



**AIFA**

*Agenzia Italiana del Farmaco*

# Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia 2016

---

[www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)

# Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia 2016

---

[www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)

---

A cura di:

Patrizia Felicetti  
Marialia Guarducci  
Pasquale Marchione  
Fiorella Petronzelli  
*(AIFA - Area Vigilanza Post-marketing)*  
Saverio Vasta  
*(AIFA - Ufficio Stampa e della Comunicazione)*

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

Grafica & impaginazione:  
Ivano Comessatti  
*(AIFA - Ufficio Stampa e della Comunicazione)*

Questo Rapporto deriva dalle attività condotte in collaborazione con il Gruppo di lavoro per la Vaccinovigilanza per la cui composizione si rinvia all'appendice 1.

Si ringrazia per il contributo ad alcune sezioni:

- Istituto Superiore di Sanità  
Caterina Rizzo, Antonino Bella, Paola Stefanelli, Arianna Neri e Cecilia Fazio;
- Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio (DEP)  
Francesco Trotta

Di seguito, i nominativi dei collaboratori che hanno contribuito alla stesura di questo rapporto:

*Provincia Autonoma di Bolzano*

Prevenzione: M. Bevilacqua

*Regione Emilia-Romagna*

CRFV: L. Marzi, M. Melis

Prevenzione: M. G. Pascucci

*Regione Lazio*

CRFV: Nadia Mores

*Regione Lombardia*

CRFV: O. Leoni

Prevenzione: G. Monaco

*Regione Piemonte*

Prevenzione: L. Ferrara

*Regione Puglia*

CRFV: P. Stefanizzi

Prevenzione: S. Tafuri

*Regione Sicilia*

CRFV: C. Minore

Prevenzione: F. Belbruno

*Regione Toscana*

CRFV: M. Parrilli, M. Rossi, M. Tuccori

*Regione Umbria*

CRFV: R. E. Rocchi

Prevenzione: A. Tosti

*Regione Veneto*

CRFV: U. Moretti, L. Gonella

Prevenzione: G. Zanoni, R. Opri

Un ringraziamento va inoltre a tutti coloro che hanno inviato le segnalazioni di sospette reazioni avverse e ai responsabili di FV che le hanno gestite.

Si ringrazia l'Ufficio Stampa e della Comunicazione dell'AIFA.

## Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia. Anno 2016

Il Rapporto riassume le attività di sorveglianza post-marketing sui vaccini condotte in Italia nell'anno 2016. L'importante novità di questa edizione è che l'analisi delle sospette reazioni avverse osservate dopo somministrazione di vaccini è stata effettuata sulla base della data di INSERIMENTO delle segnalazioni nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (anno 2016), in linea con tutti i dati resi disponibili dall'Agenzia (rapporto OSMED, report RAM). Oltre alla descrizione più dettagliata dei casi a esito fatale e di alcuni casi clinicamente più rilevanti, è stato esaminato l'andamento delle sospette reazioni avverse per tipologia di vaccino con un focus sui vaccini stagionali anti-influenzali e sui vaccini anti-meningococchi.

## Report on post-marketing surveillance of vaccines in Italy during 2016

This report summarizes the post-marketing vaccine surveillance conducted in Italy during 2016. A novelty of this edition is the different methodology applied for the retrieval from the National Pharmacovigilance Network of suspected adverse reactions (ADR) observed after vaccines' administration, on the basis of their SUBMISSION DATE (solar year 2016), in order to improve consistency among all published documents by the Agency (i.e. OSMED report and RAM system). Besides the detailed narrative of fatal cases and clinically relevant events, the report describes the suspected adverse reactions' trend for vaccination type with focus on anti-meningococcal vaccines and seasonal anti-influenza vaccines.

### Principali abbreviazioni usate nel testo

ADR	Adverse drug reaction (reazione avversa al farmaco)	IME	Important Medical Event
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco	IPV	Inactivated Polio Vaccine
AEFI	Adverse Event Following Immunization	ISS	Istituto Superiore di Sanità
AESI	Adverse Event of Special Interest	IRCCS	Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
AOU	Azienda Ospedaliera Universitaria	MMG	Medici di medicina generale
ASL	Azienda Sanitaria Locale	MPR	Morbillo-Parotite-Rosolia
ATC	Classificazione Anatomico Terapeutica Chimica	MPRV	Morbillo-Parotite-Rosolia-Varicella
BC	Brighton Collaboration	OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
CNRVF	Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione preclinica e clinica dei Farmaci	OSMED	Osservatorio sull'impiego dei Medicinali
CRFV	Centro Regionale di Farmacovigilanza	PLS	Pediatri di libera scelta
CRPS	Complex Regional Pain Syndrome	POTS	Postural Orthostatic Tachycardic Syndrome
DMI	Dipartimento Malattie Infettive	PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
DT	Difterite-Tetano	PRR	Proportional Reporting Rate
DTaP	Difterite-Tetano-Pertosse Acellulare	PSUR	Periodic Safety Update Report
EV	Efficacia Vaccinale	RCP	Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
FV	Farmacovigilanza	RAM	report Reazioni Avverse Medicinali
EMA	European Medicines Agency	RMP	Risk Management Plan
GVP	Good Pharmacovigilance Practices	RNF	Rete Nazionale di Farmacovigilanza
HBV	Hepatitis B Virus	RR	Rischio Relativo
HBA	Hepatitis A Virus	SAG	Scientific Advisory Group
HiB	Haemophilus influenzae tipo B	SIDS	Sindrome della morte improvvisa nell'infanzia
HSP	Henoch-Schönlein Porpora	SOC	Systemic Organ Class
HPV	Human Papilloma Virus	WHO	World Health Organization
IC	Intervallo di confidenza		
ILI	Influenza Like Illness		

<b>INTRODUZIONE</b>	6
<b>1. SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE: I DATI DEL 2016</b>	13
1.1 Descrizione dei casi a esito fatale	24
1.2 Le segnalazioni da cittadino	28
<b>2. SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE PER TIPOLOGIA DI VACCINO</b>	30
2.1 Vaccini esavalenti	31
2.2 Vaccini tri-, tetra- e pentavalenti	36
2.3 Vaccini anti-pneumococcici	42
2.4 Vaccini anti-meningococcici	46
2.5 Vaccini contro morbillo, parotite, rosolia e varicella	52
2.6 Vaccini anti-HPV	57
2.7 Vaccini contro il rotavirus	63
2.8 Vaccini contro epatite A e contro epatite B	66
2.9 Altri vaccini	68
2.10 Segnalazioni di reazioni avverse dopo vaccinazione antiinfluenzale stagionale	70
<b>FOCUS</b>	74
1. L'impatto delle stagioni influenzali 2016/2017 in Italia	75
2. Malattia invasiva da meningococco di sierogruppo C in Toscana, 2015-2016	80
<b>ELENCO DELLE PUBBLICAZIONI EDITE NEL CORSO DEL 2016</b>	83
<b>CONCLUSIONI</b>	88
<b>APPENDICE 1. Gruppo di lavoro sull'analisi dei segnali dei vaccini</b>	91

## **INTRODUZIONE**



I vaccini sono uno dei principali interventi di prevenzione primaria delle malattie infettive trasmissibili e non trasmissibili nell'ambito delle strategie di salute pubblica, dal momento che conferiscono una protezione individuale e sociale verso patologie che hanno rappresentato e potenzialmente rappresentano ancora un'importante causa di morbilità e mortalità, soprattutto in età pediatrica. La loro introduzione e l'implementazione di politiche vaccinali sempre più accessibili hanno completamente modificato l'epidemiologia delle malattie infettive prevenibili con le vaccinazioni, con un notevole impatto sulla salute generale della popolazione e su alcuni indicatori specifici, come la mortalità infantile.

Il monitoraggio della sicurezza dei vaccini dopo la loro immissione in commercio rappresenta un'attività strategica della farmacovigilanza e si propone di approfondire e verificare quanto già osservato nel corso degli studi clinici prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio, di migliorare in termini di sicurezza ed efficacia la conoscenza del prodotto autorizzato e di valutare la possibilità che emergano rischi aggiuntivi, al fine di un aggiornamento continuo del profilo beneficio-rischio dei singoli vaccini.

Nel dettaglio, la vaccinovigilanza è definita dal CIOMS/WHO Working Group come quell'insieme di attività connesse alla rilevazione, valutazione, conoscenza e comunicazione degli AEFI (Adverse Events Following Immunization, in italiano eventi avversi dopo immunizzazione) e di ogni altro problema inerente alle vaccinazioni. Tra queste, una delle principali attività è la sorveglianza delle segnalazioni spontanee di sospetti AEFI o farmacovigilanza passiva<sup>1</sup>.

Secondo la Conferenza Internazionale sull'Armonizzazione (ICH), un AEFI è un qualsiasi evento di natura medica che si verifica dopo una vaccinazione e che non necessariamente presenta una relazione causale con la somministrazione del vaccino. Per qualsiasi evento di natura medica si intende qualunque segno o sintomo, alterazione degli esami di laboratorio o malattia sfavorevoli e/o non intenzionali<sup>2</sup>.

Ai fini della segnalazione di questi eventi è importante riconoscere l'associazione temporale con la somministrazione di un dato vaccino, ma non è necessario dimostrare una relazione causale tra l'immunizzazione e l'evento verificatosi. Pertanto, la

segnalazione non implica né stabilisce in sé alcuna causalità tra vaccino ed evento, ma rappresenta un sospetto che richiede ulteriori approfondimenti. Questa attività di approfondimento consiste nel caratterizzare l'evento, valutare la plausibilità della relazione temporale e fisiopatologica con la vaccinazione, definire la frequenza con cui l'evento si manifesta in relazione al vaccino somministrato rispetto alla frequenza con cui occorre nella popolazione generale e infine di escludere la coesistenza di altre condizioni che possano determinare o concorrere all'insorgenza della reazione.

Quanto più elevato è il numero delle segnalazioni di sospetto AEFI, tanto maggiore è la probabilità di riuscire a osservare un evento avverso realmente causato da un vaccino, soprattutto se si tratta di un evento raro. Pertanto, un numero elevato di segnalazioni non corrisponde necessariamente a una maggiore pericolosità del vaccino, piuttosto è da considerarsi un indice di buon funzionamento del sistema di farmacovigilanza e dell'attenzione da parte di operatori sanitari e cittadini alla sicurezza dei vaccini.

Qualora da questo insieme di attività scaturisca l'ipotesi di una potenziale associazione causale fra un evento nuovo e un vaccino o emergano informazioni aggiuntive su un evento avverso noto, si genera un segnale di sicurezza che richiede un'ulteriore attenta azione di verifica sulla base delle informazioni disponibili. Oltre alle segnalazioni di sospetto AEFI, altre fonti sono rappresentate da singoli casi o serie di casi descritti in letteratura, studi clinici e qualunque altro tipo di informazione relativa a un sospetto evento avverso da vaccinazione.

L'attività di verifica non è condotta esclusivamente a livello nazionale, ma soprattutto a livello europeo. Questo permette di poter verificare il rischio potenziale su un numero di casi decisamente più elevato rispetto a quelli disponibili nelle singole nazioni. Considerando tutti i vaccini, infatti, il tasso di segnalazione medio annuale in Italia è nell'ordine di alcune decine di segnalazioni ogni 100.000 dosi vendute (in media 18-25 su 100.000 dosi negli ultimi anni) e può non essere sufficiente per evidenziare rischi nuovi e poco frequenti.

Il rapporto beneficio/rischio di un vaccino può essere rivalutato con diverse procedure europee, fra cui un segnale di sicurezza nell'ambito di una procedura di valutazione periodica di sicurezza (PSUR/PSUSA) o di referral, una procedura utilizzata per risolvere

problematiche di sicurezza e relative al rapporto beneficio/rischio di un medicinale o di una classe di medicinali o in occasione del rinnovo dell'autorizzazione. Le valutazioni e le discussioni competono al Comitato per la Valutazione del Rischio in Farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC): per i vaccini autorizzati con procedura centralizzata, la valutazione del PRAC viene supportata da quella del Comitato per i Prodotti Medicinali a uso Umano (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP), per i vaccini autorizzati con procedura nazionale, la valutazione del PRAC viene effettuata in collaborazione con il gruppo di Coordinamento per le Procedure di Mutuo Riconoscimento o Decentrate – medicinali a uso umano (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures – Human, CMDh)<sup>3</sup>.

A livello nazionale, le attività di vigilanza post-marketing sui vaccini sono peculiari del Gruppo di Lavoro per la Vaccinovigilanza, coordinato dall'Agenzia Italiana del Farmaco e costituito da rappresentanti del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità, dei Centri Regionali di Farmacovigilanza e della Prevenzione, con la partecipazione ad hoc di esperti nazionali. Gli obiettivi del gruppo sono la gestione e l'approfondimento di eventuali segnali provenienti dalle segnalazioni di sospetti AEFI inserite nella RNF e di argomenti rilevanti in ambito regolatorio o scientifico, nonché la produzione e divulgazione di documenti utili per la gestione post-marketing dei vaccini (guide o linee di indirizzo)<sup>4</sup>.

In questo ambito, il Rapporto sulla Sorveglianza Postmarketing dei Vaccini in Italia, giunto alla sua sesta edizione, descrive le attività di vaccinovigilanza in Italia, illustrando i risultati complessivi delle analisi condotte per tipologia di vaccino nel periodo di interesse. Si tratta fondamentalmente di un documento tecnico di tipo descrittivo, rivolto essenzialmente ai segnalatori e più in generale, a tutti gli operatori sanitari che operano nel campo dei vaccini ai quali fornisce un'informazione di ritorno in merito al funzionamento del sistema di farmacovigilanza e alle attività di monitoraggio della sicurezza post-marketing dei vaccini attualmente in uso.

A differenza dei precedenti, il presente Rapporto prende in esame tutte le sospette reazioni avverse inserite nell'anno 2016 e non solo quelle insorte in tale anno. Tale modifica rispetto alle precedenti edizioni del Rapporto risponde fondamentalmente alla

necessità non solo di una maggiore tempestività nel rendere disponibili i dati delle segnalazioni per la redazione di questo rapporto, ma anche di allinearli a quelli del nuovo “Sistema di accesso online ai dati delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a medicinali” (sistema RAM)<sup>5</sup> disponibile sul portale AIFA.

È importante sottolineare che le segnalazioni analizzate in questo rapporto sono oggetto di valutazione continua, attraverso la raccolta di ulteriori informazioni per migliorare la qualità della segnalazione, la valutazione del nesso di causalità e l'analisi della disproporzionalità. Quest'ultima è una valutazione che confronta a livello statistico il numero di segnalazioni di una sospetta reazione avversa in seguito all'assunzione di un certo farmaco, rispetto alle segnalazioni di quella stessa reazione avversa dopo somministrazione di un qualsiasi altro farmaco. Questa informazione è importante per definire un segnale di sicurezza ed è uno dei parametri utilizzati per ipotizzare l'associazione fra un certo evento avverso e un dato vaccino.

Dalla valutazione delle segnalazioni inserite nell'anno 2016 a livello nazionale ed europeo, al momento non è emerso nessun segnale di sicurezza per i vaccini autorizzati.

Poiché le reazioni inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza durante il 2016 non sono tutte insorte in tale anno non è possibile calcolare il tasso di segnalazione per tipologia di vaccino rispetto alle dosi vendute come nei precedenti rapporti. In particolare, alcune segnalazioni inserite nella rete Nazionale di Farmacovigilanza nel 2016 si riferiscono a casi insorti nel 2014 o nel 2015 o in anni ancora precedenti, già in parte descritti nelle precedenti edizioni del Rapporto. Per i vaccini antinfluenzali stagionali, che vengono invece somministrati in uno specifico intervallo temporale, è stato possibile calcolare il tasso di segnalazione per 100.000 dosi vendute. Per tutti gli altri vaccini, sono stati invece calcolati, i tassi di segnalazione a livello regionale, rispetto alla popolazione generale (n. di segnalazioni di sospetta reazione avversa per 100.000 abitanti).

#### *Struttura del Rapporto.*

Nella prima parte (Segnalazioni di sospette reazioni avverse: parte generale) sono descritti l'andamento temporale e geografico delle segnalazioni e la loro distribuzione per età, sesso, fonte e gravità, così come sono riportate nelle schede di segnalazione.

Nella seconda parte (Segnalazioni di sospette reazioni avverse per tipologia di vaccino), sono analizzate le segnalazioni per tipologia di vaccino inserite nella RNF dal 1 gennaio al 31 dicembre 2016 e la distribuzione in base alla classe sistemico-organica.

Alcuni casi di interesse sono descritti separatamente con la valutazione delle informazioni disponibili e del nesso di causalità (o causality assessment). In particolare, per i principali vaccini, è riportata una descrizione narrativa di alcuni casi gravi insorti e inseriti nel 2016.

Nel dettaglio, sono state analizzate:

- reazioni meritevoli di ulteriore approfondimento per l'impatto sulla salute del singolo soggetto e sulla salute pubblica,
- cluster di reazioni,
- reazioni oggetto di interesse.

Come già evidenziato, anche le segnalazioni descritte nel dettaglio sono già state valutate in termini di possibili segnali di sicurezza e di impatto sul rapporto beneficio-rischio e non hanno generato alcuno specifico segnale di sicurezza.

L'ultima parte del rapporto presenta un focus sull'influenza stagionale e uno sulla situazione epidemiologica della malattia invasiva da meningococco di sierogruppo C in Toscana.

L'elenco delle pubblicazioni sul tema vaccinale di Autori o Gruppi italiani chiude il rapporto, nell'ottica di offrire una panoramica dell'attività scientifica svolta a livello nazionale sui vaccini.

## Bibliografia

1. Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance. Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance, CIOMS 2012. ([https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/report\\_working\\_group\\_on\\_vaccine\\_LR.pdf](https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/report_working_group_on_vaccine_LR.pdf)[https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/report\\_working\\_group\\_on\\_vaccine\\_LR.pdf](https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/report_working_group_on_vaccine_LR.pdf))
2. Post-approval safety data management: definitions and standards for expedited reporting. E2D. ICH, 2003. (<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines>)
3. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000258.jsp&mid=WC0b01ac0580b18c76](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000258.jsp&mid=WC0b01ac0580b18c76)
4. [http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/La\\_Vaccinovigilanza\\_in\\_Italia\\_18.04.2017.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/La_Vaccinovigilanza_in_Italia_18.04.2017.pdf)
5. <http://www.aifa.gov.it/content/online-i-dati-sulle-segnalazioni-di-sospette-reazioni-avverse-registrate-nella-rete-nazionale>)

## NOTA INTRODUTTIVA ALLA LETTURA DEI DATI

Un evento avverso dopo immunizzazione (adverse events following immunization, AEFI) è un qualsiasi evento di natura medica che occorre dopo una vaccinazione e che non necessariamente presenta una relazione causale con la somministrazione del vaccino.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa inserite nei sistemi di vigilanza passiva rappresentano, pertanto, dei sospetti e non la certezza di una relazione causale tra prodotto medicinale (vaccino) somministrato ed evento avverso che si manifesta in coincidenza temporale o successivamente alla/e vaccinazione/i.

Nelle segnalazioni spontanee possono essere riportate altre condizioni (cliniche o terapie farmacologiche) che possono determinare o concorrere all'insorgenza della reazione. In un'unica segnalazione o caso, inoltre, possono essere riportate più reazioni, quindi il numero dei casi segnalati può non corrispondere al numero delle reazioni. Dalle analisi delle segnalazioni spontanee non è possibile calcolare l'incidenza delle reazioni. Gli eventuali segnali emersi dall'analisi delle segnalazioni spontanee devono essere approfonditi al fine di verificare se possa esistere o meno una relazione causale tra l'evento osservato e il vaccino somministrato.



**SEGNALAZIONI  
DI SOSPETTE  
REAZIONI  
AVVERSE:  
I DATI 2016**

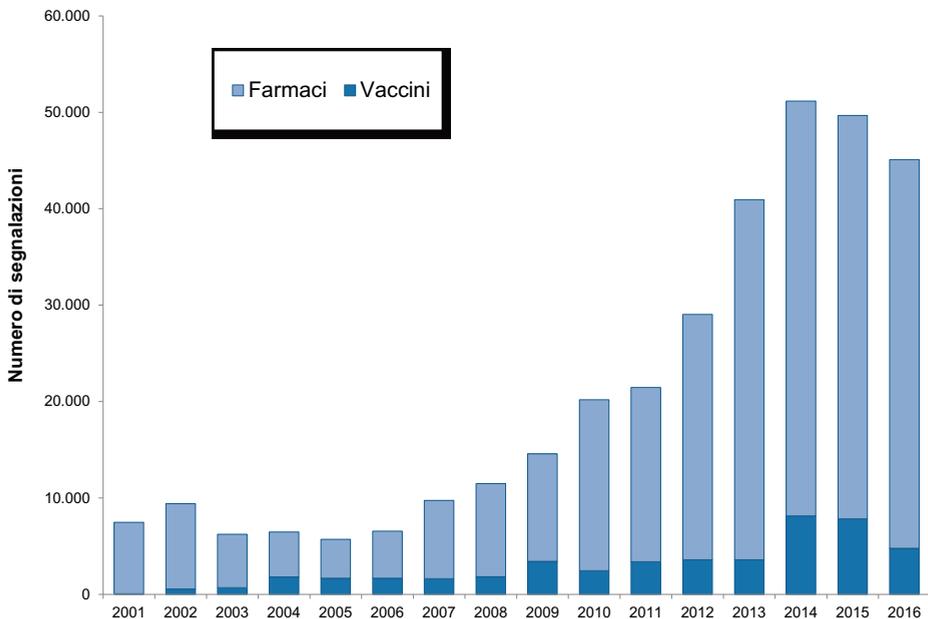
## **1. SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE: PARTE GENERALE**

In questo rapporto sono descritte tutte le segnalazioni a vaccini (ATC J07) inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza dal 01/01/2016 al 31/12/2016. Sono esclusi le segnalazioni della categoria ATC J07AX (altri vaccini batterici) e i casi di letteratura. Le segnalazioni riportate nella RNF e prese in considerazione in questa analisi descrittiva sono state inserite per nome commerciale del vaccino sospetto o senza nome commerciale e senza indicazione precisa della ATC, ovvero per principio attivo.

Le segnalazioni di sospette reazioni avverse ai vaccini inserite dal 1 gennaio 2016 al 31 dicembre 2016, sono state 4.766 (11% del totale delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini). Tra le 4.766 segnalazioni inserite durante il 2016, 1.356 segnalazioni (29%) si riferivano a casi con insorgenza relativa ad anni precedenti o con data di insorgenza non specificata o assente (n. 154) e **3.256** segnalazioni (68%) a casi **insorti e inseriti** nel 2016.

L'andamento delle segnalazioni dal 2001 al 2016 è riportato nella figura 1.

Figura 1. Segnalazioni a farmaci e vaccini per anno di inserimento (2001-2016)



L'aumento complessivo delle segnalazioni di sospette reazioni osservato nel corso del tempo, a partire dal 2012, ha interessato in particolar modo i farmaci. Per quanto riguarda i vaccini, tranne un apparente picco fra il 2014 e il 2015, attribuibile alla chiusura di progetti di farmacovigilanza attiva, è stato osservato un trend sostanzialmente stabile rispetto agli ultimi 5 anni nel numero di segnalazioni spontanee inserite in RNF con un incremento non significativo del numero di schede inserite.

Il 92% delle segnalazioni non insorte nel 2016 si erano verificate nell'anno precedente (Tabella 1). Le segnalazioni per casi con insorgenza nel 2015 e nel 2014 sono state già descritte nel Rapporto sulla Sorveglianza Post-Marketing dei Vaccini in Italia – anni 2014 e 2015.

([http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto-sorveglianza-vaccini\\_2014-2015\\_0.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto-sorveglianza-vaccini_2014-2015_0.pdf))

**Tabella 1. Distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2016 per anno di insorgenza e gravità**

Anno	Segnalazioni totali			Totale
	Non gravi	Gravi	Non definite	
2004	-	2	-	2
2005	2	-	-	2
2006	-	1	-	1
2007	-	1	-	1
2008	2	4	-	6
2009	1	-	1	2
2010	2	3	1	6
2011	3	1	-	4
2012	7	5	-	12
2013	23	8	1	32
2014 <sup>^</sup>	34	6	6	46
2015 <sup>§</sup>	1.054	162	26	1.242
<b>2016</b>	<b>2.637</b>	<b>550</b>	<b>69</b>	<b>3.256</b>
ND	117	20	17	154
<b>Totale</b>	<b>3.882</b>	<b>763</b>	<b>121</b>	<b>4.766</b>

ND: dato non disponibile

<sup>^</sup> 46 segnalazioni descritte nel Report 2014

<sup>§</sup> 1.233 segnalazioni descritte nel Report 2015

La distribuzione per Regione delle segnalazioni inserite nel 2016 è riportata nella tabella 2. Nonostante nel 2016 la presenza di progetti di FV attiva sia modesta rispetto agli anni precedenti, permane ancora una forte variabilità regionale, con un tasso di segnalazione del Nord superiore a quello del Centro e del Sud e un tasso complessivo di 7,9 segnalazioni per 100.000 abitanti. Al Nord i tassi di segnalazione più elevati si osservano nella regione Veneto (35,3 x 100.000) e nella P.A. di Bolzano (24,2 x 100.000). Sebbene sia stato rilevato al Sud complessivamente un tasso di segnalazione relativamente basso (5,2 x 100.000), nella regione Sicilia si è osservato un tasso tra più elevati in Italia (15,9 x 100.000).

**Tabella 2. Distribuzione delle segnalazioni di eventi avversi per regione, 2016**

	Segnalazioni totali	
	N.	Tasso*
Piemonte	123	2,8
Valle d'Aosta	3	2,4
Lombardia	298	3,0
P.A. Bolzano	126	24,2
P.A. Trento	55	10,2
Veneto	1.735	35,3
Friuli V. Giulia	224	18,3
Liguria	267	17,0
Emilia Romagna	422	9,5
Toscana	285	7,6
Umbria	16	1,8
Marche	42	2,7
Lazio	77	1,3
Abruzzo	21	1,6
Molise	28	9,0
Campania	66	1,1
Puglia	95	2,3
Basilicata	11	1,9
Calabria	17	0,9
Sicilia	809	15,9
Sardegna	32	1,9
<b>Totale<sup>^</sup></b>	<b>4.766</b>	<b>7,9</b>
Nord	3.253	11,7
Centro	420	3,5
Sud e Isole	1.079	5,2

\* per 100.000 abitanti

<sup>^</sup> 14 segnalazioni senza indicazione della regione

Nella tabella 3 è riportata la distribuzione, in termini assoluti e percentuali, delle segnalazioni per le principali categorie di segnalatori. Il 37% delle segnalazioni sono pervenute dagli specialisti, circa il 28% da altre figure professionali (che non rientrano

nelle altre categorie, ad esempio medici vaccinatori), il 20% da medici ospedalieri o infermieri.

Nel 2016 si è confermato l'incremento del numero di segnalazioni provenienti da cittadini o pazienti (2,3%) già osservato nel 2015, dovuto verosimilmente all'introduzione della piattaforma Vigifarmaco, (<https://www.vigifarmaco.it/>) che permette l'inserimento online delle segnalazioni e ne semplifica la procedura.

**Tabella 3. Distribuzione delle segnalazioni per fonte, 2016**

Fonte	Segnalazioni totali	
	N.	%
Specialista	1.783	37,4
Altre figure professionali	1.324	27,8
Medico ospedaliero	490	10,3
Infermiere	478	10,0
Medico di medicina generale	238	5,0
Pediatra di libera scelta	212	4,4
Paziente/Cittadino	108	2,3
Farmacista	52	1,1
Forze armate	7	0,1
Altro	4	0,1
Non definito	70	1,5
<b>Totale</b>	<b>4.766</b>	<b>100,0</b>

Per quanto riguarda l'età, circa il 73% delle segnalazioni (n. 3.383) ha riguardato, come atteso, i bambini fino a 11 anni (57% nella fascia di età 1 mese – 1 anno), il 5% gli adolescenti (n. 234), il 15% gli adulti (n. 681) e l'8% i soggetti ultrasessantacinquenni (n. 353).

Non si osservano rilevanti differenze per genere (Tabella 4).

**Tabella 4. Distribuzione delle segnalazioni per fascia di età e sesso, 2016**

Fascia di età	Segnalazioni totali <sup>^</sup>					
	Totale		Maschi		Femmine	
	N.	%	N.	%	N.	%
≤1 anno	2.638	56,7	1.309	59,9	1.297	54,0
2 - 11 anni	745	16,0	366	16,7	367	15,3
12 - 17 anni	234	5,0	113	5,2	118	4,9
18 - 64 anni	681	14,6	273	12,5	398	16,6
≥65 anni	353	7,6	126	5,8	223	9,3
<b>Totale</b>	<b>4.651</b>		<b>2.187</b>		<b>2.403</b>	

<sup>^</sup> 61 segnalazioni senza indicazione del sesso e 115 segnalazioni senza indicazione dell'età

In base alla gravità (vedi Box informativo 1: definizione di gravità), 753 segnalazioni (15,8%) inserite nel 2016 sono state classificate come gravi e sono stati osservati 10 decessi (l'analisi dettagliata dei decessi è descritta nel paragrafo successivo) (Tabella 5). In 121 schede, la gravità della reazione non è stata riportata.

Nel 2016 sono state inserite 2.977 segnalazioni per i vaccini batterici, 439 delle quali riportavano reazioni gravi (14,7%) e 6 con esito decesso. La quasi totalità delle segnalazioni si riferisce ai vaccini meningococcici (n. 1.713) e pneumococcici (n. 1.113).

Le segnalazioni per i vaccini virali sono state 1.602 (n. 308 gravi e 6 decessi), di cui il 74% relative ai vaccini anti-influenzali e morbilloso. Le segnalazioni riguardanti i vaccini batterici e virali in associazione sono state 1.479 (n. 210 gravi e 4 decessi).

**Tabella 5. Distribuzione delle segnalazioni per classe ATC e per gravità, 2016**

ATC	Segnalazioni totali				Totale
	Decessi <sup>o</sup>	Gravi	Non Gravi	Non indicato	
<b>J07A - Vaccini batterici</b>	<b>6</b>	<b>439</b>	<b>2.476</b>	<b>56</b>	<b>2.977</b>
J07AE - Vaccini colerici	-	1	2	-	3
J07AF – Vaccini difterici	-	-	1	-	1
J07AG - Vaccini Haemophilus influenzae tipo B	-	-	7	-	7
J07AH - Vaccini meningococcici	2	258	1.420	33	1.713
J07AJ - Vaccini pertossici	-	12	76	3	91
J07AL - Vaccini pneumococcici	4	169	923	17	1.113
J07AM - Vaccini tetanici	-	13	91	5	109
J07AP - Vaccini tifoidei	-	2	12	-	14
<b>J07B - Vaccini virali</b>	<b>6</b>	<b>308</b>	<b>1.237</b>	<b>51</b>	<b>1.602</b>
J07BA - Vaccini encefalite	-	1	6	-	7
J07BB - Vaccini influenzali <sup>^</sup>	4	61	484	7	556
J07BC - Vaccini epatitici	-	13	46	6	65
J07BD - Vaccini morbilloso*	-	170	438	26	634
J07BF - Vaccini poliomielitici	-	4	7	1	12
J07BG - Vaccini rabici	-	2	9	-	11
J07BH - Vaccini diarrea da rotavirus	2	23	74	6	105
J07BK - Vaccini varicellosi	-	65	175	4	244
J07BL - Vaccini febbre gialla	-	5	8	-	13
J07BM - Vaccino papillomavirus	-	27	118	3	148
<b>J07C - Vaccini batterici e virali in associazione</b>	<b>4</b>	<b>210</b>	<b>1.224</b>	<b>41</b>	<b>1.479</b>
<b>Totale<sup>#</sup> (%)</b>	<b>10</b> (0,2)	<b>753</b> (15,8)	<b>3.882</b> (81,5)	<b>121</b> (2,5)	<b>4.766</b>

<sup>o</sup> 3 decessi descritti nel Report 2015 (1 con vaccinazione esavalente, pneumo 13 e rotavirus e 2 con vaccinazione antinfluenzale)

<sup>^</sup> i dati sui vaccini influenzali si riferiscono alle segnalazioni relative all'intero anno 2016

\* in associazione con il vaccino parotite, rosolia e varicella (MPR o MPRV)

# il totale delle segnalazioni non corrisponde alla somma dei valori delle categorie ATC, in quanto è possibile che uno stesso soggetto abbia manifestato una reazione avversa dopo somministrazione di più vaccini

La percentuale di sospette reazioni avverse che sono andate incontro a risoluzione completa sono state rispettivamente del 77,5% per i vaccini batterici, del 77,2% per i vaccini virali e del 79,9% per i vaccini batterici e virali in associazione (Tabella 6).

**Tabella 6. Distribuzione delle segnalazioni per classe ATC e per esito, 2016**

ATC	Segnalazioni totali				
	Risoluzione completa	Miglioramento	Risoluzione con postumi /Non ancora guarito/ Decesso	Non disponibile	Totale
<b>J07A - Vaccini batterici</b>	<b>2.308</b>	<b>270</b>	<b>97</b>	<b>302</b>	<b>2.977</b>
J07AE - Vaccini colerici	2	1	-	-	3
J07AF – Vaccini difterici	1	-	-	-	1
J07AG - Vaccini Hemophilus influenzae tipo B	4	3	-	-	7
J07AH - Vaccini meningococcici	1.323	134	63	193	1.713
J07AJ - Vaccini pertossici	58	15	2	16	91
J07AL - Vaccini pneumococcici	902	103	21	87	1.113
J07AM - Vaccini tetanici	53	30	16	10	109
J07AP - Vaccini tifoidei	7	4	3	-	14
<b>J07B - Vaccini virali</b>	<b>1.169</b>	<b>156</b>	<b>73</b>	<b>204</b>	<b>1.602</b>
J07BA - Vaccini encefalite	4	1	-	2	7
J07BB - Vaccini influenzali <sup>^</sup>	438	44	24	50	556
J07BC - Vaccini epatitici	31	12	9	13	65
J07BD - Vaccini morbillosi*	480	67	10	77	634

J07BF - Vaccini poliomielitici	5	3	1	3	12
J07BG - Vaccini rabici	7	1	2	1	11
J07BH - Vaccini diarrea da rotavirus	65	6	2	32	105
J07BK - Vaccini varicellosi	201	19	3	21	244
J07BL - Vaccini febbre gialla	5	4	4	-	13
J07BM - Vaccino papillomavirus	89	17	21	21	148
<b>J07C - Vaccini batterici e virali in associazione</b>	<b>1.182</b>	<b>138</b>	<b>28</b>	<b>131</b>	<b>1.479</b>
<b>Totale<sup>#</sup></b>	<b>3.583</b>	<b>483</b>	<b>180</b>	<b>520</b>	<b>4.766</b>

<sup>^</sup> i dati sui vaccini influenzali si riferiscono alle segnalazioni relative all'intero anno 2016

<sup>\*</sup> in associazione con il vaccino parotite, rosolia e varicella (MPR o MPRV)

<sup>#</sup> il totale delle segnalazioni non corrisponde alla somma dei valori delle categorie ATC, in quanto è possibile che uno stesso soggetto abbia manifestato una reazione avversa dopo somministrazione di più vaccini

## BOX INFORMATIVO 1 - DEFINIZIONE DI GRAVITÀ ED ESITI

Una reazione è definita grave quando:

- è fatale
- ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione
- ha provocato invalidità grave o permanente
- ha messo in pericolo la vita del paziente
- ha causato anomalie congenite e/o difetti alla nascita

Una reazione è grave anche quando:

- riporta un evento clinicamente rilevante a prescindere dalle conseguenze (l'EMA ha pubblicato e aggiorna secondo criteri specificati una lista di eventi considerati rilevanti o lista IME - Important Medically Event)
- viene riportata la mancanza di efficacia per alcuni prodotti come: farmaci salvavita, contraccettivi, vaccini
- si tratta di qualsiasi sospetta trasmissione di un agente infettante attraverso il medicinale
- si tratta di una qualunque reazione riconducibile a: o disturbi congeniti, familiari e genetici o neoplasie benigne, maligne e non specificate (inclusi cisti e polipi) o infezioni e infestazioni.

Nella maggior parte delle segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaco o vaccino la gravità è legata all'ospedalizzazione del soggetto. Questo comporta che anche reazioni avverse già note e/o autolimitanti come la febbre o la cefalea possano determinare un ricovero ospedaliero e quindi, essere riportate come gravi.

## 1.1 DESCRIZIONE DEI CASI CON ESITO FATALE

Nel 2016 sono state inserite in totale 10 segnalazioni di sospetta reazione avversa con esito fatale. Di queste, 3 sono riferite a casi non attribuibili al vaccino, già trattati nel Rapporto sulla Sorveglianza Post-Marketing dei Vaccini – anni 2014-15:

- caso fatale n. 3 del 2014 (sospetta SIDS; pagina 28);
- due decessi segnalati dopo vaccinazione antinfluenzale nel 2015 (pagina 102).

([http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto-sorveglianza-vaccini\\_2014-2015\\_0.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto-sorveglianza-vaccini_2014-2015_0.pdf))

Per la valutazione del nesso di causalità è stato utilizzato l'algoritmo specifico per i vaccini proposto dal WHO (vedi Box Informativo 2: valutazione del nesso di causalità).

Di seguito, è riportata la descrizione dei sette casi fatali non descritti nelle precedenti edizioni del Rapporto:

### **Caso fatale n. 1.**

Neonata pretermine (nata a 34 settimane di età gestazionale), vaccinata a 11 settimane con Infanrix Hexa, Prevenar 13 e Rotarix. In anamnesi, la neonata è stata sottoposta nella prima settimana di vita a terapia con ampicillina+sulbactam e amikacina per sospetta corioamnionite. Nel periodo di osservazione dopo la somministrazione del vaccino non è stata osservata nessuna reazione avversa. Il decesso si è verificato dopo circa 20 ore dalla vaccinazione, per morte improvvisa classificata dal segnalatore come “morte in culla”. L'approfondimento autoptico ha rilevato segni di congestione polmonare e meningea e un reperto di vacuolizzazione epatica compatibile con malattia del metabolismo lipidico. Il nesso di causalità è risultato non correlabile con la vaccinazione, per riscontro di altra possibile causa nota di morte (difetto congenito del metabolismo lipidico).<sup>1-3</sup>

### **Caso fatale n. 2.**

Infante di 20 mesi vaccinato con Neisvac-C. In anamnesi, progressiva vaccinazione secondo calendario vaccinale con esavalente, pneumococco 13-valente, MPR e varicella. Non sono state segnalate pregresse reazioni avverse ai vaccini, né reazioni immediate dopo la sospetta vaccinazione antimeningococcica. Dopo due giorni dalla somministrazione del Neisvac C, riferito rialzo febbrile seguito dopo qualche ora dal decesso. Il segnalatore riporta che, al momento dell'intervento dei sanitari, è stato possibile solo constatare la

morte. Non sono disponibili al momento ulteriori informazioni cliniche e le prove non sono sufficienti a supportare un nesso di causalità per cui lo stesso è da considerarsi indeterminato\*.

### **Caso fatale n. 3.**

Arresto cardiopolmonare e distress respiratorio in una neonata di 4 mesi, vaccinata con Infanrix Hexa, Prevenar 13 e Rotarix. Il decesso si è verificato tre giorni dopo la vaccinazione per riferito distress respiratorio e arresto cardio-circolatorio. Non sono disponibili al momento ulteriori informazioni cliniche, per cui il nesso di causalità è risultato non classificabile\*.

*\* In entrambi i casi sono in corso indagini giudiziarie, nell'ambito delle quali è stato richiesto riscontro autoptico da AIFA all'Autorità competente. Al momento della pubblicazione di questo rapporto, i risultati delle autopsie non sono stati ancora trasmessi.*

### **Caso fatale n. 4.**

Paziente di 76 anni, vaccinato con Fluad. In anamnesi, vengono descritte le seguenti condizioni concomitanti: ipertensione, aritmia cardiaca e malattia artrosica. Riferita regolare vaccinazione antinfluenzale negli anni precedenti. Il giorno successivo alla somministrazione del Fluad, il paziente ha manifestato epigastralgia con successivo ricovero due giorni dopo per aggravamento della condizione. Le informazioni del follow up riportano come causa del decesso la rottura di un aneurisma aortico. Il nesso di causalità è non correlabile con la vaccinazione, per riscontro di altra causa del decesso.

### **Caso fatale n. 5.**

Bambino di 4 mesi vaccinato con Hexyon e Prevenar 13. Il segnalatore ha indicato come causa del decesso avvenuto a qualche ora dalla vaccinazione: "decesso da cause naturali". Dai reperti autoptici, è stato evidenziato un quadro compatibile con polmonite desquamativa interstiziale virale, causa di un processo infiammatorio acuto a carico dei polmoni. Il nesso di causalità risulta non correlabile con la vaccinazione per riscontro di altra causa di morte.

### **Caso fatale n. 6.**

Decesso per sepsi da meningococco C in uomo di 22 anni vaccinato nel 2007 con Menjugate e nel 2013 con Menveo. In anamnesi sono riportati: anemia falciforme,

pregressa splenectomia e pregresso trapianto di cellule staminali. Non è riportata nella scheda di segnalazione la data di insorgenza della reazione. Considerato che la condizione di asplenia espone a un rischio aumentato di infezioni a decorso molto rapido, tra cui la sepsi, soprattutto con batteri capsulati (*S. Pneumoniae*, *N. Meningitis* e *HiB*), il soggetto avrebbe dovuto seguire un protocollo di vaccinazione specifico per soggetti asplenic (due dosi di vaccino meningococcico tetravalente a distanza di due mesi con richiamo dopo cinque anni) per cui non si può propriamente parlare di fallimento vaccinale, piuttosto di meningite meningococcica in paziente parzialmente vaccinato e il caso è considerato non correlabile. Peraltro è noto da letteratura che i soggetti con asplenia anatomica o funzionale potrebbero non sviluppare una risposta immunitaria a vaccini meningococcici C coniugati<sup>4</sup>.

#### **Caso fatale n. 7.**

Paziente di 62 anni, vaccinato con Flud. In anamnesi vengono descritte le seguenti condizioni concomitanti: sclerosi multipla in fase avanzata, condizione di gravissima disabilità neuromotoria, ventilazione notturna e urinocoltura positiva per *Escherichia Coli*. Due giorni dopo la vaccinazione con Flud è comparsa febbre, ricovero ospedaliero, all'esame radiologico del torace si evidenziava broncopneumopatia cronica ostruttiva con minima velatura pleurogena bilaterale, agli esami ematochimici leucocitosi, incremento proteina c reattiva, ipercapnia all'emogasanalisi. Sei giorni dopo si è verificato il decesso per arresto cardiorespiratorio in bradisistolia. Il nesso di causalità è risultato non correlabile con la vaccinazione.

#### **Bibliografia**

1. Harpey JP, Charpentier C, Paturneau-Jouas M. Sudden infant death syndrome and inherited disorders of fatty acid beta-oxidation. *Biol Neonate*. 1990;58 Suppl 1:70-80.
2. Tein I, Disorders of fatty acid oxidation. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1675-88.
3. Becher JC, Keeling JW, Bell J, Wyatt B, McIntosh N. Apolipoprotein E e4 and its prevalence in early childhood death due to sudden infant death syndrome or to recognised causes. *Early Hum Dev*. 2008 Aug;84(8):549-54.
4. Balmer P, Falconer M, McDonald P, Andrews N, Fuller E, Riley C, Kaczmarek E, Borrow R. Immune Response to Meningococcal Serogroup C Conjugate Vaccine in Asplenic Individuals. *Infection and Immunity* 2004;332-337.

## BOX INFORMATIVO 2 - VALUTAZIONE DEL NESSO DI CAUSALITÀ

La valutazione del nesso di causalità di una sospetta reazione avversa è un metodo utilizzato per stimare la forza della relazione tra l'esposizione a un prodotto medicinale, nello specifico a un vaccino, e quella reazione avversa. Attraverso la revisione sistematica dei dati su un singolo caso di sospetto AEFI, questo tipo di valutazione si propone di determinare la probabilità con cui un vaccino e un evento a esso temporalmente associato siano legati da un rapporto di causalità in base alle prove disponibili.

Nell'ambito della vaccinovigilanza, si utilizza un algoritmo specifico, costruito e validato dal Comitato Consultivo Globale per la Sicurezza dei Vaccini (GACVS) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) in collaborazione con gli esperti dell'Advisory Committee on Causality Assessment Canadese (ACCA), del Comitato Europeo Vaccine Adverse Event Surveillance & Communication (EU-VAESCO), del progetto Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) del Center for Disease Control and Prevention (CDC) statunitense e del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Tale algoritmo si avvale di un metodo sistematico e standardizzato che tiene conto di:

- relazione temporale fra vaccinazione ed evento;
- presenza di possibili spiegazioni alternative;
- prove a favore dell'associazione;
- precedenti evidenze di letteratura;
- frequenza dell'evento nella popolazione generale;
- plausibilità biologica.

La valutazione delle segnalazioni di sospetta reazione avversa contenenti informazioni adeguate può produrre 3 possibili interpretazioni:

- correlabile, per cui l'associazione causale fra evento e vaccino è considerata plausibile;
- non correlabile, per la presenza di altri fattori che possono giustificare l'evento;
- indeterminata, in base alla quale l'associazione temporale è compatibile ma le prove non sono sufficienti a supportare un nesso di causalità.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa per le quali si richiedono ulteriori approfondimenti in quanto prive di informazioni sufficienti ad effettuare la valutazione, in questa fase di transizione vengono categorizzate come non classificabili.

(per approfondimento: [http://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/AEFI\\_aide\\_memoire.pdf?ua=1](http://www.who.int/vaccine_safety/publications/AEFI_aide_memoire.pdf?ua=1))

A livello nazionale, la valutazione del nesso di causalità viene effettuata dai vari componenti del gruppo di Vaccinovigilanza con un meccanismo di revisione interna in base all'acquisizione delle informazioni.

## **1.2 LE SEGNALAZIONI DA CITTADINO**

In Italia la possibilità per il paziente/cittadino di segnalare una sospetta reazione avversa era già prevista dal DM 12/12/2003, che individuava un modello di scheda semplificato rispetto a quello per l'operatore sanitario. Successivamente all'entrata in vigore della nuova normativa di farmacovigilanza nel 2012, è stata resa disponibile una nuova scheda di segnalazione (la scheda elettronica <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>), nella quale sono stati introdotti ulteriori dati, quali le informazioni sul paziente, la gravità della reazione, l'eventuale stato di gravidanza, l'influenza sulla qualità della vita. Le segnalazioni da paziente/cittadino sono state oggetto, in particolare negli ultimi anni, di studi di farmacovigilanza attiva e il loro numero è aumentato nel corso del tempo.

Purtroppo, la qualità di queste segnalazioni non è sempre tale da permettere una valutazione adeguata del caso e la percentuale di schede in cui non sono presenti informazioni rilevanti, come la data di vaccinazione e la data di insorgenza della reazione, è aumentata in maniera rilevante. Si deve precisare che l'inserimento in Rete Nazionale di Farmacovigilanza di casi privi delle suddette informazioni non era possibile fino al 2013, per la presenza di campi obbligatori vincolanti, successivamente rimossi dall'AIFA.

Nel 2016, le schede prive di data di vaccinazione sono state pari a circa un quarto del totale, mentre quelle che non riportano la data di insorgenza dell'AEFI sono risultate il 15% del totale delle schede. Nel 2015 e nel 2016 la percentuale delle schede la cui data di insorgenza è riferita allo stesso anno o a quello precedente è diminuita. Dall'analisi temporale delle segnalazioni sono stati individuati cluster di reazioni avverse riferite ad anni passati e inserite a breve distanza l'una dall'altra, che fanno ipotizzare un'influenza delle notizie diffuse attraverso i media o in rete circa la presunta pericolosità delle vaccinazioni. L'aspetto relativo all'impatto mediatico sulle segnalazioni è in corso di approfondimento per un confronto con i dati degli anni precedenti.

Queste segnalazioni sono scarsamente utili ai fini della farmacovigilanza per i seguenti motivi:

- mancanza di informazioni fondamentali, come la data di vaccinazione o di insorgenza della reazione
- vaccino/i indicato/i come sospetto/i o lotti non più in uso.

La mancanza di informazioni in queste schede rende difficile la comprensione degli eventi e spesso non è colmabile con la richiesta di follow up, dal momento che molto frequentemente non viene fornita alcuna documentazione aggiuntiva.

Tale fenomeno è stato segnalato anche da altre Agenzie regolatorie, come per esempio quella danese<sup>1</sup> che ha rilevato un aumento significativo del numero di segnalazioni da parte dei pazienti nel 2016, prevalentemente finalizzato a cause di indennizzo, a fronte di un numero di segnalazioni totali equivalente a quello dell'anno precedente. È da segnalare inoltre un aumento delle richieste di accesso alle schede di segnalazione inviate agli enti regolatori da parte di avvocati o associazioni di consumatori.

### **Bibliografia**

1. Annual pharmacovigilance report 2016 of the Danish Medicines Agency, April 2017

**SEGNALAZIONI  
DI SOSPETTE  
REAZIONI AVVERSE  
PER TIPOLOGIA  
DI VACCINO**



## 2.1 VACCINI ESAVALENTI

Il vaccino esavalente (DTaP, IPV, HBV, HiB) è indicato per l'immunizzazione primaria contro difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B e malattie invasive da *Haemophilus Influentiae tipo B*. La schedula vaccinale prevede la somministrazione di tre dosi a partire dal terzo mese di vita (3°, 5°, 11° mese).

Le segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccino esavalente, inserite nella RNF nel 2016 sono state 1.127 (Tabella 7), di cui 670 (59,4%) occorse nel periodo compreso dal 1 gennaio al 31 dicembre 2016. Le sospette reazioni si riferiscono a due vaccini: Infanrix Hexa (n. 1.051) e Hexyon (n. 67). In 9 segnalazioni non era riportato il nome commerciale del prodotto.

Le reazioni gravi sono state 188 (16,7%). La maggior parte delle segnalazioni (n. 845, 75%) si riferisce alla somministrazione contemporanea di esavalente e altri vaccini (in particolare il vaccino contro lo pneumococco), coerentemente con la co-somministrazione prevista dal calendario vaccinale, 163 segnalazioni riportavano l'esavalente come unico vaccino utilizzato.

**Tabella 7. Distribuzione delle Segnalazioni dei vaccini esavalenti contenenti DTP, IPV, HBV, Hib, 2016**

	N.	% gravi
Esavalente (DTaP, IPV, HBV, HiB)	1.127	16,7

In tabella 8 è riportata la distribuzione delle segnalazioni per classe sistemico organica (SOC, vedi Box Introduttivo 3: Dizionario MedDra)<sup>1</sup>. In circa l'80% delle segnalazioni era riportata almeno una reazione relativa alle "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione". Nel 16% delle segnalazioni, la reazione era compresa nella SOC "Disturbi psichiatrici" (reazioni più frequenti: irritabilità, n. 100; agitazione, n. 41 e irrequietezza n. 39) e nel 15% nella SOC "Patologie del sistema nervoso" (reazioni più

frequenti: sonnolenza, n. 91 e convulsioni febbrili n. 17). Circa il 99% delle sospette reazioni avverse comprese nella SOC “Disturbi Psichiatrici” e il 95% delle ADR comprese nella SOC “Patologie del Sistema Nervoso” riportano come esito “risoluzione completa dell’ADR”.

Le prime dieci reazioni segnalate in ordine di frequenza sono state piressia (n. 618), iperpiressia (n. 146), pianto (n. 124), irritabilità (n. 100), sonnolenza (n. 91), tumefazione in sede di vaccinazione (n. 55), eritema in sede di vaccinazione (n. 51), dolore in sede di vaccinazione (n. 49), agitazione (n. 41) e diarrea (n. 40).

Per quanto riguarda la gravità, le reazioni gravi più numerose sono relative alla SOC “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione” (n. 124) e in particolare, iperpiressia (n. 80), piressia (n. 35) e pianto (n. 15).

**Tabella 8. Distribuzione delle segnalazioni per classificazione sistemica organica (System Organ Class, SOC) (vaccini esavalenti, n = 1.127), 2016**

SOC	% segnalazioni <sup>^</sup>
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	79,2
Disturbi psichiatrici	15,7
Patologie del sistema nervoso	14,6
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	9,8
Patologie gastrointestinali	7,1
Patologie vascolari	4,7
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	3,5
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	2,3
Infezioni ed infestazioni	1,3
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	1,1
Patologie dell'occhio	0,9
Patologie cardiache	0,7
Patologie del sistema emolinfopoietico	0,6
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	0,4
Esami diagnostici	0,4
Disturbi del sistema immunitario	0,2
Circostanze sociali	0,1
Problemi di prodotto	0,1
Procedure mediche e chirurgiche	0,1
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	0,1

<sup>^</sup>La percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Fra le sospette reazioni avverse al vaccino esavalente riportate nel 2016, sono state considerate di interesse le seguenti segnalazioni:

- sindrome combustiforme da *Staphylococcus aureus* in una bambina di 12 mesi alla terza dose di Infanrix Hexa e Prevenar 13. Dopo due ore dalla somministrazione dei vaccini è riportata la comparsa di papule al volto e, successivamente, di esantema al volto e al tronco. La bambina è stata ricoverata e trattata con terapia antibiotica sistemica, manifestando ulteriore rash cutaneo dopo assunzione di oxacillina,

sostituita quindi con cefazolina. La reazione si è risolta completamente. Nesso di causalità: non correlabile.

- fallimento vaccinale clinico in una bambina di 18 mesi alla terza dose di vaccino esavalente. Dopo sei mesi dalla vaccinazione, diagnosi di meningite e sepsi con positività per H. Influenzae della coltura del liquor effettuata durante il ricovero ospedaliero. Non è indicato nella documentazione clinica disponibile se sia stato identificato il sierotipo B, l'unico prevenibile con vaccino. Oltre all'infezione batterica era presente una sovrapposta infezione virale da adenovirus e rhinovirus. La reazione ha avuto risoluzione completa. Il nesso di causalità è risultato correlabile.
- sindrome di Giannotti-Crosti in un bambino di 12 mesi alla terza dose di vaccino esavalente. Dopo 3 giorni dalla somministrazione, dermatite eruttiva associata a neutropenia transitoria di verosimile etiologia infettiva. La reazione si è risolta completamente dopo un mese dall'esordio e in seguito a trattamento antibiotico. La diagnosi del curante è stata di sindrome di Giannotti-Crosti a verosimile etiologia infettiva. Tra le cause note della sindrome di Giannotti-Crosti, inizialmente descritta in seguito a infezione da virus dell'epatite B, vi sono altre infezioni virali come Coxsackie, Enterovirus, Adenovirus, Parvovirus, B19 Cytomegalovirus, Rotavirus, Virus respiratorio sinciziale, Parainfluenza virus 1,2, Herpes virus 6. Tuttavia il virus che più frequentemente viene segnalato come causa scatenante è il virus di Epstein-Barr. Nesso di causalità: non correlabile.

## **Bibliografia**

1. <https://www.meddra.org/how-to-use/basics/hierarchy>

### BOX INFORMATIVO 3 - DIZIONARIO MedDRA

Le reazioni avverse sono inserite in rete in forma codificata attraverso la selezione di un termine del Dizionario MedDRA, il dizionario medico per le attività di regolamentazione che è costituito dalla terminologia medica internazionale elaborata nell'ambito della Conferenza Internazionale dell'Armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei prodotti farmaceutici (ICH). Va tenuto presente che MedDRA ha una struttura peculiare caratterizzata da:

- relazioni di equivalenza (raggruppamento di sinonimi sotto Termini Preferiti o Preferred Terms)
- relazione di gerarchia che fornisce gradi di subordinazione o superordinazione. In sintesi la struttura gerarchica è costituita da: Classi sistematiche organiche (SOC), Termini di gruppo di alto livello (HLGT), Termini di alto livello (HLT), Termini preferiti (PT), Termini di basso livello (LLT).

Le SOC, suddivise in 26 classi, rappresentano il livello più alto della gerarchia; i termini preferiti descrivono un concetto medico unico e sono usati in fase di recupero e analisi dei dati e sono oltre 20.000, mentre i termini di basso livello che sono utilizzati in fase di inserimento dati sono oltre 70.000 (MedDRA versione 17.0). Nel presente rapporto i dati vengono presentati per lo più in forma aggregata per SOC e si ricorda pertanto che ogni SOC include un'ampia varietà di concetti medici diversi.

MedDRA viene aggiornato due volte l'anno: il 1 marzo per le modifiche semplici e complesse e il 1 settembre solo per le modifiche semplici.

## 2.2 VACCINI TRI-, TETRA- e PENTAVALENTI

Alcune segnalazioni di reazioni avverse sono pervenute a seguito della somministrazione delle combinazioni tri-, tetra- e penta-valenti dei vaccini disponibili contro DTaP, IPV e HiB, in particolare per le dosi di richiamo somministrate dopo il secondo anno di età (Tabella 9). Il vaccino tetravalente (DTaP-IPV) è stato il vaccino più segnalato.

**Tabella 9. Distribuzione delle segnalazioni dei vaccini tri- e tetravalenti contenenti DTP e IPV, 2016**

	N.	% gravi
Pentavalente (DTaP, Hib, IPV)	16	6,3
Tetravalente (DTaP, IPV)^	332	6,9
booster	250	5,3
Trivalente (DTaP)	91	13,2
booster	61	9,8
Trivalente (dT, IPV)	3	33,3

<sup>^</sup>10 segnalazioni senza nome commerciale

### Vaccini trivalenti

In totale, per i vaccini trivalenti, sono state inserite nella RNF 94 segnalazioni, la maggior parte delle quali (72%) insorte nella popolazione con età inferiore a 18 anni. Di queste, 85 (90,4%) sono occorse nel periodo 01/01/2016-31/12/2016. Il vaccino Boostrix, utilizzato per il richiamo contro difterite, tetano e pertosse nei bambini di età superiore a quattro anni, è quello per cui sono state inserite nella RNF il maggior numero di segnalazioni, 61 in totale di cui 6 gravi (9,8%). In tre di questi casi, al vaccino trivalente è stato co-somministrato rispettivamente un vaccino antimeningococcico, un vaccino MPR e i vaccini MPR e IPV.

Nella tabella 10 è riportata la distribuzione per SOC delle segnalazioni per vaccino trivalente di richiamo (booster). Le reazioni più frequenti sono state: piressia (n. 14) e cefalea (n. 9).

**Tabella 10. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccini trivalenti booster: Boostrix, n = 61), 2016**

SOC	% segnalazioni <sup>^</sup>
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	68,9
Patologie del sistema nervoso	39,3
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	21,3
Patologie gastrointestinali	13,1
Patologie vascolari	11,5
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	8,2
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	8,2
Patologie dell'orecchio e del labirinto	6,6
Esami diagnostici	6,6
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	3,3
Disturbi psichiatrici	3,3
Patologie epatobiliari	1,6
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	1,6
Patologie cardiache	1,6
Infezioni ed infestazioni	1,6
Disturbi del sistema immunitario	1,6
Patologie dell'occhio	1,6

<sup>^</sup>La percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Fra le segnalazioni inserite e insorte nel 2016 si riporta il caso di una bambina di 8 mesi, vaccinata con il vaccino trivalente Infanrix, ricoverata per febbre alta, inappetenza e irrequietezza. Nelle indagini di laboratorio eseguite durante il ricovero veniva riscontrata un'infezione da *Stafilococco hominis*. Nonostante la terapia antibiotica con ceftriaxone e vancomicina, la febbre non risultava sensibile al paracetamolo. A una settimana dalla vaccinazione, durante il ricovero, è stata posta diagnosi di malattia di Kawasaki e iniziato trattamento con immunoglobuline. La reazione si è risolta completamente. Nesso di

causalità: indeterminato, data la presenza di elementi confondenti, soprattutto l'infezione stafilococcica che, è considerata una dei principali fattori scatenanti della malattia di Kawasaki. Tenendo presente questo aspetto, ad una successiva revisione il nesso di causalità è stato considerato non correlabile (per presenza di altra causa nota).

### Vaccini tetravalenti

Nel 2016 sono state inserite nella RNF 332 segnalazioni per vaccino tetravalente, 250 (75%) dopo somministrazione dei vaccini di richiamo Polioboostrix e Polioinfranix (13 gravi - 5,3%) e 72 dopo vaccinazione con Tetravac (10 gravi – 13,9%). La quasi totalità delle segnalazioni (n. 311) si riferisce alla popolazione pediatrica, in particolare nella fascia di età 2-11 anni, per la quale si osserva una lieve differenza tra maschi e femmine. Le reazioni insorte fra il 01/01/2016 e il 31/12/2016 sono 284 (85,5%).

**Tabella 11. Distribuzione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse dopo la somministrazione di vaccini tetravalenti per fascia d'età e sesso, 2016**

Fascia d'età (anni)	n. segnalazioni (%)^		
	Femmine	Maschi	Totale
<2	1 (0,8)	5 (2,7)	6
2-11	111 (85,4)	145 (79,2)	259
≥12	18 (13,8)	33 (18,0)	51
<b>Totale</b>	<b>130 (100)</b>	<b>183 (100)</b>	<b>316</b>

^ 3 segnalazioni senza sesso e 16 senza età

In 4 su 10 segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi osservate per Tetravac, il vaccino era in co-somministrazione con vaccino MPR. Il 76,4% delle segnalazioni per Tetravac si riferisce alla SOC "Patologie generali e condizioni relative alla via di somministrazione" e il 23,6% a "Patologie vascolari" (Tabella 12).

Le reazioni più frequenti sono state: piressia (n. 22), tumefazione in sede di vaccinazione (n. 14), rossore e reazione locale (n. 11).

**Tabella 12. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccino Tetravac, n = 72), 2016**

SOC	% segnalazioni <sup>^</sup>
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	76,4
Patologie vascolari	23,6
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	22,2
Patologie del sistema nervoso	12,5
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	12,5
Patologie gastrointestinali	11,1
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	5,6
Disturbi psichiatrici	5,6
Disturbi del sistema immunitario	4,2
Patologie dell'orecchio e del labirinto	2,8
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	1,4
Patologie del sistema emolinfopoietico	1,4
Infezioni ed infestazioni	1,4
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1,4

<sup>^</sup> la percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Per i vaccini di richiamo indicati dai 16 mesi ai 13 anni di età (Poliiofanrix) e a partire dai quattro anni (Polioboostrix), le segnalazioni sono state rispettivamente 157, di cui 4 gravi (2,5%) e 93, di cui 9 gravi (9,7%). Nella tabella 13 è riportata la distribuzione per SOC delle reazioni osservate con la somministrazione di Poliiofanrix e Polioboostrix. Le reazioni segnalate con maggiore frequenza sono state: piressia (n. 39), tumefazione in sede di vaccinazione (n. 35), eritema in sede di iniezione (n. 27) e dolore in sede di vaccinazione (n. 26) per Poliiofanrix; piressia (n. 28), cefalea (n. 12), pre-sincope (n. 10) e dolore (n. 9) per Polioboostrix.

**Tabella 13. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccini booster n = 250), 2016**

SOC	% segnalazioni <sup>^</sup>	
	Polioinfanrix	Polioboostrix
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	87,9	71,0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	19,7	17,2
Patologie del sistema nervoso	11,5	32,3
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	9,6	15,1
Patologie gastrointestinali	8,9	14,0
Patologie vascolari	7,6	11,8
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	1,9	6,5
Patologie del sistema emolinfopoietico	1,9	2,2
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1,9	1,1
Patologie dell'occhio	1,3	1,1
Disturbi psichiatrici	1,3	2,2
Patologie dell'orecchio e del labirinto	0,6	1,1
Disturbi del sistema immunitario	0,6	-
Patologie cardiache	-	1,1
Esami diagnostici	-	1,1

<sup>^</sup> la percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

È stata considerata di interesse la segnalazione di sospetta reazione avversa a vaccino tetravalente relativa a un ragazzo di 13 anni, sottoposto a vaccinazione con Polioboostrix. Il giorno seguente alla vaccinazione comparsa di contrattura cervicale con deviazione del capo in flessione sulla spalla destra e limitazione alla rotazione e all'estensione, iperpiressia e reazione locale iperemica di 15 cm di diametro, senza apparenti eventi traumatici antecedenti l'insorgenza della patologia.

Gli esami ematochimici hanno evidenziato lieve aumento degli indici di flogosi senza altri segni di localizzazione del processo flogistico oltre la sede della vaccinazione. In seguito a ospedalizzazione la reazione si è risolta completamente. Il nesso di causalità è risultato correlabile.

### **Vaccini pentavalenti**

Per i vaccini pentavalenti sono state inserite nella RNF 16 segnalazioni di sospetta reazione avversa, di cui una sola grave. Tutte le 16 segnalazioni sono state osservate nella popolazione pediatrica, senza differenze tra maschi e femmine. Le sospette reazioni avverse insorte fra il 01/01/2016 e il 31/12/2016 sono 15 (93,8%). L'esiguo numero di casi non permette di valutare in maniera significativa la frequenza dei singoli eventi avversi e non è stata osservata una specifica distribuzione per SOC.

### 2.3 VACCINI ANTIPNEUMOCOCCICI

Nel 2016, le segnalazioni di sospette reazioni avverse al vaccino anti pneumococco sono state 1.113 (di cui 15,5% gravi); 1.043 (16,1 % gravi) sono riferite al vaccino antipneumococcico 13-valente e 70 (7,1% gravi) al vaccino antipneumococcico 23-valente (Tabella 14). Le sospette reazioni avverse insorte fra il 01/01/2016 e il 31/12/2016 sono 716 (64,3%).

La maggior parte delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccino antipneumococcico 13-valente ha riguardato i bambini fino ai 2 anni di età (91%), anche se tale vaccino dal 2013 è stato autorizzato anche per adulti.

Le segnalazioni relative al vaccino antipneumococcico 23-valente riguardano invece prevalentemente la popolazione adulta (65%): un terzo dei pazienti coinvolti aveva un'età uguale o superiore a 65 anni.

**Tabella 14. Distribuzione delle segnalazioni dei vaccini antipneumococcici, 2016**

	<b>N.</b>	<b>% gravi</b>
Antipneumococcico13-valente	1.043	16,1
Antipneumococcico 23-valente	70	7,1
<b>Totale</b>	<b>1.113</b>	<b>15,5</b>

Nove segnalazioni su 10 dopo vaccinazione antipneumococcica si riferiscono a bambini sotto i due anni di età, con una maggiore frequenza nei maschi (Tabella 15).

**Tabella 15. Distribuzione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse dopo la somministrazione di vaccini antipneumococcici per fascia d'età e sesso, 2016**

Fascia d'età (anni)	n. segnalazioni (%) <sup>^</sup>		
	Femmine	Maschi	Totale
<2	476 (83,8)	466 (91,7)	949
2-17	13 (2,3)	12 (2,4)	27
18-64	28 (4,9)	12 (2,4)	40
≥65	51 (9,0)	18 (3,5)	69
<b>Totale</b>	<b>568 (100)</b>	<b>508 (100)</b>	<b>1.085</b>

<sup>^</sup> 9 segnalazioni senza sesso e 28 segnalazioni senza età

La distribuzione per SOC degli eventi riportati per vaccino antipneumococcico 13-valente, riportata nella tabella 16, ricalca, per le classi sistemiche coinvolte con maggiore frequenza, la distribuzione delle reazioni osservata per l'esavalente con cui questo vaccino è ormai spesso co-somministrato (81%) in sede corporea diversa. Le reazioni segnalate con maggiore frequenza per il vaccino antipneumococcico 13-valente sono state piressia (n. 613), pianto (n. 121), iperpiressia (n. 107) e irritabilità (n. 95); mentre per il vaccino antipneumococcico 23-valente sono state piressia (n. 15), dolore in sede di iniezione e reazione locale (n. 11) e tumefazione in sede di vaccinazione (n. 9).

**Tabella 16. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccini antipneumococcici 13-valente, n = 1.043 e vaccini antipneumococcici 23-valente, n = 70), 2016**

SOC	% segnalazioni <sup>^</sup>	
	13-valente	23-valente
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	82,8	73,9
Disturbi psichiatrici	15,9	-
Patologie del sistema nervoso	15,4	4,3
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	13,6	17,4
Patologie gastrointestinali	7,9	2,9
Patologie vascolari	5,7	2,9
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	3,6	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	3,1	10,1
Infezioni ed infestazioni	1,5	1,4
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	1,4	1,4
Patologie epatobiliari	-	1,4
Patologie dell'occhio	1,1	
Patologie del sistema emolinfopoietico	1,0	1,4
Patologie cardiache	0,9	
Esami diagnostici	0,5	
Disturbi del sistema immunitario	0,2	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	0,1	
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	0,1	

<sup>^</sup>la percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Si riportano le seguenti sospette reazioni avverse di interesse ai vaccini antipneumococcici:

- Un caso di sepsi meningococcica e malattia invasiva da pneumococco con emocultura positiva per *S. Pneumoniae* sierotipo 19 A (sierotipo contenuto nel vaccino 13-valente) in un bambino di 4 anni che era stato vaccinato con una prima dose a due mesi, una seconda dose a quattro mesi e poi una terza dose di richiamo a 11 mesi (serie primaria a due dosi) di Prevenar 13. Il quadro clinico ha avuto una risoluzione completa a un mese dalla dimissione ospedaliera. Come per tutti i vaccini, una piccola

percentuale di soggetti non è protetta dalle malattie causate da pneumococco. Nel caso del sierotipo 19 A, la percentuale di soggetti che raggiungono una concentrazione efficace di anticorpi antipolisaccaridici pneumococcici (IgG  $\geq 0,35\mu\text{g/ml}$ ) dopo la terza dose della serie infantile corrisponde al 99,3%. Il nesso di causalità risulta quindi correlabile.

- Un caso di trombocitopenia ed ecchimosi in un bambino di 4 anni vaccinato con Prevenar 13, ricoverato e trattato con immunoglobuline. La reazione si è verificata il giorno seguente alla vaccinazione. Non è stato possibile ottenere dal segnalatore ulteriori informazioni sul caso. La reazione non è nota per il prodotto e non si presenta con una specifica frequenza a un ulteriore approfondimento. Il numero di segnalazioni di sospetta trombocitopenia dopo somministrazione di Prevenar 13 è infatti esiguo e nella maggior parte dei casi, è riportata la co-somministrazione con vaccini contenenti la componente morbillosa per i quali è nota questa tipologia di sospetta reazione avversa. Non essendo disponibili ulteriori informazioni e non essendo le prove sufficienti a supportare un nesso di causalità, lo stesso risulta indeterminato.

## 2.4 VACCINI ANTIMENINGOCOCCICI

Nel 2016, sono state inserite nella RNF 1.713 segnalazioni di reazione avversa dopo vaccinazione contro il meningococco (Tabella 17), di cui 260 gravi (15,2%). Nella maggior parte dei casi il vaccino contro il meningococco era l'unico somministrato (86%). Le sospette reazioni avverse occorse fra il 01/01/2016 e il 31/12/2016 sono 1.236 (72,2%).

Sono stati segnalati due decessi in seguito a vaccinazione antimeningococcica C (descritti nel relativo paragrafo sui decessi come caso n. 2 e n. 6), rispettivamente in un bambino di 20 mesi a 2 giorni dalla vaccinazione e in un ragazzo di 22 anni dopo ciclo incompleto di vaccinazione. In entrambi i casi il vaccino contro il meningococco risulta l'unico somministrato.

**Tabella 17. Distribuzione delle segnalazioni per vaccini contro il meningococco, 2016**

Vaccino	N.	% gravi
<b>Antimeningococco B*</b>	1.239	14,3
Bexsero	1.237	14,3
<b>Antimeningococco C^</b>	130	23,1
Menjugate	96	21,9
Neisvac-C	25	20,0
Meningitec	4	50,0
<b>Antimeningococco ACWY</b>	348	15,8
Nimenrix	229	15,3
Menveo	117	16,2
<b>Totale</b>	<b>1.713</b>	<b>15,2</b>

\* 2 segnalazioni senza nome commerciale

^ 5 segnalazioni senza nome commerciale

L'80% delle segnalazioni di sospette reazioni avverse dopo vaccinazione contro il meningococco riguarda bambini fino a 11 anni di età. Le tre tipologie di vaccino antimeningococcico mostrano alcune differenze sia per l'età della popolazione vaccinata che per la co-somministrazione con altri vaccini (Tabella 18). Infatti, come atteso in base ai calendari vaccinali degli ultimi 5 anni, le segnalazioni ai vaccini anti-meningococco di gruppo B e di gruppo C riguardano prevalentemente bambini nella fascia di età 2 mesi - 2

anni (rispettivamente, circa il 74% e il 52% di tutte le segnalazioni), mentre le segnalazioni relative al tetravalente ACW135Y sono meno concentrate in una specifica classe di età.

Nella maggior parte delle segnalazioni relative al vaccino anti-meningococco B (98,1%) non viene riportata una co-somministrazione di altri vaccini non anti-meningococcici, co-somministrazione presente invece in più della metà delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini del gruppo ACW135Y.

**Tabella 18. Distribuzione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse dopo la somministrazione di vaccini contro il meningococco per fascia d'età, 2016**

Fascia d'età (anni) <sup>^</sup>	Numero segnalazioni				
	Totale	Totale % gravi	B	C	ACWY
<2	1.111	16,4	919	68	126
2-11	255	16,1	195	26	34
12-17	120	10,8	32	3	86
18-64	162	13,6	54	25	84
≥65	14	7,1	9	0	5
<b>Totale</b>	<b>1.662</b>	<b>15,6</b>	<b>1.209</b>	<b>122</b>	<b>335</b>

<sup>^</sup> 51 segnalazioni senza età

Le principali classi SOC in cui ricadono le sospette reazioni avverse da vaccino antimeningococcico di gruppo B (n. di segnalazioni 1.239) sono: "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" (89,0%), "Patologie del sistema nervoso" (14,7%) e "Disturbi psichiatrici" (14,7%) (Tabella 19). Gli eventi avversi più segnalati sono stati: piressia (n. 686), iperpiressia (n. 202), dolore (n. 97) e prurito (n. 93). Per quanto riguarda il vaccino antimeningococcico di gruppo ACW135Y (n. di segnalazioni 348), gli eventi più frequentemente riportati rientrano nelle SOC "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" (74,7%), "Patologie del sistema nervoso" (25,3%) e "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" (16,1%). Piressia (n. 117), cefalea (n. 47) e iperpiressia (n. 45) sono stati gli eventi più segnalati. Le SOC più frequenti del vaccino antimeningococcico di gruppo C, che ha riportato un numero inferiore di segnalazioni (n. 130) sono risultate le stesse di quello del gruppo ACW135Y (Tabella 19).

**Tabella 19. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccino antimeningococco B, n = 1.239; vaccino antimeningococco ACW135Y, n = 348; vaccino antimeningococco C, n = 130), 2016**

SOC	% segnalazioni <sup>^</sup>		
	B	ACW135Y	C
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	89,0	74,7	60,8
Patologie del sistema nervoso	14,7	25,3	16,2
Disturbi psichiatrici	14,7	4,3	8,5
Patologie gastrointestinali	8,1	9,8	13,1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	7,6	16,1	30,0
Patologie vascolari	6,5	4,3	10,8
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	6,1	9,2	7,7
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	2,5	-	-
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	1,2	2,6	3,1
Patologie del sistema emolinfopoietico	0,8	4,3	2,3
Infezioni ed infestazioni	0,7	2,9	4,6
Patologie dell'occhio	0,7	1,1	3,1
Esami diagnostici	0,6	0,3	0,8
Patologie cardiache	0,6	0,9	0,8
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	0,4	2,0	4,6
Patologie dell'orecchio e del labirinto	0,4	2,3	0,8
Disturbi del sistema immunitario	0,2	0,6	-
Patologie renali e urinarie	0,2	-	-
Procedure mediche e chirurgiche	0,1	-	-
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	-	1,4	1,5
Problemi di prodotto	-	0,3	-
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	-	-	0,8

<sup>^</sup>La percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Il 50% delle sospette reazioni avverse a vaccini anti-meningococco C e relative alla SOC "Patologie del sistema nervoso" riportano come evento avverso la cefalea, segnalata come non grave e con risoluzione completa. In 2 schede relative a soggetti adulti, la cefalea è risultata grave con esito non disponibile in un caso e non ancora risolto al

momento della segnalazione nell'altro. Il 10% delle segnalazioni di sospette reazioni avverse neurologiche a vaccini antimeningococco C sono risultate gravi, la maggior parte delle quali con risoluzione completa al momento della segnalazione.

Sono state inserite otto segnalazioni relative alla somministrazione di vaccini meningococcici che riportavano le seguenti reazioni: sepsi, sepsi meningococcica, meningite, meningite meningococcica e vaccinazione inefficace.

Una segnalazione si riferisce al caso fatale n. 6, già descritto in precedenza, che ha riguardato un soggetto affetto da anemia falciforme e asplenic, per il quale non è nota la data di insorgenza della reazione e che comunque non è stato considerato un fallimento vaccinale ma una vaccinazione incompleta.

Un'altra segnalazione riguarda il caso di una bambina vaccinata con anti-meningococcico gruppo C coniugato con tossoide difterico (inserito come principio attivo, per cui non è noto quale specifico vaccino sia stato somministrato), che ha sviluppato un quadro clinico di sepsi dopo otto anni dalla vaccinazione. Nonostante sia riportato come la paziente abbia risposto alla terapia antibiotica con risoluzione completa della patologia, questa segnalazione è priva di alcune informazioni rilevanti che non è stato possibile acquisire: età della paziente, data di insorgenza della reazione, agente eziologico dell'infezione. Pertanto, il nesso di causalità è indeterminato.

Le rimanenti 6 segnalazioni sono riferite tutte a casi insorti nel 2016 e relative rispettivamente a Menjugate in 3 casi, Menveo in 2 casi e Meningitec in 1 caso. Tutti i casi si sono verificati in Toscana<sup>1</sup> a eccezione di un caso verificatosi in Lombardia. Due schede di segnalazione sono relative a 2 bambini rispettivamente di tre e otto anni. Gli altri casi sono riferiti a soggetti adulti con età dai 20 ai 58 anni. Una risoluzione completa del quadro clinico è stata segnalata in 4 casi. In 1 caso, l'esito riportato è stato "miglioramento" ma non è stato possibile ottenere ulteriori informazioni al follow up. In 1 caso, è stata segnalata una risoluzione con postumi. Nessuno dei casi di fallimento vaccinale (meningite o sepsi) è stato a esito fatale. In 5 casi il nesso di causalità è stato considerato correlabile, mentre in 1 caso è risultato indeterminato.

Nel 2016 la letalità della meningite è stata di circa il 12% nei casi da meningococco (21 su 178 pazienti) e aumenta al 23% nel caso in cui il ceppo di meningococco sia C (13 su 51 pazienti).<sup>2</sup> Si rimanda al focus dedicato per approfondimenti.

È stata inserita una scheda di sospetto “disturbo dello spettro della neuromielite” in una donna di 64 anni, vaccinata 9 giorni prima con Menjugate. Il quadro clinico ha avuto inizio con debolezza all’arto inferiore destro. La rachicentesi ha mostrato un liquor nella norma mentre l’esame di risonanza magnetica ha evidenziato una lesione centro-midollare, suggestiva per sospetta encefalo-mielite acuta disseminata (ADEM) o per mielite trasversa. Poiché non è stato possibile ottenere i risultati degli ulteriori esami di approfondimento, e le prove non sono sufficienti a supportare un nesso di causalità il caso resta indeterminato. Non sono presenti altri casi simili in letteratura e nella rete di farmacovigilanza europea.

Altri casi di interesse per i vaccini meningococcici sono:

- un caso di CPK aumentata, dolore agli arti inferiori e febbre in una bambina di nove anni comparsi il giorno della vaccinazione con la seconda dose di Bexsero. La diagnosi è stata di miosite infettiva. Il caso è considerato indeterminato dal punto di vista del nesso di causalità;
- sospette reazioni di verosimile natura allergica:
  - un caso di shock anafilattico in una donna di 34 anni vaccinata con Menveo e con anamnesi negativa per reazioni allergiche a precedenti vaccinazioni. Il quadro clinico si è risolto completamente dopo trattamento con adrenalina e cortisonici. Il nesso di causalità è risultato correlabile;
  - un caso caratterizzato da bradicardia, perdita di coscienza e rigidità muscolare insorte pochi minuti dopo la somministrazione di Neisvac-C in una donna di 27 anni, migliorate dopo somministrazione di adrenalina endovena. Il nesso di causalità è risultato correlabile;
  - 2 casi (maschi di 17 e 37 anni) di trisma e contrattura muscolare generalizzata insorte dopo alcuni minuti dalla somministrazione di Menveo. Entrambi i casi sono poco dettagliati dal momento che non è nota la storia clinica dei pazienti e

non vengono precisate eventuali condizioni concomitanti o predisponenti. Il quadro clinico depone per sincope convulsiva ma la reazione non è nota per il prodotto. Il nesso di causalità è risultato in entrambi i casi indeterminato;

- un caso di malattia di Kawasaki insorta il giorno successivo la somministrazione del vaccino antimeningococco B in un bambino di tre anni. Dopo una febbre persistente per quattro giorni (>38,5 °C) si è manifestata iperemia congiuntivale, cheilite e mucosite orale, esantema palmoplantare, linfadenopatia cervicale e aumento della VES e della PCR. Per la malattia di Kawasaki si ipotizza una eziologia tossinfettiva e immunomediata, questa reazione è presente nel RCP con frequenza rara (può interessare fino a una persona su 1.000). La reazione è considerata correlabile.

## **Bibliografia**

1. <http://www.regione.toscana.it/-/campagna-contro-il-meningococco-c>
2. [http://www.salute.gov.it/portale/news/p3\\_2\\_1\\_1\\_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dal-ministero&id=2788](http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dal-ministero&id=2788)

## 2.5 VACCINI CONTRO MORBILLO, PAROTITE, ROSOLIA E VARICELLA

Le 703 segnalazioni (di cui 180 gravi, 25,6%) ricevute nel 2016 per le vaccinazioni contro morbillo, parotite, rosolia e varicella riguardano essenzialmente i vaccini trivalenti MPR da soli (39%), il tetravalente MPRV (27%) e i vaccini trivalenti MPR in co-somministrazione con i vaccini contro la varicella (25%). Quindi nel complesso il 91% delle segnalazioni ha riguardato la somministrazione del vaccino contro morbillo, parotite, rosolia da solo o in co-somministrazione con quello contro la varicella (Tabella 20). Le sospette reazioni avverse insorte fra il 01/01/2016 e il 31/12/2016 sono 537 (76,4%).

**Tabella 20. Distribuzione delle segnalazioni dei vaccini contro morbillo, parotite, rosolia e varicella, 2016**

<b>Vaccino</b>	<b>N.</b>	<b>% gravi</b>
Priorix (MPR)	106	16,0
M-M-RVaxPro (MPR)	331	28,7
Altri MPR o MP	11	9,1
Varivax (V)	220	28,2
Varilrix (V)	21	14,3
Priorix Tetra (MPRV)	183	31,1
Altri MPRV	4	-

La 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. Nel complesso non si osservano differenze di segnalazione tra maschi e femmine (Tabella 21).

**Tabella 21. Distribuzione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse dopo la somministrazione di vaccini contro morbillo, parotite, rosolia e varicella per fascia d'età e sesso, 2016**

Fascia d'età (anni)	n. segnalazioni (%) <sup>^</sup>				
	MPR	MPRV MPR+V MP+V	V	Totale	
				Femmine	Maschi
<2	146	289	24	218 (62,8%)	232 (69,0%)
2-11	93	65	15	86 (24,8%)	86 (25,6%)
12-17	8	1	16	14 (4,0%)	11 (3,3%)
18-64	24	-	12	29 (8,4%)	7 (2,1%)
<b>Totale</b>	<b>271</b>	<b>355</b>	<b>67</b>	<b>347 (100)</b>	<b>336 (100)</b>

<sup>^</sup> 10 segnalazioni senza sesso e 10 segnalazione senza età

La maggior parte delle reazioni osservate dopo somministrazione di vaccini MPR e MPRV, sia pure con una differente distribuzione percentuale, si riferisce principalmente a due SOC: "Patologie generali e condizioni relative alla via di somministrazione" e "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" (Tabella 22).

Piressia, iperpiressia ed eruzione cutanea sono le reazioni segnalate con maggiore frequenza per M-M-RVaxPro (n. 152; n. 96; n. 48), Priorix (n. 45; n. 8; n. 16), Priorix Tetra (n. 55; n. 57; n. 19).

**Tabella 22. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccini contro morbillo, parotite, rosolia e varicella, n = 703), 2016**

SOC	% segnalazioni <sup>^</sup>		
	Priorix (MPR)	M-M-RVaxpro (MPR)	Priorix tetra (MPRV)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	67,9	82,2	69,9
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	34,9	38,1	33,3
Patologie del sistema nervoso	12,3	11,8	17,5
Disturbi psichiatrici	13,2	9,7	4,4
Patologie gastrointestinali	14,2	5,7	6,0
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	3,8	4,2	2,7
Patologie vascolari	8,5	3,6	5,5
Patologie del sistema emolinfopoietico	5,7	3,6	4,9
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	11,3	3,6	4,9
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	1,9	2,7	3,3
Infezioni ed infestazioni	5,7	2,7	13,1
Patologie dell'occhio	0,9	1,2	-
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	0,9	-	8,7
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	-	0,6	-
Patologie renali e urinarie	-	0,3	-
Patologie dell'orecchio e del labirinto	0,9	0,3	0,5
Patologie cardiache	-	0,3	2,2
Esami diagnostici	-	0,3	1,1
Disturbi del sistema immunitario	1,9	0,3	0,5

<sup>^</sup>La percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Per quanto riguarda la vaccinazione MPRV, a seguito di due nuovi casi inseriti e insorti nel 2016, rispettivamente dopo somministrazione di MPRV e di MPR+V, è stato effettuato un approfondimento dei casi di cerebellite, evento avverso noto e presente nel paragrafo 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, nonché correlato al termine “encefalite”

incluso nella lista degli eventi clinicamente rilevanti IME (<https://eudravigilance.ema.europa.eu/human/textforIME.asp>). I due nuovi casi segnalati sono stati descritti come gravi con esito in risoluzione completa dell'ADR. In entrambi i casi, il nesso di causalità è risultato correlabile.

L'atassia cerebellare è una delle principali complicanze della varicella a carico del sistema nervoso centrale con un'incidenza di circa 1 su circa 4.000-20.000 casi di malattia e una prognosi generalmente buona, sicuramente migliore dell'encefalite in corso di varicella (1 su 33.000-50.000 casi di varicella) la cui prognosi è meno favorevole<sup>1,2</sup>.

L'analisi della letteratura ha evidenziato come la possibile associazione fra vaccino MPRV e atassia cerebellare acuta e/o cerebellite dipenda dalla componente antivariella, con un'incidenza di circa 0,15 casi ogni 100.000 vaccinati (1 caso ogni 650.000-700.000 vaccinati), rispetto a un tasso di incidenza di 5 casi di atassia/cerebellite ogni 100.000 casi d'infezione da varicella (1 ogni 20.000 casi di varicella)<sup>3,4</sup>. L'analisi dei dati della rete nazionale e di quella europea di farmacovigilanza non ha evidenziato un aumento significativo del numero di casi di atassia cerebellare acuta/cerebellite rispetto all'atteso.

Di seguito sono descritti 2 ulteriori casi di interesse approfonditi nel corso del 2016:

- un caso di sindrome di Stevens-Johnson in una bambina di 11 mesi, insorta 7 giorni dopo la vaccinazione con Priorix Tetra. Durante l'approfondimento del caso, è stato evidenziato come quattro giorni dopo la somministrazione del vaccino, la bambina subiva un'ustione accidentale di II grado con infezione cutanea della lesione da *Stafilococcus Aureus*, trattata con antibiotici (amoxicillina+acido clavulanico e ampicillina+sulbactam). L'infezione da *Stafilococcus Aureus* (produttore di una tossina esfoliativa che provoca una forma clinica *Staphilococcus Skalded Skin Syndrome*) e il trattamento con antibiotici rappresentano due importanti fattori di confondimento che depongono per un nesso di causalità indeterminato.
- un caso di congiuntivite emorragica acuta ed esantema al viso e al corpo, in un bambino di 15 mesi, comparsi sei giorni dopo la prima dose del vaccino MPR. Oltre alla congiuntivite sono comparsi febbre, rinite e rinorrea ed è stato prescritto un collirio antibiotico. Come vaccino concomitante è indicato il vaccino antimeningococcico Nimenrix. La reazione ha avuto risoluzione completa. Durante

l'approfondimento del caso, è emerso come non siano state escluse le cause più frequenti di congiuntivite emorragica acuta, come le infezioni da enterovirus o adenovirus, per cui il nesso di causalità è risultato indeterminato.

## **Bibliografia**

1. Background Paper on Varicella Vaccine SAGE Working Group on Varicella and Herpes Zoster Vaccines
2. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ, 3rd, Kurland LT. Population-based studies of varicella complications. *Pediatrics*. 1986;78(4 Pt 2):723-727.
3. Black S, Shinefield H, Ray P, Lewis E, Hansen J, Schwalbe J, et al. Postmarketing evaluation of the safety and effectiveness of varicella vaccine. *The Pediatric infectious disease journal*. 1999;18(12):1041-1046.
4. N.A.T. Van der Mass, PE Vermeer de Bondt, H. de Melker, JM Kemmeren, Acute cerebellar ataxia in the Netherlands: a study on the association with vaccinations and varicella zoster infection, *Vaccine* 2009; 29: 1970-1973.

## 2.6 VACCINI ANTI-HPV

Nel 2016, le segnalazioni riguardanti la vaccinazione contro il Papillomavirus Umano (HPV) sono state 148, di cui 113 riferite per Gardasil e 34 per Cervarix. È stata inserita anche una segnalazione al vaccino Gardasil 9 (in una donna di 24 anni). Nel complesso si sono osservate 27 reazioni gravi (18,2%), con una percentuale più elevata per Cervarix rispetto a Gardasil (29,4 vs 15,0%) (Tabella 23). Le reazioni insorte fra il 01/01/2016 e il 31/12/2016 sono 94 (63,5%).

**Tabella 23. Distribuzione delle segnalazioni dei vaccini HPV, 2016**

Vaccino	N.	% gravi
Gardasil	113	15,0
Gardasil 9	1	-
Cervarix	34	29,4
<b>Totale</b>	<b>148</b>	<b>18,2</b>

Come atteso, il maggior numero di segnalazioni si è osservato nelle classi di età nelle quali la vaccinazione è raccomandata e solo il 15% si riferiva a giovani adulti (Tabella 24). L'offerta della vaccinazione è stata estesa dal 2014 anche alla popolazione maschile. Nel 2016 sono state inserite 28 segnalazioni (19%), delle quali 23 con informazione sull'età si riferivano a bambini e ragazzi sotto i 18 anni vaccinati con Gardasil, la maggior parte dei quali provenienti dalle Regioni Veneto e Sicilia.

**Tabella 24. Distribuzione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse dopo la somministrazione di vaccino HPV per fascia d'età e sesso, 2016**

Fascia d'età (anni)	Gardasil <sup>^</sup>		Cervarix <sup>°</sup>	Totale <sup>§</sup> n. (%)
	n. (%)		n. (%)	
	Femmine	Maschi	Femmine	
<12	40 (51,3%)	14 (69,6%)	20 (60,6%)	75 (55,1%)
12-17	22 (28,2%)	9 (39,1%)	10 (30,3%)	41 (30,2%)
≥18	16 (20,5%)	-	3 (9,1%)	20 (14,7%)
<b>Totale</b>	<b>78 (100)</b>	<b>23 (100)</b>	<b>33 (100)</b>	<b>136 (100)</b>

<sup>^</sup> 1 segnalazione senza sesso e 11 senza età

<sup>°</sup> 1 segnalazione senza età

<sup>§</sup> 1 segnalazione a Gardasil 9

La maggior parte delle reazioni osservate dopo somministrazione di vaccini HPV ha riguardato “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione” e “Patologie del sistema nervoso”, in particolar modo cefalea e vertigine (Tabella 25). Le reazioni riportate con maggiore frequenza per il Gardasil sono state cefalea (n. 30), astenia e piressia (n. 17), nausea (n. 12) e vertigine (n. 11); mentre per il Cervarix si sono osservati 4 casi di cefalea e parestesia.

**Tabella 25. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccini HPV, n = 147), 2016**

SOC	% segnalazioni <sup>^</sup>	
	Gardasil	Cervarix
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	54,9	61,8
Patologie del sistema nervoso	47,8	47,1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	18,6	14,7
Patologie gastrointestinali	16,8	20,6
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	14,2	20,6
Patologie vascolari	11,5	5,9
Patologie dell'orecchio e del labirinto	9,7	8,8
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	3,5	5,9
Patologie del sistema emolinfopoietico	3,5	2,9
Disturbi psichiatrici	2,7	2,9
Infezioni ed infestazioni	-	2,9
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	-	2,9
Patologie renali e urinarie	1,8	-
Procedure mediche e chirurgiche	0,9	-
Disturbi del sistema immunitario	0,9	-
Patologie cardiache	0,9	-
Esami diagnostici	0,9	-
Patologie dell'occhio	0,9	2,9

<sup>^</sup> la percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Cinque segnalazioni di reazioni avverse dopo vaccinazione HPV (4 con Gardasil e una con Cervarix) inserite nella RNF riportavano dolore, parestesie e vertigini in soggetti di sesso femminile:

- un caso di ipostenia e parestesie degli arti inferiori, ipoecucabilità, dolore lombosacrale in una ragazza di 12 anni, insorti 8 giorni dopo la vaccinazione con vaccino tetravalente Gardasil. In base ai dati clinici, è stato posto il sospetto di poliradiculoneuropatia acuta, l'esame obiettivo evidenziava lieve iperemia faringea, laddove i reperti elettroencefalografici erano nei limiti della norma. Il trattamento con immunoglobuline e.v. portava a miglioramento progressivo della sintomatologia. I dati presenti nella scheda di segnalazione e nella documentazione clinica allegata, comunque, non soddisfano i criteri diagnostici per la definizione di caso di poliradiculopatia acuta/sindrome di Guillain-Barrè del Brighton Collaboration GBS Working group<sup>1</sup>. Per tale motivo il nesso di causalità è risultato inclassificabile;
- un caso di emicrania, nausea, parestesia agli arti in una donna di 34 anni, insorte dopo due giorni dalla vaccinazione con Gardasil. La paziente è portatrice di ernie discali dorsali e in trattamento con progestinici, entrambe condizioni confondenti soprattutto per sintomi come parestesie e cefalea. Il caso è poco dettagliato e privo di una diagnosi precisa. Il nesso di causalità è risultato, pertanto, inclassificabile;
- un caso di astenia, senso di vertigine, nausea, parestesie agli arti e stazione eretta difficoltosa in una ragazza di 12 anni, insorte lo stesso giorno della vaccinazione con Cervarix. Il caso è poco dettagliato, privo di una diagnosi precisa, di informazioni su eventuali condizioni concomitanti e di risultati di eventuali indagini effettuate. Non è stato possibile ottenere ulteriore documentazione dal segnalatore. Le singole reazioni nausea e senso di vertigine sono note e riportate al punto 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto con frequenza rispettivamente comune e non comune. Il nesso di causalità è risultato pertanto correlabile;
- un caso di difficoltà a deambulare, cefalea, sindrome vertiginosa in una ragazza di 12 anni, insorte dopo 30 minuti dalla vaccinazione con Gardasil. Dopo 5 giorni è stato effettuato un ricovero per cefalea nel corso del quale sono stati eseguiti esami ematici, risonanza magnetica cerebrale, ecocardiogramma ed elettroencefalogramma

risultati nella norma. Non sono disponibili ulteriori informazioni di follow up relative alla diagnosi effettuata e all'esito definitivo dei sintomi (riportati come "miglioramento" nella segnalazione). Le singole reazioni cefalea e sindrome vertiginosa sono riportate al punto 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto con frequenza rispettivamente molto comune e comune, mentre la reazione difficoltà a deambulare non è nota. Il nesso di causalità è risultata correlabile;

- un caso di cervicalgia, cefalea, nausea, vertigine e vomito in una ragazza di 19 anni, insorti lo stesso giorno della vaccinazione con Gardasil. Il caso è descritto come clinicamente rilevante anche se nessuno dei termini è compreso nella lista IME (termini che sono considerati di per sé gravi). Anche questo caso è poco dettagliato e privo di una diagnosi precisa, di informazioni su eventuali condizioni concomitanti e di risultati di eventuali indagini effettuate. Le reazioni cefalea, nausea, vertigine sono riportate al punto 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto con frequenza rispettivamente molto comune, comune e non comune. Il nesso di causalità è risultato correlabile.

Alcuni eventi avversi segnalati nell'ambito delle ultime tre schede riportate costituiscono un'eventualità descritta con questa tipologia di vaccino, così come riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dei vaccini coinvolti. In assenza di ulteriori dati, il quadro clinico riportato non è riconducibile a specifici quadri sindromici ed è stato inquadrato nell'ambito di una sintomatologia riconducibile all'ansia/stress/panico legati alla vaccinazione.

Nessuno dei tre casi è compatibile con una diagnosi di sindrome posturale ortostatica tachicardica (POTS), di sindrome da dolore loco-regionale complesso (CRPS) e/o di sindrome da fatica cronica (CSF), già oggetto della revisione condotta da parte dell'Agenzia Europea dei Medicinali nel Novembre 2015, come riportato estensivamente nel precedente rapporto. Nel corso di tale revisione, alla luce di dati di farmacovigilanza insufficienti a definire il rischio, erano stati presi in considerazione i risultati di un ampio studio inglese<sup>2</sup> che escludeva una correlazione fra questi vaccini e la sindrome da fatica cronica, i cui sintomi si sovrappongono parzialmente a quelli della CRPS e POTS. Ulteriori studi sono stati condotti in tal senso e hanno escluso l'associazione fra vaccino anti-HPV e i

suddetti quadri sindromici. In uno studio su registri condotto in Norvegia tra il 2009 ed il 2014, pubblicato nel 2017, la vaccinazione HPV non è risultata associata con la sindrome da fatica cronica/encefalomielite mialgica (CSF/ME) per l'intero periodo di follow up e per i primi due anni dopo la vaccinazione su un totale di 824.133 ragazze e ragazzi tra i 10 e i 17 anni, nonostante l'aumento del tasso di incidenza, indipendentemente dalla vaccinazione (da 42,1/100.000 nel 2009 a 88,5 nel 2014) probabilmente per effetto di un miglioramento nell'accertamento diagnostico<sup>3</sup>.

Sono stati infine approfonditi i seguenti casi:

- un caso di appendicite acuta e iperplasia linfoide dell'appendice in una ragazza di 11 anni, quattro giorni dopo la vaccinazione con Cervarix e Imovax Polio. Il segnalatore ha ritenuto di segnalare la reazione, essendo l'appendice un tessuto linfoide e riconoscendo l'appendicite tra le cause eziologiche di iperplasia del tessuto linfoide (dovuta talora a infezioni virali ma anche a una stimolazione antigenica). Tale reazione si considera non correlabile con la vaccinazione. Uno studio condotto nel 2011 su Gardasil<sup>4</sup> (600.558 dosi HPV4 somministrate) non ha rilevato l'associazione tra vaccinazione HPV tetravalente e varie patologie, tra cui l'appendicite. Analoghi risultati sono emersi anche con il vaccino HPV bivalente<sup>5</sup>. L'evento avverso serio più frequentemente riportato è stato l'appendicite senza alcuna differenza tra il gruppo HPV2 e il gruppo di controllo (0,1%);
- un caso di disturbo del nervo ottico (sospetto drusen della papilla ottica) in una ragazza di 12 anni a cui era stata somministrata la prima dose del vaccino Gardasil circa 70 giorni prima. Gli esami di routine effettuati per le papilliti sono risultati negativi, tranne la positività per IgG ed IgM anti Epstein-Barr Virus (probabile infezione remota). In letteratura sono presenti studi nei quali l'EBV è stato associato a papilliti.<sup>6,7</sup> Il caso si considera indeterminato dal punto di vista del nesso di causalità.

## Bibliografia

1. Sejvar et al. Brighton Collaboration GBS study Group. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2011, 29 (3): 599-612.

2. Feiring B, Laake I, Bakken I, Greve-Isdahl, Wyller V, Haberg S, Magnus P, Trogstad L, HPV vaccination and risk of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a nationwide register-based study from Norway, *Vaccine* 35, 2017, 4203-4212 .
3. Donegan K, et al. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. *Vaccine* 2013; 31: 4961-7
4. Gee J, Naleway A, Shui I, Baggs J, Yin R, Li R, Kulldorff M, Lewis E, Fireman B, Daley MF, Klein NP, Weintraub ES. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine*. 2011 Oct 26;29(46):8279-84.
5. Angelo MG, David MP, Zima J, Baril L., Dubin G, Arellano F, Struyf, Pooled analysis of large and long-term safety data from the human papillomavirus-16/18-AS04 F -adjuvanted vaccine clinical trial programme, *pharmacoepidemiology and drug safety* 2014; 23: 466–479.
6. Matoba A, Survey of Ophthalmology, Ocular disease associated with Epstein-Barr virus infection, Volume 35, Issue 2, 1990, 145-150.
7. Santos-Bueso E, Sáenz-Francés F, Méndez-Hernández C, Martínez-de-la-Casa JM, García-Feijoo J, Gegúndez-Fernández JA, García-Sánchez Papillitis due to Epstein-Barr virus infection in an adult patient]. *J. Arch Soc Esp Oftalmol*. 2014 Jun; 89(6):245-9.

## 2.7 VACCINI CONTRO IL ROTAVIRUS

I vaccini disponibili contro il rotavirus sono il Rotarix e il Rotateq, indicati nella popolazione pediatrica (<2 anni). Complessivamente sono pervenute 105 segnalazioni, di cui 97 relative a Rotarix (34,7% gravi) e 4 a Rotateq (1 grave) (Tabella 26). La quasi totalità delle segnalazioni si riferisce alla fascia di età sotto i due anni senza differenze di genere. In 40 casi (38%) il vaccino contro il rotavirus risultava essere l'unico somministrato, mentre in 58 segnalazioni (55%) era stato co-somministrato con il vaccino esavalente e con quello anti pneumococco. 74 (70,5%) sono le reazioni insorte fra il 01/01/2016 e il 31/12/2016.

**Tabella 26. Distribuzione delle segnalazioni dei vaccini contro il rotavirus, 2016**

<b>Vaccino</b>	<b>N.</b>	<b>% gravi</b>
Rotarix	97	24,7
Rotateq	4	25,0
<b>Totale</b>	<b>105</b>	<b>23,8</b>

Le SOC "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" e "Patologie gastrointestinali" sono state quelle maggiormente coinvolte nelle segnalazioni (50,5%) (Tabella 27). Le reazioni riportate con maggiore frequenza sono state piressia (n. 34), diarrea (n. 30), dolore addominale (n. 20) e irritabilità (n. 17).

**Tabella 27. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccini contro il rotavirus, n = 105), 2016**

SOC	% segnalazioni <sup>^</sup>
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	50,5
Patologie gastrointestinali	50,5
Disturbi psichiatrici	21,0
Patologie del sistema nervoso	14,3
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	10,5
Patologie vascolari	3,8
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	3,8
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	1,9
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	1,9
Patologie cardiache	1,9
Esami diagnostici	1,9
Procedure mediche e chirurgiche	1,0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	1,0
Patologie dell'occhio	1,0
Infezioni ed infestazioni	1,0

<sup>^</sup> la percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Sono stati segnalati 8 casi di invaginazione o intussuscezione e 1 caso di ostruzione intestinale (Tabella 28) dopo la somministrazione di Rotarix. Solo in 1 caso il Rotarix era co-somministrato con Infanrix hexa e Prevenar 13. Per 5 di questi bambini la risoluzione dell'evento è stata completa, mentre l'esito non era disponibile per i restanti 4 casi. Il nesso di causalità per le 8 segnalazioni di invaginazione o intussuscezione è risultato: correlabile in tre casi, inclassificabile in tre casi e non correlabile nei rimanenti due casi (intervallo troppo lungo dalla somministrazione all'insorgenza della reazione). L'invaginazione è presente nelle informazioni del prodotto dei vaccini anti-rotavirus autorizzati (Rotarix e Rotateq).

**Tabella 28. Descrizione degli 8 casi di invaginazione, intussuscezione o ostruzione intestinale, 2016**

Caso	Età (mesi)	Sesso	Area	Reazione	Vaccino <sup>^</sup>
1	2	M	Centro	invaginazione dell'intestino	Rotarix (S)
2	2	F	Sud	invaginazione dell'intestino	Rotarix (S)
3	2	M	Centro	colica addominale, invaginazione dell'intestino, vomito a getto	Rotarix (S) Infanrix hexa (S) Prevenar 13 (S)
4	3	M	Sud	intussuscezione	Rotarix (S)
5	3	M	Nord	dolore addominale, sangue nelle feci, invaginazione dell'intestino	Rotarix (S)
6	4	M	Nord	intussuscezione ileocolica	Rotarix (S)
7	4	F	Nord	intussuscezione	Rotarix (S)
8	7	M	Sud	crampi addominali, astenia, invaginazione dell'intestino, pallore, inappetenza	Rotarix (S)
9	4	F	Sud	ostruzione intestinale	Rotarix (S)

<sup>^</sup> S-sospetto

## 2.8 VACCINI CONTRO EPATITE A E CONTRO EPATITE B

Nel 2016 sono state effettuate 25 segnalazioni di reazioni avverse dopo somministrazione di vaccini antiepatite A (n. 6 - 24,0% gravi); 38 (n. 7 - 18,4% gravi) dopo somministrazione di vaccini antiepatite B e 2 segnalazioni dopo somministrazione di vaccini combinati antiepatite A e B (nessuna grave) (Tabella 29). Le sospette reazioni avverse insorte fra il 01/01/2016 e il 31/12/2016 sono 47 (72,3%).

Hbvaxpro (HBV) e Havrix (HAV) sono stati i vaccini con più segnalazioni (rispettivamente n. 16 e n. 13). Circa due terzi dei casi segnalati hanno riguardato l'età adulta (43 segnalazioni).

**Tabella 29. Distribuzione delle segnalazioni dei vaccini contro epatite A e epatite B, 2016**

	N.	% gravi
HAV	25	24,0
HBV	38	18,4
HAV+HBV	2	-

Le classi SOC per gli eventi più segnalati sono state (Tabella 30): "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" (60% per HAV e 42% per HBV) e "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" (24% per HAV e 29% per HBV). Le reazioni segnalate con maggior frequenza sono state: piressia (n. 13), prurito (n. 7), orticaria (n. 6) e cefalea (n. 5).

**Tabella 30. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccini contro epatite, n = 63), 2016**

SOC	% segnalazioni <sup>^</sup>	
	HAV	HBV
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	60,0	42,1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	24,0	28,9
Patologie del sistema nervoso	28,0	21,1
Patologie gastrointestinali	24,0	10,5
Patologie dell'occhio	-	10,5
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	16,0	10,5
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	-	7,9
Esami diagnostici	4,0	7,9
Patologie vascolari	-	5,3
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	4,0	5,3
Patologie del sistema emolinfopoietico	4,0	5,3
Disturbi psichiatrici	4,0	5,3
Infezioni ed infestazioni	-	2,6
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	-	2,6

<sup>^</sup> la percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

## 2.9 ALTRI VACCINI

In questo paragrafo sono descritte le segnalazioni a vaccini (la maggior parte dei quali somministrati in età adulta) non riportate nei capitoli precedenti (Tabella 31).

**Tabella 31. Distribuzione delle segnalazioni di altri vaccini, 2016**

Vaccini	Totale	% Gravi
Diftotetanici	67	9,0
Tetanici	42	16,7
Tifoideo	14	14,3
Febbre Gialla	13	38,5
Poliomelitici	12	33,3
Rabici	11	18,2
Encefalite	7	14,3
Hib	7	-
Colerici	3	33,3
Herpes zooster	2	-
Difterici	1	-

### Vaccini diftoteranici e tetanici

Sono state riportate 67 segnalazioni (9,0% gravi) dopo vaccinazione bivalente (dT) (Tabella 31). In 37 casi il Diftetall è stato indicato come sospetto. Le sospette reazioni avverse insorte fra il 01/01/2016 e il 31/12/2016 sono 59 (88,1%).

Le classi SOC più coinvolte sono: “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione” (76%) e “Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo” (15); le reazioni maggiormente segnalate sono eritema in sede di iniezione (n. 11), piressia e prurito (n. 10).

Sono state riportate 42 segnalazioni dopo vaccinazione contro il tetano (16,7% gravi). Le sospette reazioni avverse insorte fra il 01/01/2016 e il 31/12/2016 sono 34 (81%).

Il vaccino per cui sono state inserite nella RNF più segnalazioni è stato l’Imovax tetano (n. 34).

Le classi SOC che hanno riportato più segnalazioni sono: “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione” (64%) e “Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo” (24%); la reazione a maggiore frequenza è il dolore in sede di iniezione (n. 6).

### **Vaccini tifoidei**

Nel 2016 sono state riportate 14 segnalazioni a vaccini tifoidei (2 gravi) tutte in soggetti di età superiore a 18 anni (Tabella 31). Il vaccino è stato somministrato da solo in circa metà dei casi (n. 6). Le sospette reazioni avverse insorte fra il 01/01/2016 e il 31/12/2016 sono 13 (92,9%).

### **Vaccini contro la febbre gialla**

Nel 2015 sono state riportate 13 segnalazioni relative a vaccini contro la febbre gialla (Tabella 31), di cui 5 gravi (38,5%). In 5 segnalazioni il vaccino contro la febbre gialla era l'unico somministrato. Le sospette reazioni avverse insorte fra il 01/01/2016 e il 31/12/2016 sono 10 (76,9%).

### **Vaccini poliomelitici**

Nel 2016 sono state riportate 12 segnalazioni a vaccini poliomelitici (4 gravi), l'83% in bambini sotto i 12 anni (Tabella 31). In tutte le segnalazioni, a parte due, il vaccino è stato co-somministrato. Le sospette reazioni avverse insorte fra il 01/01/2016 e il 31/12/2016 sono 8 (66,7%).

### **Vaccini antirabici**

Nel 2016 sono state riportate 101 segnalazioni a vaccini antirabici (18% gravi) tutte in soggetti adulti (Tabella 31). Il vaccino è stato somministrato da solo in 7 segnalazioni. Le sospette reazioni avverse insorte fra il 01/01/2016 e il 31/12/2016 sono 10 (90,9%).

## 2.10 SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE DOPO VACCINAZIONE ANTIINFLUENZALE STAGIONALE 2016-2017

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 2016 ma si riferiscono alle segnalazioni insorte nel periodo ottobre 2016 - marzo 2017 (Tabella 32) e inserite fino al 30/06/2017.

Per la stagione 2016/2017, l'OMS ha indicato la seguente composizione del vaccino per l'emisfero settentrionale:

- antigene analogo al ceppo A/California/7/2009 (H1N1), pandemico 2009;
- antigene analogo al ceppo A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2);
- antigene analogo al ceppo B/Brisbane/60/2008 (lineaggio B/Victoria)

Per quanto riguarda i vaccini antinfluenzali dal 01/10/2016 al 31/03/2017 sono pervenute 263 segnalazioni pari a un tasso di segnalazione di 1,8 per 100.000 dosi, con differenze tra le diverse tipologie di vaccino: da 0,6 per 100.000 dosi per i vaccini adiuvati con MF59 a 5,0 per i vaccini split (derivati da virioni frammentati) (Tabella 32).

**Tabella 32. Segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini antinfluenzali stagionali per tipologia di vaccino, stagione influenzale 2016/17**

Tipo di vaccino <sup>^</sup>	N. totale	Tasso <sup>§</sup>	Gravi %
Subunità	52	3,1	23,1
Split	124	5,0	4,0
Adiuvato con MF59	43	0,6	30,2
Intradermico	39	1,0	15,4
<b>Totale</b>	<b>263</b>	<b>1,8</b>	<b>14,1</b>

<sup>^</sup> 5 segnalazioni senza nome commerciale (di cui 1 grave)

<sup>§</sup> tasso di segnalazione per 1000.000 dosi (nella stagione 2016-17 sono state vendute 14,9 milioni di dosi di vaccini antinfluenzali)

Come atteso la popolazione maggiormente interessata è stata quella con età superiore ai 65 anni (41%), in cui è stata osservata anche la maggiore percentuale di reazioni gravi (23%) (Tabella 33).

**Tabella 33. Segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini antinfluenzali stagionali per età e sesso, stagione influenzale 2016/17**

Fascia d'età (anni)	N. Femmine (%)	N. Maschi (%)	N. totale <sup>^</sup> (%)	% gravi
<18	8 (5,2)	10 (9,7)	18 (6,8)	5,6
18-65	71 (45,8)	63 (61,2)	137 (52,1)	8,0
>65	76 (49,0)	30 (29,1)	108 (41,1)	23,1
<b>Totale</b>	<b>155 (100)</b>	<b>103 (100)</b>	<b>263 (100)</b>	<b>14,1</b>

<sup>^</sup> 5 segnalazioni senza sesso

La maggior parte delle reazioni osservate dopo somministrazione di vaccini antinfluenzali ha riguardato (Tabella 34): "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" (57,0%); "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" (19,8%); "Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo" (16,3%) e "Patologie del sistema nervoso" (16,0%). Gli eventi avversi più comuni sono stati: piressia (14,4%), dolore (12,5%), malessere (11,8%) e mialgia (10,6%).

**Tabella 34. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccinazione antinfluenzali stagionali, n = 263), stagione influenzale 2016-17**

SOC	% segnalazioni <sup>^</sup>
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	57,0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	19,8
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	16,3
Patologie del sistema nervoso	16,0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	11,8
Patologie gastrointestinali	11,0
Infezioni ed infestazioni	6,1
Patologie vascolari	3,8
Disturbi psichiatrici	2,7
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1,5
Patologie del sistema emolinfopoietico	1,5
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	1,1
Disturbi del sistema immunitario	1,1
Patologie renali e urinarie	0,4

Patologie cardiache	0,4
Patologie dell'occhio	0,4
Esami diagnostici	0,4
Patologie dell'orecchio e del labirinto	0,4
Patologie epatobiliari	0,4
Circostanze sociali	0,4

<sup>^</sup> la percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Tra le sospette reazioni avverse al vaccino antinfluenzale Influvac S si riportano:

- un caso di cecità all'occhio destro per occlusione dell'arteria retinica verificatasi 1 minuto dopo la vaccinazione in un paziente di 52 anni, affetto da ipertensione arteriosa, ateromasia carotidea e gliosi fronto-parietale. Il nesso di causalità è risultato non correlabile data l'anamnesi positiva sia per ateroma carotideo che per ipertensione arteriosa.
- un caso di radicolite brachiale in paziente di 62 anni insorta lo giorno stesso della vaccinazione, la cui risoluzione è stata completa e senza postumi. Il nesso di causalità è risultato correlabile dal momento che la reazione avversa è nota seppur rara e riportata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Tra le sospette reazioni avverse al vaccino antinfluenzale Fluvad sono stati riportati:

- un caso di sincope ed epatopatia in un paziente di 67 anni; l'epatopatia è stata rilevata durante l'osservazione in pronto soccorso per 48 ore a seguito della sincope, a causa del riscontro, in occasione degli esami ematochimici, di valori di ALT e AST molto elevati. L'esito riportato nella segnalazione è il miglioramento. Non è stato possibile ottenere ulteriori informazioni sul follow up e sulla diagnosi causale dell'epatopatia. Il nesso di causalità per l'epatopatia risulta non correlabile.
- un caso di emorragia cerebrale verificatosi 2 giorni dopo la vaccinazione in una paziente di 79 anni affetta da patologia spinale non specificata e con storia di ernia iatale, cifosi dorsale di alto grado, rachitismo infantile e in fase precoce di demenza senile. La paziente si trovava ancora in ospedale al momento del follow up ma non sono disponibili ulteriori informazioni a riguardo. Il nesso di causalità risulta

inclassificabile per l'assenza di informazioni relative ai test diagnostici effettuati, al contesto clinico, ai dettagli circa il disturbo spinale, alle condizioni concorrenti e alla storia medica rilevante (qualsiasi trauma cranico, ipertensione, etc).

**FOCUS**

A decorative graphic element consisting of several overlapping, wavy blue lines that flow vertically down the right side of the page. The lines vary in opacity and thickness, creating a sense of movement and depth.

## **1. L'IMPATTO DELLA STAGIONE INFLUENZALE 2016/2017 IN ITALIA**

### **Premessa**

In Italia, l'andamento stagionale delle sindromi simil-influenzali (influenza-like-illness, ILI) è rilevato attraverso la rete di medici sentinella, InFluNet, attiva dalla stagione 1999/2000. Tale sistema si basa su una rete di pediatri di libera scelta (PLS) e medici di medicina generale (MMG) che partecipano volontariamente alla sorveglianza, coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) con il contributo del Ministero della Salute e il supporto delle Regioni e Province Autonome. La sorveglianza InFluNet si avvale, inoltre, della collaborazione del Centro Interuniversitario per la Ricerca sull'Influenza e le Malattie Trasmissibili (CIRI-IT) di Genova. La sorveglianza epidemiologica si basa sulle rilevazioni settimanali dei casi di ILI, da parte di un campione di circa 1.000 MMG e PLS nel periodo compreso tra ottobre e aprile. Alla sorveglianza epidemiologica si affianca la sorveglianza virologica mirata alla caratterizzazione qualitativa dei diversi ceppi di virus influenzali circolanti. L'attività di monitoraggio virologico viene coordinata dal Centro Nazionale Influenza dell'Istituto Superiore di Sanità, che si avvale della collaborazione di una rete di laboratori regionali. Durante la stagione influenzale le attività di monitoraggio virologico sono prioritariamente finalizzate alla caratterizzazione dei virus circolanti e alla valutazione del grado di omologia antigenica tra ceppi epidemici e vaccinali.

Inoltre, per migliorare e integrare la sorveglianza epidemiologica dell'influenza, sono state rafforzate e avviate, negli ultimi anni, una serie di attività come il monitoraggio dell'andamento delle forme gravi e complicate di influenza confermata, la registrazione su una piattaforma web dei dati sulle dosi di vaccino antinfluenzale somministrate in Italia, per ottenere dati di copertura per fascia di età e tipo di vaccino somministrato e uno studio per la valutazione dell'efficacia sul campo del vaccino antinfluenzale.

L'integrazione dei diversi sistemi di sorveglianza, infatti, permette, di valutare la diffusione, l'intensità, la severità dei virus influenzali circolanti e l'efficacia delle misure messe in atto per prevenire l'influenza in Italia.

## Andamento della stagione influenzale 2016/2017

### *Sorveglianza epidemiologica*

Nella stagione 2016-2017, il picco epidemico è stato raggiunto nell'ultima settimana del 2016, in anticipo di circa quattro settimane rispetto alle stagioni precedenti, con un livello di incidenza pari a 9,5 casi per 1.000 assistiti. Il periodo epidemico (incidenza superiore a 2,44 casi per 1.000 assistiti) ha avuto una durata di 12 settimane.

L'incidenza cumulativa osservata durante la stagione è stata pari a 93 casi per 1.000 assistiti. La stagione influenzale è stata caratterizzata, quindi, da una incidenza cumulativa di media entità (i valori più elevati sono stati di 116 casi per 1.000 nella stagione 2004-2005 e di 99 casi per 1.000 assistiti nella stagione pandemica 2009-2010). L'incidenza cumulativa osservata nelle fasce di età pediatrica è stata di 230 casi per 1.000 assistiti nella fascia di età 0-4 anni e di 133 casi nella fascia di età 5-14 anni.

Come di consueto, l'incidenza ha mostrato una diminuzione all'aumentare dell'età, e ha raggiunto il valore minimo negli anziani (87 casi per 1.000 assistiti tra gli individui di età compresa tra 15 e 64 anni, e 51 casi tra quelli di età pari o superiore a 65 anni).

### *Sorveglianza virologica*

Nel corso della stagione 2016/17, nell'ambito delle attività di laboratorio, sono stati raccolti e analizzati 12.034 campioni clinici, di cui 3.518 (29%) sono risultati positivi al virus influenzale. La stagione è stata caratterizzata da un avvio anticipato e, già nel mese di settembre, alcuni laboratori di riferimento (Bari, Parma, Perugia, Roma, Torino) hanno segnalato casi sporadici di influenza, tutti associati a virus A/H3N2, alcuni dei quali da soggetti di ritorno dall'estero. Successivamente, la circolazione dei virus influenzali ha subito un graduale incremento, raggiungendo il picco più elevato a inizio gennaio, nella 2<sup>a</sup> settimana del 2017, mentre il periodo di massima incidenza è stato registrato già nella 52<sup>a</sup> settimana del 2016, in coincidenza con il picco più elevato nella percentuale di positività registrata (47%).

Durante tutta la stagione vi è stata una netta predominanza dei virus influenzali di tipo A (95%), in particolare di quelli appartenenti al sottotipo H3N2 (99% dei ceppi A

sottotipizzati). Solo a partire da metà febbraio si è osservata una proporzione crescente dei virus di tipo B, la cui circolazione si è comunque sempre mantenuta a bassi livelli (5%). Nell'ambito del tipo A, sono stati prevalentemente isolati e/o identificati virus appartenenti al sottotipo H3N2 (93%) rispetto ai ceppi H1N1 pandemico 2009 (1%). Il restante 6% dei ceppi di tipo A non è stato sottotipizzato.

### ***Sorveglianza dei casi gravi***

Come ha evidenziato la sorveglianza delle ILI, l'impatto di questa stagione, in termini di numero di casi gravi e di decessi da influenza confermata, è stato abbastanza elevato e superiore a quello della precedente stagione. In particolare nella stagione 2016/17, sono stati segnalati 162 casi gravi e 68 decessi da influenza confermata da 11 Regioni e Province autonome.

Nella maggior parte dei casi gravi è stato isolato il virus A/H3N2 (63%), seguito dal virus A/H1N1 pandemico 2009 (6%) e dal virus B (4%). Nel 27% dei casi gravi e nel 20% dei decessi non è stato possibile tipizzare i virus di tipo A isolati. Nel 69% dei decessi è stato isolato il virus A/H3N2 e nel 10% il virus A/H1N1 pandemico 2009.

Durante questa stagione, l'età mediana dei casi gravi è stata di 73 anni (range 0-94); mentre tra i decessi è stata di 76 anni (range 20-90). L'82% dei casi gravi e il 92% dei decessi segnalati al sistema, presentava almeno una patologia cronica preesistente per la quale la vaccinazione antinfluenzale viene raccomandata e solo il 25% era vaccinato. Nessuna donna in gravidanza è stata segnalata come caso di influenza grave in questa stagione.

### ***Copertura vaccinale***

Nella stagione 2016/17 la copertura vaccinale ha mostrato un lieve incremento rispetto alla precedente stagione. I dati di copertura vaccinale del vaccino antinfluenzale negli ultrasessantacinquenni a partire dalla stagione 2000/01 mostrano, dopo un iniziale aumento nella prima metà degli anni 2000, una riduzione della copertura vaccinale (52,0% nell'ultima rilevazione, comunque in rialzo rispetto alla stagione precedente), con un minimo storico registrato nella stagione 2014/2015 (48,6%).

### **La sorveglianza in Italia nel contesto europeo**

Sulla base dei dati del network EUROMOMO per il monitoraggio della mortalità in Europa, a cui partecipano 19 paesi europei, si è osservato un eccesso di decessi per tutte le cause nelle ultime due settimane di dicembre 2016 e nelle prime quattro di gennaio 2017 in Italia, come in Francia, Spagna e Portogallo, per rientrare nei valori attesi a fine febbraio. Lo scorso inverno all'epidemia influenzale è stato, quindi, associato un tasso di mortalità nella popolazione anziana più elevato rispetto alle attese. Il dato peggiore è stato osservato in Italia con un incremento stimato del 10%, e nella settimana di picco del 42%, rispetto al valore atteso e potenzialmente attribuibile all'epidemia influenzale. A contribuire all'incremento dell'eccesso di mortalità è stata la particolare virulenza dell'epidemia associata a una bassa copertura vaccinale negli anziani, per la quale stiamo osservando, nelle ultime stagioni, valori intorno al 50%, nonostante l'obiettivo minimo dell'OMS e del Ministero della Salute sia il raggiungimento del 75% della copertura tra gli ultrasessantacinquenni e tra i soggetti con condizioni di rischio.

Durante tutta la stagione vi è stata una netta predominanza dei virus influenzali di tipo A (95%), in particolare di quelli appartenenti al sottotipo H3N2 (99% dei ceppi A sottotipizzati). Solo a partire da metà febbraio si è osservata una proporzione crescente dei virus di tipo B, la cui circolazione si è comunque sempre mantenuta a bassi livelli (5%). Lo stesso andamento è stato osservato nella maggior parte dei casi gravi ricoverati in terapia intensiva nella scorsa stagione, con la netta prevalenza del virus A/H3N2 rispetto al virus A/H1N1 pandemico 2009 e al virus B. I risultati delle analisi di caratterizzazione antigenica e molecolare, effettuate sui ceppi A/H3N2, hanno permesso di confermare l'appartenenza di tutti i ceppi analizzati al sottogruppo genetico 3C.2a contenuto nel vaccino, la maggior parte dei quali confluisce all'interno del più recente sub-clade 3C.2a1. Non è ben chiaro il significato clinico di queste sostituzioni e infatti l'OMS e l'ECDC hanno sottolineato che i virus appartenenti ai due suddetti sottogruppi genetici risultano antigenicamente simili. Tuttavia, l'efficacia della vaccinazione soprattutto nella popolazione anziana, è stata moderata, suggerendo un potenziale non appaiamento fra virus A/H3N2 circolanti e virus contenuto nel vaccino.

In questa stagione, quindi, sia a livello nazionale che europeo, la sorveglianza dell'influenza ha permesso di descrivere sia in termini di tempo che di incidenza nonché di severità l'epidemia influenzale, permettendoci di acquisire tempestivamente informazioni utili per definire l'intensità e il conseguente impatto. Non va dimenticato infatti che l'influenza rappresenta una rilevante fonte di costi diretti e indiretti, per la gestione delle misure di controllo, dei casi e delle complicanze della malattia stessa.

## **Bibliografia**

- FluNews Rapporto epidemiologico settimanale ([www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/FluNews.asp](http://www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/FluNews.asp)).
- [www.euromomo.eu/](http://www.euromomo.eu/)
- Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza ([www.salute.gov.it/portale/news/p3\\_2\\_1\\_1\\_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=2654](http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=2654)).
- InFluNet. Sorveglianza virologica. Aggiornamento settimana 17/2017 ([www.iss.it/flu/v/](http://www.iss.it/flu/v/))

## 2. MALATTIA INVASIVA DA MENINGOCOCCO DI SIEROGRUPPO C IN TOSCANA, 2015-2016

Nel 2015, i dati nazionali del Sistema di Sorveglianza delle Malattie Batteriche Invasive, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS, [www.iss.it/mabi/](http://www.iss.it/mabi/)) con il supporto del Ministero della Salute, misero in evidenza un incremento dei casi di malattia invasiva da meningococco, da 164 nel 2014 a 189, con un'incidenza annuale che passava da 0,27 nel 2014 a 0,31 casi/100.000 abitanti<sup>1</sup>.

Tale incremento era dovuto a un aumento di casi dovuti a *Neisseria meningitidis* di sierogruppo C (MenC) riportati in Toscana<sup>1</sup>, inizialmente nell'area metropolitana di Firenze e a Empoli, tra l'inverno e la primavera del 2015, e poi nelle aree costiere (Pisa, Viareggio, Massa) nei mesi estivi.

In Toscana, nel 2014 i casi da MenC erano solo 2, mentre nel 2015 furono 31 (su 64 MenC isolati in Italia), per un'incidenza annuale pari a 0,8 casi/100.000 abitanti<sup>1</sup>. I casi da MenC in Toscana nel 2015 vennero rilevati prevalentemente nella fascia d'età dei giovani adulti: 28 casi su 31 interessavano pazienti di età superiore ai 15 anni. Il 90% dei casi presentava un quadro clinico di sepsi o di meningite con sepsi, per un totale di 6 decessi (letalità del 19%) (dati raccolti nell'ambito del sistema di Sorveglianza Nazionale delle Malattie Batteriche invasive, ISS).

L'incremento dei casi è proseguito anche nel 2016, anno in cui il numero totale di casi di malattia invasiva da meningococco in Italia è stato pari a 232 (incidenza di 0,38 casi/100.000 abitanti), di cui 80 casi da MenC<sup>1</sup>. Di questi, 30 nella sola regione Toscana. Anche nel 2016, i casi di MenC si sono verificati per lo più tra giovani adulti con un'età media di 35 anni (età mediana 28 anni); l'incidenza maggiore è stata registrata nella fascia d'età 15-24 anni (incidenza di 2,5 casi/100.000 abitanti). Come per l'anno precedente, anche nel 2016 il 90% dei casi presentava un quadro clinico di sepsi o di meningite con sepsi, con un totale di 7 decessi (letalità del 23%). L'età media delle persone decedute è risultata essere pari a 66 anni (range 45-83 anni) (dati raccolti nell'ambito del Sistema di Sorveglianza Nazionale delle Malattie Batteriche Invasive, ISS).

La maggior parte (79%) dei casi da MenC del biennio 2015-2016 sono stati determinati da un ceppo di meningococco appartenente al gruppo clonale cc11, formula genotipica C:P1.5-1,10-8:F3-6:ST-11(cc11). In Italia, già in passato si sono verificati *cluster* da *N. meningitidis* C:P1.5-1,10-8:F3-6:ST-11(cc11), in Veneto nel 2008, con 10 casi e 6 decessi<sup>2</sup>, e in Toscana nel 2012, con 4 casi e 1 decesso<sup>3</sup>.

Questo ceppo, noto in letteratura per la sua virulenza e contagiosità, è stato responsabile di *cluster* di malattia invasiva da meningococco tra il 2010 e il 2013 negli USA<sup>4</sup> e nel 2013 di in Germania, Francia, e Belgio<sup>4,5,6</sup>.

In risposta all'eccesso di casi da MenC, la Regione Toscana ha implementato misure straordinarie di prevenzione. Sono state introdotte modifiche al calendario vaccinale regionale tramite misure temporanee di promozione del vaccino coniugato anti-meningococco C o del vaccino antimeningococcico tetravalente ACWY, con una delibera regionale estesa fino al 31/12/2017 (delibere della Giunta regionale n.85 del 16/02/2016 e n.754 del 10/07/2017). Inoltre, L'Agenzia Regionale di Sanità (ARS), con il supporto tecnico-scientifico dell'ISS, dell'AUSL Toscana Centro e del Ministero della Salute ha avviato **indagini epidemiologiche** per individuare i fattori di rischio e i portatori sani<sup>7</sup>. Il Ministero della Salute in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità ha inoltre rafforzato la sorveglianza dei casi dovuti a questo ceppo ipervirulento di meningococco di sierogruppo C su tutto il territorio nazionale.

La campagna di vaccinazione promossa a livello regionale è stato un valido strumento per contenere l'aumento di casi dovuti a MenC nell'area.

## Bibliografia

1. Rapporto malattie batteriche invasive (aggiornamento 3 aprile 2017) [http://www.iss.it/binary/mabi/cont/Report\\_MBI\\_20170403\\_finale.pdf](http://www.iss.it/binary/mabi/cont/Report_MBI_20170403_finale.pdf)
2. Fazio C, Neri A, Sofia T, Carannante A, Caporali MG, Salmaso S, Mastrantonio P, Stefanelli P. Characterisation of *Neisseria meningitidis* C strains causing two clusters in the north of Italy in 2007 and 2008. Euro Surveill. 2009;14(16):pii=19179.
3. Stefanelli P, Fazio C, Neri A, Isola P, Sani S, Marelli P, Martinelli C, Mastrantonio P, Pompa MG. Cluster of invasive *Neisseria meningitidis* infections on a cruise ship, Italy, October 2012. Euro Surveill. 2012;17(50):pii=20336.

4. Weiss D, Varma JK. Control of recent community-based outbreaks of invasive meningococcal disease in men who have sex with men in Europe and the United States. *Euro Surveill.* 2013;18(28):20522.
5. Marcus U, Vogel U, Schubert A, Claus H, Baetzing-Feigenbaum J, Hellenbrand W, et al. A cluster of invasive meningococcal disease in young men who have sex with men in Berlin, October 2012 to May 2013. *Euro Surveill.* 2013;18(28):20523.
6. Aubert L, Taha MK, Boo N, Le Strat Y, Deghmane AE, Sanna A, et al. Serogroup C invasive meningococcal disease among men who have sex with men and in gay-oriented social venues in the Paris region: July 2013 to December 2014. *Euro Surveill.* 2015;20(3):21016.
7. <https://www.ars.toscana.it/it/press-room/comunicatistampa/3592-meningite-i-risultati-delle-indagini-dell-ars.html>



**ELENCO  
DELLE  
PUBBLICAZIONI  
EDITE NEL CORSO  
DEL 2016**

Per identificare gli articoli pubblicati da autori/gruppi italiani nel corso dell'anno 2016 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 22 articoli, circa un quarto del totale riguarda la vaccinazione antinfluenzale (pandemica e stagionale), seguita dalla vaccinazione antimeningococcica e da quella contro HPV. Dodici dei ventidue studi selezionati erano di tipo eziologico, due riguardavano le politiche sanitarie, e i restanti erano revisioni sistematiche o studi descrittivi. Per quanto riguarda gli obiettivi, cinque erano studi di efficacia e cinque avevano come obiettivo la valutazione della sicurezza della vaccinazione. Un elenco completo delle pubblicazioni selezionate è riportato di seguito.

1. Angioli R, Lopez S, Aloisi A, Terranova C, De Cicco C, Scaletta G, Capriglione S, Miranda A, Luvero D, Ricciardi R, Montera R, Plotti F. Ten years of HPV vaccines: State of art and controversies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016 Jun;102:65-72. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.03.020.
2. Argante L, Tizzoni M, Medini D. Fast and accurate dynamic estimation of field effectiveness of meningococcal vaccines. *BMC Med.* 2016 Jun 30;14:98. doi: 10.1186/s12916-016-0642-2.
3. Balogh S, Papp R, Busa C, Csikós Á. Role of health care professionals in preventative activities and vaccination programs during outbreaks. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2016 Dec;63(4):365-372. doi: 10.1556/030.63.2016.014.
4. Cagigi A, Cotugno N, Rinaldi S, Santilli V, Rossi P, Palma P. Downfall of the current antibody correlates of influenza vaccine response in yearly vaccinated subjects: Toward qualitative rather than quantitative assays. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016 Feb;27(1):22-7. doi: 10.1111/pai.12483.
5. Carnovale C, Damavandi PT, Gentili M, Pozzi M, Antoniazzi S, Radice S, Clementi E. On the association between human papillomavirus vaccine and sleep disorders: Evaluation based on vaccine adverse events reporting systems. *J Neurol Sci.* 2017 Feb

- 15;373:179-181. doi: 10.1016/j.jns.2016.12.067. Epub 2016 Dec 29. PubMed PMID: 28131183.
6. Coretti S, Codella P, Romano F, Ruggeri M, Cicchetti A. Cost-effectiveness analysis of herpes zoster vaccination in Italian elderly persons. *Int J Technol Assess Health Care*. 2016 Jan;32(4):233-240.
  7. Cramer JP, Jelinek T, Paulke-Korinek M, Reisinger EC, Dieckmann S, Alberer M, Bühler S, Bosse D, Meyer S, Fragapane E, Costantini M, Pellegrini M, Lattanzi M, Dovali C. One-year immunogenicity kinetics and safety of a purified chick embryo cell rabies vaccine and an inactivated Vero cell-derived Japanese encephalitis vaccine administered concomitantly according to a new, 1-week, accelerated primary series. *J Travel Med*. 2016 Mar 19;23(3). pii: taw011. doi: 10.1093/jtm/taw011.
  8. Da Dalt L, Zerbinati C, Strafella MS, Renna S, Riceputi L, Di Pietro P, Barabino P, Scanferla S, Raucci U, Mores N, Compagnone A, Da Cas R, Menniti-Ippolito F; Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children. Henoch-Schönlein purpura and drug and vaccine use in childhood: a case-control study. *Ital J Pediatr*. 2016 Jun 18;42(1):60. doi: 10.1186/s13052-016-0267-2.
  9. Diez-Domingo J, de Martino M, Lopez JG, Zuccotti GV, Icardi G, Villani A, Moreno-Perez D, Hernández MM, Aldeán JÁ, Mateen AA, Enweonye I, de Rooij R, Chandra R. Safety and tolerability of cell culture-derived and egg-derived trivalent influenza vaccines in 3 to <18-year-old children and adolescents at risk of influenza-related complications. *Int J Infect Dis*. 2016 Aug;49:171-8. doi: 10.1016/j.ijid.2016.06.018.
  10. Drago F, Ciccarese G, Javor S, Parodi A. Vaccine-induced pityriasis rosea and pityriasis rosea-like eruptions: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Mar;30(3):544-5. doi: 10.1111/jdv.12942.
  11. Durando P, Esposito S, Bona G, Cuccia M, Desole MG, Ferrera G, Gabutti G, Pellegrino A, Salvini F, Henry O, Povey M, Marchetti F. The immunogenicity and safety of a tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine when co-administered with conjugated meningococcal C vaccine to healthy children: A phase IIIb, randomized, multi-center study in Italy. *Vaccine*. 2016 Aug 5;34(36):4278-84. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.07.009.

12. Esposito S, Giavoli C, Trombetta C, Bianchini S, Montinaro V, Spada A, Montomoli E, Principi N. Immunogenicity, safety and tolerability of inactivated trivalent influenza vaccine in overweight and obese children. *Vaccine*. 2016 Jan 2;34(1):56-60. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.11.019.
13. Esposito S, Terranova L, Patria MF, Marseglia GL, Miraglia del Giudice M, Bodini A, Martelli A, Baraldi E, Mazzina O, Tagliabue C, Licari A, Ierardi V, Lelii M, Principi N. Streptococcus pneumoniae colonisation in children and adolescents with asthma: impact of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine and evaluation of potential effect of thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccine. *BMC Infect Dis*. 2016 Jan 12;16:12. doi: 10.1186/s12879-016-1335-3.
14. Fabrizi F, Martin P, Messa P. Novel perspectives on the hepatitis B virus vaccine in the chronic kidney disease population. *Int J Artif Organs*. 2015 Dec;38(12):625-31. doi: 10.5301/ijao.5000458.
15. Gasparini R, Tregnaghi M, Keshavan P, Ypma E, Han L, Smolenov I. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine and Commonly Administered Vaccines After Coadministration. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Jan;35(1):81-93. doi: 10.1097/INF.0000000000000930.
16. Lee HJ, Choe YJ, Hong YJ, Kim KH, Park SE, Kim YK, Oh CE, Lee H, Song H, Bock H, Casula D, Bhusal C, Arora AK. Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine in healthy adolescents in Korea--A randomized trial. *Vaccine*. 2016 Feb 24;34(9):1180-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.01.033.
17. Lombardi F, Belmonti S, Fabbiani M, Morandi M, Rossetti B, Tordini G, Cauda R, De Luca A, Di Giambenedetto S, Montagnani F. Immunogenicity and Safety of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine versus the 23-Valent Polysaccharide Vaccine in Unvaccinated HIV-Infected Adults: A Pilot, Prospective Controlled Study. *PLoS One*. 2016 Jun 3;11(6):e0156523. doi: 10.1371/journal.pone.0156523.
18. Ngabo F, Franceschi S, Baussano I, Umulisa MC, Snijders PJ, Uytterlinde AM, Lazzarato F, Tenet V, Gatera M, Binagwaho A, Clifford GM. Human papillomavirus infection in Rwanda at the moment of implementation of a national HPV vaccination programme. *BMC Infect Dis*. 2016 May 24;16:225. doi: 10.1186/s12879-016-1539-6.

19. Porchia BR, Bonanni P, Bechini A, Bonaccorsi G, Boccalini S. Evaluating the costs and benefits of pneumococcal vaccination in adults. *Expert Rev Vaccines*. 2017 Feb;16(2):93-107. doi: 10.1080/14760584.2017.1242419.
20. Principi N, Esposito S. Adverse events following immunization: real causality and myths. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Jun;15(6):825-35. doi: 10.1517/14740338.2016.1167869.
21. Puthanakit T, Huang LM, Chiu CH, Tang RB, Schwarz TF, Esposito S, Frenette L, Giaquinto C, McNeil S, Rheault P, Durando P, Horn M, Klar M, Poncelet S, De Simoni S, Friel D, De Muyenck B, Suryakiran PV, Hezareh M, Descamps D, Thomas F, Struyf F. Randomized Open Trial Comparing 2-Dose Regimens of the Human Papillomavirus 16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Girls Aged 9-14 Years Versus a 3-Dose Regimen in Women Aged 15-25 Years. *J Infect Dis*. 2016 Aug 15;214(4):525-36. doi: 10.1093/infdis/jiw036.
22. Wijnans L, Dodd C, de Ridder M, Romio S, Weibel D, Overeem S, Lammers GJ, Bonhoeffer J, Black S, Sturkenboom M. Pandemic influenza vaccine & narcolepsy: simulations on the potential impact of bias. *Expert Rev Vaccines*. 2016 May;15(5):573-84. doi: 10.1586/14760584.2016.1164045.

## **CONCLUSIONI**



Il Rapporto sulla Sorveglianza Postmarketing dei Vaccini in Italia – anno 2016, giunto alla sua sesta edizione, descrive l'attività di sorveglianza post-marketing dei vaccini condotta dal Gruppo di Lavoro per la Vaccinovigilanza, istituito nel 2014 dall'AIFA con l'obiettivo di monitorare costantemente la sicurezza dei vaccini.

Al netto dei progetti di farmacovigilanza attiva che hanno influenzato maggiormente il dato complessivo del biennio precedente (2014-2015), l'andamento delle segnalazioni spontanee di sospetta reazione avversa ai vaccini è sostanzialmente stabile negli ultimi 5 anni con oscillazioni non significative del numero di schede inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, fermo restando l'iniziale incremento dal 2011 in poi sia e in misura maggiore per i farmaci, sia per i vaccini. Tale andamento potrebbe dipendere dall'impatto a lungo termine delle azioni intraprese a livello nazionale e internazionale per potenziare le attività di farmacovigilanza in genere, che vanno dall'implementazione della nuova normativa dal 2010 in poi, agli interventi di semplificazione dell'accesso alla segnalazione e alle campagne di sensibilizzazione degli operatori sanitari e dei cittadini. Come già si è detto nel capitolo introduttivo, l'aumento delle segnalazioni di sospetta ADR, osservato nel tempo, non corrisponde necessariamente a una maggiore pericolosità dei prodotti medicinali, vaccini compresi ed è piuttosto da considerarsi un indice di buon funzionamento del sistema di farmacovigilanza.

La maggior parte delle reazioni segnalate nel 2016 sono state definite non gravi (circa l'84%). Le segnalazioni di sospette reazioni avverse considerate gravi sono più rare, più frequentemente a carattere transitorio, con risoluzione completa dell'evento segnalato e non correlabili alla vaccinazione imputata sulla base dei criteri standardizzati di valutazione del nesso di causalità. I risultati complessivi delle analisi condotte per tipologia di vaccino nel 2016 non hanno indicato specifiche problematiche di sicurezza. L'approfondimento dei singoli casi a livello individuale (singola segnalazione) e generale non suggerisce, infatti, la presenza di rischi aggiuntivi a quelli noti che possano modificare il rapporto beneficio/rischio dei vaccini utilizzati.

Con la pubblicazione del presente Rapporto, si conferma l'impegno alla trasparenza dell'AIFA, una delle poche agenzie regolatorie nazionali a pubblicare un rapporto periodico di sicurezza dei vaccini, in collaborazione con il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore

di Sanità e le Regioni e a rendere disponibile i dati relativi alle sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini in Italia, attraverso un sistema di accesso presente sul portale istituzionale (sistema RAM).

## APPENDICE 1



## GRUPPO DI LAVORO SULL'ANALISI DEI SEGNALI DEI VACCINI

Regione	Responsabile CRFV	Referente gruppo di lavoro indicato dal CRFV (se diverso dal responsabile del centro)	Referente gruppo di lavoro indicato dalla Prevenzione
<b>ABRUZZO</b>	<b>Ilenia Senesi</b> Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Abruzzo		
<b>BASILICATA</b>	<b>Maria Rosaria Puzo</b> Ufficio prestazioni Assistenziali e Farmaceutico, Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Basilicata		
<b>CALABRIA</b>	<b>Giuseppina Fersini</b> Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Calabria		<b>Sandro Giuffrida</b> ASP Reggio Calabria U.O.C. Igiene e Sanità Pubblica
<b>CAMPANIA</b>	<b>Annalisa Capuano</b> CRFV Campania - Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"		
<b>EMILIA ROMAGNA</b>	<b>Ester Sapigni</b> Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna Servizio Assistenza Territoriale	<b>Mauro Melis</b> Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche - Università di Bologna	<b>Pascucci Maria Grazia</b> Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna Servizio Prevenzione collettiva e Sanità Pubblica
<b>FRIULI VENEZIA GIULIA</b>	<b>Paola Rossi</b> Direzione centrale salute integrazione socio-sanitaria, politiche sociali e famiglia, Area Servizi assistenza primaria Servizio farmaceutico Regione Friuli Venezia Giulia		<b>Tolinda Gallo</b> Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
<b>LAZIO</b>	<b>Mores Nadia</b> Gruppo Analisi dei Segnali Farmacovigilanza, Lazio		
<b>LIGURIA</b>	<b>Merlano Maria Caterina</b> A.Li.Sa. Regione Liguria, Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Liguria		<b>Cristiano Alicino</b> Dipartimento di Scienze della Salute - Università degli Studi di Genova (fino al 31/10/2017)
<b>LOMBARDIA</b>	<b>Mirosa Della Giovanna</b> Centro Regionale Farmacovigilanza Direzione generale WELFARE - Regione Lombardia	<b>Olivia Leoni</b> Centro Regionale Farmacovigilanza Direzione generale WELFARE - Regione Lombardia	<b>Giuseppe Monaco</b> Centro Regionale Farmacovigilanza Direzione generale WELFARE - Regione Lombardia
<b>MARCHE</b>	<b>Luigi Patregnani</b> Centro Regionale Farmacovigilanza - Marche		<b>Augusto Liverani</b> Asur AV1-Sisp di Urbino
<b>MOLISE</b>	<b>Tagliatela Maurizio</b> Università degli studi del Molise - Dipartimento di Medicina e Scienze per la Salute		<b>Michele Colitti</b> Servizio Prevenzione, Veterinaria e Sicurezza alimentare
<b>PA BOLZANO</b>	<b>Verena Moser</b> Provincia Autonoma di Bolzano Ripartizione Salute		<b>Monica Bevilacqua</b> Azienda Sanitaria dell'Alto Adige Comprensorio Sanitario di Merano Servizio igiene e sanità pubblica

Regione	Responsabile CRFV	Referente gruppo di lavoro indicato dal CRFV (se diverso dal responsabile del centro)	Referente gruppo di lavoro indicato dalla Prevenzione
PA TRENTO		<b>Elisabetta Debastiani</b> Servizio farmaceutico Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Trento	<b>Silva Franchini</b> Dipartimento Prevenzione U.O. Igiene e Sanità Pubblica Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Provincia autonoma di Trento Centro per i servizi sanitari
PIEMONTE	<b>Eleonora Marrazzo</b> Centro Regionale di Documentazione sul Farmaco ASL TO2		<b>Lorenza Ferrara</b> SeREMI-ASL AL
PUGLIA	<b>Maria Cristina Carbonara</b> Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Puglia		<b>Silvio Tafuri</b> Dip. Scienze Biomediche ed Oncologia Umata Università degli Studi di Bari A. Moro
SARDEGNA	<b>Maria Erminia Stochino</b> Centro Reg. di Farmacovigilanza Reg. Sarde- gna, Unità Complessa di Farmacologia Cli- nica Az. Ospedaliero-Universitaria Cagliari		
SICILIA	<b>Edoardo Spina</b> Centro Referente per la segnalazione spon- tanea – AOU Policlinico G. Martino Messina	<b>Claudia Minore</b> Centro Reg. di Coord. di Farmacovigilanza e Vaccinoviigilanza. Servizio Farmaceutico, Assessorato della Salute, Palermo	<b>Franco Belbruno</b> Azienda Sanitaria Provinciale di Enna Dipartimento di Prevenzione Enna
TOSCANA	<b>Maria Parrilli</b> Centro Reg. Toscano di Farmacovigilanza III Livello - Settore Politiche del Farmaco, Inno- vazione e Appropriatazza - Regione Toscana		
UMBRIA	<b>Giampaolo Bucaneve</b> Azienda Ospedaliera di Perugia	<b>Rosalba Elisabetta Rocchi</b> Centro Regionale di Farmacovigilanza presso Direzione Regionale Salute, Welfare Organ- izzazione e Risorse Umane - Regione Umbria	<b>Anna Tosti</b> Servizio Prevenzione Sanità Veterinaria e Sicurezza Alimentare Sezione Prevenzione Regione Umbria
VALLE D'AOSTA	<b>Iacopo Luboz</b> Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Valle d'Aosta	<b>Daniela Barrera</b> Azienda Unità Sanitaria Locale Valle d'Aosta	
VENETO	<b>Ugo Moretti</b> Az. Osp. Univ. integrata di Verona di Verona		<b>Giovanna Zanoni</b> UOC di Immunologia -Progr. Reg. Canale verde Az. Osp. Univ. integrata di Verona
MINSAL	<b>Stefania Iannazzo</b> Ufficio V - malattie infettive e profilassi internazionale direzione generale prevenzione sanitaria		
ISS	<b>Francesca Menniti Ippolito</b> Unità di Farmacoepidemiologia - Centro Nazionale per la ricerca e la valutazione preclinica e clinica dei farmaci		
	<b>Caterina Rizzo</b> Dipartimento Malattie Infettive		
AIFA	<b>Patrizia Felicetti, Pasquale Marchione, Fiorella Petronzelli</b> Area Vigilanza Post-Marketing		