

CENTRO REGIONALE DI RIFERIMENTO DI CONSULENZA PREVACCINALE
E SORVEGLIANZA DEGLI EVENTI AVVERSI A VACCINAZIONE “CANALE VERDE”

DGR n. 1611 del 17/06/08,

**XI RELAZIONE SULL’ATTIVITA’
DEL “CANALE VERDE”
DATI RELATIVI AL 2008**

GIOVANNA ZANONI[°], ILARIA LUCCHI[°], FABIOLA MICHELETTI[§], SARA MONDINO[°],
GIUSEPPE TRIDENTE[°]

[°]SERVIZIO DI IMMUNOLOGIA CLINICA, POLICLINICO G.B. ROSSI, AZIENDA
OSPEDALIERA DI VERONA E SEZIONE DI IMMUNOLOGIA DEL DIPARTIMENTO DI
PATOLOGIA, UNIVERSITA’ DI VERONA

[§]CENTRO PER LA RICERCA E VALUTAZIONE DEI PRODOTTI IMMUNOBIOLOGICI,
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA’, ROMA

APRILE 2009

INDICE

INTRODUZIONE	pag. 3
ANALISI DELLE NOTIFICHE DEGLI EVENTI AVVERSI A VACCINI	pag. 3
CONSULENZE PRE-VACCINALI	pag. 7
PARERI TELEFONICI-VIA E-MAIL O FAX	pag. 10
CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE	pag. 11
RINGRAZIAMENTI	pag. 14
ELENCO ABBREVIAZIONI	pag. 14
TABELLE	pag. 15

INTRODUZIONE

Nella presente relazione annuale, prevista ai sensi della DGR n. 1611 del 17/06/08, sono riportati i dati sulle consulenze pre-vaccinali effettuate da questo Centro nell'anno 2008 e sulle schede di segnalazione degli eventi avversi a vaccini somministrati nell'anno 2008 pervenute dalla Direzione per la Prevenzione della Regione Veneto entro il 21/01/2009 e integrata con i dati acquisiti dal Centro di Riferimento Regionale sul Farmaco al 09/02/2009, secondo il vigente flusso di trasmissione delle schede di notifica al Canale Verde.

Dati 2008 al 09/02/2009

- **257 notifiche di eventi avversi**
- **127 consulenze pre-vaccinali**
- **69 pareri via mail o fax**

ANALISI DELLE NOTIFICHE DEGLI EVENTI AVVERSI A VACCINI

Il Canale Verde ha acquisito un totale di 257 schede di segnalazione di eventi avversi a vaccino segnalati nell'anno 2008. Rispetto all'anno precedente si registra un calo del 23,5% del numero di segnalazioni.

Permane anche per il 2008 una certa disparità nel numero di notifiche pervenute dalle diverse Aziende. Le più frequenti segnalazioni di sospetti eventi avversi a vaccino (EAV) provengono dalle ULSS n. 20, 6, 8, 16 e 10; nessuna notifica è pervenuta dalla ULSS 21 (Tabella 1).

Per quanto riguarda il tipo di vaccino somministrato, occorre tenere presente che le variazioni delle frequenze di segnalazione sono legate soprattutto all'introduzione nel calendario regionale 2008 dei nuovi vaccini (HPV) e tetravalente MPRV ed alla campagna di vaccinazione contro il meningococco C messa in atto dalla Regione in seguito alla segnalazione di un focolaio epidemico verificatosi nel dicembre 2007 e che ha riguardato la popolazione giovanile (15-29 anni).

In particolare, nel 2008 prevalgono le segnalazioni di eventi avversi da meningococco C, da DTaP, MPRV e HPV (Tabella 2).

La Tabella 3 mostra la distribuzione complessiva delle dosi di vaccino riportate nelle 257 notifiche, indipendentemente dalle co-somministrazioni. Dei 309 vaccini, somministrati singolarmente o in associazione, la maggioranza delle segnalazioni riguarda nell'ordine il vaccino per il meningococco C (26,2%), DTaP (15,5%) (48, di cui 33 da Infanrix DTaP e 15 da Boostrix), seguono l'esavalente (11,7%) e il vaccino MPRV (10%).

Notifiche di EAV su 257 schede (488 eventi)

- 309 vaccini somministrati
- 26,2% da meningococco C
- 15,5% da DTaP
- 11,7% da Esavalente
- 10% da MPRV

- 33,9% tra 1 e 5 anni
- 33,9% >13 anni
- 56,3% alla prima dose

La maggiore frequenza di EAV segnalati risiede nella fascia d'età tra 1 e 5 anni e nella classe di età superiore a 13 anni; il 54% delle notifiche riguarda femmine e il 46% maschi.

Dal raffronto delle notifiche di EAV rispetto al numero di dosi di vaccino somministrato emerge che il 56,3% delle reazioni si riscontra alla prima inoculazione di vaccino. Il 15,2% delle notifiche non contiene il dato relativo al numero della dose, non consentendo un completo raffronto (Tabella 5).

La distribuzione delle notifiche per intervallo temporale tra somministrazione e insorgenza dell'evento avverso rivela che circa il 40,1% compare tra 1 e 7 giorni dalla somministrazione (Tabella 6). Inoltre 10 schede (3,9%) non riportano la data di somministrazione, dato fondamentale per la valutazione di attribuzione di una reazione avversa sistemica al vaccino. Di queste, il 50% (5) è risultato quindi non classificabile in quanto, secondo le linee guida, solo le reazioni locali sono sempre attribuibili indipendentemente dall'intervallo temporale. Da segnalare che le schede prive di data di somministrazione sono in calo rispetto agli anni precedenti (15% delle schede incomplete nel 2007).

La maggior parte delle schede (62,6%) riporta EAV di tipo sistemico (Tabella 7). Per contro, le reazioni locali risultano meno segnalate (26,1% delle schede) rispetto al 2007 (35%) allineandosi con gli anni precedenti. Delle 257 notifiche, 116 (45,2%) riguardano reazioni lievi, 103 (40,2%) reazioni considerate rilevanti e 18 (7%) reazioni gravi.

La tipologia dei 488 eventi riportati nelle 257 schede di notifica, evidenzia la notevole varietà dei sintomi, anche se non tutti correlabili causalmente ai vaccini somministrati (Tabella 8). Prevalgono le reazioni locali (19,7%) e la febbre < 39,5°C (9,8%) .

Se si suddividono gli EAV per classe sistemico-organica secondo la classificazione utilizzata dai sistemi di Farmacovigilanza, prevalgono le alterazioni delle condizioni generali (25,6%), sulle reazioni locali (22%) e, in ordine decrescente, sulle manifestazioni del sistema nervoso centrale e periferico, le alterazioni cutanee e quelle dell'apparato gastrointestinale (Tabella 9).

Se si analizza il grado di causalità, calcolato su 257 schede, risulta che il 40,5% è stato ritenuto *attribuibile*, il 44,0% *probabile* e il 7,8% *possibile*. Il 7,8% (20) delle notifiche è risultato *non correlabile*, con il 5,4% di schede *non attribuibili* e il 2,4% *non classificabili* (Tabella 10). Tra le 6 schede attualmente *non classificabili*, rientrano 5 notifiche di

Tipologia di EAV in 257 schede

- 40,1% intervallo tra 1 e 7 giorni
- 62,6% sistemiche
- 45,2% lievi
- 40,2% rilevanti
- 7% gravi



3,9% schede non riporta
intervallo temporale

Classificazione EAV per classe sistemico-organica 257 schede

- 25,6% alterazioni generali
- 22% reazioni locali

237 eventi correlabili

- 40,5% attribuibili
- 44% probabili
- 7,8% possibili



6 schede (2,3%) non
classificabili

reazioni generali prive di intervallo temporale, criterio necessario per la classificazione di un evento avverso sistemico e 1 scheda carente di dati indispensabili per il suo inquadramento che potrà essere classificata successivamente.

L'analisi del livello di gravità, effettuata solo sulle schede correlabili (Tabella 11), mostra che le manifestazioni lievi rappresentano la maggioranza relativa delle segnalazioni (48,9%); tuttavia la percentuale delle reazioni gravi (7,6%) segnalate è in lieve aumento rispetto al 2007 (6,4%).

La Tabella 12 riporta in dettaglio le manifestazioni gravi segnalate nel 2008 su 257 schede inoltrate ed esaminate. Su un totale di 21 reazioni gravi segnalate, 18 sono state giudicate causalmente correlabili e 3 non correlabili, di cui 2 non attribuibili e 1 non classificabile per mancanza della documentazione necessaria per classificare il caso (Tabella 13).

Tra le 18 reazioni gravi classificate, è presente 1 reazione locale e 17 eventi sistemici. Questi ultimi includono:

- 7 casi di convulsioni febbrili: 2 dopo vaccinazione con esavalente co-somministrato con meningococco C, 4 dopo vaccinazione con MPRV, 1 dopo esavalente co-somministrato con pneumococco coniugato; 6 casi si sono risolti completamente nell'arco di qualche giorno; nel caso associato a vaccinazione con esavalente e anti-pneumococco coniugato, dopo la risoluzione della sintomatologia la bambina è stata sottoposta ad ulteriori accertamenti, tuttora in corso, per sospetta epilessia mioclonica severa;
- 2 casi di convulsioni afebrili: 1 dopo MPR e 1 dopo co-somministrazione di MPR e DTaP, risolti completamente nell'arco di una giornata;
- 4 casi di atassia dopo vaccinazione MPRV di diverso grado di severità, tutte risolte;
- 1 caso di artrite reattiva dopo vaccinazione MPRV; risolto;
- 1 caso di ipotonia, fotofobia e revulsione dei globi oculari dopo co-somministrazione di vaccino MPRV, risolto dopo un giorno;
- 1 caso di uveite dopo vaccino HPV, risolta dopo più di due mesi. Trattandosi di un nuovo vaccino, tale evento è stato attualmente classificato come possibile anche in assenza di referenze bibliografiche a favore; esso potrà essere rivalutato in futuro dopo l'acquisizione di maggiori dati su tale vaccino;

Eventi Gravi 18

- 7,6% dei correlabili (237)
- 7 convulsioni febbrili
- 4 atassie
- 2 convulsioni afebrili
- 1 piastrinopenia
- 1 artrite reattiva
- 1 ipotonia con revulsione globi oculari
- 1 uveite
- 1 locale (1 ascesso)



Tutti gli eventi si sono risolti

- 1 caso di piastrinopenia dopo vaccinazione MPRV, risolto dopo 5 giorni in seguito a trattamento con immunoglobuline.

Oltre alle suddette reazioni gravi classificate, sono stati analizzati anche i dati clinici riguardanti 3 eventi gravi giudicati non attribuibili (2) o non classificabili (1).

Nel dettaglio si trattava di:

- 1 caso di convulsioni febbrili dopo vaccinazione con vaccino MPR, risolto, non attribuibile in quanto la manifestazione è insorta dopo 6-12 ore dall'inoculo di un vaccino con virus vivi attenuati, troppo precocemente rispetto all'intervallo temporale valido per sostenere la correlazione causale; inoltre al bambino è stata successivamente diagnosticata una sclerosi tuberosa;

- 1 caso di manifestazioni di tipo mioclonico dopo vaccinazione con DTaP e IPV in un bambino nato prematuro, con diagnosi di epilessia mioclonica benigna, per cui, anche secondo il parere dello specialista, l'episodio non è stato posto in correlazione con la vaccinazione ma con la patologia già presente.

Una terza notifica di evento grave, che riporta un episodio di iporeattività, anomalie nei movimenti, strabismo e regressione psicomotoria dopo esavalente co-somministrato con anti-pneumococco coniugato, è attualmente non classificabile, in attesa di ulteriore accertamenti specialistici tuttora in corso.

Il tasso di eventi avversi segnalati sulla base delle dosi totali di vaccino somministrate nel 2008 (Tabella 14) è risultato pari a 1,35/10.000 dosi somministrate (2/10.000 nel 2007). Per quanto riguarda i tassi relativi ai vaccini più frequentemente segnalati, si rileva che il tasso più alto di segnalazioni è quello relativo al vaccino MPRV (13,6/10.000); seguono poi DTaP (7,2/10.000), HPV (4,7/10.000), TT (3,6/10.000).

CONSULENZE PRE-VACCINALI

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

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

La provenienza delle richieste, per la maggior parte dalle ULSS, in particolare la 13, 7, 20 e 16 è riassunta nella Tabella 15.

Si segnala un aumento delle richieste extra-regionali (9 richieste, pari al 7,1%).

La maggioranza degli EAV registrati e la richiesta di accertamento di controindicazioni riguardano la serie dei vaccini somministrati nel primo anno di età (38,6%) e i vaccini virali vivi MPRV/MPR e/o varicella e/o rosolia (17,3%) (Tabella 16). Al terzo posto compare il nuovo vaccino anti-HPV con l'11,0% delle richieste.

Si segnala inoltre che tra questi, i soggetti di età <13 anni sono stati 83 (65,3%). L'esame clinico diretto presso l'ambulatorio del Centro è stato effettuato su 25 (19,7%) soggetti, con esecuzione di test allergologici con vaccini e/o loro componenti in 17 casi (13,4%), di cui 11 sono risultati negativi e 6 positivi.

Tra i 71 EAV sottoposti nel 2008 alla consulenza del Canale Verde, i più numerosi hanno manifestato reazioni cutanee corrispondenti al 14,2% dei casi (18); seguivano nell'ordine le manifestazioni neurologiche in 12 (9,4%) casi e l'orticaria/angioedema in 17 di cui 9 (7,1%) immediate ed 8 (6,3%) ritardate (Tabella 17). Dei 9 casi di orticaria immediata, 5 riguardavano i vaccini esavalente e pneumococco coniugato in co-somministrazione.

L'accertamento di controindicazioni è stato richiesto nella maggior parte dei casi per patologie presenti nella storia personale; tra queste prevalgono, come negli anni precedenti, le malattie neurologiche (11%), seguite dalle malattie autoimmuni (6,3%) e dalle patologie d'organo (4,7%).

Consulenze Pre-vaccinali 127

- 38,6% vaccini del I anno
- 17,3% MPRV/MPR e/o Varicella
- 65,3% < 13 anni di età
- 19,7% esame clinico
- 13,4% test allergologici



ancora forte variabilità di
provenienza delle richieste:
(da 0 a 12/anno/ULSS)

Consulenza per EAV 71

- 14,2% manifestazioni cutanee
- 9,4% neurologica
- 7,1% orticaria immediata

Consulenza per controindicazioni 56

- 11% neurologica
- 6,3% autoimmune
- 4,7% patologia d'organo

Il totale dei dichiarati idonei alla vaccinazione dopo l'approfondimento è risultato pari a 107 (84,2%), comprensivo di 35 soggetti ammessi alle vaccinazioni adottando precauzioni personalizzate (ambiente protetto, singole somministrazioni vaccinali, antigeni separati, premedicazione), specificate di volta in volta dal Canale Verde e di 8 soggetti idonei parziali, per i quali cioè, in base alla valutazione rischio/beneficio, sono state consigliate solo le vaccinazioni più importanti e/o ritenute non rischiose. In 5 soggetti la vaccinazione è stata sospesa e altri 5 individui sono stati esonerati (Tabella 18).

Delle 5 sospensioni temporanee, 1 riguarda un bambino che aveva presentato una manifestazione neurologica a seguito di somministrazione di vaccino esavalente, mentre le altre 4 riguardavano pazienti con controindicazioni, nello specifico 1 manifestazione neurologica con un quadro di ritardo psicomotorio, 1 caso di piastrinopenia e linfocitosi in via di definizione eziologica, 1 malattia autoinfiammatoria e 1 caso di fibromialgia diffusa.

Dei 5 esoneri, in 2 casi non si è proceduto alla somministrazione della seconda dose di MMR rispettivamente 1 per piastrinopenia e 1 per orticaria e broncospasmo insorti dopo la prima dose di tale vaccino; 3 soggetti hanno interrotto il ciclo vaccinale per HPV in seguito all'insorgenza di ecchimosi distali al sito di iniezione dopo la prima dose di vaccino.

Inoltre, a 8 soggetti sono stati prescritti accertamenti, e precisamente in 5 casi è stato richiesto il titolo anticorpale specifico (3 per MPR, 1 varicella e 1 tetano) di cui, in 1 caso non è stato fornito il riscontro, mentre gli altri 4 non si sono ancora sottoposti all'esame. Dei 3 rimanenti, a 2 pazienti è stato richiesto rispettivamente un accertamento neurologico e una visita immunologica che non hanno ancora eseguito, mentre un terzo a cui erano stati consigliati test cutanei allergologici ha rifiutato di eseguire gli accertamenti, sospendendo la vaccinazione.

Su un totale di 107 idonei su 127 consulenze effettuate, 50 sono stati sottoposti alle vaccinazioni consigliate (Tabella 19), di cui 42 presso il distretto e 8 in ambiente protetto, secondo le indicazioni fornite dal Canale Verde. Tre delle vaccinazioni eseguite in ambiente protetto sono state programmate ed eseguite dal personale del Canale Verde

Esito Consulenze 127

- 107 (84,2%) idonei, di cui:
- 50,4% senza precauzioni
- 15,7% con precauzioni
- 7,1% con precauzioni in ambiente protetto
- 4,7% in ambiente protetto
- 6,3% idonei parziali



5 soggetti esonerati

Sospensioni temporanee 5

- 1 pregresso evento avverso a DTaP
- 4 controindicazioni

in appoggio all'U.O. di Medicina del Lavoro e all'U.O. di Anestesia e Rianimazione del Policlinico G.B. Rossi dell'Azienda Ospedaliera di Verona, le rimanenti sono state organizzate presso gli ospedali di competenza territoriale delle ULSS di provenienza dei soggetti.

Quattro soggetti sull'intero campione vaccinato hanno riportato lievi reazioni sistemiche o locali alla rivaccinazione, regredite completamente in qualche giorno con o senza terapia sintomatica (Tabella 20). Nessun caso di evento grave, ospedalizzazione o reliquati è stato registrato nel gruppo dei dichiarati idonei e vaccinati. Tra i rimanenti idonei (n=57), sono stati segnalati 6 rifiuti alla vaccinazione, 1 caso è risultato con titolo anticorpale protettivo, di 22 non è stato ancora fornito il riscontro di avvenuta vaccinazione, in 7 casi la vaccinazione è programmata per il futuro, 1 soggetto è risultato non reperibile, in 5 casi la vaccinazione è stata sospesa per decisioni del medico vaccinatore e/o del genitore, mentre 15 soggetti sono in attesa di vaccinazione.

Esito vaccinazioni dei dichiarati idonei

- 107 idonei
- 50 vaccinati
- 6 rifiuti
- 22 senza riscontro
- 22 da vaccinare
- 5 vaccinazione sospese
- 1 già immune
- 1 non reperibile

- 4 lievi reazioni locali o sistemiche



**nessuna reazione grave
nessun reliquato**

Pareri telefonici – via e-mail o fax

Nell'ultimo anno, oltre alle consulenze sopra descritte, sono stati erogati 69 ulteriori pareri rapidi (per vie brevi), di cui 60 su casi di eventi avversi o controindicazioni e 9 su argomenti generali riguardanti la sicurezza delle vaccinazioni. Dei 60 pareri sui casi singoli, 28 sono stati richiesti dal personale vaccinatore dei Distretti Sanitari, 14 da medici ospedalieri, 6 da medici curanti, e 12 da singoli cittadini.

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

Consulenze Telematiche 69

- 28 dai Distretti
- 14 da medici ospedalieri
- 6 da medici curanti
- 12 da cittadini

- 9 argomenti generali
- 8 extra regionali

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Con il nuovo flusso di acquisizione telematica dei dati sugli eventi avversi è stato possibile analizzare in tempi più brevi l'andamento delle segnalazioni del 2008. Si riscontra innanzitutto una diminuzione delle schede notificate nel 2008 (257 nel 2008, 336 nel 2007 pari a un 23,5% in meno).

Per quanto riguarda la qualità delle schede, si rileva una diminuzione delle notifiche con l'incompleta compilazione di campi essenziali, come la data di somministrazione del vaccino (15% di notifiche incomplete nel 2007, 4% nel 2008). Tale dato indica che vi è una maggiore attenzione da parte del personale segnalatore ed efficienza del sistema di segnalazione per una corretta compilazione della scheda.

La numerosità delle segnalazioni per alcuni vaccini come meningococco C, MPRV e HPV risente del nuovo calendario vigente e dei nuovi preparati introdotti. Per questi ultimi, la presenza del sistema di sorveglianza regionale risulta molto utile per l'identificazione precoce della reattogenicità dei prodotti e di eventuali segnali sulla sicurezza.

Di recente un segnale è stato rilevato per MPRV in seguito alla notifica a questo Centro di casi di piastrinopenia post-vaccinica, verificatesi con una frequenza aumentata rispetto all'atteso da parte di due ULSS del Veneto. Tale segnale è attualmente in fase di approfondimento.

Per quanto attiene alla tipologia delle reazioni, si segnala una diminuzione delle segnalazioni per reazioni locali rispetto al 2007, quando la notifica di alcune di queste reazioni, di per sé poco significative, si era resa necessaria per l'analisi di un segnale di possibile aumento di reazioni locali immediate provocate dalla somministrazione di vaccino anti-varicella o MPRV pervenuto da alcune ULSS, come riportato nella X relazione. Tali lievi reazioni, locali ed immediate, a rapida risoluzione, sono state rilevate solo in due ULSS e non hanno richiesto alcun provvedimento.

Il tasso di eventi avversi sulla base delle dosi totali somministrate nel 2008, pari a 1,35/10.000, appare diminuito sia rispetto all'anno precedente, che quando raffrontato alla media dell'intero periodo 1994-2006 (2,5/10.000 dosi).

Per quanto riguarda gli eventi gravi correlabili a vaccino del 2008, essi sono risultati in apparente aumento in percentuale (7,6%) rispetto al

Sintesi 2008

- 84,2% dichiarati idonei dopo valutazione individuale
- 46,7% vaccinato senza conseguenze
- 5 esoneri
- 5 sospensioni temporanee

2007 (6,4%) e alla media del periodo di attività 1993-2004 (5%). Tuttavia, se si considerano le dosi somministrate, il tasso di segnalazione di eventi gravi è stato pari 0,9/100.000 dosi nel 2008, all'1,4/100.000 nel 2007 e all' 1,3/100.000 dell'intero periodo di attività. Negli ultimi anni si è osservata complessivamente una riduzione delle segnalazioni, in particolare quelle per gli eventi lievi.

Delle 18 RAV gravi segnalate, 11 (61,1%) sono associate causalmente ad un solo vaccino, l'MPRV. Si tratta di 4 casi di atassia, 1 piastrinopenia, 1 artrite reattiva e 1 episodio di grave ipotonia e 4 convulsioni febbrili. Quest'ultimo evento è già noto in letteratura, dove uno studio dei Centers for Disease Control and Prevention (CDC) americani indica che il tasso di queste manifestazioni dopo MPRV è di 9 per 10.000 vaccinazioni, comparato con una frequenza di 4 casi per 10.000 vaccinati dopo i due vaccini MPR e Varicella somministrati distintamente (Morbidity and Mortality Weekly Report, March 14, 2008; vol 57, n°10, pag 258-260).

Considerando che nel 2008 sono state somministrate in Regione Veneto 22.875 dosi di MPRV, il tasso di segnalazione di eventi gravi associati a questo vaccino è risultato pari a 48/100.000 dosi. Data la numerosità degli eventi, anche se tale vaccino non è più commercializzato, sono in corso ulteriori approfondimenti del segnale.

Le Consulenze pre-vaccinali del Canale Verde hanno consentito di giudicare idonei alla vaccinazione l'84,2% dei soggetti sottoposti a valutazione, percentuale che risulta in aumento rispetto all'anno precedente (76,5%). Dai riscontri sinora pervenuti, risulta che il 46,7% dei soggetti ritenuti a rischio e dichiarati idonei dal Canale Verde è stato vaccinato senza riportare eventi rilevanti, ma solo reazioni lievi, locali o sistemiche in 4 casi, regredite in qualche giorno con o senza terapia sintomatica e senza reliquati. Pertanto, la consulenza ha consentito di garantire la copertura vaccinale in sicurezza anche per soggetti a rischio, usufruendo dell'ambiente protetto (in 8 casi dei 15 consigliati; 3 pazienti non si sono ancora vaccinati e dei restanti 4 non è stato fornito il riscontro) o di altre precauzioni mirate. Il Canale Verde ha consentito di effettuare tali interventi cautelativi in sede o negli ospedali di competenza territoriale, fornendo le specifiche indicazioni per la somministrazione o prosecuzione delle vaccinazioni. Tale attività è in fase di implementazione attraverso una rete di collaborazioni con diverse Unità Operative dell'Azienda Ospedaliera al fine di strutturare tale prestazione ottimizzando il percorso clinico del paziente. Nell'anno

2008 ci sono stati 5 casi di sospensione della vaccinazione e 5 esoneri. Si segnala anche un numero di rifiuti pari a 6.

Per quanto attiene alla valutazione complessiva dell'attività svolta dal Canale Verde, i dati verranno rianalizzati per la relazione generale sulla attività 1992-2008.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia il Dr. Ugo Moretti del Centro di Riferimento Regionale sul Farmaco dell'Unità di Farmacovigilanza di questa Università per il prezioso aiuto nel trasferimento e l'elaborazione dei dati sulla schede di notifica descritti nella presente relazione. Si ringraziano inoltre il Prof. Gabriele Romano, il Prof. Roberto Leone e il Dr. Massimo Valsecchi per l'autorevole consulenza. Per la consulenza specialistica e le vaccinazioni protette è stato fondamentale il contributo dei colleghi: Dr.ssa Patrizia Bonadonna, Prof. Attilio Boner, Prof. Bernardo Dalla Bernardina, Prof. Aldo Luzzani, Dr.ssa Giuseppina Napoletano, Dr. Mario Olivieri, Dr.ssa Anna Peroni, Dr. Diego Peroni, Prof. Giorgio Piacentini e Dr. Dino Veneri. Si ringrazia infine il Dr. Carlo Pini Direttore del Centro per la Ricerca e Valutazione dei Prodotti Immunobiologici dell'Istituto Superiore di Sanità di Roma, per la collaborazione.

ELENCO ABBREVIAZIONI

DTaP: vaccino antidiftotetnico-antipertosse acellulare; *dT*: vaccino antidiftotetnico; *DTaPHBIPVHib*: vaccino esavalente (vaccino antidiftotetnico - antipertosse acellulare - antiepatite B - antipolio inattivato - antihaemophilus influenzae tipo b); *TT*: vaccino antitetnico; *IPV*: vaccino antipolio inattivato; *MENINGOCOCCO C*: vaccino antimeningococcico coniugato; *MENINGOCOCCO TETRAVALENTE*: vaccino antimeningococcico tetravalente ACWY; *PNEUMOCOCCO CONIUGATO*: vaccino antipneumococcico eptavalente; *PNEUMOCOCCO 23val*: vaccino antipneumococcico 23valente; *HB*: vaccino antiepatite B; *HA*: vaccino antiepatite A; *MPR*: vaccino antimorbillo-parotite-rosolia; *MPRV*: vaccino antimorbillo-parotite-rosolia-varicella; *Hib*: vaccino antihaemophilus influenzae tipo b; *HPV*: vaccino anti-papillomavirus; *TBE*: vaccino anti-encefalite da morso di zecca; *EAV*: eventi avversi a vaccini.

TABELLE

Tabella 1: Frequenza delle notifiche per ULSS di appartenenza

ULSS n°	N. (%)
1	14 (5,4%)
2	7 (2,7%)
3	6 (2,3%)
4	8 (3,1%)
5	19 (7,4%)
6	23 (8,9%)
7	10 (3,9%)
8	19 (7,4%)
9	15 (5,8%)
10	17 (6,6%)
12	7 (2,7%)
13	5 (1,9%)
14	2 (0,8%)
15	15 (5,8%)
16	18 (7,0%)
17	8 (3,1%)
18	12 (4,7%)
19	3 (1,2%)
20	32 (12,5%)
21	0
22	12 (4,7%)
Azienda Ospedaliera Verona	3 (1,2%)
Azienda Ospedaliera Padova	2 (0,8%)
Totale	257 (100%)

Tabella 2 : Schede notificate per vaccini somministrati e loro combinazioni

1° Vaccino	2° Vaccino	N. (%)
Meningococco C		58 (22,6%)
DTaP		31 (12,1%)
MPRV		30 (11,7%)
HPV		28 (10,9%)
Esavalente	Pneumococco coniugato	19 (7,4%)
TT		18 (7,0%)
DTaP	Meningococco C	12 (4,7%)
Esavalente	Meningococco C	9 (3,5%)
Esavalente		8 (3,1%)
MPR		8 (3,1%)
Influenza		6 (2,3%)
Pneumococco coniugato		5 (1,9%)
dT		3 (1,2%)
MPR	DTaP	3 (1,2%)
Varicella		3 (1,2%)
Febbre gialla		2 (0,8%)
Pneumococco 23val		2 (0,8%)
dT	Meningococco C	1 (0,4%)
HA-HB		1 (0,4%)
IPV	DTaP	1 (0,4%)
IPV	HIB	1 (0,4%)
Meningococco		1 (0,4%)
Pneumococco coniugato	DTaP	1 (0,4%)
Pneumococco coniugato	MPRV	1 (0,4%)
Pneumococco 23val	Hib	1 (0,4%)
Tifo iniettabile		1 (0,4%)
Tifo orale		1 (0,4%)
TT	Meningococco C	1 (0,4%)
Totale		257 (100%)

Tabella 3 : Vaccini somministrati singolarmente o in associazione

Vaccino	N. (%)
Meningococco C	81 (26,2%)
DTaP	48 (15,5%)
DTaP-HB-IPV-Hib (esavalente)	36 (11,7%)
MPRV	31 (10,0%)
HPV	28 (9,1%)
Pneumococco coniugato	26 (8,4%)
TT	19 (6,1%)
MPR	11 (3,6%)
Influenza	6 (1,9%)
DT	4 (1,3%)
Pneumococco 23val	3 (1,0%)
Varicella	3 (1,0%)
HA	2 (0,6%)
Hib	2 (0,6%)
IPV	2 (0,6%)
Febbre gialla	2 (0,6%)
HA-HB	1 (0,3%)
Meningococco tetravalente	1 (0,3%)
Tifo iniettabile	1 (0,3%)
Tifo orale	1 (0,3%)
Totale	309 (100%)

Tabella 4 : Frequenza delle notifiche per età dei soggetti

Classi d'età	N (%)
< 1 anno	22 (8,6%)
1-5 anni	87 (33,9%)
6-13 anni	61 (23,7%)
>13 anni	87 (33,9%)
Totale	257 (100%)

Tabella 5 : Frequenza delle notifiche per numero di dose

N° dose	N. (%)
prima	174 (56,3%)
seconda	28 (9,1%)
terza	17 (5,5%)
richiamo	43 (13,9%)
mancante	47 (15,2%)
Totale	309 (100%)

Tabella 6 : Frequenza delle notifiche per intervallo temporale

Intervallo	N. (%)
<1 ora	31 (12,1%)
1-5 ore	20 (7,8%)
6-12 ore	33 (12,8%)
13-24 ore	46 (17,9%)
1-7 giorni	103 (40,1%)
8-14 giorni	11 (4,3%)
15-30 giorni	2 (0,8%)
>30 giorni	1 (0,4%)
non riportato	10 (3,9%)
Totale	257 (100%)

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

Sede Grado	Locale		Locale + sistemica		Sistemica		Totale	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Lieve	33	12,8	10	3,9	73	28,4	116	45,2
Rilevante	33	12,8	19	7,4	51	19,8	103	40,2
Grave	1	0,4	0	0	17	6,6	18	7,0
Non correlabile	-	-	-	-	20	7,8	20	7,8
Totale	67	26,1	29	11,3	161	62,6	257	100

Tabella 8 : Frequenza degli eventi riportati nelle schede di notifica

Eventi	N. (%)
Reazioni locali nella sede di iniezione	96 (19,7%)
Eventi generalizzati	
Febbre < 39,5°C	48 (9,8%)
Febbre ≥ 39,5°C	37 (7,6%)
Cefalea	31 (6,4%)
Esantema	17 (3,5%)
Eruzione cutanea	15 (3,1%)
Vomito	14 (2,9%)
Eritema	13 (2,7%)
Mialgia	13 (2,7%)
Orticaria	13 (2,7%)
Astenia	12 (2,5%)
Sincope vaso-vagale/lipotimia	11 (2,3%)
Convulsioni febbrili	8 (1,6%)
Vertigine	8 (1,6%)
Nausea	7 (1,4%)
Irritabilità	6 (1,2%)
Sonnolenza/letargia	6 (1,2%)
Inappetenza	5 (1%)
Linfoadenopatia	5 (1%)
Prurito	5 (1%)
Aumento della sudorazione	5 (1%)
Atassia	4 (0,8%)
Dolore addominale	4 (0,8%)
Ecchimosi	4 (0,8%)
Episodio ipotónico-iporesponsivo	4 (0,8%)
Artralgia	3 (0,6%)
Diarrea	3 (0,6%)
Difficoltà/anomalie di deambulazione	3 (0,6%)
Edema alle labbra	3 (0,6%)
Fotofobia	3 (0,6%)
Pallore	3 (0,6%)
Parestesia	3 (0,6%)
Tosse	3 (0,6%)
Agitazione	2 (0,4%)
Convulsioni afebrili	2 (0,4%)
Crampi	2 (0,4%)
Dispnea	2 (0,4%)
Dolore osseo	2 (0,4%)
Edema periferico	2 (0,4%)
Edema orbitale	2 (0,4%)
Herpes labiale	2 (0,4%)
Ipotensione	2 (0,4%)
Ipotonia	2 (0,4%)
Linfadenite	2 (0,4%)
Malessere	2 (0,4%)
Parestesia alle labbra	2 (0,4%)
Pianto anormale nel bambino	2 (0,4%)

Stato confusionale	2 (0,4%)
Tremore	2 (0,4%)
Afta buccale	1 (0,2%)
Anomalie nel movimento	1 (0,2%)
Apnea	1 (0,2%)
Arrossamento (flushing)	1 (0,2%)
Artrite	1 (0,2%)
Bradycardia	1 (0,2%)
Broncospasmo	1 (0,2%)
Dermatite	1 (0,2%)
Disestesia	1 (0,2%)
Disfagia	1 (0,2%)
Disturbi dell'equilibrio	1 (0,2%)
Disturbi neurologici	1 (0,2%)
Dolore	1 (0,2%)
Dolore agli arti	1 (0,2%)
Dolore al collo/spalla	1 (0,2%)
Edema facciale	1 (0,2%)
Edema palpebrale	1 (0,2%)
Epistassi	1 (0,2%)
Erisipela	1 (0,2%)
Faringite	1 (0,2%)
Faringodinia	1 (0,2%)
Fosfeni	1 (0,2%)
Herpes zoster	1 (0,2%)
Iperensione arteriosa	1 (0,2%)
Iporeattività	1 (0,2%)
Ipotermia	1 (0,2%)
Manifestazioni di tipo mioclonico	1 (0,2%)
Miosi	1 (0,2%)
Irritazione agli occhi	1 (0,2%)
Petecchie	1 (0,2%)
Pianto persistente	1 (0,2%)
Regressione psicomotoria	1 (0,2%)
Revulsione globi oculari	1 (0,2%)
Rigidità muscolare	1 (0,2%)
Sensazione di caldo	1 (0,2%)
Sincope	1 (0,2%)
Strabismo	1 (0,2%)
Tachicardia	1 (0,2%)
Piastrinopenia	1 (0,2%)
Tumefazione parotidea	1 (0,2%)
Uveite	1 (0,2%)
Totale	488 (100%)

Tabella 9 : Distribuzione delle reazioni per classe sistemico-organica (SOC)

Reazioni	N. (%)
Alterazioni delle condizioni generali	112 (25,6%)
Alterazioni nella sede di iniezione	96 (22,0%)
Alterazioni del sistema nervoso centrale e periferico	65 (14,9%)
Alterazioni della cute e annessi	62 (14,2%)
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	26 (6,0%)
Disordini psichiatrici ^o	20 (4,6%)
Alterazioni del sistema muscolo-scheletrico	18 (4,1%)
Alterazioni ematologiche	11 (2,5%)
Alterazioni dell'apparato respiratorio	9 (2,1%)
Alterazioni degli organi di senso	8 (1,8%)
Alterazioni dell'apparato cardiovascolare	5 (1,1%)
Alterazioni genito-urinarie	1 (0,2%)
Alterazioni endocrino-metaboliche	1 (0,2%)
Alterazioni neonatali	1 (0,2%)
Altre	2 (0,5%)
Totale	437 (100%)

^o comprende: irritabilità, inappetenza, sonnolenza, agitazione

Tabella 10 : Grado di causalità rilevato nelle schede di notifica

Categoria	N. (%)
Correlabili:	
Attribuibile	104 (40,4%)
Probabile	113 (44,0%)
Possibile	20 (7,8%)
Non correlabili:	
Non attribuibile	14 (5,4%)
Non classificabile	6 (2,4%)
Totale	257 (100%)

Tabella 11 : Grado di severità rilevato nelle 237/257 (92,2%) schede correlabili (reazioni locali e generalizzate)

Reazione	N. (%)
Lieve	116 (48,9%)
Rilevante	103 (43,5%)
Grave	18 (7,6%)
Totale	237 (100%)

Tabella 12 : Eventi gravi correlati a vaccinazioni

Codice scheda	Manifestazione	Sesso	Età (anni)	Vaccino	Numero dose	Intervallo di insorgenza	Classificazione	Esito	Follow up
4827	Ascesso sterile	F	7	DT	R*	13-24 ore	Attribuibile	Risoluzione	
4873	Convulsioni febbrili	M	1	Esavalente + meningococco coniugato	3° 1°	6-12 ore	Probabile	Risoluzione	
4973	Convulsioni febbrili	M	1	Esavalente + meningococco coniugato	3° 1°	13-24 ore	Probabile	Risoluzione	
4891	Convulsioni febbrili	F	1	MPRV	1°	7 giorni	Probabile	Risoluzione	
5034	Convulsioni febbrili	M	1	MPRV	1°	5 giorni	Probabile	Risoluzione	
5041	Convulsioni febbrili	F	1	MPRV	1°	5 giorni	Probabile	Risoluzione	
5093	Convulsioni febbrili	F	1	MPRV	1°	8 giorni	Probabile	Risoluzione	
5091	Convulsioni febbrili	F	2 (mesi)	Esavalente + pneumococco coniugato	1° 1°	13-24 ore	Probabile	Risoluzione	Sospetta epilessia mioclonica severa
4938	Convulsioni afebbrili	M	1	MPR	1°	6 giorni	Probabile	Risoluzione	
5004	Convulsioni afebbrili	M	5	DTaP + MPR	R* 2°	12 ore	Probabile	Risoluzione	
5073	Artrite reattiva	M	1	MPRV	1°	7 giorni	Probabile	Risoluzione	
4936	Atassia	M	1	MPRV	1°	4 giorni	Probabile	Risoluzione	
5104	Atassia	M	1	MPRV	1°	5 giorni	Probabile	Risoluzione	
5105	Atassia	M	1	MPRV	1°	8 giorni	Probabile	Risoluzione	
5036	Atassia	M	1	MPRV	1°	15 giorni	Probabile	Risoluzione	
5054	Revoluzione globi oculari Fotofobia ipotonìa	M	1	MPRV	1°	5 giorni	Possibile	Risoluzione	
4989	Uveite	F	12	HPV	1°	55 giorni	Possibile	Risoluzione	
4907	Piastrinopenia	F	1	MPRV	1°	18 giorni	Possibile	Risoluzione	

*R: dose di richiamo

Tabella 13 : Eventi segnalati gravi non correlabili alla vaccinazioni

Codice scheda	Manifestazione	Sesso	Età (anni)	Vaccino	Numero dose	Intervallo di insorgenza	Classificazione	Esito	Follow up
4915	Convulsioni febbrili	M	1	MPR	1°	6-12 ore	Non attribuibile	Risoluzione	Sclerosi Tuberosa
4919	Manifestazioni di tipo mioclonico	M	1	DTaP + IPV	3° 3°	2 giorni	Non attribuibile		Epilessia mioclonica benigna
4861	Iporeattività Regressione psicomotoria Anomalie nei movimenti Strabismo	F	2 mesi	Esavalente+ pneumococco coniugato	1° 1°	13-24 ore	Non classificabile	Non disponibile	In attesa di documentazione

Tabella 14 : Tasso delle notifiche dell'anno 2008: principali vaccini implicati in rapporto alle dosi somministrate.

Vaccino	Eventi avversi	Dosi somministrate	Tasso per 10.000 dosi
MPRV	31	22875	13,6
DTaP	48	66814	7,2
HPV	28	59135	4,7
TT	19	53386	3,6
Meningococco C	81	278992	2,9
Esavalente	36	140775	2,6
Pneumococco coniugato	26	139262	1,9
MPR	11	77781	1,4



TASSO PER 10.000 DOSI:

$$\frac{\text{totale notifiche}}{\text{totale dosi somministrate}} = \frac{257}{1.897.102} = 1,35$$

Tabella 15: Frequenza delle richieste di Consulenza per ULSS di appartenenza

ULSS n°	N. (%)
1	1 (0,8%)
2	0
3	0
4	5 (3,9%)
5	8 (6,3%)
6	5 (3,9%)
7	11 (8,6%)
8	3 (2,4%)
9	0
10	5 (3,9%)
12	11 (8,6%)
13	12 (9,4%)
14	0
15	1 (0,8%)
16	9 (7,1%)
17	9 (7,1%)
18	9 (7,1%)
19	1 (0,8%)
20	10 (7,9%)
21	0
22	3 (2,4%)
Pediatra ospedaliero	1 (0,8%)
Pediatra di famiglia	3 (2,4%)
Altro specialista	6 (4,7%)
Altro	5 (3,9%)
Fuori Regione	9 (7,1%) *
Totale	127 (100%)

* da Trentino Alto Adige (4), Marche (2), Friuli Venezia Giulia (2), Lazio (1)

Tabella 16 : Distribuzione delle consulenze al Canale Verde per tipo di valutazione e vaccino da somministrare

Vaccino	Progresso evento avverso	Accertamento controindicazioni	N. (%)
Serie del 1°anno ^a	31	18	49 (38,6%)
MMRV, MMR e/o Varicella, Rosolia	10	12	22 (17,3%)
HPV	9	5 ^b	14 (11,0%)
TT/dT/DtaP ^c	10	0	10 (7,9%)
Meningococco C + dT/DTaP	2	6 ^d	8 (6,3%)
MMR + DTaP ± meningococco C	2	5	7 (5,5%)
Meningococco C	2	3	5 (3,9%)
HB	4	0	4 (3,1%)
Influenza	1	2	3 (2,4%)
Vaccini per viaggiatori internazionali ^e	0	3	3 (2,4%)
Altro ^f	0	2	2 (1,6%)
Totale	71 (55,9%)	56 (44,1%)	127 (100%)

^a esavalente, pneumococco/meningococco, MMR, Hib singoli o associati

^b di cui 3 in associazione con meningococco C ± dT/DTaP ± HB

^c di cui 2 in associazione con IPV (1) e con HB (1)

^d di cui 1 in associazione con varicella

^e febbre gialla ± HA, HB, tifo orale

^f pneumococco 23valente, rivaccinazione completa

Tabella 17 : Motivazioni delle richieste di Consulenza prevaccinale.

Pregresso evento avverso	N. (%)
Reazioni locali intense	1 (0,8%)
Reazioni sistemiche:	
manifestazione cutanea	18 (14,2%)
manifestazione neurologica	12 (9,4%)
orticaria immediata	9 (7,1%)
orticaria/angioedema non immediato ^a	8 (6,3%)
patologia d'organo ^b	7 (5,5%)
febbre + manifestazioni generali	4 (3,1%)
sdr. ipotonica-iporesponsiva	3 (2,4%)
piastrinopenia	2 (1,6%)
malattia allergica	2 (1,6%)
vasculite	2 (1,6%)
manifestazione articolare	1 (0,8%)
altro	2 (1,6%)
Totale	71 (55,9%)
<hr/>	
Accertamento controindicazioni	N. (%)
Storia personale di:	
malattia neurologica	14 (11%)
malattia autoimmune	8 (6,3%)
patologia d'organo*	6 (4,7%)
malattia allergica	5 (3,9%)
malattia congenita	4 (3,1%)
manifestazione cutanea**	4 (3,1%)
immunodeficienza	3 (2,4%)
ipersensibilità a componenti	3 (2,4%)
vasculite	3 (2,4%)
malattia da siero	1 (0,8%)
piastrinopenia	1 (0,8%)
altro	3 (2,4%)
Storia familiare di:	
malattia autoimmune	1 (0,8%)
Totale	56 (44,1%)
Totale complessivo	127 (100%)

^a 2 casi di angioedema^b patologia d'organo = epatica, ematologica, respiratoria, cardiaca^c di cui 1 caso di orticaria

Tabella 18 : Conclusioni delle Consulenze al Canale Verde

Esito Consulenza	N. (%)
Idonei totali:	107 (84,2%)
Idoneo	64 (50,4%)
Idoneo con precauzioni ^a	20 (15,7%)
Idoneo in ambiente protetto con precauzioni ^b	9 (7,1%)
Idoneo in ambiente protetto	6 (4,7%)
Idoneo parziale	8 (6,3%)
Accertamenti ^c	8 (6,3%)
Sospensione	5 (3,9%)
Esonero	5 (3,9%)
Vaccinazione non indicata	1 (0,8%)
Altro	1 (0,8%)
Totale	127 (100%)

^a antigeni separati, singole iniezioni

^b di cui 5 da somministrare in singole iniezioni, 4 con antigeni separati

^c di cui 5 per l'esecuzione del titolo anticorpale

Tabella 19: Cicli vaccinali completati dopo il parere di idoneità in 50 soggetti su 107 idonei*

Vaccini somministrati	N.
Esavalente	16
Pneumococco coniugato	11
MPR	8
Meningococco C	12
Varicella	3
IPV	6
DTaP	12
HB	7
TT	2
dT	2
HA	1
Hib	1
Pneumococco 23 val	1
Meningococco tetravalente	1
Influenza	1
HPV	1
Totale	85

* aggiornati al 6/03/09.

Tabella 20 : Reazioni avverse alle vaccinazioni consigliate dal Canale Verde

Soggetto	Vaccino somministrato	Reazione avversa
1	Esavalente	iperpiressia (38.5°C)
2	IPV	iperpiressia (38.3°C) + 2 episodi di vomito
3	DTaP	reazione locale estesa
4	Esavalente	iperpiressia (38.5°C)