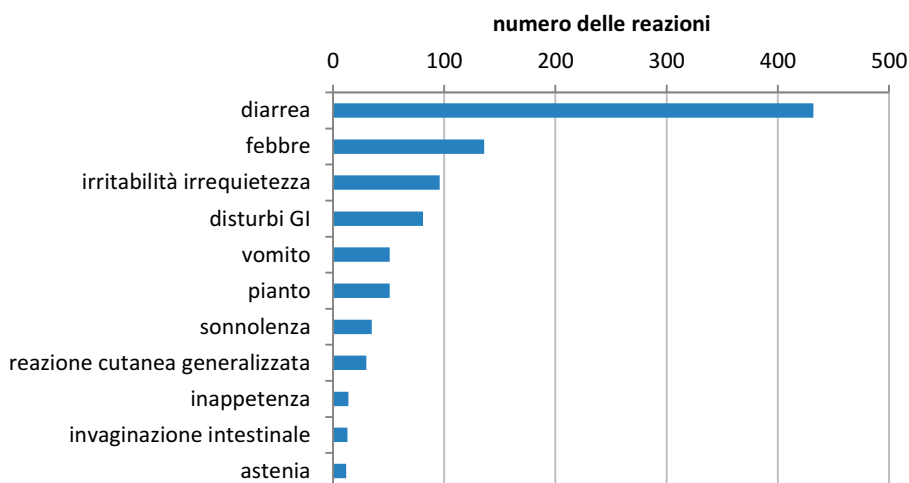
Tabella 26. Vaccini contro il rotavirus: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018 per fascia d'età e sesso

fascia d'età	n. segnalazioni (%)			
	femmine	maschi	non definito	totale
≤ 8 mesi (32 settimane)	192	220	6	418
≥ 8 mesi (32 settimane)	2	-	-	2
non definito	5	7	-	12
totale	199	227	6	432

Sul totale delle segnalazioni inserite in RNF per i vaccini antirotavirus, 409 (94,7%) schede riportano eventi insorti nel 2018, con un tasso di segnalazione di 87,5 ogni 100.000 dosi somministrate, 12 eventi insorti negli anni precedenti e 11 non riportano la data della reazione avversa.

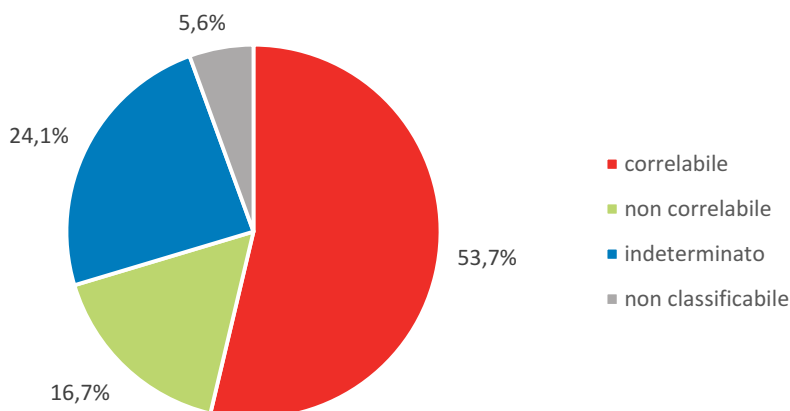
Nella figura 39 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite nell'anno 2018 per i vaccini antirotavirus per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dal nesso di causalità.

Figura 39. Vaccini contro il rotavirus: distribuzione delle segnalazioni inserite (n. 432) nel 2018 per termine preferito segno e/o sintomo (non sono riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <10)



Sul totale di 54 sospette reazioni avverse gravi ai vaccini antirotavirus inserite e insorte nel 2018, 29 (53,7%) sono risultate correlabili alla vaccinazione, con un tasso di segnalazione di 6,2 ogni 100.000 dosi somministrate, 9 (16,7%) sono risultate non correlabili, 13 (24,1%) indeterminate e 3 (5,6%) non classificabili (Figura 40). Il 72,4% delle reazioni avverse gravi risultate correlabili ai vaccini antirotavirus riportava come esito la risoluzione completa dell'evento (21 casi), il 17,2% riportava come esito il miglioramento (5 casi), in 1 caso l'esito risultante è "non ancora guarito" (3,4%); in 2 casi l'esito è non disponibile (6,9%).

Figura 40. Vaccini contro il rotavirus: distribuzione delle gravi, inserite e insorte nel 2018, per nesso di causalità (n. 54)



Nella figura 41 è riportata la distribuzione delle 29 sospette reazioni avverse gravi correlabili ai vaccini antirotavirus per termine preferito.

Figura 41. Vaccini contro il rotavirus: distribuzione delle segnalazioni inserite, insorte gravi e correlabili (n. 29) nel 2018 per segno e/o sintomo.



Complessivamente i casi di invaginazione intestinale o intussuscezione sono 12 di cui 10 a seguito della somministrazione di Rotarix e 2 di Rotateq (in 5 casi non sono riportati

vaccini e/o farmaci concomitanti). In 6 casi, l'invaginazione intestinale è riportata come unico termine preferito, mentre in 4 casi sono riportati altri segni e/o sintomi gastrointestinali. Il nesso di causalità è stato definito correlabile in 8 dei 12 casi, non correlabile in 1 caso, indeterminato in 2 casi e inclassificabile in 1 caso. In 11 casi, l'esito riportato è risoluzione completa mentre in un caso l'esito non è disponibile. Il tasso di segnalazione risulta di 1,5 casi ogni 100.000 dosi somministrate, in linea con quanto osservato negli studi condotti sulla popolazione europea.

2.9 ALTRI VACCINI

Nella tabella 27 sono riportati il numero delle segnalazioni inserite in RNF nel 2018 per gli altri vaccini autorizzati e commercializzati in Italia non presentati nei precedenti paragrafi.

Tabella 27. Altri vaccini: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018

Vaccini	Totale	% Gravi
Diftotetanici	79	7,6
Tetanici	55	20,0
Encefalite*	46	2,2
Herpes zoster	45	6,7
Tifoideo*	38	21,1
Febbre Gialla*	38	21,1
Antipolio	31	19,4
HiB	24	12,5
Rabici*	10	10,0
Influenzale pandemico	3	33,3
Colerici*	6	33,3
Difterite	1	-
Tubercolosi	1	-

** descritti nel Focus "Medicina e viaggiatori"*

Vaccini diftoteranici e tetanici

Nel 2018 sono state riportate 79 segnalazioni (7,6% classificate come gravi), per eventi insorti dopo vaccinazione bivalente difto-tetanica, con 64 casi insorti nel 2018 (Tabella 27). Sono stati indicati come vaccini sospetti Diftetall in 31 casi (39,2%) e Diftavax in 13 casi (16,5%), mentre in 35 segnalazioni non è stato specificato il nome commerciale del vaccino. Tredici casi verificatisi nel 2018 hanno interessato soggetti in età pediatrica (<17 anni).

Nella figura 42 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018 per sintomo e/o segno indesiderati, indipendentemente dall'anno di insorgenza.

Figura 42. Vaccini diftoteranici: distribuzione delle segnalazioni inserite in RNF (n. 79) nel 2018 per segno e/o sintomo.



Delle 6 segnalazioni riportate come gravi, 5 sono insorte nel 2018, tutte risolte completamente. Di queste 5 segnalazioni, 3 sono risultate correlabili, 1 non correlabile e 1 inclassificabile. I termini preferiti descrittivi associati alle segnalazioni correlabili sono stati astenia, nausea, cefalea, trisma, laringospasmo e formicolio localizzato, angioedema, deglutizione difficoltosa, edema palpebrale.

Nel 2018 sono stati riportati 55 casi di eventi indesiderati dopo vaccinazione contro il tetano di cui 20% classificati gravi e 31 insorti nell'anno. I vaccini per i quali sono state inserite nella RNF più segnalazioni sono stati Anatetall (27 casi) ed Imovax tetano (24 casi). Nella figura 43 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2018, per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dall'anno di insorgenza e dal nesso di causalità.

Figura 43. Vaccini tetanici: distribuzione delle segnalazioni inserite in RNF (n. 55) nel 2018 per segno e/o sintomo, indipendentemente dal nesso di causalità.



Dei 31 casi di sospetta reazione avversa a vaccini monovalenti antitetano (T) insorti nel 2018, 27 segnalazioni (77,4%) si riferiscono a reazioni avverse non gravi e 4 (22,6%) a reazioni avverse gravi, per tutte le reazioni avverse gravi è stato riportato l'esito "risoluzione completa".

Il nesso di causalità delle quattro segnalazioni gravi inserite ed insorte nel 2018 è risultato correlabile in 1 caso reazione locale di ipersensibilità.

Vaccini contro l'encefalite da zecche

Sono state riportate 46 segnalazioni a vaccini contro l'encefalite di cui 44 non gravi e 1 grave (2,2%) L'84,8% dei casi si è verificato in soggetti di età superiore a 17 anni e 30 (65,2%) sono provenienti dal Friuli Venezia Giulia.

Trentaquattro segnalazioni facevano riferimento ad eventi insorti nel 2018. L'unica segnalazione grave è correlabile e si riferisce ad un caso di iperpiressia in un soggetto di 9 anni con esito risoluzione completa.

Vaccini anti Herpes zoster

Nel 2018 sono state riportate 45 segnalazioni relative a vaccini contro l'Herpes zoster, di cui 3 gravi, provenienti per la maggior parte da tre Regioni: Veneto, PA di Trento ed Emilia Romagna. Tutte le segnalazioni si riferiscono a soggetti di età compresa fra i 60 e i 75 anni. 43 casi sono relativi a eventi verificatisi nel 2018. Le reazioni più frequentemente osservate sono quelle cutanee, prevalentemente a tipo ipersensibilità mentre molto rare sono le reazioni vescicolari. I 3 eventi avversi gravi verificatisi nel 2018 sono rispettivamente correlabile, non correlabile e indeterminato. L'evento avverso grave correlabile segnalato è riferito a un caso di reazione cutanea a tipo ipersensibilità, il cui esito non è disponibile nonostante le richieste di follow up al segnalatore.

Vaccini anti poliomelitici

Nel 2018 sono state riportate 31 segnalazioni a vaccini anti poliomelitici di cui 6 gravi. L'89% ha interessato soggetti di età inferiore ai 12 anni. In 19 segnalazioni il vaccino è stato co-somministrato con altri monovalenti.

Le segnalazioni riferite a eventi occorsi nel 2018 sono 21, mentre le rimanenti 10 sono riferite al periodo 2000-2017.

Complessivamente, 2 segnalazioni relative a eventi insorti nel 2018 sono risultate gravi con nesso di causalità, rispettivamente, correlabile in un caso di iperpiressia e reazione locale con esito risoluzione completa e non correlabile nell'altro caso con reazione avversa insorta con relazione temporale non plausibile.

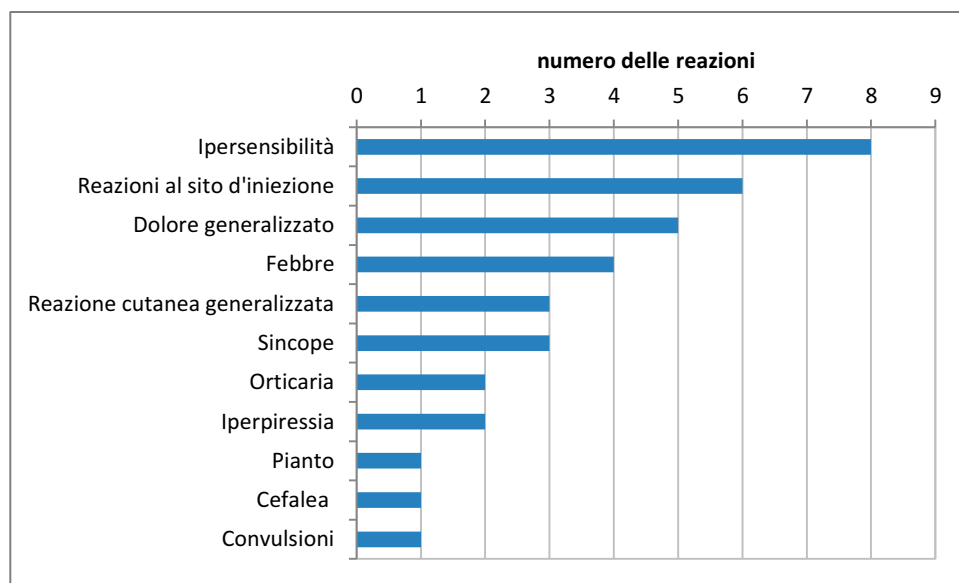
Vaccini Haemophilus influenzae di tipo B

Nel 2018 sono state riportate 24 segnalazioni a vaccini Hib 15 delle quali (63%) in soggetti di età inferiore ai 18 anni. ActHib è stato indicato come vaccino sospetto in 16 casi. In 12 segnalazioni il vaccino è stato somministrato da solo.

Ventuno segnalazioni sono state riportate come non gravi e 3 (12,5%) come gravi, tutte con esito risoluzione completa.

Nella figura 44 è riportata la distribuzione delle segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccini antiemofilo di tipo B inserite nel 2018 per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dall'anno di insorgenza e dal nesso di causalità.

Figura 44. Vaccini contro il *Haemophilus influenzae* di tipo B: distribuzione delle segnalazioni inserite (n.24) nel 2018 per segno e/o sintomo.



Solo 2 delle sospette reazioni avverse inserite e insorte nel 2018 sono gravi, tutte con risoluzione completa e con nesso di causalità correlabile, riferite ad 1 caso di iperpiressia e 1 caso di reazione locale estesa all'intero arto.

2.10 SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE DOPO VACCINAZIONE ANTIINFLUENZALE STAGIONALE 2018-2019

La vaccinazione contro l'influenza stagionale viene effettuata tra la metà di ottobre e la fine di dicembre di ogni anno. Pertanto le segnalazioni che vengono considerate in questa sezione non sono relative all'anno solare 2018 ma si riferiscono alle segnalazioni insorte nel periodo ottobre 2018 - marzo 2019 e inserite fino al 30/03/2019.

Per la stagione 2018/2019, l'OMS ha indicato la seguente composizione del vaccino per l'emisfero settentrionale:

- antigene analogo al ceppo A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09
- antigene analogo al ceppo A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2);
- antigene analogo al ceppo B/Colorado/06/2017 (lineaggio B/Victoria)
- antigene analogo al ceppo B/Phuket/3073/2013-like (lineaggio B/Yamagata)

Nel caso dei vaccini trivalenti, l'OMS ha raccomandato, per il virus dell'influenza B, l'inserimento dell'antigene analogo al ceppo B/Colorado/06/2017 (lineaggio B/Victoria).

Il vaccino per la stagione 2018/2019 contiene pertanto una nuova variante antigenica di sottotipo H3N2 (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016), che sostituisce il ceppo A/Hong Kong/4801/2014, e una nuova variante antigenica di tipo B (B/Colorado/06/2017), lineage B/Victoria, che sostituisce il ceppo B/Brisbane/60/2008.

Per quanto riguarda i vaccini antinfluenzali sono pervenute 367 segnalazioni pari a un tasso di segnalazione di 3.5 per 100.000 dosi vendute, incrementato rispetto allo scorso anno. Tra le differenti tipologie di vaccini il tasso di segnalazione passa da 1.5 per i vaccini a subunità a 3.8 per i vaccini split (derivati da virioni frammentati) per 100.000 dosi vendute. Nel complesso il 23,2% delle segnalazioni sono state classificate gravi, in linea con i dati dello scorso anno (Tabella 28).

Tabella 28. Vaccini antinfluenzali stagionali: distribuzione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse per tipologia di vaccino, stagione influenzale 2018/19

Tipo di vaccino	N. totale	Tasso di segnalazione per dosi vendute [§]	Gravi %
Subunità	5	1.5	-
Split	273	3.8	17,2
Adiuvato con MF59	77	2.5	41,6
Non riportato	12	-	50,0
Totale	367	3.5	23,2

[§] tasso di segnalazione per 100.000 dosi vendute (nella stagione 2018-19 sono state vendute 10,6 milioni di dosi di vaccini antinfluenzali)

Circa l'86% delle segnalazioni ha riguardato la popolazione con età superiore ai 18 anni, la maggiore percentuale di reazioni gravi (36,5%) si è osservata in particolare tra gli ultrasessantacinquenni. Sia tra le donne che negli uomini, la maggior percentuale di segnalazioni si rileva nella classe di età tra 18 e 65 anni (Tabella 29).

Tabella 29. Vaccini antinfluenzali stagionali: segnalazioni di sospette reazioni avverse per età e sesso, stagione influenzale 2018/19

Fascia d'età (anni)	N. Femmine (%)	N. Maschi (%)	N. totale [^] (%)	% gravi
<18	21 (9,9)	18 (13,0)	39 (11,1)	18,2
18-64	102 (48,1)	61 (44,2)	163 (46,6)	11,0
>=65	89 (42,0)	59 (42,8)	148 (42,3)	36,5
Totale	212 (100)	138 (100)	350 (100)	23,7

[^] 17 segnalazioni senza sesso o età

Si sono verificati sei casi di reazione avversa grave con esito decesso a seguito di somministrazione di vaccino antinfluenzale. Nessuno di questi eventi è risultato correlato alla vaccinazione sulla base delle informazioni disponibili; cinque casi si riferiscono a

soggetti ultraottantenni affetti da pluripatologie e un caso si riferisce a una 52enne che ha presentato una papillite ottica tre settimane dopo la vaccinazione e un carcinoma al polmone destro. Le neuriti ottiche anteriori con interessamento della papilla (papilliti) sono state descritte come evento avverso molto raro nella valutazione post-marketing dei vaccini antinfluenzali, con frequenza non nota e non chiara relazione causale con la vaccinazione. Classicamente si tratta di forme unilaterali a esordio entro 4 settimane dalla vaccinazione. La stessa patologia è stata descritta in associazione sia con il carcinoma broncogeno, sia con il carcinoma polmonare a piccole cellule, indipendentemente dalla presenza di metastasi cerebrali. In alcuni casi descritti in letteratura, la neurite ottica ha rappresentato il sintomo di esordio della neoplasia polmonare sottostante e sono stati descritti casi con riscontro di anticorpi antineuronali, caratteristici delle sindromi paraneoplastiche. Rispetto al caso in esame, il nesso di causalità è “indeterminato”, dal momento che non è stato possibile definire con certezza la relazione temporale fra vaccinazione e papillite ottica e il ruolo dei fattori di confondimento (carcinoma polmonare).

Capitolo 3

Focus

3.1 L'impatto della stagione influenzale 2018/2019 in Italia

(Aggiornamento al 26 aprile 2019)

In Italia, l'andamento stagionale dell'influenza viene monitorato attraverso un sistema di sorveglianza integrato che ha, come obiettivo, la valutazione dell'impatto dell'influenza in termini di diffusione, di intensità e di severità dei virus influenzali circolanti e, inoltre, di efficacia delle misure messe in atto per prevenire l'influenza in Italia. Il sistema integrato, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) con il contributo del Ministero della Salute e il supporto delle Regioni e Province Autonome, è composto dalla sorveglianza epidemiologica e virologica dell'influenza (InfluNet), dalla sorveglianza delle forme gravi e complicate di influenza confermata le cui condizioni prevedano il ricovero in Unità di terapia intensiva (UTI) ed, infine, dal monitoraggio dei dati sulle dosi somministrate di vaccino antinfluenzale in Italia.

Nella stagione 2018-19, il periodo epidemico (incidenza superiore a 2,74 casi per 1.000 assistiti) ha avuto una durata di 16 settimane. Il picco epidemico è stato raggiunto nella quinta settimana del 2019 con un livello di incidenza al picco pari a 14,1 casi per mille assistiti, un livello di incidenza "alto" paragonabile a quello osservato nella scorsa stagione, 2017-18. Nell'intera stagione l'influenza ha colpito circa 8.150.000 italiani con un'incidenza cumulativa pari a 14,2% dell'intera popolazione italiana. Come di consueto l'influenza ha colpito maggiormente le fasce di età pediatrica con un livello di incidenza pari a 39,2% nei bambini tra zero e quattro anni e 20,7% in quelli tra 5 e 14 anni. Nei giovani adulti e negli anziani l'incidenza, nell'intera stagione, ha raggiunto i livelli di 13,3% e 6,5% rispettivamente.

Nell'ambito delle attività di sorveglianza virologica, sono stati raccolti e analizzati dai laboratori di riferimento regionale circa 20.000 campioni clinici di cui 6.312 (32%) risultati positivi ai virus influenzali. Durante tutta la stagione vi è stata una predominanza dei virus influenzali di tipo A (99,8%) appartenenti per il 50% al sottotipo A(H1N1)pdm09 e per il restante 50% al sottotipo A(H3N2).

L'impatto della stagione influenzale anche in termini di numero di casi gravi di influenza confermata è stato elevato e paragonabile a quello osservato lo scorso anno. In particolare nella stagione 2018-19, sono stati segnalati 809 casi gravi di influenza confermata in soggetti con diagnosi di SARI (*Severe Acute Respiratory Infection* - gravi infezioni respiratorie acute) e/o ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome* - sindromi da distress respiratorio acuto) ricoverati in terapia intensiva, 198 dei quali sono deceduti. Il 63% dei casi gravi è di sesso maschile e l'età mediana è pari a 63 anni (range: 0-105 anni). Nell'84% dei casi gravi e nell'89% dei deceduti era presente almeno una condizione di rischio preesistente (diabete, tumori, malattie cardiovascolari, malattie respiratorie croniche, obesità, ecc.) e l'80% dei casi risulta non vaccinato. Otto casi gravi si sono verificati in donne in stato di gravidanza. In 522 casi (69%) è stato isolato il virus A(H1N1)pdm09, in 107 (14%) il virus A(H3N2) e in 132 (17%) il virus A/non sottotipizzato. In un solo caso è stato isolato il virus di tipo B. Tra tutti i casi, 40 hanno necessitato del supporto ECMO (Ossigenazione extracorporea a membrana) e 601 sono stati intubati.

Conclusioni

La stagione 2018-19 è stata caratterizzata da un'intensa attività virale con un'incidenza cumulativa di elevata entità, paragonabile a quella della scorsa stagione influenzale. Il picco epidemico è stato raggiunto nella prima settimana di febbraio 2019 tornando, dopo due stagioni, al periodo in cui normalmente si osserva il picco epidemico. Sebbene i virus influenzali di consueto colpiscano maggiormente le fasce di età pediatrica, in questa stagione si è osservata una maggiore incidenza soprattutto nei bambini al di sotto dei cinque anni di età con un livello di incidenza molto elevato paragonabile solo alla scorsa stagione.

Anche in termini di severità vi è stato un elevato numero di persone ricoverate in terapia intensiva per complicanze dell'influenza, un quarto delle quali è deceduto. Tuttavia, nonostante la severità elevata, il sistema di sorveglianza della mortalità giornaliera non ha evidenziato livelli di mortalità per tutte le cause superiori all'atteso negli ultrasessantacinquenni per tutta la durata della stagione.

Per quanto riguarda i virus circolanti, durante tutta la stagione vi è stata una predominanza dei virus di tipo A in pari proporzione tra il sottotipo A(H1N1)pdm09 (50%) e il sottotipo A(H3N2) (50%). Tra i casi gravi ricoverati in terapia intensiva, invece, il 70% sono stati causati dal virus A(H1N1)pdm09.

L'impatto dell'influenza in Italia nella stagione 2018-19, è paragonabile a quello evidenziato in Europa dall'OMS Europa e dall'ECDC.

I dati forniti dal sistema di sorveglianza integrato hanno permesso di stimare nella stagione 2018-19 l'impatto dell'influenza nella popolazione italiana permettendo di stimare l'inizio, la durata e l'intensità dell'epidemia influenzale e di valutare le misure di controllo attuate. Attraverso la sorveglianza virologica è stato possibile, inoltre, valutare i virus circolanti e la loro "somiglianza" con quelli presenti nei vaccini stagionali e stimarne l'efficacia di campo.

Bibliografia di riferimento

1. FluNews Rapporto epidemiologico settimanale (<http://www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/FluNews.asp>).
2. Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza (<http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2018&codLeg=64381&parte=1%20&serie=null>).
3. Influnet. Sorveglianza Epidemiologica. (<https://www.iss.it/site/RMI/influnet>).
4. Influnet. Sorveglianza virologica. (www.iss.it/fluv/).
5. Mortality monitoring in Europe. (www.euromomo.eu).

3.2 Vaccini e viaggiatori

I Centri per le Vaccinazioni Internazionali e medicina dei viaggi autorizzati dal Ministero della Salute, quali strutture sanitarie preposte alla prevenzione, diagnosi e cura delle malattie del viaggiatore, assolvono agli obblighi della profilassi internazionale e il loro compito prevede soprattutto le seguenti attività:

- consulenza pre-viaggio,
- somministrazione delle vaccinazioni idonee al soggetto e al Paese da visitare,
- monitoraggio infettivologico post-viaggio.

Inoltre, questi Centri forniscono informazione ai medici di medicina generale e ai pediatri di famiglia sugli aspetti epidemiologici, clinici e terapeutici delle patologie da viaggio e ai cittadini, prima e dopo il viaggio, sui principali rischi legati ai viaggi internazionali (rischi infettivi, ambientali, climatici, comportamentali).

Le consulenze prima del viaggio devono essere effettuate almeno un mese prima per essere efficaci e consentono di sensibilizzare le diverse tipologie di viaggiatori alle vaccinazioni verso patologie prevenibili da vaccino, sia in relazione al paese nel quale si viaggia che in base al rischio di contrarre l'infezione durante il viaggio. La valutazione epidemiologica tiene infatti conto del viaggio programmato, del rischio di esposizione, delle condizioni immunitarie di base del viaggiatore oltre a verificare che le vaccinazioni previste dal programma nazionale siano state eseguite. Di seguito, è riportato l'elenco delle categorie di viaggiatori che, per le loro condizioni di salute, necessitano di controlli clinici prima di affrontare il viaggio e che quindi vengono seguiti da esperti in problematiche di medicina del viaggio:

- donne in gravidanza
- malattie cardiache e del circolo, ipertensione, malattie del ritmo;
- malattie polmonari e legate a cattiva respirazione, stati di asma;
- malattie del metabolismo, diabetici, malattie endocrine;
- malattie del fegato e del rene che coinvolgono lo stato di salute generale;
- malattie infettive croniche o acute con insulto a livello del sistema immunitario e risposte alterate alla somministrazione di vaccini.

I viaggiatori diretti in regioni remote e per lunghi periodi di tempo, quelli che tendono ad avere comportamenti a rischio (ad es. consumo di cibo da venditori ambulanti, rapporti sessuali non protetti con partner occasionali) e quelli che non si sono garantiti una corretta immunizzazione prima della partenza hanno un rischio maggiore di contrarre infezioni. È opportuno ricordare che esistono schemi vaccinali che si possono attuare in modo rapido ed efficace al fine di proteggere, almeno in una certa misura, i viaggiatori dell'ultima ora.

Si riportano di seguito le caratteristiche delle principali patologie prevenibili da vaccino la cui profilassi viene suggerita in funzione delle situazioni del singolo individuo e delle destinazioni. Sono inoltre riportate per ciascuna tipologia di vaccino le segnalazioni inserite in RNFV nell'anno 2018.

Colera

Indicazioni: poiché il rischio per la maggior parte dei viaggiatori internazionali è basso (grazie all'adozione di corrette norme igieniche e alle dovute precauzioni per evitare di consumare cibi o bevande contaminati) la vaccinazione contro il colera è raccomandata solo per i viaggiatori a rischio: lavoratori o operatori sanitari che si recano in zone colpite da disastri in aree endemiche e in zone di epidemia.

Vaccino: cellule intere uccise di *V. cholerae* 01 in combinazione con una subunità B ricombinante di tossina colerica (WC/rBS) somministrato per via orale in due dosi a 7-40 giorni una dall'altra; nome commerciale: *Dukoral*.

Nel 2018 in RNF sono state inserite 6 segnalazioni, tutte insorte nell'anno, delle quali due gravi (con esito miglioramento) e 4 non gravi. Relativamente alle due reazioni gravi, in un caso il nesso di causalità era non correlabile (comparsa di problemi neurologici all'occhio) mentre per l'altro (comparsa di porpora) era indeterminato. In entrambi i casi si trattava di somministrazione simultanea di varie vaccinazioni, con diversi prodotti indicati come sospetti di aver provocato l'evento avverso. Nei casi non gravi le sospette reazioni avverse erano prevalentemente a carico del tratto gastrointestinale (vomito, diarrea, inappetenza).

Encefalite giapponese

Indicazioni: raccomandata per i viaggiatori che si recano in Asia per almeno un mese durante la stagione delle piogge o viaggiatori che soggiornano in aree endemiche per un periodo inferiore ad un mese ma svolgono attività a rischio, quali trekking, campeggio, pesca e attività con una prolungata esposizione all'aperto o che permangono in aree rurali, soprattutto durante l'irrigazione dei terreni agricoli.

Vaccino: virus inattivato (ceppo SA14-14-2) somministrato per via intramuscolare in due dosi a 4 settimane l'una dall'altra; nome commerciale *Ixiaro*.

Nel 2018 in RNF sono state inserite 4 segnalazioni, tutte insorte nell'anno e non gravi.

Meningo-encefalite da zecca

Indicazioni: raccomandata per i viaggiatori ad alto rischio (che vivono o soggiornano in aree rurali o forestali fino ad altitudini di circa 1400 metri quali contadini, escursionisti, campeggiatori, ecc.) che si recano in aree endemiche (attualmente i paesi considerati a maggior rischio, in base all'incidenza di casi clinici, sono gli Stati Baltici, la Slovenia e la Russia).

Vaccino: virus inattivato (ceppo Neudofl) somministrato per via intramuscolare in tre dosi (4-12 settimane tra la prima e la seconda e 9-12 mesi tra la seconda e la terza), nome commerciale: *Ticovac*.

Per la descrizione delle segnalazioni si rimanda alla sezione relativa ad altri vaccini.

Epatite A

Indicazioni: raccomandata per tutti i viaggiatori non immuni che si recano in paesi o in aree a rischio soprattutto per soggiorni in luoghi privi di fognature adeguate e con bassi livelli igienico-sanitari (l'infezione è particolarmente diffusa in Africa, Asia, Paesi del Bacino del Mediterraneo, Medio Oriente, Centro e Sud America).

Vaccino: virus ucciso somministrato per via intramuscolare in due dosi a 6 mesi l'una dall'altra.

Per la descrizione delle segnalazioni si rimanda alla sezione relativa ai vaccini epatitici.

Epatite B

Indicazioni: raccomandata per tutti i viaggiatori non vaccinati che si recano in paesi o in aree a rischio (l'infezione è particolarmente diffusa in Africa e Asia).

Vaccino: contenente antigene di superficie del virus dell'epatite B, prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante su cellule di lievito, somministrato per via intramuscolare in tre dosi a 0, 1, 6 mesi l'una dall'altra.

Per la descrizione delle segnalazioni si rimanda alla sezione relativa ai vaccini epatitici.

Febbre gialla

Indicazioni: raccomandata a tutti i viaggiatori diretti nei Paesi dell'Africa centrale, occidentale e orientale e del Sud America in cui la malattia è endemica. In alcuni paesi vige l'obbligo, dettato dal Regolamento Sanitario Internazionale, di richiedere un certificato valido di vaccinazione per la febbre gialla (anche solo per il transito aeroportuale).

Vaccino: virus vivo attenuato somministrato per via sottocutanea o intramuscolare in un'unica dose (non sono previsti richiami); nome commerciale: *Stamaril*.

Nel 2018 in RNF sono state inserite 38 segnalazioni, tutte insorte nel 2018, di cui 8 gravi (2 risolte, 6 in miglioramento al momento della segnalazione). In 23 segnalazioni (61%) il vaccino contro la febbre gialla era l'unico somministrato. L'applicazione dell'algoritmo WHO per la valutazione del nesso di causalità delle segnalazioni gravi ha evidenziato 3 delle segnalazioni gravi come correlabili, 1 inclassificabile, 3 non correlabili e 1 indeterminata. Le reazioni avverse gravi correlabili erano in due casi delle reazioni viscerotropiche con iperpiressia e nel terzo caso una mialgia associata a ecchimosi ed edema nel sito di iniezione ed un tempo di protrombina prolungato con ipofibrinogenemia e piastrinopenia. In 2 casi si è avuta la risoluzione completa e nell'altro caso si è osservato come esito un miglioramento.

Febbre tifoide

Indicazioni: raccomandata per i viaggiatori che si recano in aree endemiche, soprattutto quando la permanenza in tali aree è superiore a un mese o quando ci si reca in India o in zone con ceppi di *Salmonella typhi* resistenti agli antibiotici (Vietnam, Tagikistan).

Vaccino: disponibile di due tipi:

- Vaccino vivo attenuato somministrato per via orale in tre dosi a giorni alterni; nome commerciale: *Vivotif*.
- Vaccino polisaccaridico capsulare (antigene Vi) somministrato per via intramuscolare in un'unica dose; nome commerciale: *Typhim Vi*.

Nel 2018 in RNF sono state inserite 38 segnalazioni, 30 insorte nel periodo, la quasi totalità in soggetti di età superiore a 17 anni (Tabella 27). Il vaccino è stato somministrato da solo nel 66% dei casi (n. 25). Sono state segnalate 5 segnalazioni gravi il cui esito è stato indicato al momento della segnalazione come risoluzione completa in due casi, miglioramento in 3, non ancora guarito nel rimanente caso. L'applicazione dell'algoritmo WHO per la valutazione del nesso di causalità ha evidenziato 2 delle segnalazioni gravi come correlabili (con episodi gastrointestinali), 2 come indeterminato ed 1 come non correlabile.

Meningite meningococcica

Indicazioni: raccomandata per tutti i viaggiatori che si recano in paesi della cintura subsahariana, soprattutto coloro che permangono per tempi lunghi a stretto contatto con la popolazione locale, o in aree con epidemie in atto. Inoltre la vaccinazione è obbligatoria per tutti i viaggiatori che si recano in pellegrinaggio a La Mecca (come richiesto dall'Arabia Saudita).

Vaccino: due tipi di vaccino disponibili:

- Vaccino polisaccaridico A, C, W135 e Y capsulare batterico purificato somministrato per via sottocutanea in un'unica dose;
- Vaccino coniugato contro A, C, W135 e Y somministrato per via intramuscolare in singola dose.

- Vaccino ricombinante DNA componente, adsorbito antimeningococco B.

Per la descrizione delle segnalazioni si rimanda alla sezione relativa ai vaccini antimeningococco.

Rabbia

Indicazioni: raccomandata per tutti i viaggiatori diretti in aree endemiche di Asia, Africa e America Latina che presentino un significativo e prevedibile rischio di esposizione alla rabbia (viaggiatori coinvolti in attività che potrebbero portarli a diretto contatto con cani, pipistrelli e animali selvatici, soprattutto se bambini).

Vaccino: virus inattivato preparato su colture cellulari o embrione di uovo somministrato per via intramuscolare (o intradermica) in tre dosi: 7 giorni tra la prima e la seconda dose e 21-28 giorni tra la seconda e la terza.

Nel 2018 in RNF sono state inserite 10 segnalazioni, 9 insorte nel periodo tutte in soggetti adulti (Tabella 27), metà delle quali provenienti dal Friuli Venezia Giulia. In 8 segnalazioni il vaccino è stato somministrato da solo. Di queste un caso soltanto era grave, con esito miglioramento al momento della segnalazione. Le reazioni avverse segnalate (episodi gastrointestinali, iperpiressia e dolore locale) sono state considerate correlabili alla vaccinazione tramite l'applicazione dell'algoritmo WHO per la valutazione del nesso di causalità.

Malaria

Sebbene non ci siano vaccini specifici approvati in EU, nell'ambito della profilassi del viaggiatore è opportuno menzionare anche la malaria.

La malaria costituisce un grave problema che non riguarda solo i paesi in via di sviluppo, ma anche i viaggiatori occidentali che si recano nelle aree tropicali e subtropicali dove esiste il rischio di trasmissione del Plasmodio. Oggi è possibile prevenire quasi tutti i casi di malaria e di decesso ricorrendo a misure idonee per proteggersi dalle punture di zanzare e ad una appropriata chemio-profilassi. Le misure comportamentali hanno particolare importanza e deve essere chiaro che nessun schema farmacologico è in grado di dare protezione completa. La scelta dei vari farmaci dipende dalla distribuzione e dall'intensità

della trasmissione, dall'eventuale presenza di farmaco-resistenza e dalla durata del soggiorno nelle zone di endemia. Per ciascun luogo di destinazione sarà comunque necessario quantificare i rischi considerando l'itinerario prescelto per il viaggio e la stagione in cui questo viene effettuato. Il rischio di contrarre la malaria è estremamente variabile tra una regione e l'altra. Anche all'interno di un singolo paese il rischio di contrarre la malaria è proporzionale alla durata del soggiorno. La crescente resistenza del plasmodio ai comuni antimalarici, combinata con il netto incremento dei viaggi internazionali portano ad una stima di circa 50 milioni i viaggiatori occidentali a rischio di contrarre la malaria.

La complessità del parassita della malaria rende piuttosto difficile lo sviluppo di un vaccino. È attualmente in sviluppo clinico avanzato (fase 3) un vaccino, Mosquirix, per l'immunizzazione attiva contro la malaria e l'epatite B per uso pediatrico (6 settimane – 17 mesi), che è sotto monitoraggio dell'EMA e del WHO. Il dossier di questo prodotto è stato infatti valutato dell'EMA con una procedura regolatoria dedicata ai prodotti per uso extra-UE, al fine di facilitarne l'autorizzazione nei paesi dove la malaria è endemica.

Le evidenze cliniche derivano da uno studio condotto in sette paesi africani (Burkina Faso, Gabon, Ghana, Kenya, Malawi, Mozambico e Tanzania) dal quale emerge che il vaccino ha un'efficacia limitata nel prevenire gli episodi malarici nei 12 mesi seguenti la somministrazione e decresce ulteriormente dopo un anno. Tuttavia, nonostante l'efficacia limitata il CHMP ha concluso che i benefici derivanti dalla vaccinazione superano i rischi derivanti dal suo impiego nei gruppi studiati, soprattutto nelle aree con alto tasso di mortalità.

È stato altresì ribadito che la vaccinazione non può sostituire altri mezzi di profilassi come l'uso di zanzariere. Fondamentale resta la prescrizione di attribuire a malaria ogni episodio febbrile che si manifesti al rientro in Italia entro 30 giorni dal viaggio.

Zika, Dengue, Ebola, Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)

L'epidemia di malattia da Zika virus del 2015–2016 nell'America centrale e meridionale ha dimostrato come una malattia veicolata da un insetto, relativamente conosciuta e di lieve

entità, possa diventare un'emergenza sanitaria globale, causando la sindrome congenita Zika con microcefalia e complicanze neurologiche quali la sindrome di Guillain-Barré.

Risultati promettenti stanno emergendo da studi preclinici mirati alla generazione di vaccini contro lo Zika virus per la prevenzione della trasmissione materno-fetale e l'induzione di immunità nel soggetto vaccinato. Ulteriori studi e validazioni dei risultati sui vaccini attualmente nelle prime fasi dello sviluppo clinico¹² saranno necessari prima della effettiva disponibilità.

La Dengue è la patologia trasmessa da vettore (*Aedes aegypti* o con minor efficienza anche *A. albopictus* o zanzara tigre) con il maggior incremento del numero di casi nei paesi tropicali e subtropicali negli ultimi anni, una minaccia per oltre 2,5 miliardi di persone in 100 Paesi con un incremento del numero di casi di circa 30 volte nel corso degli ultimi 50 anni. Il periodo di incubazione della dengue è simile sia per la dengue classica che per la dengue grave (5-7 giorni). La dengue è causata da cinque ceppi virali (il 5 scoperto da pochi anni) diversi tra loro che possono anche coesistere nelle stesse aree geografiche determinando anche infezioni sequenziali con maggior gravità. Dati del Ministero della Salute indicano che in Italia nel 2013 abbiamo avuto circa 147 casi di dengue. Sono in corso di sviluppo vaccini che coprano almeno 4 dei 5 ceppi virali ma i risultati non sono ancora soddisfacenti e quindi tali vaccini sono ancora abbastanza lontani dal traguardo dell'introduzione nel mercato. Pertanto non vi sono misure di profilassi efficaci se non l'uso di repellenti cutanei, da disporre periodicamente sulla pelle scoperta negli orari di maggiore attività degli insetti (il tramonto o la notte per la malaria, il giorno per la dengue), l'uso di zanzariere ai letti o alle finestre (verificando l'integrità della maglia), o di aria condizionata, indossare abiti con maniche lunghe e pantaloni lunghi di colore chiaro. La prevenzione ed il controllo della malattia, a livello di comunità risiedono nell'attuazione di tutte quelle misure volte ad eliminare o ridurre l'infestazione da zanzare e vanno dalla pronta rimozione dei rifiuti solidi urbani, al corretto allontanamento e smaltimento delle acque di fogna, agli interventi periodici di disinfestazione, alla eliminazione, soprattutto in

¹² Wilder-Smith A et al. Zika vaccines and therapeutics: landscape analysis and challenges ahead. BMC Med. 2018 Jun; 16(1): 84.

prossimità delle abitazioni, delle raccolte d'acqua che possono essere usate per la deposizione delle uova e lo sviluppo delle forme larvali.

La sindrome respiratoria del Medio Oriente provocata da coronavirus (MERS-CoV) è una malattia zoonotica, principalmente trasmessa agli uomini attraverso il contatto con dromedari infetti ma anche la trasmissione uomo-uomo è possibile.

La malattia da virus Ebola (EVD), precedentemente nota come febbre emorragica Ebola, è una malattia grave, spesso fatale nell'uomo. E' causata da un virus ad RNA appartenente alla famiglia dei Filoviridae (filovirus), trasmesso alle persone da animali selvatici infetti e si diffonde all'interno della comunità da persona a persona. Il tasso medio di mortalità per EVD è di circa il 50%. Fin dall'esordio dell'epidemia in Africa occidentale, l'OMS "non raccomanda restrizioni a viaggi e movimenti internazionali di persone, mezzi di trasporto e merci da applicare ai tre Paesi maggiormente interessati dall'epidemia (Repubblica Democratica del Congo, Sierra Leone, Guinea e Liberia). Il Ministero ha invitato a posticipare i viaggi non strettamente necessari verso le aree geografiche più colpite dall'epidemia. Ai viaggiatori comunque in partenza per i Paesi più colpiti, sono fornite informazioni sulle misure igieniche da osservare e sui comportamenti a rischio da evitare per prevenire l'infezione. Il rischio d'infezione per i turisti, i viaggiatori in genere e i residenti nelle zone colpite è considerato basso se si seguono, oltre alle comuni norme igienico-sanitarie, alcune precauzioni elementari, come "evitare il contatto con malati e i loro fluidi corporei, con i corpi e fluidi corporei di pazienti deceduti o contatti stretti con animali selvatici vivi o morti".

Un vaccino ancora in fase di sviluppo, rVSV-ZEBOV, ha mostrato dati molto incoraggianti di sicurezza ed efficacia nei confronti del ceppo circolante Repubblica Democratica del Congo (studio del 2015 su più di 16000 volontari) e il Gruppo Strategico di Esperti sull'Immunizzazione (SAGE) ne ha raccomandato l'uso in casi di epidemie causate da tale ceppo nel caso non ci siano altri vaccini autorizzati. Questo tipo di autorizzazione è nota come "accesso esteso" o anche "uso compassionevole" ed è stata già applicata nel caso dell'epidemia in Africa Equatoriale del maggio-luglio 2018 per ragioni di emergenza sanitaria.

Bibliografia di riferimento

Epicentro. Salute in viaggio. [<http://www.epicentro.iss.it/vaccini/ViaggiatoriInternazionali>]

Vaccinarsi. Vaccinazioni per i viaggiatori. [www.vaccinarsi.org]

WHO. Vaccine-preventable diseases and vaccines. [<https://www.who.int/ith/ITH-Chapter6.pdf>]

<https://www.hse.ie/eng/health/az/t/travel-vaccinations/side-effects-of-travel-vaccinations.html>

<https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/traveler-information-center>

3.3 Vaccini e gravidanza

La gravidanza e il postpartum sono periodi associati a elevati rischi di malattie infettive, sia per la madre che per il neonato.

La vaccinazione somministrata in gravidanza ("immunizzazione materna") rappresenta una strategia relativamente nuova che permette di proteggere sia la donna, sia il feto che il neonato da alcune malattie prevenibili da vaccino. Attualmente è limitata ai vaccini contro l'influenza, il tetano, la pertosse e la difterite. Nessuno di questi vaccini è stato sviluppato specificatamente per questo uso, ma rappresentano comunque un metodo efficace per proteggere madri e bambini¹.

Gli anticorpi materni sono in grado di proteggere i neonati dalle infezioni e modificare la severità delle malattie infettive nei bambini, per un periodo di tempo variabile, a seconda del livello di trasmissione placentare e il tasso di decadimento degli anticorpi acquisiti passivamente. La trasmissione transplacentare di anticorpi è un processo selettivo, attivo e intracellulare, che inizia intorno alla 17^a settimana di gestazione e progressivamente aumenta, fino alla 40^a settimana, quando le IgG fetali raggiungono livelli più elevati rispetto a quelle materne².

Le IgG materne vengono trasferite attivamente attraverso la placenta per fornire immunità passiva ai neonati durante i primi mesi di vita, ovvero fino al momento in cui verranno somministrate le prime vaccinazioni o fino a quando terminerà il periodo di massima suscettibilità nei confronti delle patologie infettive¹.

Influenza

Le donne in gravidanza che contraggono l'influenza hanno un aumentato rischio di malattie gravi, di ospedalizzazione e di mortalità; tali complicanze possono riflettersi anche sui neonati, con morte intrauterina, morte neonatale, parto pretermine o diminuito peso alla nascita. Il rischio di gravi infezioni in gravidanza è esacerbato dalla presenza di altre condizioni predisponenti come l'asma, il diabete mellito e l'obesità³.

I bambini di età inferiore ai 6 mesi hanno il più alto tasso di ospedalizzazioni e di morte legate all'influenza rispetto ai bambini di tutte le età e per questa fascia di età nessun

vaccino è attualmente autorizzato¹.

Negli Stati Uniti, considerato l'alto rischio di malattia influenzale sia per le madri che per i neonati e il basso rischio di eventi avversi al vaccino, i vaccini antinfluenzali inattivati sono stati somministrati alle donne in gravidanza ad alto rischio di complicanze sin dal 1950, sono raccomandati nel secondo e terzo trimestre di gravidanza sin dal 1997 e raccomandati per tutte le donne che si trovano in gravidanza (indipendentemente dalla fase) durante la stagione influenzale sin dal 2004⁴.

Al contrario, i vaccini vivi attenuati sono controindicati in gravidanza, benché la vaccinazione accidentale nel primo trimestre non è stata associata a esiti sfavorevoli per il feto.

Dal 2012, considerato l'alto rischio di complicanze osservato durante la pandemia H1N1 del 2009-2010, l'OMS raccomanda che tutte le donne in gravidanza, indipendentemente dalla fase di gestazione, vengano vaccinate contro l'influenza (ad ogni gravidanza).

Tale raccomandazione si basa sulla presenza di un evidente rischio di malattia grave in questo gruppo di persone e sull'evidenza che il vaccino antinfluenzale è sicuro in ogni fase della gravidanza ed efficace nel prevenire l'influenza nelle donne gravide così come nei neonati.

Da quel momento in poi un numero crescente di paesi ha iniziato ad inserire nei propri programmi vaccinali tale raccomandazione; in Europa i paesi che la raccomandano è cresciuto da 10 nel 2008/2009 a 22 nel 2010/2011 a 28 nel 2012/2013.

Diversi studi sulla sicurezza relativa alla "immunizzazione materna" contro l'influenza indicano che i vaccini sono sicuri sia per le madri che per i neonati; in generale, è stato dimostrato, sia nei paesi industrializzati che in quelli in via di sviluppo, che la vaccinazione antinfluenzale della madre riduce la frequenza di esiti negativi per il feto. Inoltre, durante la pandemia H1N1 del 2009, numerosi studi hanno fornito dati anche sulla sicurezza dei vaccini adiuvati⁵⁻⁷.

Diversi studi dimostrano che la vaccinazione in gravidanza previene l'infezione influenzale (confermata in laboratorio) e le ospedalizzazioni correlate nei bambini nei primi 6 mesi di vita. In uno studio condotto in Inghilterra durante la stagione influenzale 2013/2014 è stato dimostrato che la vaccinazione antinfluenzale stagionale aveva un'efficacia del 71%

(IC: 95%: 24–89%) nel prevenire l'infezione da virus influenzale e del 64% (IC: 95%: 6–86%) nel prevenire le ospedalizzazioni nei bambini. Questi risultati sono confrontabili con un precedente trial randomizzato condotto in Bangladesh che ha mostrato che la vaccinazione aveva un'efficacia del 63% (IC 95 %: 5 % - 85 %) nel prevenire l'influenza nei bambini al di sotto dei 6 mesi⁸.

Studi condotti negli Stati Uniti, inoltre, hanno identificato un'efficacia vaccinale del 48-91% nel prevenire le ospedalizzazioni infantili correlate all'influenza⁹⁻¹⁰. Una Revisione Sistematica della Cochrane ha combinato 5 studi in una metanalisi riscontrando che l'immunizzazione contro l'influenza non era associata ad un accresciuto rischio di malformazioni congenite¹¹.

Difterite – Tetano – Pertosse Acellulare (dTap)

Sebbene la pertosse sia una delle malattie infettive meglio controllate grazie alla vaccinazione, essa sta riemergendo nei paesi occidentali negli ultimi anni¹².

La pertosse è una malattia molto seria e altamente contagiosa. Neonati e lattanti costituiscono una popolazione a maggior rischio di complicanze (insufficienza respiratoria, polmonite, danni cerebrali), ospedalizzazioni e decessi dovuti a pertosse.

Nel primo anno di vita la malattia non si presenta con attacchi di tosse ma con crisi di apnea durante le quali il bambino smette di respirare.

La fonte di infezione di solito è la madre o un altro familiare convivente; madri con anamnesi di malattia superata o precedentemente vaccinate spesso non possiedono un livello anticorpale sufficiente a proteggere passivamente il neonato. Per tali motivi vaccinare la madre nelle ultime settimane di gravidanza con il vaccino difterite-tetano-pertosse consente lo sviluppo di anticorpi materni che proteggono la madre e che, passando attraverso la placenta, sono in grado di immunizzare anche il neonato finché quest'ultimo non comincerà a produrre i propri anticorpi dopo la somministrazione delle prime due dosi di vaccino.¹³

L'ACIP raccomanda la vaccinazione con vaccino combinato difterite-tetano-pertosse (acellulare) in formulazione adulti (dTap) a ogni gravidanza, preferibilmente tra la 27ª e la 36ª settimana, indipendentemente dallo stato vaccinale precedente (ovvero anche se già

vaccinata in una precedente gravidanza) o dall'immunità naturale, al fine di consentire una adeguata risposta anticorpale materna e di massimizzare il passaggio di anticorpi al feto fino allo sviluppo di una protezione attiva attraverso la vaccinazione dopo il compimento del sessantesimo giorno di vita del bambino¹⁴.

A livello nazionale il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 e successive circolari individua la 28^a settimana come periodo ideale per la somministrazione della vaccinazione.

Dati provenienti da uno studio caso-controllo condotto in UK tra il 2012 e il 2013 dimostrano che con solo il 64% di adesione tra le gravide, l'efficacia nel ridurre i casi di malattia nei nuovi nati si è dimostrata essere del 91% (95% CI 77-97)¹⁵. Confrontando l'epoca pre e post raccomandazione del booster in gravidanza i dati dimostrano una diminuzione dell'incidenza dei casi confermati nei bambini di età <3 mesi del 78% (IC 95%, 72%-83%) e una diminuzione delle ospedalizzazioni nei bambini di età <3 mesi del 68% (IC 95%, 61%-74%).

Altri due studi caso-controllo effettuati negli Stati Uniti hanno valutato l'efficacia sul campo della vaccinazione materna per la prevenzione della pertosse. In uno di questi l'efficacia della vaccinazione nel prevenire la pertosse nel neonato di età inferiore a 2 mesi (IC 95 %: 48,3 % - 90,4 %) è del 77,7%¹⁶. Nel secondo studio è stata eseguita un'analisi di coorte retrospettiva per valutare gravità della malattia e ospedalizzazione in bambini nati dal 2011 al 2015 affetti da pertosse (confronto tra bambini nati da madri vaccinate e non); l'efficacia del vaccino nel prevenire l'ospedalizzazione tra i bambini con pertosse è del 72% (IC 95%, 49%-85%), che con gli aggiustamenti (per età cronologica dei bambini, età gestazionale) risulta essere del 58% (IC 95%, 15%-80%)¹⁷.

I dati confermano la sicurezza del vaccino sia per la madre sia per bambino e il potenziale beneficio nel prevenire la morbosità e la mortalità da pertosse nei neonati supera di gran lunga la preoccupazione teorica di possibili eventi avversi gravi. I più comuni effetti collaterali sono lievi, come rossore, gonfiore e dolore nel sito di iniezione e si risolvono in pochi giorni¹⁸⁻¹⁹.

Negli ultimi anni, questa vaccinazione è stata introdotta nei programmi di vaccinazione in gravidanza in alcuni paesi come USA, Nuova Zelanda e Australia. In UK è stata introdotta

a ottobre 2012 e da allora la frequenza e il tipo di eventi avversi sono stati monitorati continuamente sia nelle madri che nei bambini. In uno studio osservazionale di coorte che ha coinvolto più di 18000 donne vaccinate, non è stato evidenziato un aumento del rischio per eventi predefiniti nei 14 giorni successivi alla vaccinazione o successivamente²⁰.

Nella paziente gravida è possibile somministrare contemporaneamente il vaccino dTpa con il vaccino antinfluenzale.

Bibliografia di riferimento

1. Vojtek I, Dieussaert I, Doherty TM, Franck V, Hanssens L, Miller J, Bekkat-Berkani R, Kandeil W, Prado-Cohrs D and Vyse A. Maternal Immunization: where are we now and how to move forward? *Annals of Medicine*, DOI: 10.1080/07853890.2017.1421320
2. Circolare Ministero della salute, prot. n. 347074 del 21/11/2018. Vaccinazioni raccomandate per le donne in età fertile e in gravidanza – ERRATA CORRIGE
3. Vaccines against influenza. WHO Position paper- November 2012. *Weekly Epidemiological record*. No. 47, 2012, 87, 461–476
4. Mak TK, Mangtani P, Leese J, et al. Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:44–52.
5. Fabiani M, Bella A, Rota MC, Clagnan E, Gallo T, D'Amato M, et al. A/H1N1 pandemic influenza vaccination: a retrospective evaluation of adverse maternal, fetal and neonatal outcomes in a cohort of pregnant women in Italy. *Vaccine* 2015. 33: 2240 – 2247.
6. Trotta F, Da Cas R, Spila Alegiani S., Gramegna M, Venegoni M, Zocchetti C. Giuseppe Traversa. Evaluation of safety of A/H1N1 pandemic vaccination during pregnancy: cohort study. *BMJ* 2014. 348: g3361.
7. Abu Raya B, Edwards K, Scheifele DW, Halperin SA. Pertussis and influenza immunization during pregnancy: a landscape review. *Lancet Infect Dis* 2017; e17: 209-22
8. Dabrera G, Zhao H, Andrews N, Begum F, Green H K, Ellis J, Elias K, Donati M, Zambon M, Pebody R. Effectiveness of seasonal influenza vaccination during pregnancy in preventing influenza infection in infants, England, 2013/14. *Euro Surveill*. 2014; 19(45): pii=20959. Available online: <https://www.eurosurveillance.org/docserver/fulltext/eurosurveillance/19/45/art20959-en.pdf?expires=1563677178&id=id&accname=guest&checksum=468138C837C412CF93B35C294985B787> (ultimo accesso 21/7/2019)
9. K. Zaman, M. B. , B. S. , Ph. D. , Eliza Roy, M. B. , B. S. , D. C. H. , Shams E. Arifeen, M. B. , B. S. , Dr. P. H. , Mahbubur Rahman, M. B. , B. S. , Ph. D., Rubhana Raqib, Ph D., Emily Wilson, M. H. S. , Saad B. Omer, M. B. , B. S. , Ph. D., Nigar S. Shahid, M. B. , B. S., M. P. H. , Robert F. Breiman, M. D. , and Mark C. Steinhof , M. D. Effectiveness of maternal Influenza Immunization in Mothers and Infants. *The New England Journal of Medicine* 2008; 359: 1555 – 1564.
10. Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, Shapiro ED, Vázquez M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clin Infect Dis*. 2010;51(12):1355-61. <http://dx.doi.org/10.1086/657309> PMID:21058908
11. Demicheli V, Jefferson T, Al-Ansary Lubna A, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane database of systematic reviews*. John Wiley & Sons, Ltd.; 2014.

12. Mazzilli S, Tivoschi L, Lopalco PL. Tdap vaccination during pregnancy to protect newborns from pertussis infection. *Ann Ig* 2018; 30: 346-363.
13. Pertussis vaccine: WHO position paper – September 2015. *Weekly Epidemiological Record* 2015; 90: 433 – 458.
14. Update recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2012. *MMWR Morbidity Mortality Weekly Report* 2013; 62 : 131 – 135.
15. Forsyth K, Plotkin S et al. Strategies to decrease pertussis transmission to infants. *Pediatrics* 2015 Jun; 135(6): e1475-82
16. Skoff TH, Blain AE, Watt J, Scherzinger K, McMahon M, Zansky SM, Kudish K, Cieslak PR, Lewis M, WShang N, Martin SW. Impact of the US Maternal Tetanus, Diphtheria and Acellular Pertussis Vaccination Program on Preventing Pertussis in Infants <2 Months of Age: A case-Control Evaluation. *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 29;65(12):1977-1983. doi: 10.1093/cid/cix724.
17. Winter K, Cherry J D, Harriman K. Effectiveness of Prenatal Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination on Pertussis Severity in Infants. *Clin Infect Dis* 2017;64 (1): 9-14
18. Petousis-Harris H, Walls T, Watson D, Paynter J, Graham P, Turner N. Safety of Tdap vaccine in pregnant women: an observational study. *BMJ Open* 2016; 6 (4)
19. Abu Raya B, Edwards K, Scheifele DW, Halperin SA. Pertussis and influenza immunization during pregnancy: a landscape review. *Lancet Infect Dis* 2017; e17: 209-22
20. Donegan K, King B, Bryan P. safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ* 2014; 349.

Elenco delle pubblicazioni edite nel corso del 2018

Rapporto
Vaccini
2018

Elenco delle pubblicazioni edite nel corso del 2018

Per identificare gli articoli pubblicati da autori/gruppi italiani nel corso dell'anno 2018 è stata condotta una ricerca su Pubmed, identificando gli studi che hanno valutato la sicurezza, l'efficacia, le politiche sanitarie e l'impatto economico delle vaccinazioni. Sono state escluse le review, gli editoriali e gli studi su vaccini non autorizzati o su vaccini terapeutici. Sono stati identificati 51 articoli, circa il 40% del totale riguarda la vaccinazione antinfluenzale, seguita dalla vaccinazione antimeningococcica e da quella contro HPV. Dieci riguardavano revisioni sistematiche, otto studi di cost effectiveness, cinque erano trial e i restanti studi osservazionali (coorte o caso-controllo) o studi descrittivi.

Un elenco completo delle pubblicazioni selezionate è riportato di seguito:

1. Adawi M, Bragazzi NL, McGonagle D, Watad S, Mahroum N, Damiani G, Conic R, Bridgewood C, Mahagna H, Giacomelli L, Eggenhöfner R, Mahamid M, Pigatto PDM, Amital H, Watad A. Immunogenicity, safety and tolerability of anti-pneumococcal vaccination in systemic lupus erythematosus patients: An evidence-informed and PRISMA compliant systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2019 Jan;18(1):73-92. doi: 10.1016/j.autrev.2018.08.002.
2. Baussano I, Lazzarato F, Ronco G, Franceschi S. Impacts of human papillomavirus vaccination for different populations: A modeling study. *Int J Cancer.* 2018 Sep 1;143(5):1086-1092. doi: 10.1002/ijc.31409.
3. Bechini A, Paolini D, Pieralli F, Baggiani L, Mereu G, Santini MG, Brocca T, Gostinicchi S, Gori E, Boccalini S, Bonanni P, Bonaccorsi G. Do Tuscan people adhere to meningococcal C vaccination during an emergency campaign? *J Prev Med Hyg.* 2018 Sep 28;59(3):E187-E193. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2018.59.3.952.
4. Capri S, Barbieri M, de Waure C, Boccalini S, Panatto D. Cost-effectiveness analysis of different seasonal influenza vaccines in the elderly Italian population. *Hum Vaccin Immunother.* 2018 Jun 3;14(6):1331-1341. doi: 10.1080/21645515.2018.1438792.
5. Carnovale C, Raschi E, Leonardi L, Moretti U, De Ponti F, Gentili M, Pozzi M, Clementi E, Poluzzi E, Radice S. No signal of interactions between influenza vaccines and drugs used for chronic diseases: a case-by-case analysis of the vaccine adverse event reporting system and vigibase. *Expert Rev Vaccines.* 2018 Apr;17(4):363-381. doi: 10.1080/14760584.2018.1442718.

6. Carozzi F, Puliti D, Ocello C, Anastasio PS, Moliterni EA, Perinetti E, Serradell L, Burroni E, Confortini M, Mantellini P, Zappa M, Dominiak-Felden G. Monitoring vaccine and non-vaccine HPV type prevalence in the post-vaccination era in women living in the Basilicata region, Italy. *BMC Infect Dis*. 2018 Jan 15;18(1):38. doi: 10.1186/s12879-018-2945-8.
7. Cella E, Riva E, Angeletti S, Fogolari M, Blasi A, Scolamacchia V, Spoto S, Bazzardi R, Lai A, Sagnelli C, Sagnelli E, Ciccozzi M. Genotype I hepatitis A virus introduction in Italy: Bayesian phylogenetic analysis to date different epidemics. *J Med Virol*. 2018 Sep;90(9):1493-1502. doi: 10.1002/jmv.25220.
8. Chiu NC, Huang LM, Willemsen A, Bhusal C, Arora AK, Reynoso Mojares Z, Toneatto D. Safety and immunogenicity of a meningococcal B recombinant vaccine when administered with routine vaccines to healthy infants in Taiwan: A phase 3, open-label, randomized study. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 May 4;14(5):1075-1083. doi: 10.1080/21645515.2018.1425659.
9. Cruz-Valdez A, Valdez-Zapata G, Patel SS, Castelli FV, Garcia MG, Jansen WT, Arora AK, Heijnen E. MF59-adjuvanted influenza vaccine (FLUAD®) elicits higher immune responses than a non-adjuvanted influenza vaccine (Fluzone®): A randomized, multicenter, Phase III pediatric trial in Mexico. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 Feb 1;14(2):386-395. doi: 10.1080/21645515.2017.1373227.
10. D'Angiolella LS, Lafranconi A, Cortesi PA, Rota S, Cesana G, Mantovani LG. Costs and effectiveness of influenza vaccination: a systematic review. *Ann Ist Super Sanita*. 2018 Jan-Mar;54(1):49-57. doi: 10.4415/ANN_18_01_10.
11. De Marco F, De Cesare DP, Di Folco F, Massoni F, Tomei G, Di Luca NM, Sacco C, Tomei F, Serafino R. Post Vaccinal Temporary Sensorineural Hearing Loss. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Aug 19;15(8). pii: E1780. doi: 10.3390/ijerph15081780.
12. Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE, Rivetti A. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 1;2:CD004876. doi: 10.1002/14651858.CD004876.pub4.
13. Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 1;2:CD001269. doi: 10.1002/14651858.CD001269.pub6.
14. Dini G, Toletone A, Sticchi L, Orsi A, Bragazzi NL, Durando P. Influenza vaccination in healthcare workers: A comprehensive critical appraisal of the literature. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 Mar 4;14(3):772-789. doi: 10.1080/21645515.2017.1348442.

15. Donà D, Masiero S, Brisotto S, Gottardello L, Lundin R, Borgia E, Visentin F, Da Dalt L. Special Immunization Service: A 14-year experience in Italy. *PLoS One*. 2018 Apr 12;13(4):e0195881. doi: 10.1371/journal.pone.0195881.
16. Ferrara P, Stromillo L, Albano L. Awareness, Attitudes, and Practices Toward Meningococcal B Vaccine among Pediatricians in Italy. *Medicina (Kaunas)*. 2018 Dec 3;54(6). pii: E100. doi: 10.3390/medicina54060100.
17. Finger F, Bertuzzo E, Luquero FJ, Naibei N, Touré B, Allan M, Porten K, Lessler J, Rinaldo A, Azman AS. The potential impact of case-area targeted interventions in response to cholera outbreaks: A modeling study. *PLoS Med*. 2018 Feb 27;15(2):e1002509. doi: 10.1371/journal.pmed.1002509.
18. Flacco ME, Manzoli L, Rosso A, Marzuillo C, Bergamini M, Stefanati A, Cultrera R, Villari P, Ricciardi W, Ioannidis JPA, Contopoulos-Ioannidis DG. Immunogenicity and safety of the multicomponent meningococcal B vaccine (4CMenB) in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018 Apr;18(4):461-472. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30048-3.
19. Genovese C, LA Fauci V, Squeri A, Trimarchi G, Squeri R. HPV vaccine and autoimmune diseases: systematic review and meta-analysis of the literature. *J Prev Med Hyg*. 2018 Sep 28;59(3):E194-E199. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2018.59.3.998.
20. Giambi C, Fabiani M, D'Ancona F, Ferrara L, Fiacchini D, Gallo T, Martinelli D, Pascucci MG, Prato R, Filia A, Bella A, Del Manso M, Rizzo C, Rota MC. Parental vaccine hesitancy in Italy - Results from a national survey. *Vaccine*. 2018 Feb 1;36(6):779-787. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.12.074.
21. Giaquinto C, Gabutti G, Baldo V, Villa M, Tramontan L, Raccanello N, Russo F, Poma C, Scamarcia A, Cantarutti L, Lundin R, Perinetti E, Cornen X, Thomas S, Ballandras C, Souverain A, Hartwig S. Impact of a vaccination programme in children vaccinated with ProQuad, and ProQuad-specific effectiveness against varicella in the Veneto region of Italy. *BMC Infect Dis*. 2018 Mar 5;18(1):103. doi: 10.1186/s12879-018-3017-9.
22. Giufrè M, Fabiani M, Cardines R, Riccardo F, Caporali MG, D'Ancona F, Pezzotti P, Cerquetti M. Increasing trend in invasive non-typeable *Haemophilus influenzae* disease and molecular characterization of the isolates, Italy, 2012-2016. *Vaccine*. 2018 Oct 29;36(45):6615-6622. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.09.060.
23. Giuliani AR, Mattei A, Appetiti A, Pompei D, Di Donna F, Fiasca F, Fabiani L. Spontaneous Demand For Meningococcal B Vaccination: Effects On Appropriateness And Timing. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(8):2075-2081. doi: 10.1080/21645515.2018.1466015.

24. Gualano MR, Thomas R, Gili R, Scaioli G, Voglino G, Zotti C. Cost-effectiveness estimates of vaccination against rotavirus in Piedmont, Italy. *J Infect Public Health*. 2018 Nov - Dec;11(6):867-872. doi: 10.1016/j.jiph.2018.07.008.
25. Henry O, Brzostek J, Czajka H, Levinieni G, Reshetko O, Gasparini R, Pazdiora P, Plesca D, Desole MG, Kevalas R, Gabutti G, Povey M, Innis B. One or two doses of live varicella virus-containing vaccines: Efficacy, persistence of immune responses, and safety six years after administration in healthy children during their second year of life. *Vaccine*. 2018 Jan 8;36(3):381-387. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.11.081.
26. Jeyaratnam J, Ter Haar NM, Lachmann HJ, Kasapcopur O, Ombrello AK, Rigante D, Dedeoglu F, Baris EH, Vastert SJ, Wulffraat NM, Frenkel J. The safety of live-attenuated vaccines in patients using IL-1 or IL-6 blockade: an international survey. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018 Mar 21;16(1):19. doi: 10.1186/s12969-018-0235-z.
27. Kissling E, Valenciano M, Pozo F, Vilcu AM, Reuss A, Rizzo C, Larrauri A, Horváth JK, Brytting M, Domegan L, Korczyńska M, Meijer A, Machado A, Ivanciuc A, Višekruna Vučina V, van der Werf S, Schweiger B, Bella A, Gherasim A, Ferenczi A, Zakikhany K, O'Donnell J, Paradowska-Stankiewicz I, Dijkstra F, Guimar R, Lazar M, Kurečić Filipović S, Johansen K, Moren A; I-MOVE/I-MOVE+ study team. 2015/16 I-MOVE/I-MOVE+ multicentre case-control study in Europe: Moderate vaccine effectiveness estimates against influenza A(H1N1)pdm09 and low estimates against lineage-mismatched influenza B among children. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018 Jul;12(4):423-437. doi: 10.1111/irv.12520.
28. Luca G, Kerckhove KV, Coletti P, Poletto C, Bossuyt N, Hens N, Colizza V. The impact of regular school closure on seasonal influenza epidemics: a data-driven spatial transmission model for Belgium. *BMC Infect Dis*. 2018 Jan 10;18(1):29. doi: 10.1186/s12879-017-2934-3.
29. Loconsole D, De Robertis AL, Morea A, Metallo A, Lopalco PL, Chironna M. Resurgence of Pertussis and Emergence of the Ptxp3 Toxin Promoter Allele in South Italy. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 May;37(5):e126-e131. doi: 10.1097/INF.0000000000001804.
30. Macias Parra M, Gentile A, Vazquez Narvaez JA, Capdevila A, Minguez A, Carrascal M, Willemsen A, Bhusal C, Toneatto D. Immunogenicity and safety of the 4CMenB and MenACWY-CRM meningococcal vaccines administered concomitantly in infants: A phase 3b, randomized controlled trial. *Vaccine*. 2018 Nov 29;36(50):7609-7617. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.10.096.
31. Mahroum N, Watad A, Rosselli R, Brigo F, Chiesa V, Siri A, Ben-Ami Shor D, Martini M, Bragazzi NL, Adawi M. An infodemiological investigation of the so-called "Fluad effect" during the

- 2014/2015 influenza vaccination campaign in Italy: Ethical and historical implications. *Hum Vaccin Immunother.* 2018 Mar 4;14(3):712-718. doi: 10.1080/21645515.2017.1420448.
32. Meggiolaro A, Migliara G, La Torre G. Association between Human Papilloma Virus (HPV) vaccination and risk of Multiple Sclerosis: A systematic review. *Hum Vaccin Immunother.* 2018 May 4;14(5):1266-1274. doi: 10.1080/21645515.2017.1423155.
33. Mei R, Raschi E, Forcesi E, Diemberger I, De Ponti F, Poluzzi E. Myocarditis and pericarditis after immunization: Gaining insights through the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Int J Cardiol.* 2018 Dec 15;273:183-186. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.054.
34. Mei R, Raschi E, Poluzzi E, Diemberger I, De Ponti F. Recurrence of pericarditis after influenza vaccination: a case report and review of the literature. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2018 May 5;19(1):20. doi: 10.1186/s40360-018-0211-8.
35. Melegaro A, Marziano V, Del Fava E, Poletti P, Tirani M, Rizzo C, Merler S. The impact of demographic changes, exogenous boosting and new vaccination policies on varicella and herpes zoster in Italy: a modelling and cost-effectiveness study. *BMC Med.* 2018 Jul 17;16(1):117. doi: 10.1186/s12916-018-1094-7.
36. Mennini FS, Bini C, Marcellusi A, Rinaldi A, Franco E. Cost-effectiveness of switching from trivalent to quadrivalent inactivated influenza vaccines for the at-risk population in Italy. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(8):1867-1873. doi: 10.1080/21645515.2018.1469368.
37. Mouchet J, Salvo F, Raschi E, Poluzzi E, Antonazzo IC, De Ponti F, Bégaud B. Human papillomavirus vaccine and demyelinating diseases-A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2018 Jun;132:108-118. doi: 10.1016/j.phrs.2018.04.007.
38. Myran DT, Morton R, Biggs BA, Veldhuijzen I, Castelli F, Tran A, Staub LP, Agbata E, Rahman P, Pareek M, Noori T, Pottie K. The Effectiveness and Cost-Effectiveness of Screening for and Vaccination Against Hepatitis B Virus among Migrants in the EU/EEA: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Sep 1;15(9). pii: E1898. doi: 10.3390/ijerph15091898.
39. Panatto D, Amicizia D, Arata L, Lai PL, Gasparini R. A comprehensive analysis of Italian web pages mentioning squalene-based influenza vaccine adjuvants reveals a high prevalence of misinformation. *Hum Vaccin Immunother.* 2018 Apr 3;14(4):969-977. doi: 10.1080/21645515.2017.1407483.
40. Perez-Vilar S, Weibel D, Sturkenboom M, Black S, Maure C, Castro JL, Bravo-Alcántara P, Dodd CN, Romio SA, de Ridder M, Nakato S, Molina-León HF, Elango V, Zuber PLF; WHO Global Vaccine Safety-Multi Country Collaboration. Enhancing global vaccine pharmacovigilance: Proof-of-concept study on aseptic meningitis and immune thrombocytopenic purpura following measles-

- mumps containing vaccination. *Vaccine*. 2018 Jan 8;36(3):347-354. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.012.
41. Pezzotti P, Bellino S, Prestinaci F, Iacchini S, Lucaroni F, Camoni L, Barbieri MM, Ricciardi W, Stefanelli P, Rezza G. The impact of immunization programs on 10 vaccine preventable diseases in Italy: 1900-2015. *Vaccine*. 2018 Mar 7;36(11):1435-1443. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.01.065.
42. Pezzotti P, Miglietta A, Neri A, Fazio C, Vacca P, Voller F, Rezza G, Stefanelli P. Meningococcal C conjugate vaccine effectiveness before and during an outbreak of invasive meningococcal disease due to *Neisseria meningitidis* serogroup C/cc11, Tuscany, Italy. *Vaccine*. 2018 Jul 5;36(29):4222-4227. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.06.002.
43. Prato R, Fortunato F, Cappelli MG, Chironna M, Martinelli D. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against adult pneumonia in Italy: a case-control study in a 2-year prospective cohort. *BMJ Open*. 2018 Mar 25;8(3):e019034. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019034.
44. Restivo V, Costantino C, Bono S, Maniglia M, Marchese V, Ventura G, Casuccio A, Tramuto F, Vitale F. Influenza vaccine effectiveness among high-risk groups: A systematic literature review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 Mar 4;14(3):724-735. doi: 10.1080/21645515.2017.1321722.
45. Sáez-Llorens X, Beltran-Rodriguez J, Novoa Pizarro JM, Mensi I, Keshavan P, Toneatto D. Four-year antibody persistence and response to a booster dose of a pentavalent MenABCWY vaccine administered to healthy adolescents and young adults. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 May 4;14(5):1161-1174. doi: 10.1080/21645515.2018.1457595.
46. Salvarani F, Turinici G. Optimal individual strategies for influenza vaccines with imperfect efficacy and durability of protection. *Math Biosci Eng*. 2018 Jun 1;15(3):629-652. doi: 10.3934/mbe.2018028.
47. Spila Alegiani S, Alfonsi V, Appelgren EC, Ferrara L, Gallo T, Alicino C, Pascucci MG, Aquilani S, Spadea A, Tafuri S, Rizzo C. Active surveillance for safety monitoring of seasonal influenza vaccines in Italy, 2015/2016 season. *BMC Public Health*. 2018 Dec 22;18(1):1401. doi: 10.1186/s12889-018-6260-5.
48. Szenborn L, Block SL, Jackowska T, Konior R, D'Agostino D, Smolenov I, Toneatto D, Welsch JA. Immune Responses to Booster Vaccination With Meningococcal ABCWY Vaccine After Primary Vaccination With Either Investigational or Licensed Vaccines: A Phase 2 Randomized Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 May;37(5):475-482. doi: 10.1097/INF.0000000000001896.

49. Tafuri S, Fortunato F, Gallone MS, Stefanizzi P, Calabrese G, Boccalini S, Martinelli D, Prato R. Systematic causality assessment of adverse events following HPV vaccines: Analysis of current data from Apulia region (Italy). *Vaccine*. 2018 Feb 14;36(8):1072-1077. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.01.018.
50. Valent F, Gallo T. Influenza vaccine effectiveness in an Italian elderly population during the 2016-2017 season. *Ann Ist Super Sanita*. 2018 Jan-Mar;54(1):67-71. doi: 10.4415/ANN_18_01_13.
51. van de Witte S, Nauta J, Montomoli E, Weckx J. A Phase III randomised trial of the immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated subunit influenza vaccine in adult and elderly subjects, assessing both anti-haemagglutinin and virus neutralisation antibody responses. *Vaccine*. 2018 Sep 25;36(40):6030-6038. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.04.043.

Appendice

Rapporto
Vaccini
2017

Regione	Responsabile CRFV	Referente gruppo di lavoro indicato dal CRFV (se diverso dal responsabile del centro)	Referente gruppo di lavoro indicato dalla Prevenzione
ABRUZZO	Ilenia Senesi Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Abruzzo	Francesca Sanità UOSD Farmacia Territoriale ASL Pescara	
BASILICATA	Maria Rosaria Puzo Ufficio prestazioni Assistenziali e Farmaceutico, Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Basilicata		
CALABRIA	Giuseppina Fersini Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Calabria	Adele De Francesco Regione Calabria Az. Osp. Univ. "Mater Domini" Catanzaro	Sandro Giuffrida ASP Reggio Calabria U.O.C. Igiene e Sanità Pubblica
CAMPANIA	Annalisa Capuano CRFV Campania - Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"		
EMILIA ROMAGNA	Ester Sapigni Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare - Regione Emilia Romagna Servizio Assistenza Territoriale Area Farmaco e Dispositivi Medici		Maria Grazia Pascucci Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna Servizio Prevenzione collettiva e Sanità Pubblica
FRIULI VENEZIA GIULIA	Paola Rossi Direzione centrale salute integrazione socio-sanitaria, politiche sociali e famiglia, Area Servizi assistenza primaria, Servizio farmaceutico - Regione Friuli Venezia Giulia		Tolinda Gallo Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
LAZIO	Nadia Mores Gruppo Analisi dei Segnali Farmacovigilanza, Lazio		
LIGURIA	Maria Caterina Merlano A.Li.Sa. Regione Liguria, Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Liguria		Giorgio Zoppi ASL 4, Sistema Sanitario Regione Liguria, Dipartimento di Prevenzione
LOMBARDIA	Ida Fortino Direzione generale WELFARE Regione Lombardia	Olivia Leoni Centro Regionale Farmacovigilanza Direzione generale WELFARE - Regione Lombardia	Giuseppe Monaco Centro Regionale Farmacovigilanza Direzione generale WELFARE - Regione Lombardia
MARCHE	Luigi Patregnani Centro Regionale Farmacovigilanza - Marche		Augusto Liverani Asur AV1-Sisp di Urbino
MOLISE	Claudio Russo Centro Regionale Farmacovigilanza Molise		Michele Colitti Servizio Prevenzione, Veterinaria e Sicurezza alimentare
PA BOLZANO	Verena Moser Provincia Autonoma di Bolzano Ripartizione Salute		Monica Bevilacqua (Comprensorio Sanitario di Merano), Ciro Onza (Comprensorio Sanitario di Bolzano) Azienda Sanitaria dell'Alto Adige
PA TRENTO		Elisabetta Debastiani Servizio farmaceutico Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Trento	Silva Franchini, Alessandra Zanin Dipartimento Prevenzione U.O. Igiene e Sanità Pubblica Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia autonoma di Trento
PIEMONTE	Eleonora Marrazzo Centro Regionale di Documentazione sul Farmaco ASL TO2		Lorenza Ferrara SeREMI-ASL AL
PUGLIA	Domenica Ancona Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Puglia		Silvio Tafuri Dip. Scienze Biomediche ed Oncologia Umana Università degli Studi di Bari A. Moro
SARDEGNA	Maria Erminia Stochino Centro Reg. di Farmacovigilanza Reg. Sardegna, Unità Complessa di Farmacologia Clinica Az. Ospedaliero-Universitaria Cagliari		

Regione	Responsabile CRFV	Referente gruppo di lavoro indicato dal CRFV (se diverso dal responsabile del centro)	Referente gruppo di lavoro indicato dalla Prevenzione
SICILIA	Edoardo Spina Centro Referente per la segnalazione spontanea – AOU Policlinico G. Martino Messina	Claudia Minore Centro Reg. di Coord. di Farmacovigilanza e Vaccinovigilanza. Servizio Farmaceutico, Assessorato della Salute, Palermo	Franco Belbruno Azienda Sanitaria Provinciale di Enna Dipartimento di Prevenzione Enna
TOSCANA	Maria Parrilli Centro Reg. Toscano di Farmacovigilanza III Livello - Settore Politiche del Farmaco, Innovazione e Appropriatazza - Regione Toscana		
UMBRIA	Giampaolo Bucaneve Azienda Ospedaliera di Perugia	Rosalba Elisabetta Rocchi Centro Regionale di Farmacovigilanza presso Direzione Regionale Salute, Welfare Organizzazione e Risorse Umane - Regione Umbria	Anna Tosti Servizio Prevenzione Sanità Veterinaria e Sicurezza Alimentare Sezione Prevenzione Regione Umbria
VALLE D'AOSTA	Iacopo Luboz Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Valle d'Aosta	Daniela Barrera Azienda Unità Sanitaria Locale Valle d'Aosta	
VENETO	Ugo Moretti Az. Osp. Universitaria integrata di Verona		Giovanna Zanoni UOC di Immunologia -Progr. Reg. Canale verde Az. Osp. Universitaria integrata di Verona
MINSAL	Stefania Iannazzo Ufficio V - malattie infettive e profilassi internazionale direzione generale prevenzione sanitaria		
ISS	Francesca Menniti Ippolito, Stefania Spila-Alegiani, Roberto Da Cas Unità di Farmacoepidemiologia - Centro Nazionale per la ricerca e la valutazione preclinica e clinica dei farmaci Cristina Rota Maria, Antonino Bella Dipartimento Malattie Infettive		
AIFA	Carmela Santuccio, Patrizia Felicetti, Pasquale Marchione Ufficio Gestione dei Segnali Fiorella Petronzelli Ufficio di Farmacovigilanza Anna Rosa Marra Area Vigilanza Post-Marketing		

Hanno, inoltre, collaborato a vario titolo alla stesura di questo rapporto:

Francesca Sanità (CRFV Regione Abruzzo)
Annalisa Capuano, Simona Brusco, Michele Bertini, Concetta Rafaniello (CRFV Regione Campania)
Ester Sapigni, Laura Marzi, Annamaria Potenza, Maria Silvia Romio (CRFV Regione Emilia-Romagna)
Maria Grazia Pascucci (Prevenzione Regione Emilia-Romagna)
Nadia Mores (CRFV Regione Lazio)
Olivia Leoni (CRFV Regione Lombardia)
Giuseppe Monaco (Prevenzione Regione Lombardia)
Eleonora Marrazzo (CRFV Regione Piemonte)
Lorenza Ferrara (Prevenzione Regione Piemonte)
Silvio Tafuri, Pasquale Stefanizzi (Prevenzione Regione Puglia)

Claudia Minore (CRFV Regione Sicilia)
Franco Belbruno (Prevenzione Regione Sicilia)
Maria Parrilli, Marco Tuccori, Marco Rossi (CRFV Regione Toscana)
Ugo Moretti, Laura Gonella (CRFV Regione Veneto)
Giovanna Zanoni, Mariasole Migliorini (Prevenzione Regione Veneto)
Maria Cristina Rota (Istituto Superiore di Sanità)
Stefania Iannazzo (Ministero della Salute)

Si ringrazia per il contributo ad alcune sezioni:

Antonino Bella (Istituto Superiore di Sanità)
Francesco Trotta (Ufficio Monitoraggio della Spesa Farmaceutica e Rapporti con le Regioni - AIFA)
Lorenza Ferrara, Giuseppe Monaco (Regioni Piemonte e Lombardia)