

Rapporto Vaccini 2019

la sorveglianza postmarketing in Italia



AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Rapporto Vaccini 2019

la sorveglianza postmarketing in Italia

A cura di:

Pasquale Marchione
Patrizia Felicetti
Fiorella Petronzelli
Marialia Guarducci
Valeria Saccomandi
Giuseppe Pimpinella
Anna Rosa Marra
(AIFA - Area Vigilanza Post-marketing)

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

Editing testi:

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

Grafica:

Ivano Comessatti
(AIFA - Ufficio Stampa e della Comunicazione)

INTRODUZIONE	4
Prefazione	5
Messaggi chiave	7
Nota introduttiva alla lettura dei dati	8
1. I DATI 2019: ANALISI DESCRITTIVA DELLE SOSPETTE SEGNALAZIONI AVVERSE	12
1.1 La sicurezza dei vaccini	13
1.2 L'andamento delle segnalazioni	20
2. SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE PER TIPOLOGIA DI VACCINO	26
2.1 Vaccini esavalenti	30
2.2 Vaccini tri, tetra e pentavalenti	34
2.3 Vaccini anti-pneumococcici	42
2.4 Vaccini anti-meningococcici	48
2.5 Vaccini contro morbillo, parotite, rosolia e varicella	57
2.6 Vaccini anti-HPV	67
2.7 Vaccini contro epatite A e contro epatite B	72
2.8 Vaccini contro il rotavirus	77
2.9 Altri vaccini	81
2.10 Segnalazioni di reazioni avverse dopo vaccinazione anti-influenzale - stagione 2019/2020	86
3. FOCUS	90
3.1 L'impatto della stagione influenzale 2019/2020 in Italia	91
3.2 Le vaccinazioni nell'adulto	94
3.3 COVID19 e impatto sulle vaccinazioni di routine	102
ELENCO DELLE PUBBLICAZIONI EDITE NEL CORSO DEL 2019	110
APPENDICE 1 - Aggiornamento dati relativi al 2018	118
APPENDICE 2 - Gruppo di lavoro sull'analisi dei segnali dei vaccini	124

Introduzione

Rapporto
Vaccini
2019

Prefazione

Le vaccinazioni rappresentano una delle più efficaci e convenienti strategie di salute pubblica e salvano milioni di vite in tutto il mondo. Decenni di studi epidemiologici e clinici supportano queste affermazioni e sottolineano la rilevanza per la popolazione mondiale di questi interventi.

Nonostante ciò, il loro vantaggio non è immediatamente percepito dal grande pubblico e troppo spesso ci si trova ad affrontare false controversie sull'efficacia e la sicurezza dei vaccini che rischiano di minare la fiducia delle persone.

In tal senso, il monitoraggio post-marketing della sicurezza dei vaccini è di fondamentale importanza non solo per la valutazione continua del profilo beneficio/rischio dei vaccini e la programmazione delle campagne vaccinali per la prevenzione delle malattie infettive ma anche per fornire informazioni trasparenti ed aggiornate sulla loro sicurezza e sulle attività di controllo che vengono condotte a livello nazionale e globale. Proprio in questo contesto di massima trasparenza e corretta informazione si colloca il Rapporto Vaccini che, sin dalla sua prima pubblicazione nel 2011, si propone di descrivere con cadenza annuale o biennale le attività di farmacovigilanza dei vaccini condotte in Italia.

Nel nostro Paese, la vaccinovigilanza si avvale di un solido network che prevede la collaborazione di diverse istituzioni nazionali e regionali, coordinate da AIFA e che dedica una particolare attenzione alla raccolta delle segnalazioni di sospetta reazione avversa ai vaccini e alla loro gestione nel contesto reale. L'insieme di queste attività relative all'anno 2019 è sintetizzata in questo Rapporto Vaccini che fornisce, una serie di informazioni sul funzionamento del sistema italiano di vaccinovigilanza e sulle attività di farmacovigilanza passiva e attiva condotte sul nostro territorio. Il costante numero di segnalazioni ricevute nell'anno è indicativo della continua attenzione alla sorveglianza dell'uso sicuro dei vaccini nel contesto reale e dell'efficacia dei programmi di promozione e di monitoraggio aumentato delle segnalazioni. Anche quest'anno, è stato possibile stimare la frequenza delle sospette reazioni avverse nel contesto reale di utilizzo dei vaccini, grazie alla disponibilità del dato nazionale delle dosi somministrate e alla forte collaborazione con Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità e Regioni.

I dati del 2019 confermano l'ottimo profilo di sicurezza dei vaccini che, nonostante l'alto numero di dosi somministrate, presentano un numero limitato di reazioni avverse, soprattutto non gravi e con risoluzione spontanea e completa. Si tratta per lo più di eventi noti che si presentano con una frequenza sovrapponibile a quella osservata negli studi e che non destano particolare allarme. Queste informazioni assumono una rilevanza particolare nell'attuale contesto di incertezza, legato alla pandemia di Covid-19.

A 40 anni dall'eradicazione del vaiolo (dichiarata il 9 dicembre 1979) e ad un passo dalla scomparsa della poliomielite a livello globale, infatti, ci troviamo di fronte all'emergenza di un nuovo virus, il SARS-Cov-2, che si è rapidamente diffuso in tutto il mondo, cambiando le nostre abitudini quotidiane e ponendo il mondo della scienza e delle istituzioni sanitarie di fronte a nuove sfide. Fra queste, lo sviluppo di un vaccino è una tappa fondamentale che richiede un'attenta valutazione del profilo beneficio/rischio sia prima sia dopo l'eventuale immissione in commercio. In tal senso, è fondamentale avere a disposizione un solido sistema di vaccinovigilanza, come quello che emerge da questo Rapporto Vaccini, per un attento e rapido monitoraggio della sicurezza dei nuovi vaccini.

Nicola Magrini

(Direttore Generale AIFA)

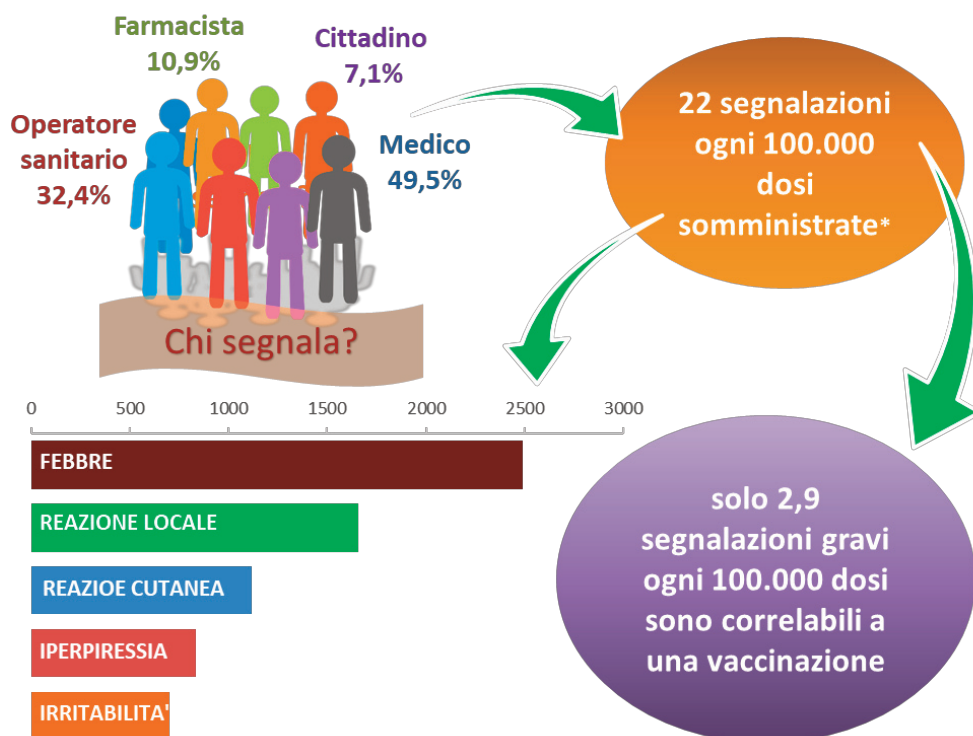


Messaggi chiave

Più di 23 milioni di dosi somministrate



6.757 segnalazioni inserite
segnalazioni spontanee e farmacovigilanza attiva
5.270 casi relativi al 2019



* i tassi sono calcolati rapportando i casi insorti nel 2019 con le dosi somministrate nell'anno



NESSUNA NUOVA PROBLEMATICHE DI SICUREZZA PER I VACCINI

Nota introduttiva metodologica

Il Rapporto Vaccini 2019 descrive le attività di vaccinovigilanza condotte in Italia dall’Agenzia Italiana del Farmaco in collaborazione con l’Istituto Superiore di Sanità e con il Gruppo di Lavoro per la Vaccinovigilanza. Tali attività consistono nel monitoraggio e nella valutazione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai vaccini, sia spontanee (farmacovigilanza passiva) che stimolate da studi indipendenti (farmacovigilanza attiva), condotti dalle Regioni in collaborazione con AIFA. Ogni segnalazione, proveniente sia dalle figure professionali del settore sanitario che dai cittadini, viene inserita nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

Un **evento avverso dopo immunizzazione** è un qualsiasi evento sfavorevole di natura medica che viene osservato dopo una vaccinazione e che non necessariamente presenta una relazione causale con essa, ma che richiede ulteriori approfondimenti (sospetto evento avverso che si manifesta in coincidenza temporale con la/le vaccinazione/i). In base a questa definizione, pertanto, un maggior numero di segnalazioni non è indicativo di un maggior rischio correlato alla vaccinazione, ma di una maggiore attenzione al monitoraggio del loro uso. La prima fase del processo di sorveglianza è la verifica quotidiana della qualità delle singole schede condotta dai responsabili locali di farmacovigilanza, al momento della validazione della scheda, dai Centri regionali e da AIFA dopo l’inserimento della segnalazione (presenza di requisiti minimi, richiesta di ulteriori dati ai segnalatori, follow up dei casi). Un maggior numero di informazioni permette una valutazione più accurata di ogni singolo caso. In questa fase è importante capire se si tratti di una sospetta reazione avversa nota o non nota e stabilire se l’evento sia grave o non grave. I **criteri di gravità** si basano sulle definizioni stabilite dalla Conferenza Internazionale sull’Armonizzazione e recepite dalla normativa europea e nazionale¹. Un sospetto evento avverso si definisce grave se causa una delle seguenti condizioni: ospedalizzazione/ricorso al pronto soccorso (con permanenza dopo visita medica di oltre 4 ore o terapia somministrata per via parenterale), pericolo immediato di vita, invalidità, anomalie congenite, decesso. Alcuni eventi avversi, inoltre, vengono considerati sempre gravi, in base a una lista che viene pubblicata e

¹ Direttiva europea 2001/83/EC recepita dal D. Lgs. 219/2006

periodicamente aggiornata dall’Agenzia Europea per i Medicinali, sotto il nome di IME e DME list (dove gli acronimi IME e DME stanno rispettivamente per Important Medical Events e Designated Medical Events)². Pertanto, questa definizione può non sempre coincidere con la gravità “clinica” dell’evento. Infatti, reazioni avverse già note, clinicamente non gravi e/o a risoluzione spontanea (per esempio, iperpiressia, ovvero febbre uguale o superiore a 39,5° o cefalea) possono essere percepite come rilevanti e richiedere comunque un consulto medico o un accesso al pronto soccorso che non sono sempre necessari. L’**esito** delle sospette reazioni avverse riportato nel Rapporto si riferisce all’informazione disponibile al momento della segnalazione. Anche l’esito è codificato a livello internazionale e prevede le seguenti possibilità: “risoluzione completa”, “miglioramento”, “non ancora guarito” e “risoluzione con postumi”. Gli esiti descritti sono quelli riportati al momento della segnalazione e disponibili in fase di analisi. In alcuni casi, infatti, questa codifica non corrisponde al reale esito dell’evento, che può modificarsi con le informazioni di follow up (per esempio, un esito “miglioramento” può essere seguito dalla “risoluzione completa” della reazione nel follow up, oppure “risoluzione con postumi” può essere attribuito a soggetti sottoposti a indagini di approfondimento).

Sulla base delle informazioni ottenute, i Centri Regionali di Farmacovigilanza valutano il **nesso di causalità** delle sospette reazioni avverse gravi. Questa valutazione consiste in una stima della probabilità che l’evento segnalato possa essere correlato o meno con la vaccinazione e si effettua con metodica standardizzata e condivisa a livello globale³. Questo strumento prende in considerazione vari fattori: l’intervallo tra la somministrazione del vaccino e la sospetta reazione rispetto a una finestra temporale di riferimento, la plausibilità biologica, la frequenza dell’evento nella popolazione generale, la presenza di altre condizioni cliniche o terapie farmacologiche che possano determinare o concorrere all’insorgenza della reazione e le evidenze della letteratura scientifica. Il nesso di causalità è considerato *correlabile* quando l’associazione tra evento e vaccino è plausibile e *non correlabile* quando le evidenze disponibili sono contrarie (intervallo temporale troppo

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/eudravigilance-inclusion/exclusion-criteria-important-medical-events-list_en.pdf

³ Algoritmo dell’Organizzazione Mondiale della Sanità – OMS
https://www.who.int/vaccine_safety/publications/gvs_aefi/en/

ampio o troppo breve, altra causa nota, ecc.). In presenza di più fattori concomitanti che non permettano di stabilire se il vaccino abbia avuto un ruolo causale o meno, il nesso di causalità è *indeterminato*. Le segnalazioni di sospetta reazione avversa per le quali non ci sono informazioni sufficienti alla valutazione vengono categorizzate come *non classificabili*. Contestualmente a questa attività di verifica delle singole schede, gli esperti del Gruppo di lavoro approfondiscono le eventuali associazioni fra i vari eventi segnalati per le singole tipologie di vaccino, sia a livello nazionale, sia in contesti più ampi, attraverso i database di farmacovigilanza Eudravigilance⁴ dell'EMA e Vigibase⁵ del Centro di Monitoraggio Internazionale dei Farmaci di Uppsala dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Le segnalazioni raccolte nella RNF vengono trasferite quotidianamente anche nel database Eudravigilance e, tramite quest'ultimo, in quello Vigibase. Questo sistema permette di aumentare la numerosità delle segnalazioni e di conseguenza la probabilità di evidenziare rapidamente problematiche specifiche non note ed eventi avversi molto rari che altrimenti non potrebbero essere adeguatamente studiati usando i dati derivanti da un'area geografica limitata o da un campione selezionato.

Per questo Rapporto sono state prese in considerazione tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini (classe ATC J07), inserite nella RNF nel periodo compreso tra il 01/01/2019 e il 31/12/2019, per nome commerciale del vaccino sospetto o per principio attivo, indipendentemente dalla data di insorgenza della reazione e dal nesso di causalità, in maniera coerente con tutti gli altri dati resi disponibili da AIFA e con i Rapporti precedenti. Sono stati esclusi i casi di letteratura e le segnalazioni della categoria ATC J07AX (altri vaccini batterici) riferite ai lisati batterici. La descrizione delle sospette reazioni avverse ha tenuto conto dei termini preferiti (PT) del dizionario MedDRA, utilizzati per descrivere le sospette reazioni avverse durante l'inserimento delle segnalazioni nella RNF. Poiché tale dizionario prevede più termini preferiti per descrivere un singolo evento (per esempio febbre, piressia, aumento della temperatura), le sospette reazioni avverse segnalate vengono raggruppate per PT correlati fra loro sotto un unico termine.

⁴ Eudravigilance raccoglie le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini autorizzati nello Spazio Economico Europeo. <http://www.adrreports.eu/it/search.html>

⁵ Vigibase raccoglie le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini da tutto il mondo. <http://www.vigiaccess.org/>

Le segnalazioni inserite sono state utilizzate per il calcolo del **tasso di segnalazione** per 100.000 abitanti, parametro ampiamente utilizzato a livello internazionale per classificare l'efficienza di un sistema di farmacovigilanza. Una successiva analisi ha riguardato le varie tipologie di segnalatore (medico, farmacista, altro operatore sanitario, cittadino) secondo l'attuale classificazione della RNF, in accordo con il database Eudravigilance. Anche quest'anno grazie ai dati relativi al numero di dosi di vaccino somministrate nel 2019, forniti dalla Direzione Generale Prevenzione Sanitaria del Ministero della Salute in collaborazione con le Regioni, è stato possibile calcolare i tassi di segnalazione per dosi somministrate. Il tasso generale di segnalazione per dose somministrata è il numero di segnalazioni inserite in Rete ogni 100.000 dosi somministrate. Questo tasso è stato calcolato a partire dalle segnalazioni inserite che si riferiscono a eventi avversi insorti nell'anno, rispetto al totale delle dosi totali somministrate in Italia nel 2019. Anche questo indicatore si riferisce alla performance del sistema e non al rischio correlato alla vaccinazione. In base alla valutazione del nesso di causalità, invece, sono stati calcolati: il tasso di segnalazione delle reazioni gravi correlabili e il tasso di segnalazione dei singoli eventi avversi, sempre per 100.000 dosi somministrate.

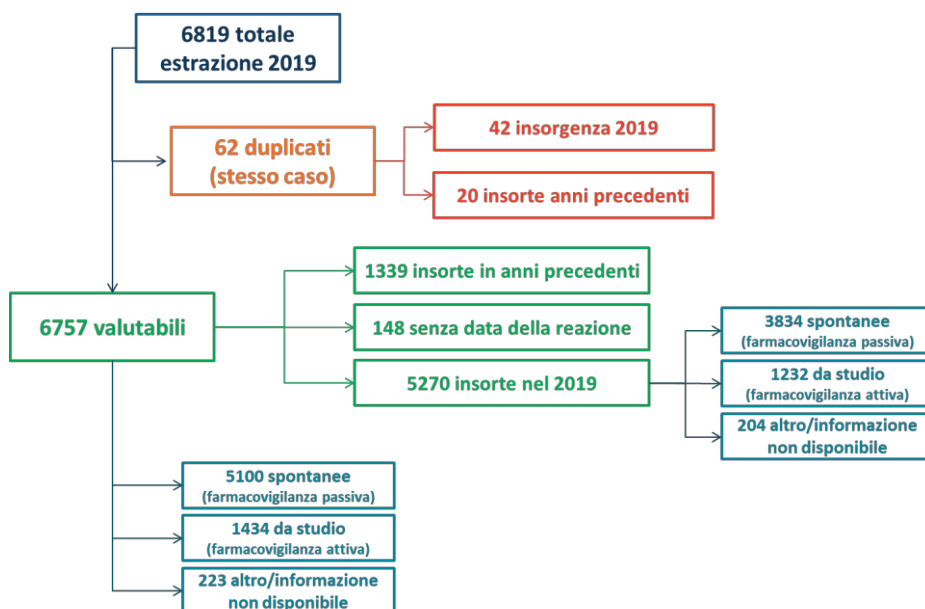
Capitolo 1

I dati 2019: analisi descrittiva delle sospette reazioni avverse

1.1 La sicurezza dei vaccini

Nel 2019, sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza complessivamente 6.819 segnalazioni di sospetti eventi avversi a vaccini (di cui 62 duplicati, ovvero segnalazioni riferite allo stesso caso) (Figura 1).

Figura 1. Flow chart relativa alla selezione delle schede inserite nel 2019



Il totale delle segnalazioni inserite nel 2019 e valutabili ai fini dell'analisi descrittiva generale è pertanto di **6.757** (10,4% delle segnalazioni totali relative sia a farmaci che a vaccini).

Il 78% delle segnalazioni (n. 5.270) si riferisce a sospetti eventi avversi che si sono verificati nel 2019 (inserite e insorte nel 2019), mentre il 20% circa (n. 1.339) a casi che si sono verificati negli anni precedenti. Il 2,2% (n. 148) delle segnalazioni non riporta la data di insorgenza dell'evento. I 3/4 delle segnalazioni di eventi inseriti nel 2019 sono di tipo spontaneo (n. 5.100, 75,5%), mentre meno di 1/4 proviene da studi di farmacovigilanza attiva promossi dalle Regioni in collaborazione con AIFA (n. 1.434, 21,2%). La provenienza

delle restanti segnalazioni non è stata definita dal segnalatore. Un'analogia distribuzione si osserva anche nelle schede relative a eventi inseriti e insorti nel 2019.

Indipendentemente dal nesso di causalità, la maggior parte delle sospette reazioni avverse inserite nel 2019 è segnalata come non grave (80,5%, n. 5.439), mentre il 19,3% (n. 1.302) riporta eventi definiti gravi (secondo le definizioni internazionali) e per lo 0,2% dei casi la gravità non è definita.

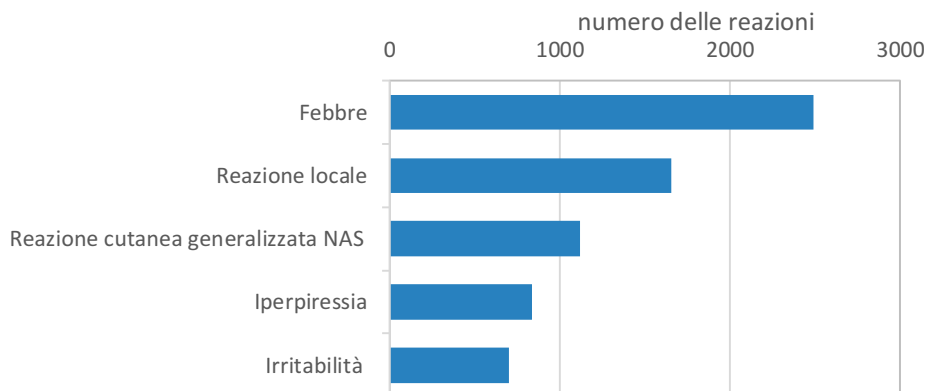
Indipendentemente dalla classe di età, dalla gravità e dal nesso di causalità, nel 2019 sono state effettuate **22,3 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate** per tutti i vaccini (reazioni insorte 2019/dosi somministrate). Le segnalazioni che riportano reazioni **gravi correlabili al vaccino sono state 2,9 per 100.000 dosi**.

Tutte le sospette reazioni avverse osservate nel 2019 non hanno evidenziato eventi che possano modificare la valutazione del rapporto fra benefici e rischi dei vaccini utilizzati.

Non sono state osservate concentrazioni temporali o geografiche di segnalazioni per specifici lotti che facciano ipotizzare possibili difetti di qualità.

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

Figura 2. Distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 (n. 6.757) per termine preferito (>500 reazioni) e relativo word cloud, dove tutte le sospette reazioni avverse sono rappresentate in base alla frequenza con la quale sono segnalate (IRaMuTeQ vers. 0.7 alpha 2)



Le reazioni avverse più frequenti (>1.000 eventi) sono attese e corrispondono a febbre (temperatura corporea $\geq 38^\circ$), reazioni locali nel sito di inoculazione e reazioni cutanee

generalizzate (comprese le reazioni del tipo rash cutaneo). Per la maggior parte dei vaccini, queste reazioni avverse sono descritte nei riassunti delle caratteristiche del prodotto come molto comuni e comuni.

Meno comuni (>500 e <1.000 eventi) sono risultate le reazioni avverse irritabilità e iperpiressia (temperatura corporea $\geq 39,5^\circ$). Anche queste reazioni avverse sono note e riportate nei riassunti delle caratteristiche del prodotto con frequenza compresa tra comune e non comune.

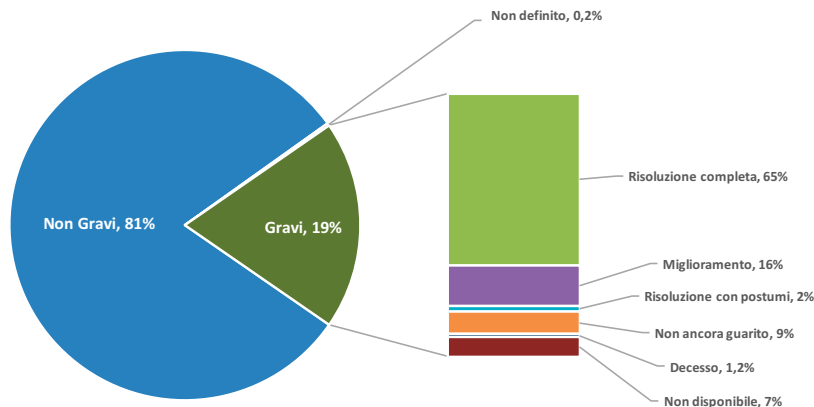
Più raramente (sotto i 500 eventi complessivi) sono state osservate altre reazioni avverse note come nausea, vomito, orticaria, prurito, dolore, diarrea, iporeattività, cefalea, disturbi del sistema nervoso autonomo (reazioni vegetative come ipotensione, lipotimia, sudorazione, ecc.), edema, astenia e inappetenza.

Le altre reazioni avverse si collocano sotto il valore dei 200 eventi e rientrano fra gli eventi rari ma attesi, come per esempio le convulsioni febbrili. Alcune reazioni avverse sono state riportate con una frequenza rarissima (meno di 20 eventi) e, essendo caratteristiche di specifici vaccini, sono descritte negli allegati del Rapporto.

Dall'analisi delle segnalazioni inserite nella RNF nel 2019 non sono emerse nuove informazioni che potessero avere un impatto sul profilo beneficio/rischio dei vaccini.

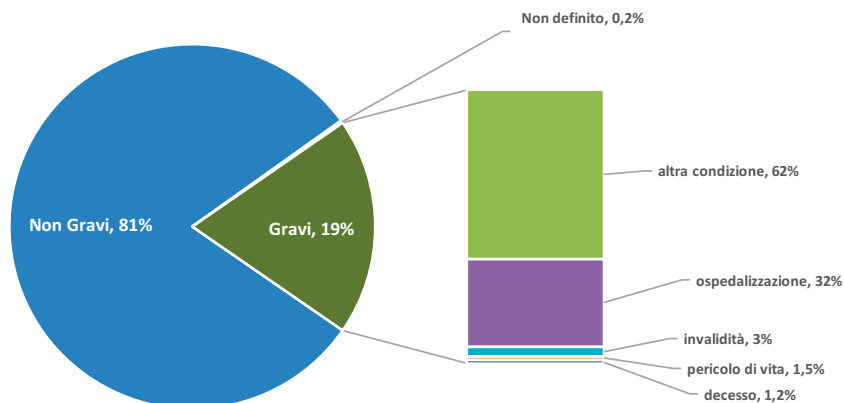
Nel 92% dei casi non gravi di cui è noto l'esito, la reazione avversa era già risolta o in miglioramento al momento della segnalazione. Nella figura 3 è riportata la distribuzione per esito delle segnalazioni gravi inserite nel 2019. La gravità e l'esito si riferiscono a quanto noto al momento della segnalazione e all'eventuale follow up pervenuto entro la data di estrazione dei dati (27/02/2020).

Figura 3. Distribuzione delle segnalazioni gravi per criterio di gravità ed esito, 2019



Il 65% delle segnalazioni di eventi “gravi” è risultato a carattere transitorio con risoluzione completa dell’evento segnalato mentre il 16% riportava un miglioramento al momento della segnalazione. L’esito non è stato riportato nel 7% delle schede. Una risoluzione con postumi è stata riportata nel 2% delle segnalazioni, sebbene l’attribuzione di tale esito sia risultata frequentemente erranea. Nell’1,2% delle segnalazioni l’esito riportato è stato il decesso, ma nessuna di queste segnalazioni è risultata correlabile con la vaccinazione.

Per quanto riguarda la gravità delle reazioni (Figura 4) si osserva che 804 segnalazioni (62% di tutte quelle definite gravi) sono state classificate come “grave - altra condizione clinicamente rilevante” e 420 segnalazioni (32,2%) sono state invece definite come “grave - ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione”. La maggior parte di queste segnalazioni si riferisce a eventi avversi noti. In 19 segnalazioni (1,5%) è riportata la descrizione “grave - pericolo di vita” ma solo 3 si riferiscono a eventi realmente pericolosi per la vita del paziente, ovvero shock anafilattico e intussuscezione.

Figura 4. Distribuzione delle segnalazioni gravi per criterio di gravità, 2019

Nella tabella 1 sono riportati il tasso di segnalazione indipendente dal nesso di causalità e il tasso delle segnalazioni di reazioni avverse gravi correlabili per dosi somministrate relative alle principali tipologie di vaccino. La valutazione di ogni singola tipologia di vaccino non ha evidenziato a livello nazionale eventi che possano modificare il rapporto beneficio/rischio dei vaccini attualmente autorizzati. Non sono emersi, inoltre, raggruppamenti temporali o geografici per lotto, attribuibili a potenziali difetti di qualità delle singole tipologie di vaccino.

Tabella 1. Tassi di segnalazioni 2019 per dosi somministrate

Tipologia di vaccino	Tasso di segnalazione per 100.000 dosi somministrate*	Tasso di segnalazione reazioni gravi correlabili per 100.000 dosi somministrate
Tutti i vaccini	22,3	2,9
Esavalenti	32,1	4,1
Tetraivalente (DTaP, IPV)	19,0	1,9
Trivalente (DTaP/TDaP)	29,3	2,1
Anti-pneumococchi coniugati	44,6	5,6
Anti-rotavirus (RV)	79,3	9,0
Anti-meningococco B	101,4	11,7
Anti-meningococco C	46,5	7,5
Anti-meningococco ACWY	19,3	2,3
MPR-MPRV-V	76,2	18,1
Anti-papillomavirus (HPV)	21,9	2,2

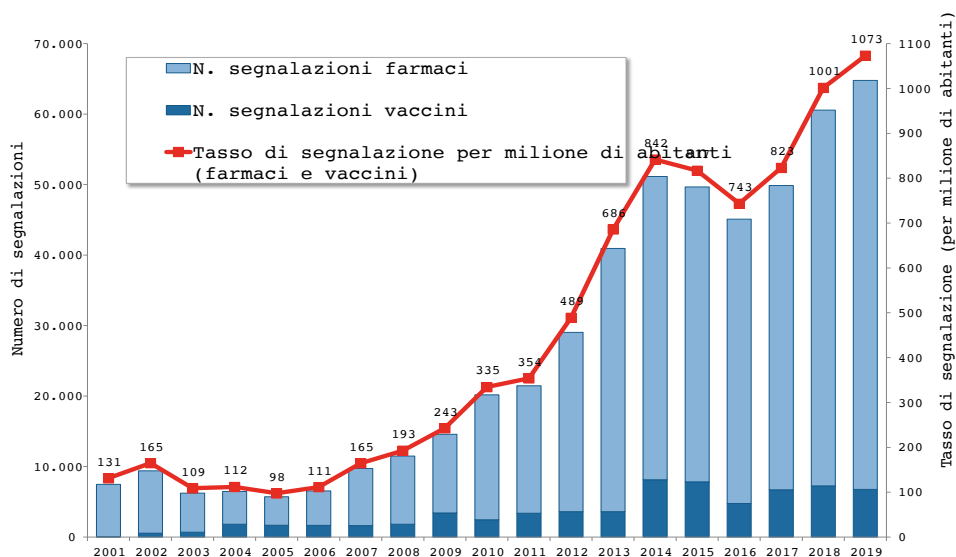
* indipendente dal nesso di causalità

Rispetto al 2018, si osserva per tutti i vaccini una lieve flessione del tasso di segnalazione per dosi somministrate indipendente dal nesso di causalità, verosimilmente attribuibile sia alla chiusura di alcuni progetti di farmacovigilanza attiva, sia all'aumento del numero di dosi somministrate nell'anno. Tale flessione non si osserva, invece, in maniera uniforme per i tassi di segnalazione delle reazioni gravi correlabili, dove si registrano delle riduzioni significative per esavalenti, tetravalente e trivalente, nonostante l'aumento delle coperture vaccinali e il recupero degli inadempienti, e un incremento per i vaccini anti-pneumococco, anti-rotavirus, anti-meningococco B e anti-morbillosi. Nella maggior parte dei casi, si tratta di segnalazioni relative all'iperpiressia e alle reazioni cutanee, con esito prevalentemente in risoluzione completa.

1.2 Andamento delle segnalazioni di sospetti AEFI nel 2019

Le segnalazioni di sospetti eventi avversi a vaccini valutabili ai fini dell'analisi descrittiva generale (n. 6.757) costituiscono il 10,4% del totale delle segnalazioni a farmaci e vaccini inserite nella RNF, con un tasso di segnalazione di 11,2 ogni 100.000 abitanti, tendenzialmente in linea con il tasso osservato nel 2017 e nel 2018 (Figura 5).

Figura 5. Segnalazioni a farmaci e vaccini per anno di inserimento (2001-2019)



È utile ricordare che un elevato tasso di segnalazione non è indicativo di un maggior rischio legato alle vaccinazioni ma di una maggiore attenzione alla sorveglianza dell'uso sicuro dei vaccini nel contesto reale. A tal proposito, si evidenzia che **a livello nazionale e internazionale sono condotte periodicamente varie campagne di sensibilizzazione sull'importanza delle vaccinazioni e sulla necessità di segnalare eventuali sospette reazioni avverse. Queste iniziative contribuiscono a mantenere alto il trend di segnalazione da parte degli operatori sanitari e della popolazione**^{6,7}. Il tema della sicurezza

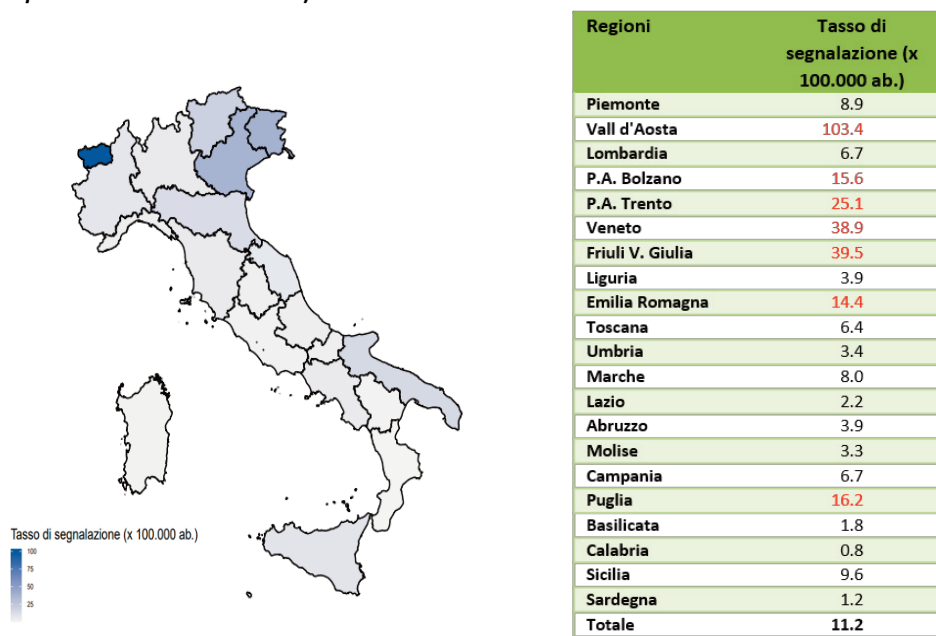
⁶ <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/%E2%80%9Cprevenire-prottegere-immunizzare%E2%80%9D-settimana-europea-dell%E2%80%99immunizzazione-2019>

⁷ <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/al-terza-la-campagna-social-internazionale-sulla-segnalazione-di-sospette-reazione-avverse-a>

dei vaccini, e dei farmaci in genere, è inoltre parte centrale dei **progetti di farmacovigilanza attiva**, finanziati periodicamente da AIFA. Questa particolare attenzione alla vaccinovigilanza comporta che l'Italia sia tra i primi paesi a livello europeo e mondiale a contribuire alle attività globali di farmacovigilanza e vaccinovigilanza, per il numero di segnalazioni e per la completezza della documentazione clinica^{8,9}.

Il successo di tali iniziative è evidenziabile analizzando la distribuzione del tasso regionale di segnalazioni per 100.000 abitanti (fonte ISTAT 2019, Figura 6), riportato anche per tipologia di segnalatore (Tabella 2). A titolo di esempio, l'elevato tasso di segnalazione osservato in Val d'Aosta, Puglia e Friuli Venezia Giulia è riconducibile a progetti di farmacovigilanza attiva, sebbene la variabilità regionale esistente metta in luce la necessità di aumentare gli sforzi di sensibilizzazione alla segnalazione soprattutto nei territori meno ricettivi, tramite attività capillari sul territorio.

Figura 6. Tassi regionali di segnalazione per 100.000 abitanti (in rosso sono riportate i tassi regionali superiori alla media nazionale)



⁸ Rapporto annuale 2017-2018 Vigibase, Centro di Monitoraggio Internazionale dei Farmaci di Uppsala - UMC dell'Organizzazione Mondiale della Sanità <https://view.publitas.com/uppsala-monitoring-centre/annual-report-2018-web/page/1>

⁹ Bervall T et al. vigiGrade: A Tool to Identify Well-Documented Individual Case Reports and Highlight Systematic Data Quality Issues. *Drug Saf* (2014) 37:65-77

Tabella 2. Tassi regionali di segnalazione 2019 per tipologia di segnalatore

Regioni	Medico	Farmacista	Altro op san	Cittadino	Totali
Piemonte	5,4	2,3	0,5	0,6	8,8
Valle d'Aosta	2,4	40,4	1,6	58,6	103,0
Lombardia	5,2	0,5	0,5	0,5	6,7
P.A. Bolzano	13,5	0,0	2,1	0,2	15,7
P.A. Trento	7,0	0,0	15,6	2,6	25,2
Veneto	12,7	0,1	25,3	0,8	38,9
Friuli V. Giulia	9,4	0,2	28,0	2,0	39,5
Liguria	3,0	0,1	0,2	0,6	3,9
Emilia Romagna	11,9	0,1	1,2	1,2	14,4
Toscana	5,0	0,0	0,8	0,6	6,4
Umbria	2,8	0,1	0,0	0,5	3,4
Marche	7,2	0,1	0,1	0,6	8,0
Lazio	1,4	0,0	0,1	0,7	2,2
Abruzzo	1,5	1,8	0,2	0,4	3,9
Molise	1,9	0,3	0,0	1,0	3,2
Campania	1,9	0,1	4,5	0,2	6,7
Puglia	3,2	11,9	0,5	0,5	16,2
Basilicata	1,2	0,0	0,2	0,4	1,8
Calabria	0,7	0,0	0,0	0,1	0,8
Sicilia	8,1	0,2	1,1	0,2	9,5
Sardegna	0,6	0,1	0,1	0,4	1,2
Totale*	5,5	1,2	3,6	0,8	11,2
Nord	7,9	0,8	6,5	1,1	16,2
Centro	3,4	0,0	0,3	0,6	4,3
Sud e Isole	3,4	2,5	1,7	0,3	7,9

*107 schede non riportano la Regione di provenienza e sono state inserite solo nel calcolo del tasso totale

Si ricorda che, dopo l'adeguamento della RNF al database europeo Eudravigilance (novembre 2017), le categorie "specialista", "medico ospedaliero", "medico di medicina generale" e "pediatra di libera scelta" sono indicate come "medico" e le categorie "infermiere", "assistente sanitario" e "altre figure professionali di area medica" come "altro operatore sanitario". In termini percentuali, complessivamente le segnalazioni provengono da medici (49,5%), personale sanitario non medico (32,4%), farmacisti (10,9%) e cittadini/pazienti (7,1%).

In termini generali, il trend dell'andamento delle segnalazioni per fonte nel 2019 è in linea con quanto osservato nel 2018, confermando il ruolo prevalente degli operatori sanitari nella segnalazione di sospetta reazione avversa.

Come illustrato in tabella 3, circa il 73% delle segnalazioni (n. 4.856) ha riguardato i bambini fino a 11 anni, fascia d'età nella quale ricade la maggior parte delle vaccinazioni primarie e i successivi richiami (59% nella fascia di età 1 mese - 1 anno), il 6% gli adolescenti (n. 401), il 13% gli adulti (n. 844) e l'8% gli ultrasessantacinquenni (n. 510). In 150 segnalazioni circa, le informazioni relative a sesso e/o età non erano presenti.

Tabella 3. Distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per fascia di età e sesso

Fascia di età	Totale [^]		Maschi		Femmine	
	N.	%	N.	%	N.	%
≤1 anno	3.871	58,6	1.999	62,5	1.872	54,8
2 - 11 anni	985	14,9	545	17,0	440	12,9
12 - 17 anni	401	6,1	210	6,6	191	5,6
18 - 64 anni	844	12,8	287	9,0	557	16,3
≥65 anni	510	7,7	157	4,9	353	10,3
Totale	6.611	100	3.198	100	3.413	100

[^] 146 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Negli adulti, la percentuale di segnalazioni per soggetti femminili è circa il doppio di quella per il sesso maschile. Questo dato, in linea con quanto osservato anche in altri paesi e con i dati raccolti negli anni passati, è in parte attribuibile alle vaccinazioni HPV e anti-influenzale, in maggior misura somministrate rispettivamente ad adolescenti e donne anziane e in parte alla maggiore attenzione delle donne al proprio stato di salute, che comporta anche una maggiore attitudine alla segnalazione (osservata anche per le reazioni avverse ai farmaci). Nella tabella 4 è riportato l'andamento delle segnalazioni inserite nel 2019 per anno di insorgenza della reazione e per gravità (per la definizione di gravità ed esito vedere nota metodologica introduttiva).

Tabella 4. Distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per anno di insorgenza e gravità

Anno	Non gravi	Gravi (%)	Non definite	Totale
≤2005	2	3 (60,0%)	0	5
2006	2	-	0	2
2007	1	3 (75,0%)	0	4
2008	1	1 (50,0%)	0	2
2009	1	2 (50,0%)	1	4
2010	2	-	0	2
2011	1	6 (85,7%)	0	7
2012	2	2 (50,0%)	0	4
2013	2	5 (71,4%)	0	7
2014	5	11 (68,8%)	0	16
2015	9	4 (30,8%)	0	13
2016	62	16 (20,5%)	0	78
2017	145	33 (18,5%)	0	178
2018	801	213 (20,9%)	3	1.017
2019	4.290	969 (18,4%)	11	5.270
ND	113	34 (23,0%)	1	148
Totale	5.439	1302 (19,3%)	16	6.757

Nel complesso, indipendentemente dal nesso di causalità, l'80,5% delle segnalazioni inserite per tutti i vaccini è stato classificato come "non grave" e il 19,3% come "grave", in linea con gli anni precedenti. La maggior parte delle segnalazioni di sospetta reazione avversa insorte prima del 2019 si è verificata nel 2018 (n. 1.017 su 1.339, 76%).

Circa il 23% delle segnalazioni di sospetta reazione avversa grave inserite in RNF (n. 299 segnalazioni) si riferisce a eventi verificatisi prima del 2019. Di queste, circa il 30% riguarda sospette reazioni avverse insorte negli anni precedenti al 2018. Nonostante le richieste di precisazioni e ulteriori informazioni da parte di AIFA e dei Responsabili Locali di Farmacovigilanza, la maggior parte di queste segnalazioni è molto povera di informazioni e quindi spesso non valutabile (inclassificabile in base all'algoritmo OMS).

A tal proposito è importante ricordare che le informazioni sulla scheda devono essere quanto più complete possibile, sia al momento della segnalazione che durante il follow up.

È fondamentale, inoltre, la disponibilità dei segnalatori a fornire ulteriori informazioni su richiesta dei responsabili di farmacovigilanza. L'ulteriore documentazione clinica, opportunamente anonimizzata, i dati relativi a eventuali accertamenti diagnostici effettuati dopo la segnalazione e le informazioni successive sull'esito delle sospette reazioni avverse sono molto importanti ai fini di una corretta interpretazione del caso e della valutazione del nesso di causalità.

Capitolo 2

Segnalazioni di sospette reazioni avverse per tipologia di vaccino

Nella tabella 5 si può osservare la distribuzione delle segnalazioni per tipologia di vaccino e gravità. Per ogni vaccino è riportato il numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse inserite nel 2019 e il numero di segnalazioni insorte nel 2019.

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

Tabella 5. Distribuzione delle segnalazioni inserite e insorte nel 2019 per tipo di vaccino e gravità

Tipologia di vaccino	Non Gravi	Gravi	Decessi	Non indicato	Totale
Esavalenti (DTP, Hib, IPV, HBV)					
Inserite 2019	873	207	2	3	1.085
Insorte 2019	643	132	2	2	779
Pentavalenti (DTaP, Hib, IPV)					
Inserite 2019	3	-	-	1	4
Insorte 2019	2	-	-	-	2
Pentavalenti (DTaP, Hib, HBV)					
Inserite 2019	-	2	-	-	2
Tettravalenti (DTaP, IPV)					
Inserite 2019	295	51	-	3	349
Insorte 2019	252	42	-	2	296
Trivalenti (DTaP)					
Inserite 2019	210	28	-	-	238
Insorte 2019	189	24	-	-	213
Trivalenti (DT-IPV)					
Inserite 2019	4	-	-	-	4
Insorte 2019	3	-	-	-	3
Bivalenti (DT)					
Inserite 2019	48	6	-	-	54
Insorte 2019	41	6	-	-	47
Monovalenti tetanici					
Inserite 2019	50	7	-	-	57
Insorte 2019	35	6	-	-	41
Monovalenti Haemophilus influenzae B					
Inserite 2019	16	3	-	-	19
Insorte 2019	15	3	-	-	18
Monovalenti epatite B					
Inserite 2019	44	8	-	1	53
Insorte 2019	36	7	-	1	44
Monovalenti epatite A					
Inserite 2019	45	14	-	-	59
Insorte 2019	32	14	-	-	46
Monovalenti IPV					

Tipologia di vaccino	Non Gravi	Gravi	Decessi	Non indicato	Totale
Inserite 2019	6	1	-	-	7
Insorte 2019	5	1	-	-	6
Monovalenti OPV					
Inserite 2019	-	2	-	-	2
Insorte 2019	-	-	-	-	-
MPR					
Inserite 2019	334	107	-	1	442
Insorte 2019	273	65	-	-	338
MPRV					
Inserite 2019	520	282	-	-	802
Insorte 2019	398	222	-	-	620
Monovalenti Varicella					
Inserite 2019	92	23	-	-	115
Insorte 2019	78	19	-	-	97
Monovalenti Morbillo					
Inserite 2019	3	-	-	-	3
Insorte 2019	3	-	-	-	3
Bivalenti Morbillo-Parotite					
Inserite 2019	1	-	-	-	1
Insorte 2019	1	-	-	-	1
Anti-pneumococcici					
Inserite 2019	899	183	4	4	1.090
Insorte 2019	712	135	4	3	854
Anti-meningococcici					
Inserite 2019	2.151	407	1	4	2.563
Insorte 2019	1.699	316	1	2	2.018
HPV					
Inserite 2019	232	50	2	2	286
Insorte 2019	175	34	-	2	211
Rotavirus					
Inserite 2019	508	115	1	2	626
Insorte 2019	439	96	1	1	537
Tifo					
Inserite 2019	27	8	-	-	35
Insorte 2019	23	8	-	-	31
Febbre gialla					
Inserite 2019	20	6	-	-	26
Insorte 2019	17	6	-	-	23
Rabbia					
Inserite 2019	7	1	-	-	8
Insorte 2019	6	1	-	-	7

Tipologia di vaccino	Non Gravi	Gravi	Decessi	Non indicato	Totale
Encefalite					
Inserite 2019	44	3	-	-	47
Insorte 2019	35	3	-	-	38
Colera					
Inserite 2019	4	-	-	1	5
Insorte 2019	4	-	-	1	5
Herpes zoster					
Inserite 2019	80	7	-	-	87
Insorte 2019	72	5	-	-	77
Influenza					
Inserite 2019	316	100	9	1	426
Insorte 2019	223	67	7	1	298

2.1 VACCINI ESAVALENTI

Nel 2019 sono state inserite 1.085 segnalazioni di sospetta reazione avversa per questa tipologia di vaccino, in diminuzione dell'11% rispetto all'anno precedente. Le segnalazioni si riferiscono principalmente a tre vaccini: Infanrix Hexa (n. 497, 46% del totale), Hexyon (n. 385, 35%) e Vaxelis (n. 136, 13%) (Tabella 6). Il nome commerciale del prodotto non è riportato in 67 segnalazioni (6%). Le differenze osservate fra i tre vaccini dipendono principalmente dalla diversa esposizione, cioè da differenze nel numero di dosi somministrate dei diversi prodotti, in linea con quanto già osservato nel 2018.

Tabella 6. Vaccini esavalenti: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019

	N.	% gravi
Infanrix Hexa	497	17,9
Hexyon	385	23,4
Vaxelis	136	12,5
senza nome commerciale	67	19,4
Totale	1.085	19,3

Come atteso in base al calendario vaccinale, la quasi totalità delle segnalazioni si riferisce a bambini sotto i due anni (90%) e alla somministrazione contemporanea di esavalente e altri vaccini (75%, n. 810), in particolare il vaccino anti-pneumococco polisaccaridico coniugato (678 segnalazioni).

In 275 segnalazioni (25%) viene riportato l'esavalente come unico vaccino utilizzato. In 12 segnalazioni (1,1%) non è riportata l'età o il sesso del paziente. L'80,5% (n. 873) delle sospette reazioni avverse inserite riporta reazioni avverse non gravi e il 19,3% (n. 209) gravi. La gravità non è indicata in 3 segnalazioni (0,2%).

Le sospette reazioni avverse più segnalate sono riportate in figura 7.

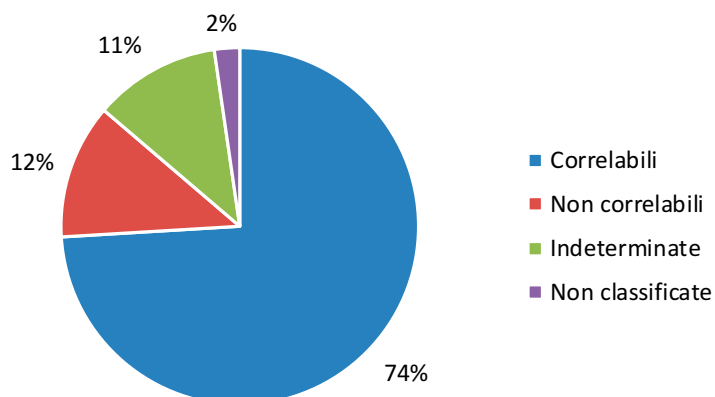
Figura 7. Vaccini esavalenti: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 (n. 1.085) per segno e/o sintomo (non riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <50)



Le segnalazioni relative a eventi insorti nel 2019 sono state 779 (71,8%), di cui 643 (83%) definite come non gravi e 134 (123%) come gravi, con un tasso di segnalazione di 32,1 per 100.000 dosi somministrate (indipendentemente dal ruolo causale del vaccino). 280 casi (25,8%) si sono verificati negli anni precedenti e 26 (2,4%) non riportano la data della reazione avversa.

La distribuzione per nesso di causalità delle segnalazioni gravi insorte nel 2019 è riportata in figura 8. Sul totale di 134 reazioni gravi, 100 sono risultate correlabili alla vaccinazione (74%), 16 non correlabili (12%), 15 indeterminate (11%) e 3 non classificabili (2%). Il tasso di segnalazione per le reazioni gravi correlabili è stato di 4,1 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Di queste, il 78% riporta come esito la “risoluzione completa” dell’evento, il 16% “miglioramento”, il 3% “non ancora guarito” e il 3% “non disponibile”.

Figura 8. Vaccini esavalenti: distribuzione delle segnalazioni gravi e insorte nel 2019, per nesso di causalità (n. 134)



Due segnalazioni di reazione avversa grave a vaccino esavalente riportano come esito il decesso; tuttavia, sulla base delle informazioni fornite e al momento disponibili, è risultato non correlato alla vaccinazione. Nel dettaglio, il primo caso (segnalazione spontanea) è relativo a un paziente di 2 mesi e di sesso maschile, vaccinato con esavalente, anti-pneumococcico e anti-rotavirus, rinvenuto nella notte in arresto cardiocircolatorio con liquido bianco in bocca che farebbe ipotizzare una morte da soffocamento *ab ingestis*. L'esito dell'autopsia eseguita nell'ambito delle indagini giudiziarie ha determinato invece un quadro di polmonite interstiziale linfocitaria. La diagnosi dell'autopsia è stata di SUID (Sudden Unexpected Infant Death), associata sia alla posizione su un fianco del neonato che al processo infiammatorio in atto. Il nesso di causalità con le vaccinazioni è risultato non correlabile. Il secondo caso (segnalazione spontanea) è relativo a un paziente di 5 mesi, vaccinato con esavalente e anti-pneumococcico assieme alla sua gemella. La mattina successiva alla vaccinazione il paziente era stato ritrovato esanime in culla per arresto cardiocircolatorio in sospetta sepsi. L'esito dell'autopsia non è ancora stato reso noto a causa del segreto istruttorio. Dalle informazioni di follow up, risulta che la gemella del paziente a cui si riferisce la segnalazione è risultata affetta da infezione antecedente alla vaccinazione. Sulla base degli elementi disponibili il nesso di causalità è risultato non correlabile. Nella figura 9, è riportata la distribuzione per termine preferito delle 100 segnalazioni gravi correlabili insorte nel 2019 per i vaccini esavalenti.

Figura 9. Vaccini esavalenti: distribuzione per segno e/o sintomo delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2019 (n. 100); (non riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <5)



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

Tabella 7. Vaccini esavalenti: tasso di segnalazione delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2019, per 100.000 dosi somministrate

termine preferito	tasso di segnalazione per 100.000 dosi
iperpiressia (temperatura $\geq 39,5^\circ$)	2,1
febbre	0,6
diarrea	0,5
reazione cutanea generalizzata	0,5
nausea e vomito	0,5
convulsioni febbrili	0,4
iporeattività	0,3
reazione locale	0,3
reazione cutanea vasomotoria	0,3
pianto	0,2

2.2 VACCINI TRI, TETRA, PENTAVALENTI

Le segnalazioni di reazioni avverse a seguito della somministrazione di vaccini tri, tetra e pentavalenti contro DTaP, IPV, HBV e Hib inserite nel 2019 sono state 595 (Tabella 8). I vaccini tetravalente (DTaP-IPV) e trivalente (DTaP¹⁰) sono stati quelli con maggior numero di segnalazioni (349 e 238 rispettivamente), in linea con un loro maggiore utilizzo per i richiami a 5-6 anni e a 14-15 anni o per il recupero vaccinale nei soggetti che hanno ritardato la vaccinazione.

Tabella 8. Vaccini tri, tetra e pentavalenti con DTP e IPV: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019

	N.	% gravi
Pentavalente (DTaP, Hib, IPV)	4	0,0
Tetravalente (DTaP, IPV)	349	14,6
Trivalente (DTaP)	238	11,8
Trivalente (DT, IPV)	4	0,0

Complessivamente, sono state inserite 4 segnalazioni di sospetti eventi avversi a vaccini pentavalenti DTaP-Hib-IPV (2 casi insorti nel 2018), tutte non gravi. Inoltre sono state inserite 4 segnalazioni per i vaccini trivalenti DT-IPV (1 insorta nel 2018), tutte non gravi.

Vaccini tetravalenti (DTaP, IPV)

Le segnalazioni per vaccino tetravalente DTaP-IPV inserite nel 2019 sono state 349, di cui 205 (58,7%) relative ai vaccini di richiamo Polioboostrix e Polioinfanrix, 126 (36,1%) al vaccino Tetravac e 18 (5,2%) non riportano il nome commerciale. Tali differenze fra i tre vaccini dipendono dall'esposizione, significativamente più alta per Polioboostrix e Polioinfanrix.

¹⁰ La sigla DTaP riferita ai trivalenti non tiene conto del contenuto antigenico, quindi comprende sia le formulazioni pediatriche (DTaP propriamente dette) che le formulazioni dell'adulto (comunemente indicate con la sigla TdaP).

La quasi totalità delle segnalazioni (335, pari al 97,4%) si riferisce alla popolazione pediatrica, in particolare alla fascia di età tra 2 e 11 anni (Tabella 9). In 5 segnalazioni non sono riportati l'età o il sesso del paziente.

Tabella 9. Vaccini tetravalenti (DTaP, IPV): distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per fascia d'età e sesso.

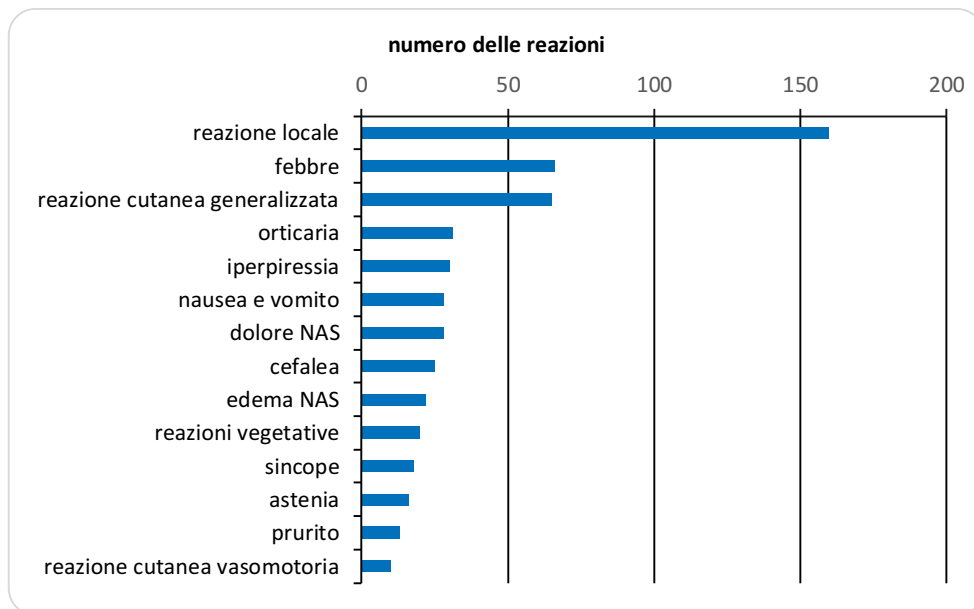
Fascia d'età (anni)	n. segnalazioni (%)		
	Femmine	Maschi	Totale
<2	3 (2,1)	5 (2,5)	8
2-11	100 (68,5)	139 (70,2)	239
12-17	38 (26,0)	50 (25,3)	88
≥18	5 (3,4)	4 (2,0)	9
Totale	146 (100)	198 (100)	344

[^] 5 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Le sospette reazioni avverse inserite come gravi sono state 51 (14,6%), di cui 33 (16,1%) dopo somministrazione dei vaccini di richiamo Polioboostrix e Polioinfanrix, 14 (11,1%) dopo vaccinazione con Tetravac e 4 dopo somministrazione di altri vaccini tetravalenti o segnalate per principio attivo. L'84,5% delle schede (n. 295) riporta reazioni avverse non gravi. Gli eventi insorti nel 2019 sono 296 (84,8%), di cui 252 (85,1%) definiti come non gravi e 42 (14,2%) come gravi (in 2 schede la gravità non è stata definita), con un tasso di segnalazione di 19 ogni 100.000 dosi somministrate. Le rimanenti 53 schede si riferiscono a casi insorti negli anni precedenti o senza data della reazione avversa.

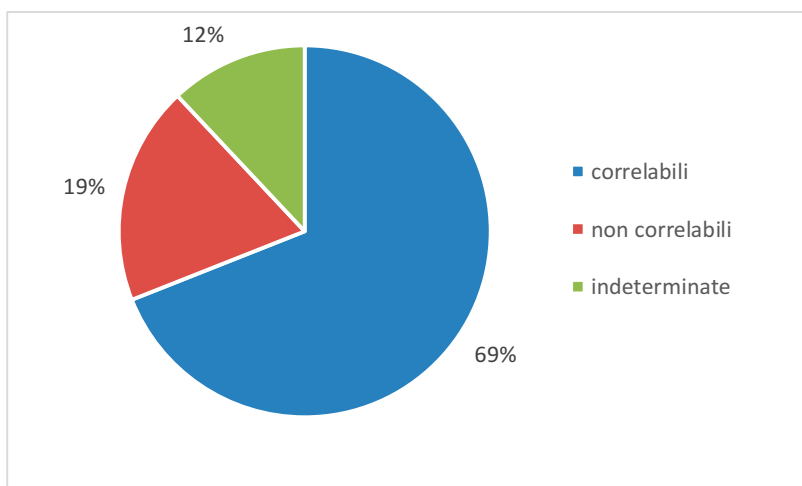
Nella figura 10 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per i vaccini tetravalenti DTaP-IPV per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dal nesso di causalità.

Figura 10. Vaccini tetravalenti (DTaP, IPV): distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 (n. 349) per segno e/o sintomo (non sono riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <10)



Nella figura 11 è riportata la distribuzione delle 42 segnalazioni di sospetti eventi avversi gravi insorti nell'anno 2019 per i vaccini tetravalenti, in base al nesso di causalità.

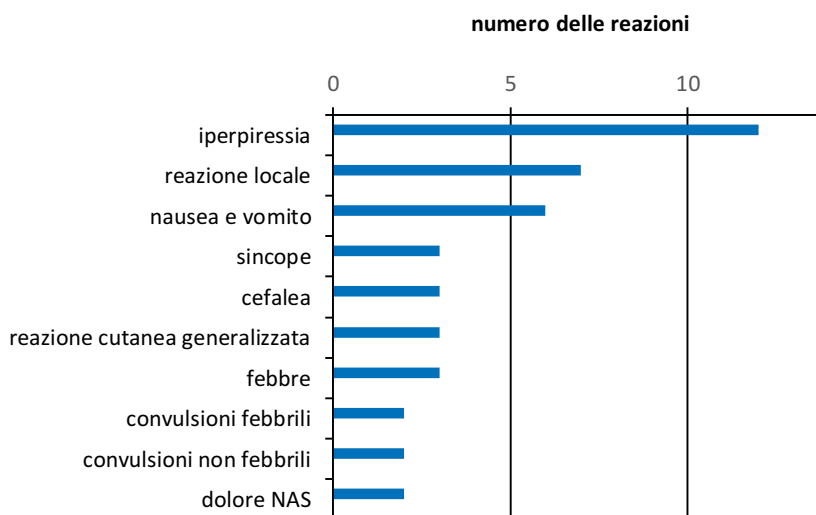
Figura 11. Vaccini tetravalenti (DTaP, IPV): distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2019 per nesso di causalità (n. 42)



Le segnalazioni risultate correlabili alla vaccinazione sono 29 (69%), con un tasso di segnalazione di 1,9 ogni 100.000 dosi somministrate, mentre 8 segnalazioni (19%) sono non correlabili e 5 (12%) indeterminate. L'esito delle 29 reazioni gravi correlabili ai vaccini DTaP-IPV è "risoluzione completa" in 21 casi (72,4%), "miglioramento" in 3 casi (10,3%), "risoluzione con postumi" in un caso (3,4%) e "non ancora guarito" in un caso (3,4%). Nei rimanenti 3 casi l'esito non è disponibile (10,3%).

Nella figura 12 è riportata la distribuzione delle 29 segnalazioni di sospetti eventi avversi gravi e correlabili inserite e insorte nel 2019 per i vaccini tetravalenti in base al sintomo e/o tipologia di evento.

Figura 12. Vaccini tetravalenti (DTaP, IPV): distribuzione delle segnalazioni gravi e correlabili, inserite e insorte nel 2019, per tipo di reazione (n. 29)



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

Tabella 10. Vaccini tetravalenti (DTaP, IPV): tasso di segnalazione per 100.000 dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili a vaccini tetravalenti DTaP, IPV, inserite e insorte nel 2019 (n. 29)

Termine preferito	Tasso di segnalazione per 100.000 dosi
iperpiressia (temperatura $\geq 39,5^\circ$)	0,8
reazioni locale	0,4
nausea e vomito	0,4
sincope	0,2
cefalea	0,2
reazione cutanea generalizzata	0,2

Vaccini trivalenti (DTaP)

Le segnalazioni inserite nel 2019 per i vaccini trivalenti DTaP sono state 238, di cui 28 gravi (11,8%) e 210 non gravi (88,2%). Il 44% delle segnalazioni sono riferite al vaccino Boostrix [n. 107 in totale, di cui 8 gravi (7,5%)], maggiormente utilizzato per il richiamo contro difterite, tetano e pertosse nei bambini di età superiore a quattro anni, negli adolescenti e negli adulti. Un numero minore di schede si riferiscono al vaccino Infanrix [43 segnalazioni di cui 12 gravi (27,9%)], indicato fra i 15 mesi e i 6 anni, e ai vaccini Triaxis [38 segnalazioni di cui 2 gravi (5,3%)] e Tribaccine [19 segnalazioni di cui 1 grave (5,3%)] utilizzati nei bambini di età superiore a quattro anni, negli adolescenti e negli adulti. Il nome commerciale non è stato riportato nelle rimanenti 31 schede.

Tabella 11. Vaccini trivalenti (DTaP): distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per fascia d'età e sesso

Fascia (anni)	d'età	N. segnalazioni (%) [^]		
		Femmine	Maschi	Totale
<2		14 (9,7)	17 (19,3)	31
2-11		11 (7,6)	15 (17,0)	26
12-17		3 (2,1)	2 (2,3)	5
≥18		117 (80,7)	54 (61,4)	171
Totale		145 (100)	88 (100)	233

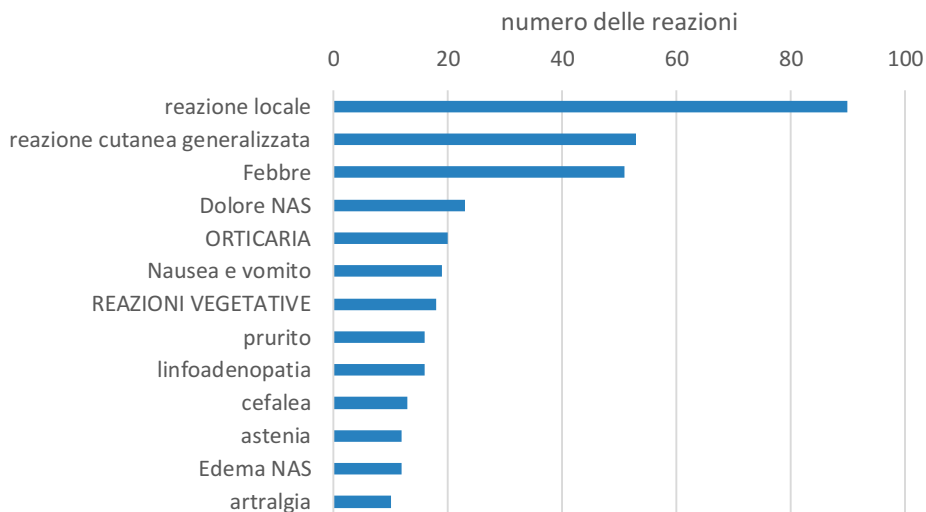
[^] 5 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Nel 39% delle 28 segnalazioni gravi il vaccino trivalente è stato co-somministrato con altri vaccini: in 4 casi con i vaccini contro il rotavirus e anti-pneumococco, in 4 casi con un vaccino anti-pneumococco, in 2 casi con i vaccini per epatite A e tifo e in 1 caso con il vaccino anti-meningococco ACW135Y coniugato.

Complessivamente, 213 segnalazioni riportano eventi insorti nel 2019 (89,5%), con un tasso di segnalazione di 29,3 ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal nesso di causalità. L'88,7% (n. 189) delle segnalazioni insorte nel 2019 sono state definite come non gravi e l'11,3% (n. 24) come gravi. Le segnalazioni che si riferiscono a eventi verificatisi negli anni precedenti sono 22 e 3 non riportano la data di insorgenza della reazione avversa.

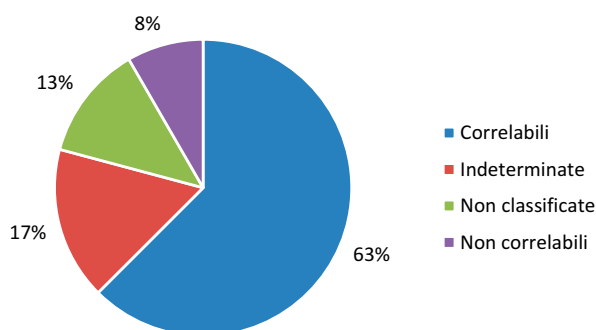
Nella figura 13 è riportata la distribuzione per sintomo e/o tipologia di evento delle segnalazioni inserite e insorte nel 2019 per i vaccini trivalenti DTaP, indipendentemente dal nesso di causalità.

Figura 13. Vaccini trivalenti (DTaP): distribuzione delle segnalazioni inserite n. 213 nel 2019 per segno e/o sintomo (non sono riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <10)



Nella figura 14 è riportata la distribuzione delle 24 segnalazioni gravi inserite e insorte nel 2019 in base alla valutazione del nesso di causalità.

Figura 14. Vaccini trivalenti (DTaP): distribuzione per nesso di causalità delle sospette reazioni avverse gravi, inserite e insorte, nel 2019 (n. 24)



Sul totale di 24 sospette reazioni avverse gravi ai vaccini trivalenti DTaP insorte nel 2019, 15 sono risultate correlabili alla vaccinazione (63%), con un tasso di segnalazione di 2,1 casi ogni 100.000 dosi somministrate, laddove 2 casi sono risultati non correlabili (8%), 4

indeterminati (17%) e 3 non classificabili (13%). L'esito delle reazioni gravi correlabili al momento della segnalazione era risoluzione completa in 9 casi (60%), miglioramento in 4 casi (26,7%), non ancora guarito in 2 casi (13,3%).

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

Tabella 12. tasso di segnalazione per 100.000 dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili a vaccini trivalenti (DTaP), inserite e insorte nel 2019 (n. 15)

termine preferito	tasso di segnalazione per 100.000 dosi
reazione cutanea generalizzata	0,5
sincope	0,5
reazione locale	0,4
febbre	0,3

2.3 VACCINI ANTI-PNEUMOCOCCICI

In Italia sono disponibili due tipologie di vaccini anti-pneumococcici: i vaccini coniugati (10-valente e 13-valente) e i vaccini non coniugati (23-valente).

Nel 2019 sono state inserite 1.090 segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini anti-pneumococcici, con una riduzione del 7,2% rispetto al 2018. Queste segnalazioni si riferiscono prevalentemente al vaccino anti-pneumococcico coniugato 13-valente (n. 886) e in minor misura al vaccino anti-pneumococcico non coniugato 23-valente (n. 186) e coniugato 10-valente (n. 18), come atteso in base alla diversa esposizione (Tabella 13).

Tabella 13. Vaccini anti-pneumococcici: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019

		N.	% gravi
Vaccino anti-pneumococcico coniugato	13-valente	886	18,7
	10-valente	18	22,2
Vaccino anti-pneumococcico non coniugato	23-valente	186	9,1
	Totale	1.090	17,2

Il 71% di queste segnalazioni (in larga misura 13-valente) si riferisce a bambini sotto i due anni di età, con una maggiore frequenza nei maschi (Tabella 14). Le segnalazioni relative al vaccino 23-valente riguardano invece prevalentemente la popolazione adulta (84%) e di sesso femminile (65%): il 55% dei pazienti coinvolti aveva un'età uguale o superiore a 65 anni. La distribuzione per età riflette la diversa raccomandazione delle due tipologie di vaccini anti-pneumococcici nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale.

Tabella 14. Vaccini anti-pneumococcici: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per fascia d'età e sesso

Fascia d'età (anni)	n. segnalazioni (%) [^]		
	Femmine	Maschi	Totale
<2	361 (62,3)	398 (81,2)	759
2-11	5 (0,9)	9 (1,8)	14
12-17	1 (0,2)	1 (0,2)	2
≥18	212 (36,6)	82 (16,7)	294
Totale	579 (100)	490 (100)	1.069

[^] 21 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Vaccini coniugati

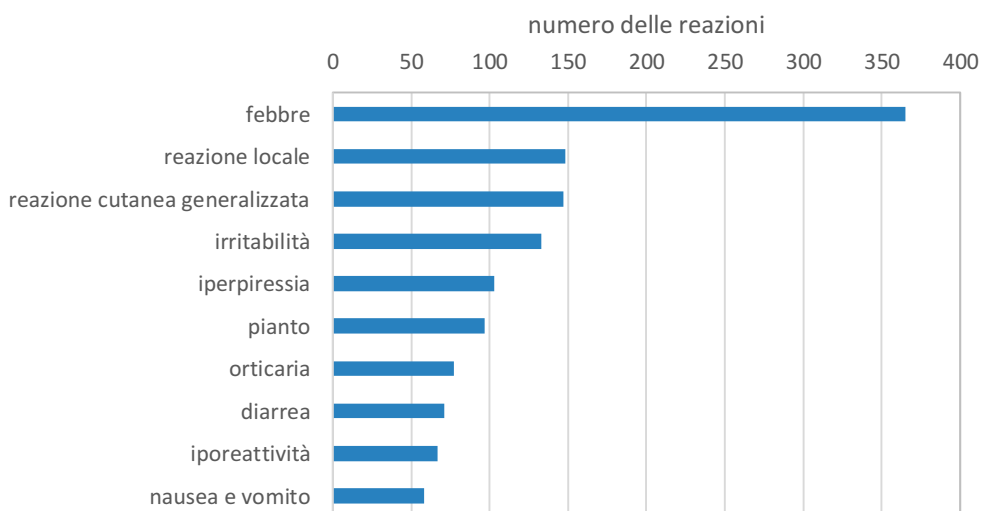
Il totale delle segnalazioni inserite nel 2019 relative ai vaccini pneumococcici coniugati è stato pari a 904; la maggior parte delle segnalazioni (85,7%) si riferisce alla somministrazione contemporanea attesa in base al calendario vaccinale di altri vaccini (soprattutto esavalente e anti-rotavirus).

L'81% (n. 732) delle segnalazioni riporta eventi avversi non gravi e il 18,8% (n. 170) gravi. La gravità non è indicata in 2 segnalazioni (0,2%).

Le segnalazioni relative a eventi insorti nel 2019 sono 688 (76,1%), di cui 562 (81,7%) definite come non gravi, 124 (18%) come gravi, con un tasso di segnalazione di 44,6 per 100.000 dosi somministrate (indipendentemente dal ruolo causale del vaccino), e 2 non definite. Il 22% delle segnalazioni (n. 209) si riferisce a eventi insorti negli anni precedenti e 18 segnalazioni non riportano la data della reazione avversa.

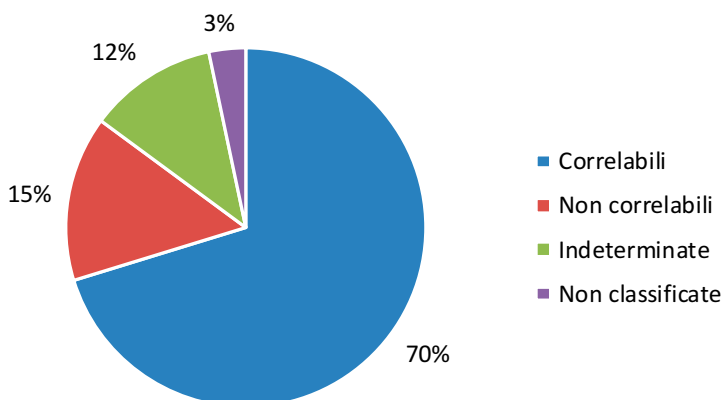
Nella figura 15 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite e insorte nell'anno 2019 per i vaccini anti-pneumococcici coniugati, in base alla tipologia di evento (indipendentemente dal nesso di causalità).

Figura 15. Vaccini anti-pneumococcici coniugati: distribuzione delle segnalazioni inserite (n. 904) nel 2019 per segno e/o sintomo (non sono riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <50)



Nella figura 16 è riportata la distribuzione in base al nesso di causalità delle 124 segnalazioni gravi ai vaccini anti-pneumococcici coniugati, insorte nel 2019.

Figura 16. Vaccini pneumococcici coniugati: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2019, per nesso di causalità (n. 124)



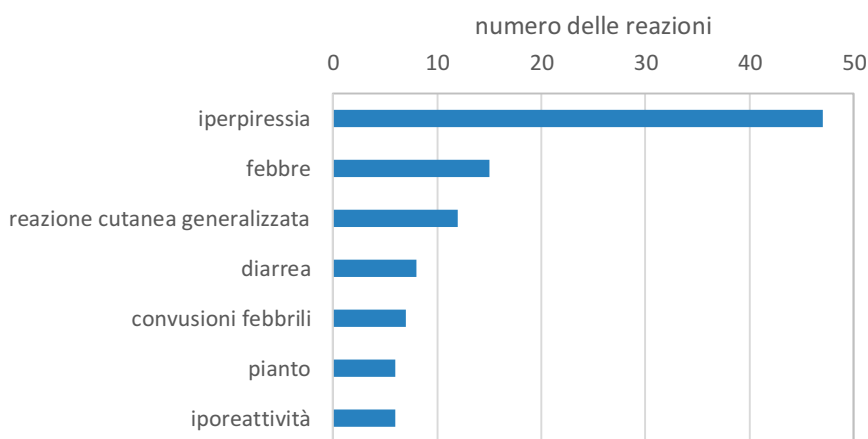
Sul totale di 124 reazioni gravi, 87 sono risultate correlabili alla vaccinazione (70%), 18 non correlabili (15%), 15 indeterminate (12%) e 4 non classificabili (3%) (Figura 16), con un tasso di segnalazione per le gravi correlabili di 5,6 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Delle 87 reazioni gravi correlabili, l'87,4% riporta come esito la risoluzione completa dell'evento, l'8% "miglioramento", il 3,4% "non ancora guarito" (3,5%) e l'1,1% "non disponibile".

Si sono verificati tre casi di reazione avversa grave con esito decesso, a seguito di somministrazione di vaccino anti-pneumococcico coniugato, nessuno dei quali correlato causalmente alla vaccinazione sulla base delle informazioni disponibili. I primi due casi coincidono con quelli che sono stati già descritti nella sezione relativa ai vaccini esavalenti in quanto si tratta delle stesse segnalazioni riferite a vaccini co-somministrati. Il terzo caso (segnalazione da studio non interventistico) riguarda un soggetto di sesso femminile di 77 anni affetto da pluripatologie (diabete mellito e ipertensione arteriosa con danno d'organo cardiaco, insufficienza renale e vasculopatia cerebrale ischemica). La vaccinazione anti-pneumococcica è stata concordata dagli specialisti cardiologo e nefrologo in relazione all'aumentato rischio di infezioni respiratorie da pneumococco e relative complicanze. Tre giorni dopo la vaccinazione, la paziente veniva ricoverata per lipotimia e peggioramento

della funzione renale e tre giorni dopo il ricovero si verificava il decesso. In base alle informazioni ottenute, la reazione avversa e l'esito sono risultati non correlabili alla vaccinazione.

Nella figura 17 è riportata la distribuzione per termine preferito delle 87 segnalazioni di eventi avversi gravi correlabili alla vaccinazione con anti-pneumococco coniugato inserite e insorte nel 2019.

Figura 17. Vaccini anti-pneumococcici coniugati: distribuzione delle segnalazioni correlabili gravi, inserite e insorte nel 2019 (n. 87)



Nella tabella 15 sono riportati i tassi di segnalazione per 100.000 dosi dei principali PT delle reazioni avverse gravi correlabili riportate con maggiore frequenza.

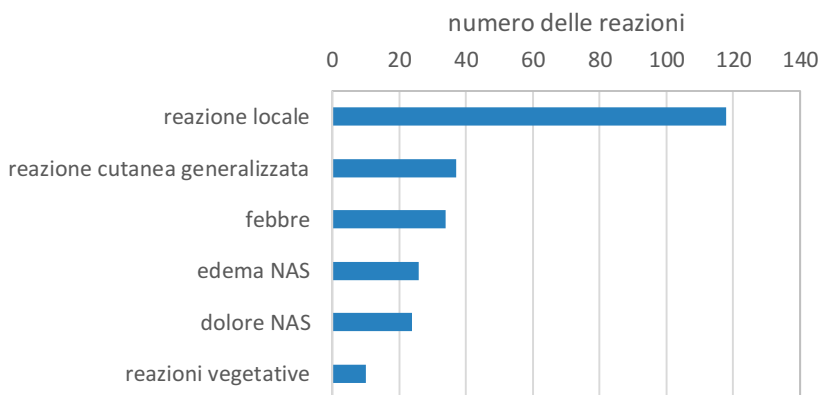
Tabella 15. Vaccini anti-pneumococcici coniugati: tasso di segnalazione per 100.000 dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili a vaccini anti-pneumococcici coniugati, inserite e insorte nel 2019 (n. 87)

termine preferito	tasso di segnalazione per 100.000 dosi
iperpiressia (temperatura $\geq 39,5^\circ$)	3,0
febbre	1,0
reazione cutanea generalizzata	0,8
diarrea	0,5
convulsioni febbrili	0,5
pianto	0,4
iporeattività	0,4

Vaccini non coniugati

Complessivamente, sono state inserite in rete 186 segnalazioni a vaccino anti-pneumococcico non coniugato, di cui l'89,8% definite come non gravi (n. 167), il 9,1% gravi (n. 17) e 2 non definite. Nella figura 18 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite e insorte nel 2019 per i vaccini anti-pneumococcici non coniugati in base alla tipologia di evento (indipendentemente dal nesso di causalità).

Figura 18. Vaccini anti-pneumococcici non coniugati: distribuzione delle segnalazioni inserite (n. 186) nel 2019 per segno e/o sintomo (non riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <10)



Le segnalazioni relative a eventi insorti nel 2019 sono 166 (89,2%), di cui 150 definite come non gravi (90,4%), 15 come gravi (9,0%) e 2 non definite. Il tasso di segnalazione è pari a 204,7 per 100.000 dosi somministrate. Diciassette casi si riferiscono a eventi insorti negli anni precedenti e 3 non riportano la data della reazione avversa.

Una segnalazione di reazione avversa grave a vaccino pneumococcico non coniugato riporta come esito decesso, che è risultato non correlato alla vaccinazione sulla base delle informazioni disponibili. Nel dettaglio, la segnalazione spontanea è relativa a una paziente di 94 anni, affetta da BPCO con frequenti riacutizzazioni, cardiopatia in labile compenso, demenza scompensata. Dopo due giorni dalla vaccinazione con anti-pneumococcico non coniugato e anti-influenzale, la paziente è deceduta durante il sonno. Sulla base degli elementi clinici disponibili, il nesso di casualità con la vaccinazione è risultato non correlabile.

Su 15 segnalazioni gravi ai vaccini anti-pneumococcici non coniugati, insorte nel 2019, 10 si riferiscono a eventi correlabili alla vaccinazione (66,7%). Il tasso di segnalazione per le gravi correlabili è di 12,3 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Nessun evento è stato segnalato più di cinque volte in tali segnalazioni, che sono prevalentemente legate a reazioni locali, iperpiressia e reazioni correlate all'ansia da vaccinazione.

2.4 VACCINI ANTI-MENINGOCOCCICI

I vaccini anti-meningococcici (Men B, Men C, Men ACW_{135Y}) sono indicati per l'immunizzazione primaria contro l'infezione meningococcica invasiva causata dal sierotipo contenuto nel vaccino.

Nel 2019 sono state inserite 2.563 segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccini anti-meningococcici, con un aumento del 2,4% rispetto al 2018 (Tabella 16). L'81,6% delle segnalazioni riguarda il tipo B, il 13,3% il tipo ACW_{135Y} e il 4,4% il tipo C. In 75 segnalazioni (2,9%) non era riportato il nome commerciale del prodotto.

Tabella 16. Vaccini anti-meningococcici: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019

Vaccino	N.	% gravi
Anti-meningococco B	2.092	14,2
Bexsero	1.861	14,0
Trumenba	187	16,0
Senza nome commerciale	44	15,9
Anti-meningococco C	114	30,7
Menjugate	75	34,7
Neisvac-C	10	40,0
Senza nome commerciale	31	19,4
Anti-meningococco ACW_{135Y}	340	22,1
Nimenrix	216	25,9
Menveo	122	11,5
Mencevax	2	0,0
Anti-meningococcici cosomministrati	14	35,7
Anti-meningococco B + ACW _{135Y}	14	35,7
Totale	2.563	15,9

Le sospette reazioni avverse inserite come gravi sono state 408 (15,9%). La percentuale di reazioni classificate come gravi varia tra le diverse tipologie di vaccino, passando dal 14,2% del Men B al 30,7% del Men C. Nell'84% dei casi il vaccino contro il meningococco era l'unico somministrato. In 14 segnalazioni (1%) sono indicati più vaccini anti-meningococcici.

L'87,2% delle segnalazioni di sospette reazioni avverse dopo vaccinazione contro il meningococco riguarda bambini fino a 11 anni di età e solo il 4,7% adulti. L'età non è

riportata in 54 segnalazioni (2,1%). Non si osservano sostanziali differenze per genere, ad eccezione della fascia di età tra 12 e 17 anni, dove si osserva una maggiore prevalenza nei maschi, e della fascia d'età superiore ai 18 anni, dove prevale il sesso femminile (Tabella 17).

Tabella 17. Vaccini anti-meningococcici: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per fascia d'età e sesso

Fascia d'età (anni)	n. segnalazioni (%) [^]		
	Femmine	Maschi	Totale
<2	923 (75,9)	979 (75,7)	1.902
2-11	134 (11,0)	153 (11,8)	287
12-17	92 (7,6)	111 (8,6)	203
≥18	67 (5,5)	50 (3,9)	117
Totale	1.216 (100)	1.293 (100)	2.509

[^] 54 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

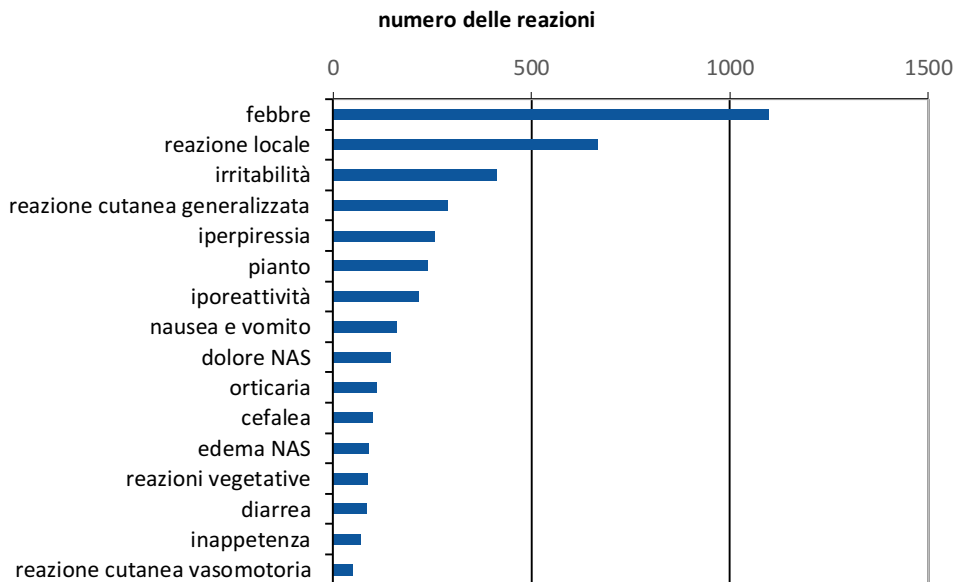
Sul totale delle segnalazioni inserite per i vaccini anti-meningococcici, 2.018 schede riportano eventi insorti nel 2019 (78,7%), 481 negli anni precedenti (18,7%) e 64 non riportano la data della reazione avversa (2,5%). Delle sospette reazioni avverse inserite e insorte nel 2019, 1.698 sono state definite come non gravi (84,1%), 317 come gravi (15,7%) e 2 non definite.

Vaccino anti-meningococco B ricombinante DNA componente, adsorbito.

Nel 2019 sono state inserite complessivamente 2.092 segnalazioni di sospetta reazione avversa per questa tipologia di vaccino, di cui 1.793 non gravi (85,7%), 297 gravi (14,2%) e 2 con gravità non definita (0,1%). Il 79,2% delle segnalazioni è riferita a bambini sotto i 2 anni, come atteso in base al calendario vaccinale.

Nella figura 19 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per il vaccino anti-meningococco B a DNA ricombinante.

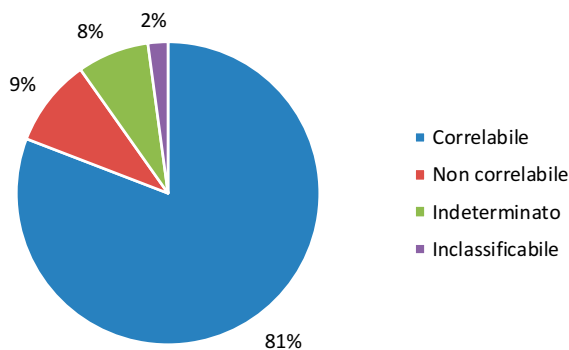
Figura 19. Vaccini anti-meningococcici B a DNA ricombinante: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 (n. 2092) per segno e/o sintomo (non riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <50)



Le segnalazioni relative a eventi insorti nel 2019 sono state 1.655 (79,1%), di cui 1.418 definite come non gravi (85,7%), 236 come gravi (14,3%), con un tasso di segnalazione di 101,4 per 100.000 dosi somministrate (indipendentemente dal ruolo causale del vaccino) e una non definita. I casi verificatisi negli anni precedenti sono 392(18,7%), mentre 45 non riportano la data della reazione avversa (2,2%).

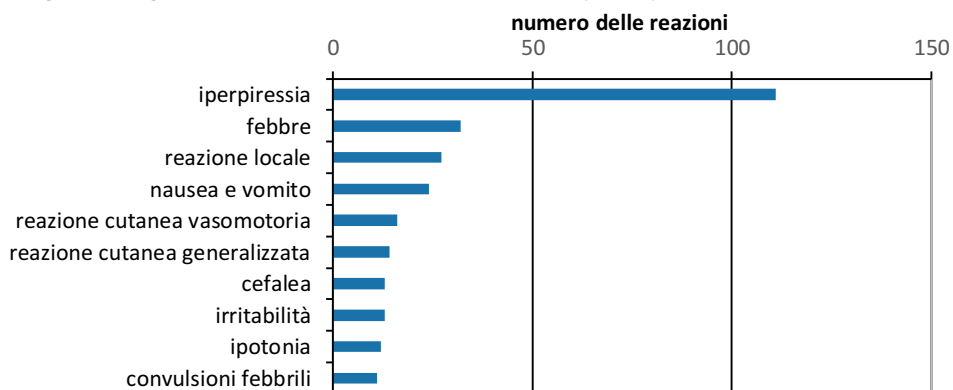
Sul totale di 236 reazioni gravi verificatesi nel 2019, 191 sono risultate correlabili alla vaccinazione (81%) con un tasso di segnalazione di 11,7 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Per le restanti segnalazioni gravi (Figura 20), 22 sono risultate non correlabili (9%), 18 indeterminate (8%) e 5 non classificabili (2%). Le reazioni avverse gravi correlabili verificatesi nel 2019 si distribuiscono in base all'esito come segue: risoluzione completa nell'80,1% dei casi, miglioramento nell'11,0%, non ancora guarito nel 3,7%, risoluzione con postumi nello 0,5% e non disponibile nel 4,7%.

Figura 20. Vaccini anti-meningococchi B coniugati: distribuzione delle segnalazioni gravi inserite e insorte nel 2019 per nesso di causalità (n. 236)



Nella figura 21 è riportata la distribuzione per termine preferito delle 191 segnalazioni gravi correlabili, insorte nel 2019 per i vaccini anti-meningococchi B.

Figura 21. Vaccini anti-meningococchi B a DNA ricombinante: distribuzione per segno e/o sintomo delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2019 (n. 191)



Nella tabella 18 sono riportati i tassi di segnalazione per 100.000 dosi dei principali eventi avversi gravi correlabili con il vaccino anti-meningococco B.

Tabella 18. Vaccini anti-meningococchi B a DNA ricombinante: tasso di segnalazione per 100.000 dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2019

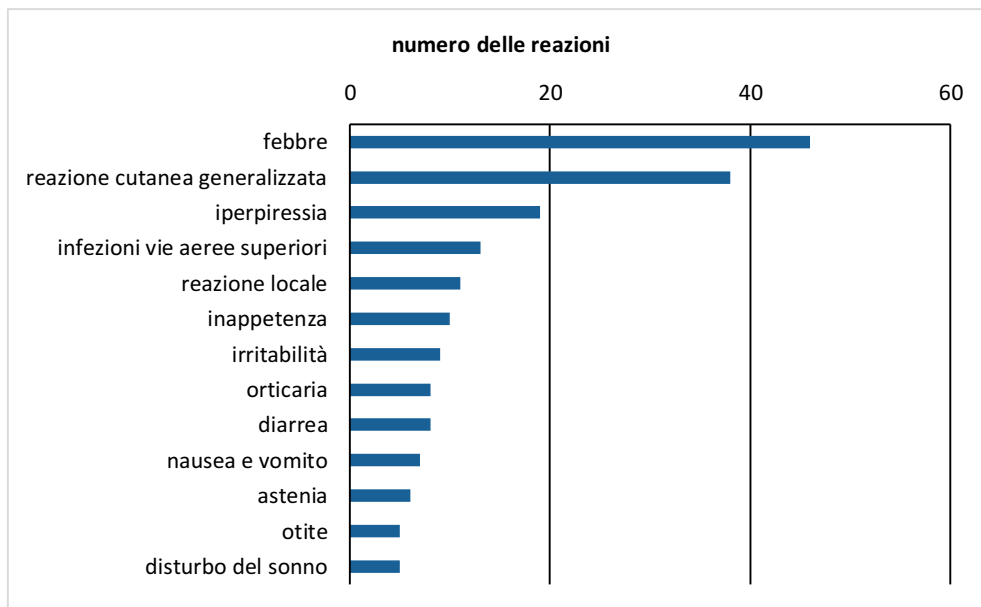
termine preferito	tasso di segnalazione per 100.000 dosi
iperpiressia (temperatura $\geq 39,5^\circ$)	6,8
febbre	2
reazione locale	1,6
nausea e vomito	1,5
reazione cutanea vasomotoria	1
reazione cutanea generalizzata	0,8
cefalea	0,8
irritabilità	0,8
ipotonia	0,7
convulsioni febbrili	0,7

Vaccino meningococcico C coniugato.

Nel 2019 sono state inserite complessivamente 114 segnalazioni di sospetta reazione avversa per questa tipologia di vaccino, di cui 78 non gravi (68,4%), 35 gravi (30,7%) e una non definita (0,9%). L'88,6% delle segnalazioni è riferita a bambini sotto i 2 anni, come atteso in base al calendario vaccinale.

Nella figura 22 è riportata la distribuzione delle segnalazioni gravi di sospetti eventi avversi inserite nel 2019 per i vaccini anti-meningococchi C, per sintomo e/o tipologia di evento, definito attraverso i termini preferiti del dizionario MedDRA, indipendentemente dal nesso di causalità.

Figura 22. Vaccini anti-meningococchi C coniugati: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per termine preferito (non riportati i termini con numero di segnalazioni inserite <5)



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

Le segnalazioni relative a eventi insorti nel 2019 sono state 93 (81,6%), di cui 68 definite come non gravi (73,1%) e 25 come gravi (26,9%), con un tasso di segnalazione di 46,5 per 100.000 dosi somministrate (indipendentemente dal ruolo causale del vaccino), mentre 16 casi si sono verificati negli anni precedenti (14,0%) e 5 non riportano la data della reazione avversa (4,4%). Sul totale di 25 segnalazioni gravi verificatesi nel 2019, 17 segnalazioni sono risultate correlabili, con un tasso di segnalazione di 8,5 per 100.000, 5 non correlabili e 3 indeterminate. Le 17 reazioni avverse gravi correlabili verificatesi nel 2019 riportano come esito “risoluzione completa” in 4 casi, “miglioramento” in 11 casi, “non ancora guarito” in un caso e “non disponibile” in un caso.

Le reazioni avverse osservate correlabili alla vaccinazione con anti-meningococco C sono l'iperpiressia (temperatura $\geq 39,5^\circ$) e la febbre. Molto raramente sono state riportate inappetenza e reazioni cutanee generalizzate.

Nella tabella 19 sono riportati i tassi di segnalazione per 100.000 dosi dei principali eventi avversi gravi correlabili con il vaccino anti-meningococco C.

Tabella 19. Vaccini anti-meningococcici C coniugati: tasso di segnalazione per 100.000 dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2019

Termine preferito	Tasso di segnalazione per 100.000 dosi
iperpiressia (temperatura $\geq 39,5^\circ$)	3,5
febbre	3
inappetenza	1,5
reazioni cutanee generalizzate	1

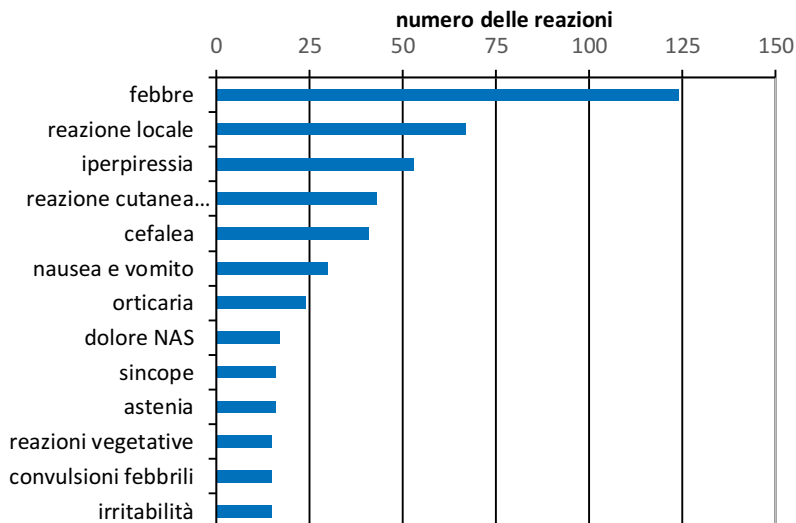
Vaccino meningococcico ACW₁₃₅Y coniugato.

Nel 2019, sono state inserite complessivamente 340 segnalazioni di sospetta reazione avversa per questa tipologia di vaccino, di cui 269 non gravi (79,1%), 70 gravi (20,6%) e 1 di gravità non definita (0,3%).

Si è verificato un caso di reazione avversa grave con esito decesso a seguito di somministrazione di vaccino meningococcico ACW₁₃₅Y coniugato, risultato "non correlabile" sulla base delle informazioni disponibili. Si tratta di una segnalazione spontanea, relativa a una paziente di 66 anni affetta da insufficienza renale cronica, diabete e artrite psoriasica, che presentava febbre a circa due ore dalla vaccinazione, seguita da diarrea profusa per la quale veniva ricoverata con diagnosi di enterite acuta. Il giorno successivo al ricovero la paziente entrava in stato comatoso e a distanza di altri due giorni ne veniva riscontrato il decesso. A seguito dell'esame del liquor cerebrospinale, la paziente era risultata positiva a stafilococco aureus. Il decesso sarebbe pertanto da ricondurre allo shock settico che ha portato la paziente ad arresto cardiocircolatorio e morte. Il nesso di causalità con la vaccinazione risulta pertanto non correlabile.

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate sono riportate in figura 23.

Figura 23. Vaccino meningococcico ACW₁₃₅Y coniugato: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 (n. 340) per segno e/sintomo (non riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <15)



Le segnalazioni relative a eventi insorti nel 2019 sono state 258 (75,9%), 73 casi si sono verificati negli anni precedenti (21,5%) e 9 non riportano la data della reazione avversa (2,6%). Delle 258 reazioni insorte nel 2019, 207 sono definite come non gravi (80,2%), 50 come gravi (19,4%) e 1 con gravità non definita (0,4). Il tasso di segnalazione è di 19,3 per 100.000 dosi somministrate (indipendentemente dal ruolo causale del vaccino).

Sul totale di 50 reazioni gravi verificatesi nel 2019, 31 sono risultate correlabili alla vaccinazione (62%) con un tasso di segnalazione di 2,3 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Per le restanti segnalazioni gravi, 10 sono risultate non correlabili (20%) e 9 indeterminate (18%). Le reazioni avverse gravi correlabili verificatesi nel 2019 si distribuiscono in base all'esito come segue: "risoluzione completa" nel 90,3% dei casi, "miglioramento" nel 3,2% dei casi e "non disponibile" nel 6,5% dei casi.

Le reazioni avverse osservate correlabili alla vaccinazione con anti-meningococco ACW₁₃₅Y sono l'iperpiressia (temperatura $\geq 39,5^\circ$), le convulsioni febbrili, la febbre, le reazioni cutanee generalizzate e la cefalea.

Nella tabella 20 sono riportati i tassi di segnalazione per 100.000 dosi dei principali eventi avversi gravi correlabili con il vaccino anti-meningococcico ACW₁₃₅Y.

Tabella 20. Vaccino meningococcico ACW₁₃₅Y coniugato: tasso di segnalazione per 100.000 dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2019

Termine preferito	tasso di segnalazione per 100.000 dosi
iperpiressia (temperatura $\geq 39,5^{\circ}$)	1,4
convulsioni febbrili	0,4
febbre	0,3
reazioni cutanee generalizzate	0,3
cefalea	0,3

2.5 VACCINI CONTRO MORBILLO, PAROTITE, ROSOLIA E VARICELLA

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

Nel 2019 sono state inserite 1.320 segnalazioni complessive relative a vaccini MPR, MPRV e V (di cui 402 gravi, 30,5%), con una riduzione del 35% rispetto al 2018. Questo andamento è stato determinato dalla conclusione di un progetto multiregionale di farmacovigilanza attiva, guidato dalla regione Puglia. Il 60,8% delle segnalazioni riguarda il vaccino tetravalente MPRV (n. 802), il 30,3% i trivalenti MPR da soli (n. 400) e il 3,2% i trivalenti MPR in co-somministrazione con i vaccini contro la varicella (n. 42), mentre il 5,5% riguarda i vaccini monovalenti contro la varicella (n. 73). Le rimanenti segnalazioni sono riferite a vaccini bivalenti anti-morbillo-parotite o monovalenti anti-morbillo, attualmente non più in commercio in Italia e quindi riferite a eventi insorti negli anni precedenti e/o all'utilizzo di vaccini importati dall'estero (Tabella 21).

Tabella 21. Vaccini contro morbillo, parotite, rosolia e varicella: distribuzione delle segnalazioni nel 2019

Tutti le segnalazioni		
	N.	% gravi
MMRVAXPRO (MPR)	286	25,5
Priorix (MPR)	62	27,4
MMR II	2	100,0
Altri MPR	92	16,3
Priorix Tetra (MPRV)	444	39,9
Proquad (MPRV)	338	30,5
MPRV (senza nome commerciale)	20	10,0
MMVAX (MP)	1	-
M (senza nome commerciale)	3	-
Varilrix (V)	27	14,8
Varivax (V)	82	20,7
V (senza nome commerciale)	6	33,3

La quasi totalità delle segnalazioni a seguito di vaccinazione MPRV o MPR+V si riferisce a bambini sotto i 12 anni, mentre circa il 25,5% delle segnalazioni MPR riguarda gli adolescenti

e gli adulti. Nei bambini e negli adolescenti non si osservano differenze di segnalazione tra maschi e femmine, mentre negli adulti vi è un maggiore tasso di segnalazione per dosi somministrate nel sesso femminile (Tabella 22).

Tabella 22. Vaccini contro morbillo, parotite, rosolia e varicella: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per fascia d'età e sesso

Fascia d'età (anni)	n. segnalazioni (%)		
	Femmine	Maschi	Totale
<2	440 (36,2)	493 (38,1)	933
2-11	124 (10,2)	142 (11,0)	266
12-17	17 (1,4)	14 (1,1)	31
≥18	89 (7,3)	25 (1,9)	114
Totale	670 (100)	674 (100)	1.344

[^] 19 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Sul totale delle segnalazioni inserite in RNF nel 2019, 1.022 schede riportano eventi insorti nel 2019 (77,4%), 476 eventi insorti negli anni precedenti (36,1%) e 22 non riportano la data della reazione avversa, con un tasso di segnalazione di 76,2 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate.

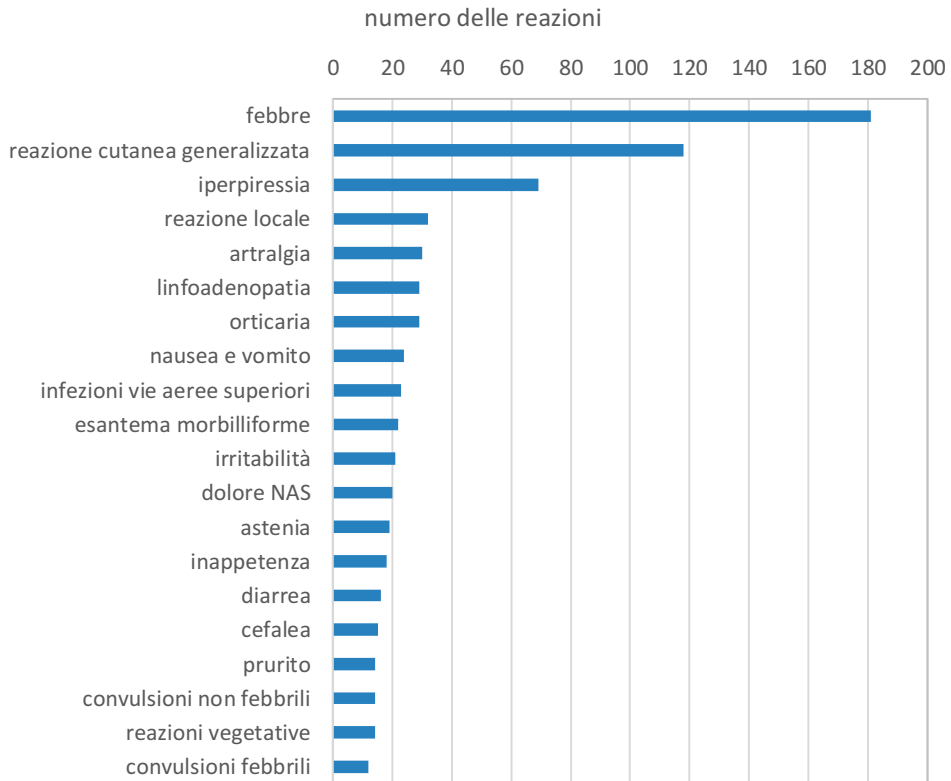
Tra le sospette reazioni avverse inserite e insorte nel 2019, 725 sono state definite come non gravi (70,9%) e 297 come gravi (29,1%). Il tasso di segnalazione delle reazioni gravi correlabili per tutti i vaccini a componente morbilloso/varicellosa è di 18,1 ogni 100.000 dosi somministrate.

Vaccini MPR

Sul totale delle 442 reazioni segnalate per i vaccini anti-MPR come sospetti, 338 si riferiscono a eventi occorsi nel 2019 (76,5%), con un tasso di segnalazione di 73,9 schede inserite ogni 100.000 dosi somministrate. Otto schede non riportano la data della sospetta reazione avversa mentre le rimanenti 96 si riferiscono ad anni precedenti.

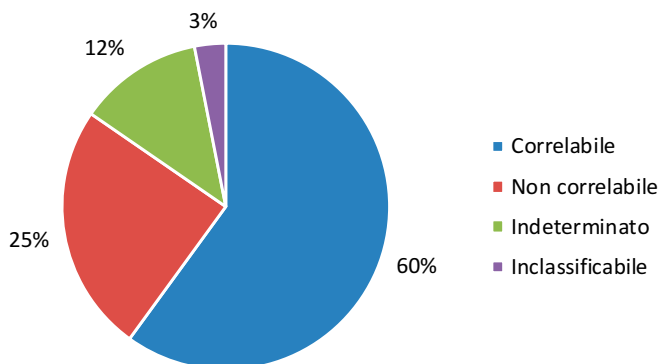
Nella figura 24 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019, indipendentemente dall'anno di insorgenza della sospetta reazione avversa a vaccini anti-MPR per sintomo e/o tipologia di evento e dal nesso di causalità.

Figura 24. Vaccini anti-morbillo, rosolia, parotite: distribuzione delle segnalazioni inserite, n. 442 nel 2019 per segno e/o sintomo (non sono riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <10)



Nella figura 25 è riportata la distribuzione delle 65 segnalazioni gravi inserite e insorte nel 2019 in base al nesso di causalità.

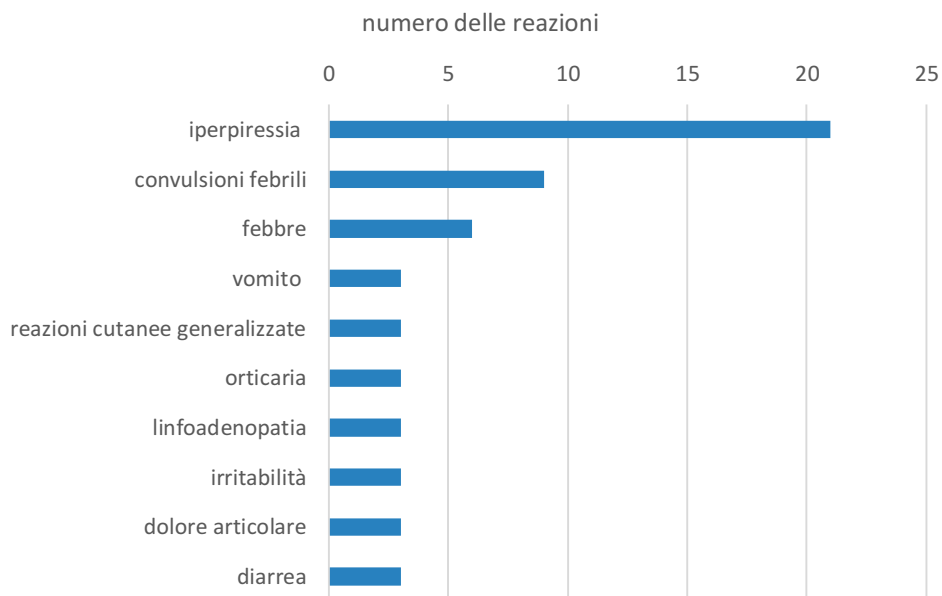
Figura 25. Vaccini anti-morbillo, rosolia, parotite: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2019, per nesso di causalità (n. 65)



Sul totale delle 65 reazioni avverse gravi ai vaccini trivalenti MPR, 39 risultano correlabili alla vaccinazione (60,0%) con un tasso di segnalazione di 8,5 ogni 100.000 dosi somministrate, 16 non correlabili (24,6%), 8 indeterminate (12,3%) e 2 inclassificabili (3,1%). L'esito delle sospette reazioni avverse gravi correlabili inserite e insorte nel 2019 per i vaccini MPR (n. 39) al momento della segnalazione era la risoluzione completa in 27 casi, il miglioramento in 9 casi, non ancora guarito in 1 caso mentre nei rimanenti 2 casi tale informazione non era disponibile.

Nella figura 26 è riportata la distribuzione delle 39 segnalazioni correlabili, inserite e insorte nel 2019 a vaccini anti-MPR per sintomo e/o tipologia di evento.

Figura 26. Vaccini anti-morbillo, rosolia, parotite: distribuzione delle segnalazioni gravi correlabili, n. 39, inserite e insorte nel 2019 per sintomo e/o tipologia di evento (>3)



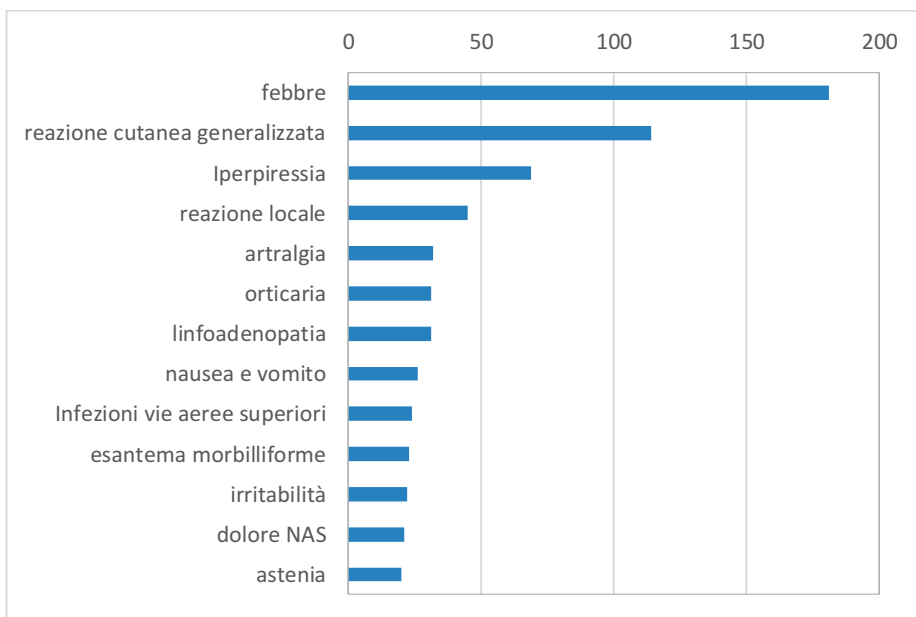
La principale reazione avversa grave correlabile è l'iperpiressia, osservata in 4,8 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Le convulsioni febbrili si sono verificate in 1,9 casi ogni 100.000 dosi somministrate. La febbre (temperatura corporea $\leq 39,5^{\circ}\text{C}$) è stata segnalata come grave correlabile in 1,6 casi ogni 100.000 dosi, in associazione ad altri sintomi come convulsioni febbrili e linfadenopatia. Più raramente sono stati osservati vomito, reazioni cutanee generalizzate, orticaria, linfadenopatia, irritabilità, dolore articolare e diarrea, tutte con un tasso di segnalazione di 0,65 casi ogni 100.000 dosi somministrate.

Vaccini MPRV

Sul totale delle 802 reazioni segnalate per vaccini tetravalenti MPRV, 620 si riferiscono a eventi occorsi nel 2019 (77,3%), con un tasso di segnalazione di 96,9 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate. Undici schede non riportavano la data della sospetta reazione avversa mentre le rimanenti 171 si riferiscono ad anni precedenti.

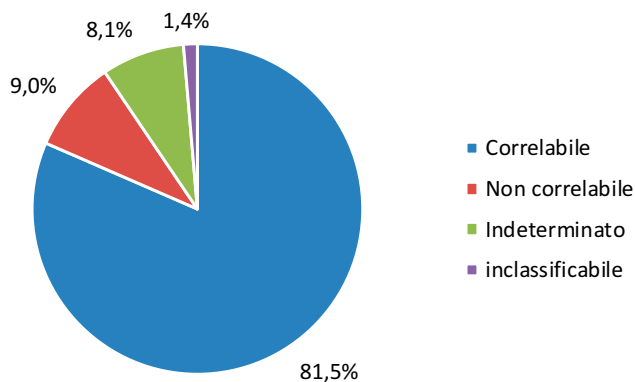
Nella figura 27 è riportata la distribuzione delle 802 segnalazioni inserite nel 2019, indipendentemente dall'anno di insorgenza della sospetta reazione avversa a vaccini anti-MPRV per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dal nesso di causalità.

Figura 27. Vaccini anti-morbillo, rosolia, parotite, varicella: distribuzione delle segnalazioni inserite, n. 802 nel 2019 per segno e/o sintomo (non sono riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <20)



Nella figura 28 è riportata la distribuzione delle 222 segnalazioni gravi inserite e insorte nel 2019 in base al nesso di causalità.

Figura 28. Vaccini anti-morbillo, rosolia, parotite, varicella: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2019, per nesso di causalità (n. 222)

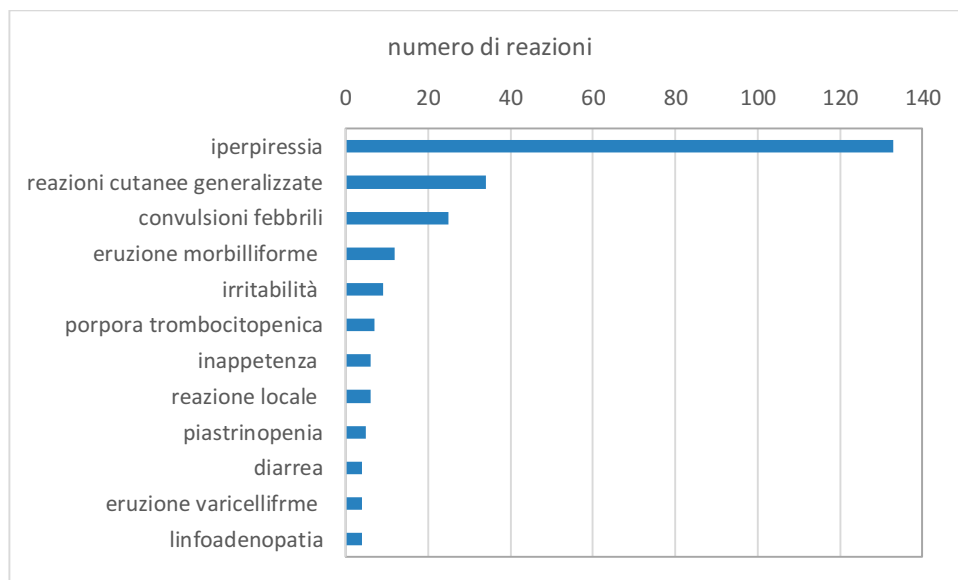


Sul totale delle 222 reazioni avverse gravi ai vaccini tetravalenti MPRV, 181 risultano correlabili alla vaccinazione (81,5%) con un tasso di segnalazione di 28,3 ogni 100.000 dosi somministrate, 20 non correlabili (9,0%), mentre 18 sono indeterminate (8,1%) e 3 inclassificabili (1,4%).

L'esito delle segnalazioni gravi correlabili a vaccini MPRV (n. 181) al momento della segnalazione era la risoluzione completa in 159 casi, il miglioramento in 10 casi, non ancora guarito in 7 casi, mentre nei rimanenti 5 tale informazione non era disponibile.

Nella figura 29 è riportata la distribuzione delle 181 segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2019 a vaccini anti-MPRV per sintomo e/o tipologia di evento.

Figura 29. Vaccini anti-morbillo, rosolia, parotite e varicella: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte, correlabili, n.181 nel 2019 per segno e/o sintomo (>4)



La sospetta reazione avversa grave correlabile riportata più frequentemente è l'iperpiressia, che si presenta in 21 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Meno comunemente si osservano reazioni cutanee generalizzate, in 5,3 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Più raramente sono state segnalate le convulsioni febbrili, in 3,9 casi ogni 100.000 dosi somministrate, e le eruzioni morbilliformi, in 1,8 ogni 100.000 dosi somministrate. Fra le reazioni rare correlabili sono stati osservati 1,1 casi di porpora e 0,8 casi di piastrinopenia ogni 100.000 dosi somministrate.

Vaccini monovalenti anti-varicella

Sul totale delle 115 reazioni segnalate con monovalente anti-varicella come vaccino sospetto, 97 sono le segnalazioni riferite a eventi occorsi nel 2019 (84,3%), con un tasso di segnalazione di 39,9 ogni 100.000 dosi somministrate. Tre schede non riportano la data della sospetta reazione avversa mentre le rimanenti 15 si riferiscono ad anni precedenti. Nella figura 30 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019, indipendentemente dall'anno di insorgenza della sospetta reazione avversa a vaccini anti-

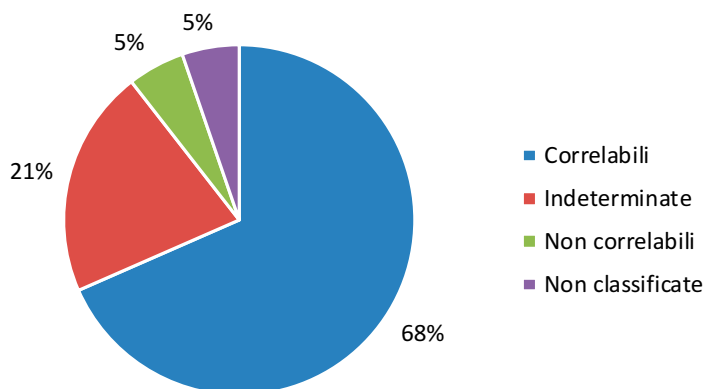
varicella (non in associazione a MPR), per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dal nesso di causalità.

Figura 30. Vaccini anti-varicella: distribuzione delle segnalazioni inserite, n. 97 nel 2019 per segno e/o sintomo (non sono riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <4)



Sul totale di 19 reazioni gravi inserite e insorte nel 2019 per il vaccino monovalente anti-varicella, 9 riportano in associazione il vaccino MPR, una il vaccino anti-meningococcico e 9 si riferiscono al solo vaccino anti-varicella, la cui distribuzione in base al nesso di causalità è riportata nella figura 31.

Figura 31. Vaccini anti-varicella: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2019, per nesso di causalità (n. 19)



Sul totale delle 19 reazioni avverse gravi ai vaccini monovalenti anti-varicellosi, 13 risultano correlabili alla vaccinazione (68,4%), con un tasso di segnalazione di 5,3 ogni 100.000 dosi somministrate, una non correlabile (5,3%), 4 sono indeterminate (21,1%) e una inclassificabile (5,3%).

L'esito delle reazioni gravi correlabili al momento della segnalazione era la risoluzione completa in 9 casi, il miglioramento in 2 casi e non guarito in 2 casi. Le reazioni più frequentemente riportate sono state l'iperpiressia (3 casi ogni 100.000 dosi) e le reazioni cutanee generalizzate (1,2 casi ogni 100.000 dosi). Il tasso di segnalazione per dosi somministrate per le altre reazioni gravi correlabili non è valutabile per l'esiguo numero di casi (≤ 2).

2.6 VACCINI ANTI-HPV

I vaccini anti-HPV sono indicati per la prevenzione dell'infezione da papillomavirus umano (HPV) e raccomandati nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019 e nei nuovi LEA, con ciclo di due dosi nel corso del dodicesimo anno di età (anche per il sesso maschile) o di tre dosi per coloro che hanno un'età superiore, a seconda del tipo di vaccino.

Nel 2019 le segnalazioni riguardanti la vaccinazione anti-HPV sono state 286, di cui 50 reazioni gravi (18,2%), la cui distribuzione per singolo vaccino è riportata in tabella 22 ed è correlata ad una diversa esposizione.

Tabella 22. Vaccini anti-HPV: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019

Vaccino	N.	Età media	% gravi
Gardasil 9	230	17,5	13,5
Gardasil	55	15,0	27,3
Cervarix	1	12,0	-
Totale	286	17,2	18,2

Sul totale delle segnalazioni, 211 schede riportano eventi insorti nel 2019 (73,8%) con un tasso di segnalazione di 21,9 per 100.000 dosi somministrate, 64 eventi insorti negli anni precedenti (22,4%) e 11 non riportano la data della reazione avversa (3,8%). Come atteso, il maggior numero di segnalazioni si è osservato nelle classi di età nelle quali la vaccinazione è raccomandata mentre il 23% si riferiva a giovani adulti; 114 segnalazioni (1 senza età) si riferiscono a soggetti di sesso maschile, di cui 103 riferite a bambini e ragazzi sotto i 18 anni (81 vaccinati con Gardasil 9, 21 con Gardasil e 1 con Cervarix) (Tabella 23).

Tabella 23. Vaccini anti-HPV: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per fascia d'età e sesso

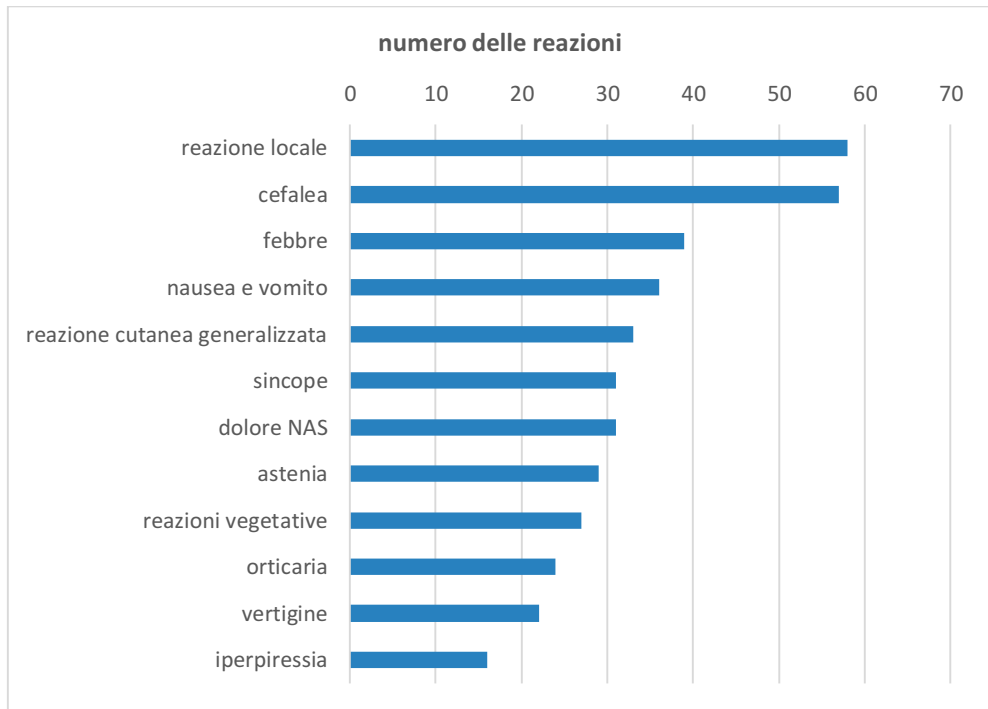
Fascia di età	N. segnalazioni (%)^		
	Femmine	Maschi	Totale
10-17	106 (65.4)	103 (91.2)	209 (76.0)
≥18	56 (34.6)	10 (8.8)	66 (24.0)
Totale	162 (100)	113 (100)	275(100)

^ 11 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Nel 2019 per i vaccini anti-HPV sono state inserite due segnalazioni di sospetta reazione avversa grave con esito fatale. La prima segnalazione si riferisce a una sospetta reazione avversa insorta nel 2017, caratterizzata da una singola crisi epilettica a fenomenologia imprecisata insorta circa 2 mesi dopo la seconda dose di vaccino anti-HPV in un soggetto di sesso maschile. Nella stessa segnalazione è descritta la comparsa di due nuovi episodi convulsivi a circa 2 anni dalla somministrazione del vaccino e una diagnosi di sarcoma di Ewing circa 3 anni dopo la vaccinazione, patologia che avrebbe determinato il decesso del paziente. Il nesso di causalità fra vaccinazione, reazioni avverse e decesso è non correlabile per la mancanza di elementi clinici e biologici a supporto della relazione causale. La seconda segnalazione è stata inserita dall'azienda e non riporta un singolo caso ma si riferisce a un articolo di provenienza ignota riportato dai mass media che descrive un numero imprecisato di decessi dopo vaccinazione anti-HPV in un'area geografica e in un periodo di tempo non definiti. Poiché l'articolo non specificava il numero di persone coinvolte, l'informazione è stata inserita come segnalazione unica. Il nesso di causalità è inclassificabile per mancanza dei requisiti minimi per la definizione del caso.

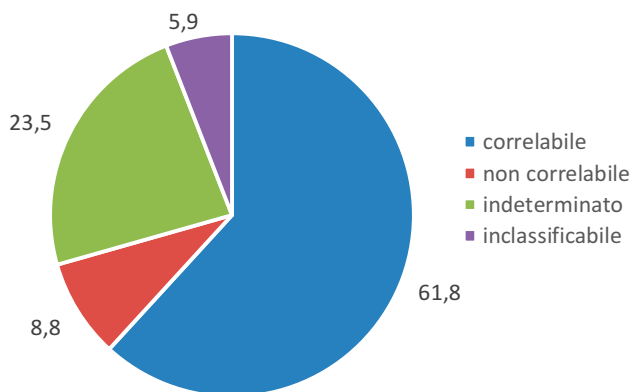
Nella figura 32 è riportata la distribuzione delle 286 segnalazioni inserite nel 2019 a vaccini anti-HPV per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dall'anno di insorgenza della sospetta reazione avversa e dal nesso di causalità.

Figura 32. Vaccini anti-HPV: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 (n. 286) per segno e/o sintomo (non sono riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <15)



Nella figura 33 è riportata la distribuzione delle 34 segnalazioni gravi inserite e insorte nel 2019 in base al nesso di causalità valutato tramite algoritmo per i vaccini dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Figura 33. Vaccini anti-HPV: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2019, per nesso di causalità (n. 3)



Sul totale delle 34 reazioni avverse gravi ai vaccini anti-HPV, 21 (61,8%) risultano correlabili alla vaccinazione, con un tasso di segnalazione di 2,2 ogni 100.000 dosi somministrate. Il nesso di causalità delle rimanenti segnalazioni gravi è indeterminato in 8 casi (23,5%), non correlabile in 3 casi (8,8%), non classificabile in 2 casi (5,9%).

Le reazioni gravi correlabili segnalate più frequentemente nel 2019 (21 segnalazioni) sono:

- sincope in 1,2 casi ogni 100.000 dosi somministrate;
- lipotimia in 0,6 casi ogni 100.000 dosi somministrate;
- iperpiressia in 0,5 casi ogni 100.000 dosi somministrate.

Dodici segnalazioni gravi correlabili che riportano il termine preferito "sincope" si riferiscono a episodi di perdita di coscienza che si sono verificati entro pochi minuti dalla vaccinazione, con sintomi concomitanti come sudorazione, pallore cutaneo, ipotensione o iperventilazione. Il quadro sindromico e le informazioni di follow up sono compatibili con una reazione vegetativa e/o ansiosa alla vaccinazione, non sono state osservate specifiche associazioni fra i vari PT riferibili a quadri sindromici specifici.

L'esito delle reazioni gravi correlabili al momento della segnalazione era la risoluzione completa in 16 su 21 casi, il miglioramento in 3 casi, non ancora guarito 1 caso, mentre nel rimanente caso tale informazione non era disponibile.

2.7 VACCINI CONTRO EPATITE A E CONTRO EPATITE B

Nel 2019 sono state inserite 112 segnalazioni di reazioni avverse dopo somministrazione di vaccini anti-epatite di cui 59 contro epatite A (23,7% gravi) e 53 dopo somministrazione di vaccini anti-epatite B (15,1% gravi) (Tabella 24).

Havrix (HAV) e Engerix B (HBV) sono stati i vaccini con più segnalazioni (rispettivamente n. 43 e n. 44) in relazione all'esposizione.

Tabella 24. Vaccini contro epatite A e epatite B: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019

	N.	Età media	% gravi
HAV	59	18 anni	23,7
HBV	53	24 anni	15,1
Totale	112	21 anni	19,6

Tra le segnalazioni relative ai vaccini contro l'epatite A o B si osserva una maggiore frequenza dei maschi nei bambini sotto gli 11 anni, mentre nei giovani adulti si riscontra una prevalenza del genere femminile (Tabella 25).

Tabella 25. Vaccini contro epatite A e epatite B: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per fascia d'età e sesso

Fascia d'età (anni)	N. segnalazioni (%)^		
	Femmine	Maschi	Totale
<2	9 (18.4)	17 (27.9)	26
2-11	8 (16.3)	13 (21.3)	21
12-17	5 (10.2)	3 (4.9)	8
≥18	27 (55.1)	28 (45.9)	55
Totale	49 (100)	61 (100)	110

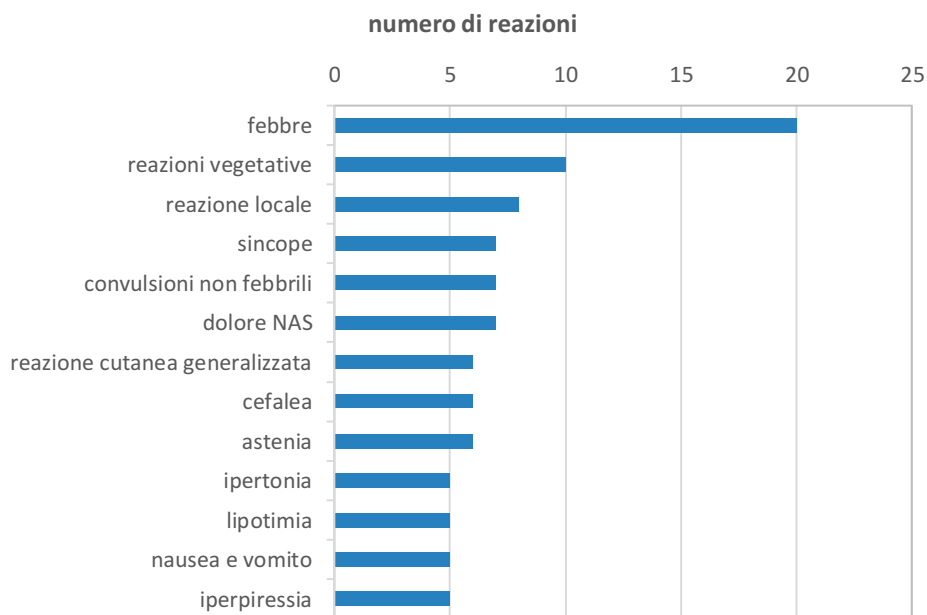
[^] 2 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Monovalenti anti-epatite A (HAV)

Sul totale delle 59 segnalazioni inserite in RNF per i vaccini anti-epatite A, 46 schede riportano eventi insorti nel 2019 (78%) e 13 eventi insorti negli anni precedenti o senza data della reazione avversa. Tra le sospette reazioni avverse insorte nel 2019, 32 sono state definite come non gravi (69,6%), e 14 come gravi (30,4%).

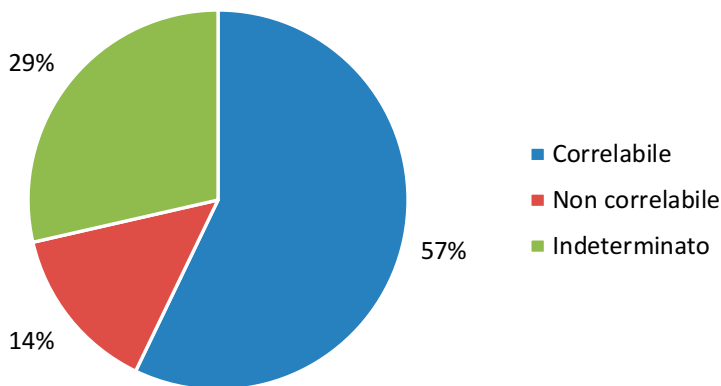
Nella figura 34 è descritta la distribuzione delle segnalazioni a vaccini anti-epatite A e inserite nel 2019 per sintomo e/o tipologia di evento indipendentemente dal nesso di causalità.

Figura 34. Distribuzione delle segnalazioni per i vaccini contro epatite A (n. 59) nel 2019 per segno e/o sintomo (non riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <5)



Nella figura 35 è riportata la distribuzione delle 14 segnalazioni gravi inserite e insorte nell'anno 2019 per i vaccini anti-epatite A in base al nesso di causalità. Il 57% delle segnalazioni è risultato correlabile (n. 8), il 14% non correlabile (n. 2) e il 29% indeterminato (n. 4).

Figura 35. Vaccini contro epatite A e epatite B: distribuzione delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2019, per nesso di causalità (n. 14)



Nella figura 36 è riportata la distribuzione, per termine preferito, delle 8 segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2019 per i vaccini anti-epatite A.

Figura 36. Vaccini anti-epatite A: distribuzione delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2019, per segno e/o sintomo (n. 8)



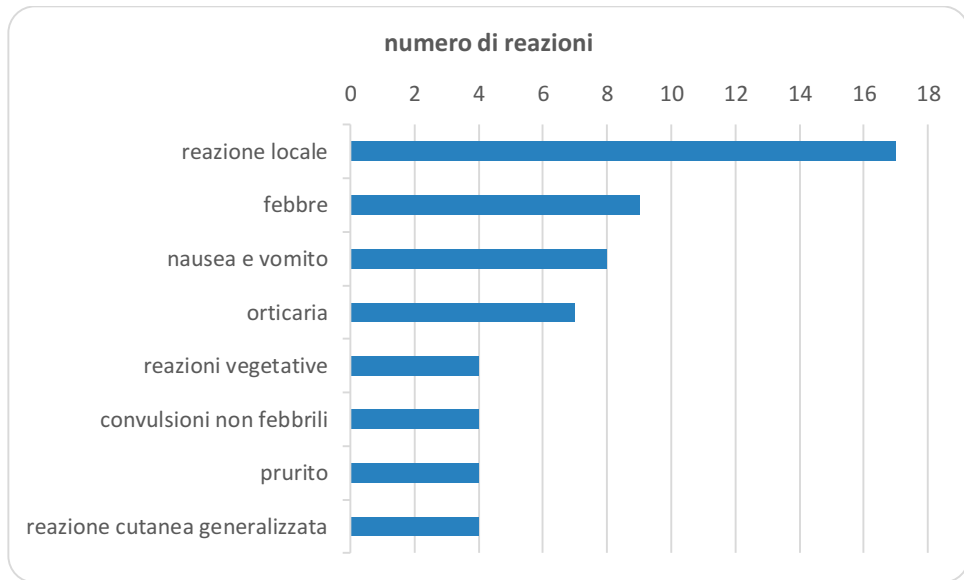
L'iperpiressia è la reazione avversa grave correlabile più frequentemente osservata, con un tasso di segnalazione di 1,7 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Meno frequentemente sono state riportate nausea e vomito e convulsioni non febbrili (0,9 casi ogni 100.000 dosi somministrate). Reazioni vegetative, sincope, cefalea, reazione cutanea vasomotoria, convulsioni febbrili, piastrinopenia, apnea hanno un tasso di segnalazione di 0,4 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Il numero di segnalazioni con vaccino anti-epatite A come sospetto è diminuito notevolmente rispetto al 2018 (59 vs 603) per la conclusione di progetti di farmacovigilanza attiva.

Monovalenti anti-epatite B (HBV)

Nel 2019 sono state inserite complessivamente 53 segnalazioni a vaccino monovalente HBV (44 non gravi e 8 gravi, 1 non riporta la gravità), di cui 44 (74,6% del totale - 36 non gravi e 7 gravi, 1 non riporta la gravità) insorte nell'anno in esame. Di queste segnalazioni 23 sono relative a soggetti fino a 16 anni di età (adempimento agli obblighi di legge). In 38 delle 53 segnalazioni l'HBV era l'unico vaccino somministrato.

Nella figura 37 è riportata la distribuzione per termine preferito delle segnalazioni inserite nel 2019 per i vaccini contro epatite B per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dal nesso di causalità.

Figura 37. Vaccini contro epatite B: distribuzione delle segnalazioni inserite (n. 53) nel 2019 per segno e/o sintomo (non riportati quelli con numero di segnalazioni <4)



Il nesso di causalità delle 7 schede gravi inserite e insorte nel 2019 risulta correlabile in 4 casi, non determinato in 2 casi e non correlabile in 1 caso.

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

2.8 VACCINI CONTRO IL ROTAVIRUS

I vaccini anti-rotavirus (Rotarix e Rotateq) si utilizzano per la prevenzione della gastroenterite (diarrea e vomito) causata da infezioni da rotavirus e sono indicati nella popolazione pediatrica (<2 anni). Il vaccino anti-rotavirus rientra tra i vaccini raccomandati previsti dalla Legge 119/2017.

Complessivamente nel 2019 sono state inserite 626 segnalazioni (116 gravi, 18,5%), di cui 495 relative a Rotarix (17,7% gravi), 104 a Rotateq (24% gravi) e 27 inserite con il nome del principio attivo (11,1% gravi) (Tabella 25).

Tabella 25. Vaccini contro il rotavirus: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019

Vaccino	N.	% gravi
Rotarix	495	17,7
Rotateq	104	24,0
Non definito	26	11,1
Totale	626	18,5

Non sono riportate segnalazioni in bambini di età superiore all'anno, né specifiche differenze di genere: 303 casi segnalati nel sesso femminile e 313 nel sesso maschile (in 5 segnalazioni non è riportata l'informazione sull'età). Questa distribuzione è compatibile con l'indicazione di entrambi i vaccini (Tabella 26). Il vaccino contro il rotavirus risulta essere l'unico somministrato in 230 casi (36,7%), mentre in 335 segnalazioni (54,6%) è stato co-somministrato con il vaccino esavalente e/o con quello anti-pneumococco.

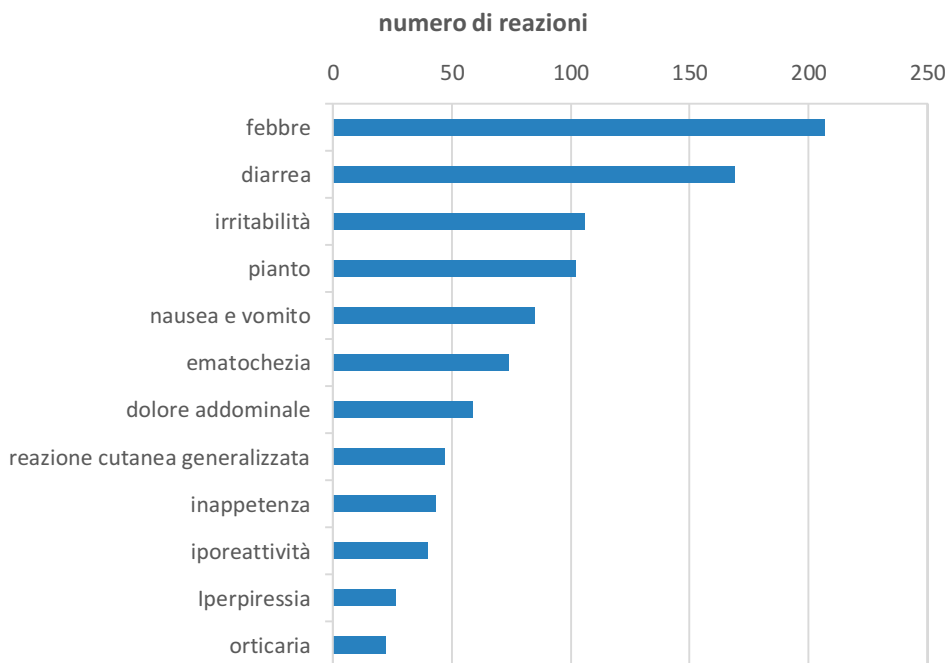
Tabella 26. Vaccini contro il rotavirus: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per fascia di età e sesso

Fascia d'età (anni)	n. segnalazioni (%)			
	Femmine	Maschi	Non definito	Totale
≤8 mesi (32 settimane)	303	311	5	619
>8 mesi (32 settimane)	1	2	0	3
Non definito	1	3	0	4
Totale	305	316	5	626

Sul totale delle segnalazioni inserite in RNF per i vaccini anti-rotavirus, 537 schede riportano eventi insorti nel 2019 (85,8%) con un tasso di segnalazione di 79,3 ogni 100.000 dosi somministrate, 80 eventi insorti negli anni precedenti e 10 non riportano la data della reazione avversa.

Nella figura 38 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per i vaccini anti-rotavirus per sintomo e/o tipologia di evento, definito attraverso i termini preferiti (PT) del dizionario MedDRA, indipendentemente dal nesso di causalità.

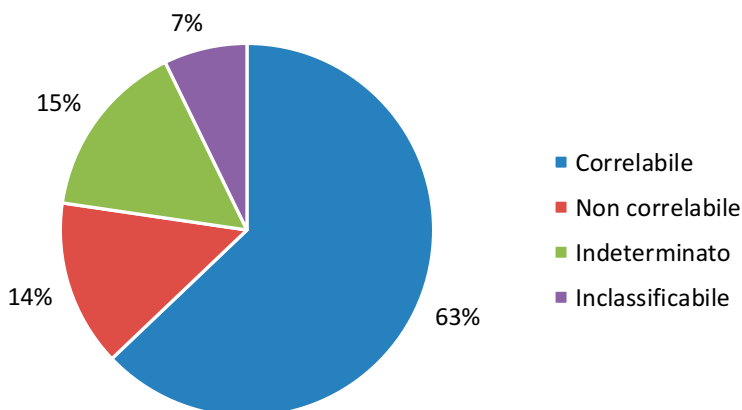
Figura 38. Vaccini contro il rotavirus: distribuzione delle segnalazioni inserite (n. 626) nel 2019 per segno e/o sintomo (non sono riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <20)



Sul totale di 97 sospette reazioni avverse gravi ai vaccini anti-rotavirus inserite e insorte nel 2019 (Figura 39), 61 sono risultate correlabili alla vaccinazione (63%) con un tasso di segnalazione di 9,0 ogni 100.000 dosi somministrate, 14 sono risultate non correlabili (14%), 15 indeterminate (16%), 7 non classificabili (7%). Il 78,7% delle reazioni avverse gravi risultate correlabili ai vaccini anti-rotavirus riporta come esito la risoluzione completa

dell'evento (48 casi), il 13,1% il miglioramento (8 casi), in 1 caso l'esito è non ancora guarito (1,6%) e in 4 casi non disponibile (6,6%).

Figura 39. Vaccini contro il rotavirus: distribuzione delle gravi, inserite e insorte nel 2019, per nesso di causalità (n. 97)



Nella figura 40 è riportata la distribuzione delle 61 sospette reazioni avverse gravi correlabili ai vaccini anti-rotavirus per termine preferito.

Figura 40. Vaccini contro il rotavirus: distribuzione delle segnalazioni insorte nel 2019, gravi e correlabili (n. 61), per segno e/o sintomo



La diarrea è la reazione avversa grave più frequentemente osservata, con un tasso di segnalazione di 2,4 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Meno frequentemente sono state riportate: febbre in 1,9 casi, nausea/vomito e ematochezia in 1,8 e iperpiressia in 1,3 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Tra gli eventi segnalati più raramente, pianto e inappetenza (0,9 casi ogni 100.000 dosi somministrate) e iporeattività (0,7 casi ogni 100.000 dosi somministrate). Delle 13 segnalazioni inserite nel 2019, 9 sono insorte nel 2019, 4 delle quali considerate correlabili, corrispondenti a un tasso di 0,6 casi ogni 100.000 dosi.

È stato riportato un solo caso di reazione avversa grave con esito decesso a seguito di somministrazione di vaccino Rotarix, Prevenar 13 e Hexyon, già descritto nella sezione relativa agli esavalenti e considerato non correlato alla vaccinazione sulla base delle informazioni fornite e al momento disponibili.

2.9 ALTRI VACCINI

Nella tabella 27 è riportato il numero delle segnalazioni inserite in RNF nel 2019 per gli altri vaccini autorizzati e commercializzati in Italia non presentati nei precedenti paragrafi.

Tabella 27. Altri vaccini: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019

Vaccini	Totale	% Gravi
Herpes zoster	87	8,0
Tetanici	57	12,3
Diftotetanici	54	11,1
Encefalite*	47	6,4
Tifoideo*	35	22,9
Febbre Gialla*	26	23,1
HiB	19	15,8
Anti-polio	9	33,3
Anti-rabbici*	8	12,5
Colerici*	5	-

* descritti nel Focus "Medicina e viaggiatori"

Vaccini anti-Herpes zoster

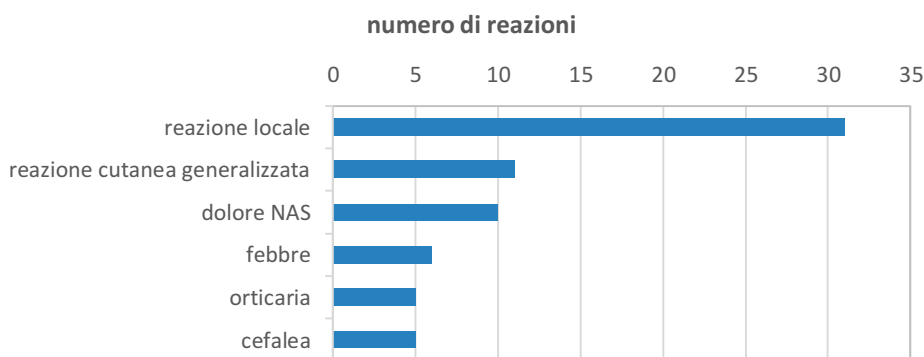
Nel 2019 sono state riportate 87 segnalazioni relative a vaccini contro l'Herpes zoster, di cui 7 gravi (8,0%), provenienti per la maggior parte da tre Regioni: Veneto (n. 34), Emilia Romagna (n. 21) e Friuli Venezia Giulia (n. 12). Tutte le segnalazioni si riferiscono a soggetti di età compresa fra i 60 e i 75 anni. Settantasette casi sono relativi a eventi verificatisi nel 2019. Le reazioni più frequentemente osservate sono quelle cutanee, prevalentemente del tipo ipersensibilità mentre molto rare sono le reazioni vescicolari. I 5 eventi avversi gravi verificatisi nel 2019 sono correlabili (n. 2), indeterminati (n. 2) e inclassificabile (n. 1). I due eventi avversi gravi correlabili si riferiscono a un caso di sincope (vaccino concomitante pneumococcico) e a un caso di artralgia, iperpiressia, dolore osseo e gonfiore agli arti inferiori (unico vaccino somministrato). Gli esiti sono nel primo caso risoluzione completa e nel secondo miglioramento.

Vaccini diftoteranici e tetanici

Sono state riportate 54 segnalazioni (11,1% gravi) dopo vaccinazione bivalente diftoteranica, 47 delle quali insorte nel 2019 (Tabella 27). Sono stati indicati come vaccini sospetti Diftetall in 50 casi (92,6%), mentre in 4 segnalazioni non era indicato il nome commerciale del vaccino. Nove schede di segnalazione di sospetta reazione avversa a vaccini bivalenti per difterite e tetano (DT) verificatesi nell'anno in esame hanno riguardato soggetti in età pediatrica (<17 anni).

Nella figura 41 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019 per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dall'anno di insorgenza e dal nesso di causalità.

Figura 41. Vaccini diftoteranici: distribuzione delle segnalazioni inserite in RNF (n. 54) nel 2019 per segno e/o sintomo (non sono riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <5)

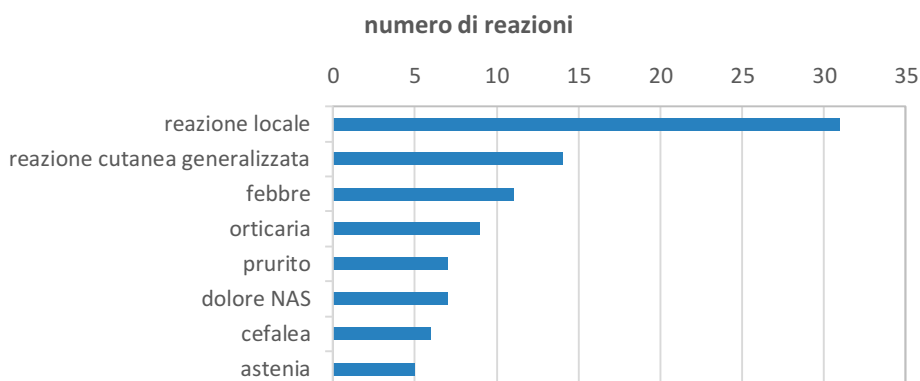


Le 6 segnalazioni riportate come gravi sono tutte insorte nel 2019, per 3 reazioni avverse gravi è stato riportato l'esito "risoluzione completa", per una "miglioramento", mentre per 2 segnalazioni l'esito non era disponibile. Di queste 6 segnalazioni, 5 sono risultate correlabili e 1 indeterminata. I termini preferiti associati alle segnalazioni correlabili sono stati: reazioni ansiose alla vaccinazione in 2,8 casi ogni 100.000 dosi somministrate, iperpiressia in 1,4 casi ogni 100.000 dosi somministrate, e raramente difficoltà nella respirazione; aritmie, artralgia, astenia, cefalea, disturbi respiratori, ipotonia, iperpiressia, dolore articolare, mal di gola, mialgia, palpitazioni, Sindrome di Guillan-Barrè, vertigine, vomito, ciascuno con un tasso di segnalazione di 0,7 casi ogni 100.000 dosi somministrate.

Nel 2019 sono stati riportati 57 casi di eventi indesiderati dopo vaccinazione contro il tetano di cui 12,3% classificati gravi e 41 insorti nell'anno. Il vaccino per il quale sono state inserite nella RNF più segnalazioni è stato l'Anatetall (n. 46) che è il vaccino monovalente anti-tetanico più utilizzato.

Nella figura 42 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2019, per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dall'anno di insorgenza e dal nesso di causalità.

Figura 42. Vaccini tetanici: distribuzione delle segnalazioni inserite (n. 57) nel 2019 per segno e/o sintomo, indipendentemente dal nesso di causalità (non sono riportati quelli con numero di segnalazioni inserite <5)



Dei 41 casi di sospetta reazione avversa a vaccini monovalenti anti-tetano (T) insorti nel 2019, 35 segnalazioni si riferiscono a reazioni avverse non gravi (85,4%) e 6 a reazioni avverse gravi (14,6%), per 32 reazioni avverse è stato riportato l'esito "miglioramento" e per tre "non ancora guarito".

Il nesso di causalità delle sei segnalazioni gravi inserite e insorte nel 2019 è risultato probabile in un caso, non correlabile in un altro caso, indeterminato in tre casi e inclassificabile in un caso.

Vaccini contro l'encefalite da zecche

Sono state riportate 47 segnalazioni a vaccini contro l'encefalite da zecche, di cui 44 non gravi e 3 gravi (6,4%) (Tabella 27). Il 72,3 dei casi si è verificato in soggetti di età superiore a 17 anni (n. 34), con una maggiore prevalenza del genere femminile (n. 28). La quasi totalità

delle segnalazioni sono provenienti dal Veneto (n. 21), dal Friuli Venezia Giulia (n. 13) e dalle province autonome di Trento e Bolzano (n. 10). Trentotto segnalazioni facevano riferimento a eventi insorti nel 2019.

Vaccini contro la febbre tifoide

Nel 2019 sono state riportate 35 segnalazioni a vaccini tifoidei (31 delle quali insorte nel 2019), di cui 27 non gravi e 8 gravi (22,9%) (Tabella 27). La maggior parte delle segnalazioni si riferisce a una popolazione adulta (31 segnalazioni in soggetti con età 18-64 anni), 6 segnalazioni su 10 riguardano il genere maschile. Vivotif è stato indicato come vaccino sospetto in 27 casi. In 12 segnalazioni il vaccino è stato somministrato da solo.

Tra le 8 segnalazioni gravi inserite e insorte nel 2019, 3 riportano un nesso di causalità correlabile il cui esito è risoluzione completa in due casi e non disponibile nell'altro caso.

Vaccini contro la febbre gialla

Sono state riportate 26 segnalazioni (23,1% gravi) dopo vaccinazione contro la febbre gialla, 23 delle quali insorte nel 2019 (Tabella 27). Tutte le segnalazioni, tranne due, si sono verificate nella popolazione adulta di età 18-64 anni, prevalentemente nella popolazione maschile (73%). In 15 segnalazioni il vaccino è stato somministrato da solo, mentre in 11 segnalazioni con vaccini contro la febbre tifoide e/o vaccini anti-epatite A. Tra le 6 segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2019, una è correlabile e si riferisce a un caso di iperpiressia in un uomo di 49 anni vaccinato con Stamaril (somministrato da solo), con esito di risoluzione completa.

Vaccini anti-poliomelitici

Nel 2019 sono state riportate 7 segnalazioni a vaccini anti-poliomelitici monovalenti IPV di cui solo una grave.

Le segnalazioni riferite a eventi verificatesi nel 2019 sono 6, mentre una è riferita ad anni precedenti. Una sola segnalazione relativa a eventi insorti nel 2019 è risultata grave con nesso di causalità correlabile: cefalea e orticaria i termini preferiti.

Vaccini anti-Haemophilus Influenzae di tipo B

Nel 2019 sono state riportate 19 segnalazioni a vaccini Hib, 8 delle quali (42%) in soggetti di età inferiore ai 18 anni. ActHib è stato indicato come vaccino sospetto in 8 casi e Hiberix in 5 casi. In 9 segnalazioni il vaccino è stato somministrato da solo. Sono state riportate 16 segnalazioni come non gravi e 3 come gravi (15,8%).

Nella figura 43 è riportata la distribuzione delle segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccini anti-Haemophilus Influenzae di tipo B inserite nel 2019 per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dall'anno di insorgenza e dal nesso di causalità.

Figura 43. Vaccini contro Haemophilus Influenzae di tipo B: distribuzione delle segnalazioni inserite (n.19) nel 2019 per segno e/o sintomo (non riportate le segnalazioni con numerosità pari ad 1)



La reazione più frequente è reazione locale, seguita da reazione cutanea generalizzata e cefalea. Solo un caso di sincope è stato considerato correlabile.

2.10 SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE DOPO VACCINAZIONE ANTI-INFLUENZALE STAGIONALE 2019-2020

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 2019, ma si riferiscono alle segnalazioni insorte nel periodo ottobre 2019 - 31 marzo 2020 e inserite fino al 31/03/2020.

Per la stagione 2019/2020, l'OMS ha indicato la seguente composizione del vaccino per l'emisfero settentrionale:

- antigene analogo al ceppo A/Brisbane/02/2018 (H1N1) - nuova variante
- antigene analogo al ceppo A/Kansas/14/2017 (H3N2) - nuova variante
- antigene analogo al ceppo B/Colorado/06/2017 (lineaggio B/Victoria)
A/Kansas/14/2017 (H3N2) - nuova variante
- antigene analogo al ceppo B/Phuket/3073/2013 (lineaggio B/Yamagata) - presente anche nel vaccino 2018/2019

Nel caso dei vaccini trivalenti, l'OMS ha raccomandato l'inserimento del virus B/Colorado/06/2017-like (lineaggio B/Victoria), in aggiunta ai due ceppi di tipo A sopramenzionati. Il vaccino pertanto è stato costituito da due nuove varianti antigeniche di tipo A: una di sottotipo H1N1 (A/Brisbane/02/2018), che sostituisce il ceppo A/Michigan/45/2015, e una di sottotipo H3N2 (A/Kansas/14/2017), che sostituisce il ceppo A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016.

Sulla base del documento indicato, sono stati autorizzati in Italia, con determina dell'11 settembre 2019, 11 vaccini anti-influenzali con procedura di mutuo riconoscimento o decentrata e due con procedura centralizzata: il nome commerciale e la tipologia di vaccino sono riportati nella tabella 28.

Tabella 28: vaccini anti-influenzali autorizzati in Italia per la stagione 2019/2020.

Nome Vaccino	Tipologia Vaccino
Agrippal S1	subunità
Influvac	subunità
Influvac S Tetra	subunità
Influpozzi Subunità	subunità
Flucelvax	subunità
Vaxigrip Tetra	split
Fluarix Tetra	split
Innoflu	adiuvato
Fluad	adiuvato

Complessivamente, nel periodo considerato, sono state inserite 785 segnalazioni pari a un tasso di segnalazione di 20 per 100.000 dosi somministrate, con un incremento rispetto all'anno precedente in parte dovuto a un aumento delle coperture vaccinali, in parte legato a un progetto di farmacovigilanza attiva condotto in Puglia, rivolto agli studenti afferenti alle scuole di specializzazione sanitaria.

Nella tabella 29 è riportata la distribuzione per età delle segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccini anti-influenzali.

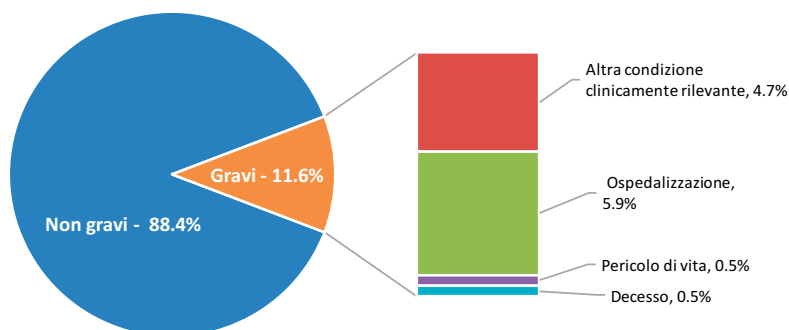
Tabella 29. Vaccini anti-influenzali stagionali: segnalazioni di sospette reazioni avverse per età e sesso, stagione influenzale 2019/20.

Fascia d'età (anni)	N. Femmine (%)	N. Maschi (%)	Sesso non indicato (%)	N. totale (%)	% gravi
<18	17(3,5)	17(5,8)	-	34(4,3)	29,4
18-59	348(71,3)	195(67,0)	3 (50,0)	546(69,6)	4,0
60-64	33(6,8)	24(8,2)	-	57(7,3)	14,0
≥65	85(17,4)	52(17,9)	3 (50,0)	140(17,8)	35,0
età non nota	5(1,0)	3(1,0)	-	8(1,0)	25,0
Totale	488 (100)	291 (100)	6 (100)	785 (100)	11,6

Circa il 70% delle segnalazioni ha riguardato la popolazione con età compresa fra i 18 e i 59 anni, seguita dalla classe di età degli over 65 (circa il 18%). Tale andamento in base all'età è fortemente influenzato dai dati provenienti dal suddetto studio di farmacovigilanza attiva condotto in Puglia.

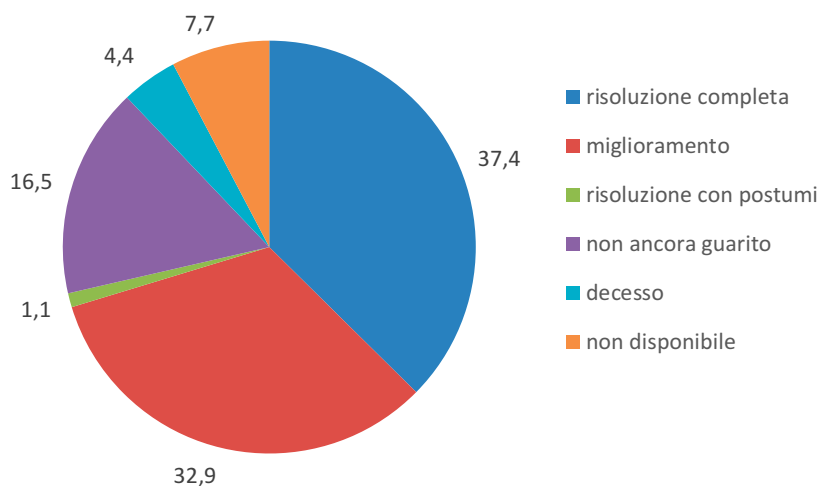
L'88,4% delle segnalazioni è stato classificato come non grave e l'11,6% come grave (Figura 44). Le segnalazioni che non riportavano la gravità della reazione avversa sono state riclassificate a seguito dell'attività di monitoraggio e di richiesta di follow up, in base alle informazioni presenti nelle relazioni cliniche.

Figura 44. Distribuzione delle segnalazioni in base al criterio di gravità



La suddivisione delle reazioni avverse gravi in base all'esito delle segnalazioni di sospetta reazione avversa grave è riportata nella figura 45.

Figura 45. Distribuzione delle segnalazioni gravi in base all'esito



Circa il 37,4% delle 91 segnalazioni gravi riporta come esito la risoluzione completa della sospetta reazione avversa, mentre nel 32,9% è stato riportato un miglioramento al momento della segnalazione.

Complessivamente sono state osservate 26 segnalazioni gravi correlabili, pari al 28,5% di tutte le segnalazioni di sospetta reazione avversa grave e con un tasso di segnalazione di 0,65 casi ogni 100.000 dosi somministrate. L'iperpiressia è il termine preferito maggiormente segnalato (40% dei casi), seguito dalle reazioni cutanee generalizzate del tipo eritema o orticaria diffusa (20% dei casi). In entrambi i casi il tasso di segnalazione è risultato inferiore a 0,1 caso ogni 100.000 dosi somministrate. Sono stati osservati complessivamente 6 casi di sindrome di Guillain-Barrè (GBS - tasso di segnalazione di 0,6 casi ogni milione di dosi somministrate), di cui 3 correlabili alla vaccinazione per finestra temporale plausibile e assenza di altre possibili cause o concause che potessero spiegare l'evento (0,3 casi ogni milione di dosi somministrate).

Si sono verificati 4 casi di reazione avversa grave con esito decesso a seguito di somministrazione di vaccino anti-influenzale, tutti risultati non correlati alla vaccinazione sulla base delle informazioni disponibili e riferiti a soggetti ultraottantenni affetti da pluripatologie, in cui le sospette reazioni avverse e il decesso risultano attribuibili ad altre cause note.

Capitolo 3

Focus

3.1 L'impatto della stagione influenzale 2019/2020 in Italia

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

La sorveglianza InfluNet nella stagione 2019-20 ha risentito della situazione emergenziale che dal mese di febbraio 2020 ha visto esplodere la pandemia da Covid-19. Le misure di contenimento intraprese dal nostro Paese, tra cui il lockdown, hanno avuto conseguenze anche sull'attività dei Medici di Medicina Generale (MMG) e dei Pediatri di Libera Scelta (PLS) partecipanti a InfluNet e sulla loro potenzialità di effettuare tamponi ai loro assistiti. Inoltre i laboratori di riferimento regionale della rete InfluNet sono stati coinvolti nella diagnosi molecolare di SARS-CoV-2 e questo ha comportato un rallentamento e, in alcuni casi, una interruzione delle attività routinarie della sorveglianza dell'influenza. Nel mese di marzo l'attività dei virus influenzali è andata scemando e quindi gli effetti dell'emergenza sono stati contenuti.

Nella stagione 2019-20, il periodo epidemico (incidenza superiore a 2,96 casi per 1.000 assistiti) ha avuto una durata di 15 settimane. Il picco epidemico è stato raggiunto nella quinta settimana del 2020 con un livello di incidenza al picco pari a 12,6 casi per mille assistiti, un livello di incidenza "medio" più basso a quello osservato nella stagione 2018-19. Nell'intera stagione l'influenza ha colpito circa 7.594.000 di italiani con un'incidenza cumulativa pari a 13,1% dell'intera popolazione italiana. Come di consueto l'influenza ha colpito maggiormente le fasce di età pediatrica, con un livello di incidenza cumulativa pari a 33,7% nei bambini tra zero e quattro anni e 21% in quelli tra 5 e 14 anni. Nei giovani adulti

e negli anziani l'incidenza nell'intera stagione ha raggiunto rispettivamente i livelli di 12,3% e 5,7%.

Nell'ambito delle attività di sorveglianza virologica sono stati raccolti e analizzati dai laboratori di riferimento regionale circa 17.600 campioni clinici, di cui 4.121 raccolti dai medici sentinella e gli altri provenienti dalla rete degli ospedali. Dei 4.121 campioni, 1.825 (44%) sono risultati positivi ai virus influenzali. Durante tutta la stagione vi è stata una predominanza dei virus influenzali di tipo A (66,7%), appartenenti per il 35% al sottotipo A(H1N1)pdm09, per il 54% al sottotipo A(H3N2) e per il restante 11% ai virus influenzali di tipo A non sottotipizzati.

L'impatto della stagione influenzale in termini di numero di casi gravi di influenza confermata è stato moderato e inferiore a quello osservato l'anno precedente. In particolare nella stagione 2019-20 sono stati segnalati in Italia 187 casi gravi di influenza confermata in soggetti con diagnosi di SARI (*Severe Acute Respiratory Infection*, ovvero gravi infezioni respiratorie acute) e/o ARDS (*Acute respiratory distress syndrome*, ovvero sindromi da distress respiratorio acuto) ricoverati in terapia intensiva, 44 dei quali sono deceduti. Il 64% dei casi gravi è di sesso maschile e l'età mediana è pari a 62 anni (range: 0-95 anni). Nell'80% dei casi gravi e nel 93% dei deceduti era presente almeno una condizione di rischio preesistente (diabete, tumori, malattie cardiovascolari, malattie respiratorie croniche, obesità, ecc.) e il 79% dei casi è risultato non vaccinato. Due casi gravi si sono verificati in donne in stato di gravidanza.

In 94 casi è stato isolato il virus A/H1N1pdm09 (50%), in 41 il virus A(H3N2) (22%) e in 35 il virus A/non sottotipizzato (19%). In 17 casi è stato isolato il virus di tipo B (9%). Tra tutti i casi, 16 pazienti hanno necessitato del supporto Ecmo (Ossigenazione extracorporea a membrana) e 143 sono stati intubati.

Conclusioni

La stagione 2019-20 è stata caratterizzata da una attività virale di media entità, con un'incidenza cumulativa minore rispetto a quella registrata nella stagione influenzale precedente. Il picco epidemico è stato raggiunto nella prima settimana del mese di febbraio 2020. I virus influenzali, come di consueto, hanno colpito maggiormente le fasce di età

pediatrica, anche senei bambini al di sotto dei cinque anni di età l'impatto è stato meno marcato rispetto alla precedente stagione (34% vs 39%).

Anche in termini di severità si è registrato un moderato numero di persone ricoverate in terapia intensiva per complicanze dell'influenza. Di queste circa un quarto è deceduta. Anche il sistema di sorveglianza della mortalità giornaliera non ha evidenziato negli ultrasessantacinquenni livelli di mortalità per tutte le cause superiori rispetto all'atteso durante il picco epidemico mentre ha mostrato un forte superamento dell'atteso a partire dal mese di marzo 2020 a causa della pandemia da Covid-19.

Per quanto riguarda i virus circolanti durante tutta la stagione, vi è stata una predominanza dei virus di tipo A (67%) rispetto ai virus di tipo B. Tra i virus di tipo A, hanno circolato maggiormente quelli del sottotipo A(H3N2).

Tra i casi gravi con ricovero in terapia intensiva, invece, il 50% è stato causato dal virus A(H1N1)pdm09.

in Europa è stato osservato un impatto simile a quello osservato in Italia nella stagione 2019-20.

I dati forniti dal sistema di sorveglianza integrato hanno consentito di stimare l'impatto dell'influenza nella popolazione italiana permettendo di determinare l'inizio, la durata e l'intensità dell'epidemia influenzale e di valutare le misure di controllo attuate. Attraverso la sorveglianza virologica è stato possibile, inoltre, valutare i virus circolanti e la loro "somiglianza" con quelli presenti nei vaccini stagionali e di stimarne l'efficacia di campo pari al 34,6% (IC 95 %: 9,4 - 52,7).

Bibliografia

1. FluNews Rapporto epidemiologico settimanale (<http://www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/FluNews.asp>).
2. Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza (<http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2019&codLeg=70621&parte=1%20&serie=null>).
3. Influnet. Sorveglianza Epidemiologica. (<https://www.iss.it/site/RMI/influnet>).
4. Influnet. Sorveglianza virologica. (old.iss.it/flu/).
5. Mortality monitoring in Europe. (www.euromomo.eu).

3.2 Le vaccinazioni nell'adulto

Le vaccinazioni non si esauriscono con l'età pediatrica e l'adolescenza, ma devono continuare anche negli altri periodi della vita^{11,12,13} per proteggere da malattie batteriche (come polmoniti, meningiti o sepsi da pneumococco) o virali (influenza, herpes zoster), che possono essere particolarmente pericolose per le popolazioni più fragili, come per esempio gli anziani. Inoltre, per alcune vaccinazioni effettuate in età pediatrica (per esempio, il vaccino anti-difterite, pertosse, tetano) è fondamentale che venga mantenuta la protezione attraverso richiami nel tempo, dal momento che sia i vaccini che le malattie che questi prevengono non conferiscono immunità a tempo indeterminato. In alcune condizioni epidemiologiche, infine, è opportuno vaccinare adulti e anziani non immuni (vaccinazione morbillo, parotite e rosolia-MPR e varicella-V) o esposti a un aumentato rischio di malattie prevenibili con vaccinazione (meningococco, epatite A o epatite B). Non da ultime, vanno ricordate la vaccinazione per l'Herpes Zoster specifica per gli ultra 65enni e le vaccinazioni per le categorie a rischio per patologia o esposizione professionale, così come indicato dal PNPV 2017-2019.

Offerta attiva	Richiamo	Offerta per adulti/anziani a rischio
Vaccinazione anti-influenzale	Vaccinazione anti-difterite, pertosse, tetano	Vaccinazione anti-morbillo, rosolia, parotite, varicella
Vaccinazione anti-pneumococcica		Vaccinazione anti-meningococco quadrivalente ACYW135
Vaccinazione anti-Herpes Zoster		Vaccinazione anti-epatite A e B

¹¹ Weinberger Immunity & Ageing (2018) 15:3

¹² <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/anziani>

¹³ <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/index.html>

L'invecchiamento, infatti, è associato al declino delle difese immunitarie e quindi alla capacità dell'ospite di difendersi¹⁴. Le malattie infettive sono più difficili da gestire negli anziani, in particolare in quelli con comorbidità e sottoposti a più regimi terapeutici, in cui aumenta il rischio di reazioni avverse ai farmaci e di interazioni^{15,16}. Il rischio di infezione nel paziente anziano può essere inoltre aumentato da alcuni farmaci assunti per curare la patologia di base (ad es. farmaci anti-colinergici e altri sedativi aumentano il rischio di polmonite). Inoltre, gli anziani ospedalizzati o in residenze protette sono particolarmente suscettibili alle infezioni acquisite in comunità e nosocomiali, situazioni cliniche difficili da trattare a causa della senescenza del sistema immunitario del paziente, per la presenza di patologie concomitanti e anche per la possibile insorgenza di antibiotico-resistenze.

Vaccinazione Anti-influenzale

La vaccinazione anti-influenzale è raccomandata per ridurre complicanze, ospedalizzazioni e morti dovute a tale infezione. Il vaccino deve essere somministrato ogni anno (periodo ottobre-dicembre) in quanto al variare dei ceppi virali anche il vaccino viene modificato in modo mirato per assicurare la massima protezione possibile.

Annualmente viene emanata dal Ministero della Salute una circolare che fornisce informazioni epidemiologiche sull'influenza e individua la popolazione oggetto dell'offerta attiva. Nella stagione 2020-21, in considerazione dell'emergenza sanitaria COVID-19, è stato previsto l'ampliamento dell'offerta attiva alla popolazione tra i 60 e 64 anni¹⁷.

I vaccini anti-influenzali¹⁸ sono:

- Vaccini inattivati (VII)
- Vaccino inattivato adiuvato (VIIa)
- Vaccino vivo attenuato intranasale

¹⁴ Htwe TH, Mushtaq A, Robinson SB, Rosher RB, Khardori N. Infection in the elderly. *Infect Dis Clin North Am.* 2007;21:711–743, ix.

¹⁵ Esposito S et al. The public health value of vaccination for seniors in Europe. *Vaccine* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.03.053>

¹⁶ van Seventer R, Sadosky A, Lucero M, Dukes E. A cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns in patients with postherpetic neuralgia. *Age Ageing* 2006;35:132–7

¹⁷ http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4859

¹⁸ Per le singole stagioni vaccinali occorre riferirsi a quanto comunicato da AIFA annualmente sull'aggiornamento dei ceppi vaccinali.

- Vaccino quadrivalente su colture cellulari (VIQCC)
- Vaccino ad alto dosaggio (HD)

I vaccini stagionali adiuvati sono autorizzati in Italia per l'immunizzazione dei soggetti di età ≥ 64 anni, in quanto l'adiuvante permette di ottenere una risposta immunitaria potenziata da parte di un sistema immunitario senescente con ridotta risposta a stimoli antigenici. Anche il vaccino ad alto dosaggio split quadrivalente è indicato nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni, dal momento che contiene una maggiore quantità di emoagglutinina (HA) per ciascun ceppo virale, in grado di garantire una maggiore risposta immunitaria e quindi una maggiore efficacia, a fronte di una reattogenicità leggermente aumentata rispetto a quella del vaccino a dosaggio standard ^{19,20}.

Vaccinazione anti-pneumococcica

Con il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 ²¹ viene introdotta la vaccinazione anti-pneumococcica nei soggetti di 65 anni di età con vaccino pneumococcico coniugato (PCV13), seguito da vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPV23)²².

In precedenza, la vaccinazione veniva effettuata solo con vaccino PPV23 con successiva rivaccinazione a distanza di 5 anni dalla prima. Vari studi hanno dimostrato la validità della vaccinazione con PCV13. I dati dello studio CAPiTA²³ condotto in Olanda hanno dimostrato un'elevata efficacia sul campo del vaccino PCV13 nei confronti delle malattie pneumococciche invasive (75%), con un'efficacia mantenuta per i 4 anni di follow up dello studio. Anche una recente metanalisi di vari studi ha confermato questi risultati²⁴.

È importante che la dose di PPV23 segua e non preceda quella di PCV13, essendo quest'ultimo un vaccino coniugato con capacità di *priming*, ovvero in grado di determinare una risposta immunitaria iniziale efficace. Viene suggerito inoltre di utilizzare le campagne

¹⁹ Chang et al, *Vaccine*. 2019 Sep 16;37(39):5825-5834.

²⁰ https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001634_048644_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113

²¹ http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_4829_listaFile_itemName_0_file.pdf

²² <http://www.igienistionline.it/docs/2019/21cvplv.pdf>

²³ Bonten, M.J et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N. Engl. J. Med.* 2015, 372, 1114–1125.

²⁴ Dag Berild J et al, A Systematic Review of Studies Published between 2016 and 2019 on the Effectiveness and Efficacy of Pneumococcal Vaccination on Pneumonia and Invasive Pneumococcal Disease in an Elderly Population *Pathogens*. 2020 Apr; 9(4): 259.

di vaccinazione contro l'influenza come occasione di immunizzazione anche contro lo pneumococco, che va offerto prioritariamente - come indicato dal PNPV - alle categorie a rischio con patologie predisponenti che possono indurre un aumentato rischio di infezione pneumococcica severa e delle sue complicanze, o per particolari condizioni (es: ospiti delle Residenze Sanitarie Assistenziali per prevenire le polmoniti acquisite in comunità).

Il vaccino contro lo pneumococco previene anche le meningiti e le malattie invasive indotte da questa famiglia di batteri, che sono caratteristiche delle età estreme della vita. Alcuni ceppi di pneumococco, inoltre, possono andare incontro a una mutazione nel gene *pbp1b* che conferisce loro resistenza agli antibiotici e rende ancora più necessaria la vaccinazione²⁵.

Vaccinazione anti Herpes Zoster

L'Herpes Zoster è un'infezione che deriva dalla riattivazione del virus varicella-Zoster (presente in oltre il 95% della popolazione) dal suo stato di latenza in un ganglio nervoso. I sintomi solitamente iniziano con dolore lungo il dermatomero interessato, seguito dopo 2-3 giorni da un'eruzione vescicolare che è in genere diagnostica. L'infezione da Herpes Zoster colpisce di più le persone anziane con conseguenze molto debilitanti, soprattutto in termini di complicanze a lungo termine come la nevralgia post-erpetica. Esistono due diversi vaccini anti-Herpes Zoster, entrambi indicati in adulti:

- Vivo attenuato
- Inattivato

L'incidenza dell'Herpes Zoster aumenta con l'età e colpisce prevalentemente soggetti di età superiore a 85 anni, che rappresentano fino al 50% di tutti i casi ^{26,27}. In una frazione dei pazienti affetti, gli episodi sono seguiti da nevralgia post-erpetica (PHN), caratterizzata da dolore intenso di lunga durata persistente dopo la risoluzione dell'eruzione cutanea tipica. L'incidenza di questa complicanza è maggiore nei pazienti più anziani, circa un terzo dei

²⁵ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30643125>

²⁶ Schmader K. Herpes zoster in older adults. Clin Infect Dis. 2001;32:1481-6.

²⁷ Pinchinat S et al, Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. BMC Infect Dis. 13:2013, 170.

casi²⁸, e comporta spesso una sostanziale riduzione delle attività della vita quotidiana o addirittura la loro perdita. L'immunizzazione è in grado di ridurre del 66,5 % (IC 95 %: 47,5 – 79,2) i casi di nevralgia post-erpetica nei soggetti di età superiore ai 60 anni, che è una delle complicanze più frequenti e debilitanti della malattia (incidenza pari a 1,38 casi per 1.000 persone-anno nei non vaccinati versus 0,46 casi per 1.000 persone-anno nei vaccinati, con una differenza statisticamente significativa $P < 0,001$ ²⁹). La vaccinazione contro lo Zoster è offerta attivamente ai soggetti a partire dai 65 anni di età.

Richiamo vaccinazione anti-difterite, pertosse, tetano

Le concentrazioni di anticorpi specifici per il tetano e la difterite sono spesso inferiori ai livelli considerati protettivi per gli adulti e sono ancora più bassi per gli anziani^{30,31,32,33}.

In Europa, secondo lo European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), nel 2017, 2018 e 2019 sono stati segnalati - rispettivamente - 39, 29 e 11 casi di difterite accertati, che hanno colpito tutte le fasce di età, con una preponderanza tra le fasce più adulte (il 68% dei casi aveva un'età ≥ 45 anni).

Per quanto riguarda i casi di tetano, l'ECDC³⁴ segnala per lo stesso anno 82 casi, di cui 43 confermati. In Italia sono stati notificati 33 casi nel 2017, pari al 40% dei casi europei, e 36 nel 2018, pari al 39% dei casi europei. Tra questi le fasce di età più colpite sono quelle superiori ai 65 anni, che rappresentano il 70% dei casi nel 2017 e il 75% nel 2018. I casi si sono presentati più frequentemente nelle stagioni più calde, in cui è maggiore l'attività all'esterno. L'attuale epidemiologia del tetano nell'area europea può essere spiegata da una copertura vaccinale più bassa o dal fenomeno della immunosenescenza nelle popolazioni

²⁸ Mallick-Searle T et al. Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology, and pain management pharmacology. *J Multidiscip Healthc.* 2016;9:447–54.

²⁹ Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *New England Journal of Medicine* 2005; 352: 2271 – 2284.

³⁰ Bayas JM et al. Immunogenicity and reactogenicity of the adult tetanus-diphtheria vaccine. How many doses are necessary? *Epidemiol Infect.* 2001;127:451–60.

³¹ Steger MM, et al. *Lancet.* 1996; 348:762.

³² Van Damme P, Burgess M. Immunogenicity of a combined diphtheriatetanus-acellular pertussis vaccine in adults. *Vaccine.* 2004;22:305–8.

³³ Kaml M, et al. Booster vaccination in the elderly: their success depends on the vaccine type applied earlier in life as well as on pre-vaccination antibody titers. *Vaccine.* 2006;24:6808–11.

³⁴ European Centre for Disease Prevention and Control: Annual Epidemiological Reports (AERs) <https://www.ecdc.europa.eu/en/annual-epidemiological-reports>

più anziane. A causa della gravità del tetano è necessario mantenere alti tassi di vaccinazione in tutte le fasce d'età soprattutto per proteggere le popolazioni fragili, come gli anziani.

La vaccinazione contro la pertosse è ampiamente utilizzata e accettata in ambito pediatrico, ma i dati epidemiologici mostrano un aumento dell'incidenza della pertosse negli adulti e in particolare negli anziani, per i quali l'infezione può essere associata a sintomi gravi e aumento della mortalità^{35,36,37}. Questo fenomeno è legato al fenomeno della *waning immunity* che caratterizza sia l'immunità indotta dalla malattia che quella indotta dai vaccini, verosimilmente a seguito del tipo di interazione fra antigene e sistema immunitario. Peraltro, la vaccinazione contro la pertosse è importante per gli adulti che hanno stretto contatto con bambini di età inferiore a un anno (come i genitori, i nonni, gli operatori sanitari). La presentazione clinica della pertosse negli adolescenti e negli adulti può essere lieve e spesso non è riconosciuta^{38,39,40}. Ciò rappresenta un rischio di trasmissione per i bambini che sono troppo piccoli per aver completato la serie di vaccinazioni primarie contro la pertosse. Nel 2017 sono stati segnalati 42.242 casi di pertosse nei paesi dell'area europea, a fronte di 35.627 casi nel 2018. I neonati di età inferiore a un anno, troppo piccoli per essere vaccinati, rappresentano il 5,83% dei casi notificati e la fascia di età più colpita (54,09 per 100.000 abitanti e cinque decessi), seguiti dai bambini nella fascia di età di 10-14 anni²¹. Nella maggior parte dei casi, dosi di richiamo di vaccino combinato contro tetano/difterite/pertosse sono ben tollerati e immunogenici, ma le concentrazioni di

³⁵ Rendi-Wagner P, et al. The seroepidemiology of *Bordetella pertussis* in Israel—estimate of incidence of infection. *Vaccine*. 2010;28:3285–90.

³⁶ Ridda I et al. The importance of pertussis in older adults: a growing case for reviewing vaccination strategy in the elderly. *Vaccine*. 2012;30:6745–52.

³⁷ Gil A, Hospital admissions for pertussis in Spain, 1995-1998. *Vaccine*. 2001;19:4791–4.

³⁸ Tan T, Dalby T, Forsyth K, Halperin SA, Heininger U, Hozbor D, et al. Pertussis across the globe: recent epidemiologic trends from 2000 to 2013. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:e222–32.

³⁹ Skoff TH, Kenyon C, Cocoros N, Liko J, Miller L, Kudish K, et al. Sources of infant pertussis infection in the United States. *Pediatrics* 2015;136:635–41.

⁴⁰ Wiley KE, Zuo Y, Macartney KK, McIntyre PB. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine* 2013;31:618–25.

anticorpi 4 settimane dopo la vaccinazione sono inferiori negli anziani rispetto ad adulti non anziani⁴¹.

È necessario ribadire l'importanza delle vaccinazioni di richiamo nei tempi corretti. Nel corso dell'età adulta è opportuno somministrare ogni 10 anni il vaccino anti-difterite, pertosse, tetano- con dosaggio per adulto, che deve essere offerto in modo attivo.

Adulti/anziani a rischio

Negli adulti, e in particolare negli anziani a rischio⁴², è importante verificare lo stato di suscettibilità per morbillo, rosolia, parotite e varicella ed eventualmente offrire attivamente 2 dosi di vaccino MPR anche ai soggetti suscettibili a una sola delle tre malattie, e 2 dosi di vaccino contro la varicella nei soggetti con anamnesi negativa per la malattia che non siano già stati immunizzati attivamente in precedenza.

In soggetti a rischio per patologia come, ad esempio, pazienti affetti da diabete mellito, patologia cardiovascolare, BPCO, soggetti destinati a terapia immunosoppressiva, è indicata, a partire dai 50 anni di età, la vaccinazione contro l'Herpes Zoster. Altre vaccinazioni possono essere offerte in presenza di altre patologie, non solo per i pazienti, ma anche per i soggetti conviventi, ad esempio il vaccino MPR e varicella in pazienti affetti da alcolismo cronico, asplenia, epatopatie croniche, soggetti riceventi fattori della coagulazione concentrati⁶.

Le vaccinazioni vengono offerte anche in situazioni epidemiologiche di rischio di infezione: una dose di vaccino quadrivalente meningococcico ACYW135, per esempio, deve essere somministrata, anche in età adulta, per rischio di infezione da meningococco C. Il vaccino contro il meningococco sierogruppo B va riservato agli adulti immunocompromessi⁴³.

L'offerta vaccinale raccomandata negli adulti interessa anche diverse categorie professionali che possono essere esposte ad agenti infettivi, per esempio i tatuatori, i lavoratori a stretto contatto con animali o materiale di origine animale, il personale

⁴¹ Brandon D et al. Antibody persistence and safety and immunogenicity of a second booster dose nine years after a first booster vaccination with a reduced antigen diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine (Tdap) in adults. *Vaccine* 2018; 36 (42): 6325-6333.

⁴² <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/adulti>

⁴³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32016359>

sanitario, di laboratorio, o che possono trasmettere patogeni ad altri soggetti, come bambini o pazienti. Tra queste vaccinazioni sono da ricordare la vaccinazione anti-epatite A, anti-epatite B, anti-meningoencefalite da zecca, anti-tubercolare, anti-rabbia, oltre alle già ricordate MPR, anti-pertosse anti-influenzale, anti-pneumococco e anti-varicella. Le vaccinazioni anti-influenzale, anti-difterite, pertosse e tetano, anti-epatite A e B, anti-HPV, anti-meningoencefalite da zecca sono suggerite anche per soggetti a rischio per situazioni di vita e comportamenti.

3.3 COVID-19 e impatto sulle vaccinazioni di routine

Contesto epidemiologico (aggiornato al 24/09/2020)

L'infezione da nuovo coronavirus, arrivata all'attenzione delle autorità sanitarie mondiali a fine 2019 e dichiarata dall'OMS un'emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale⁴⁴, ha assunto successivamente le caratteristiche di una pandemia⁴⁵.

Complessivamente al **24 settembre 2020** sono stati notificati in Italia 304.323 casi confermati di infezione da SARS-CoV-2, di cui 35.781 deceduti. In Italia, l'epidemia di COVID-19 può essere suddivisa in una fase iniziale, in cui sono stati registrati solo casi importati, e in una fase di diffusione epidemica sul territorio nazionale conseguente alla circolazione locale dell'infezione. A seguito del controllo della fase epidemica, con la fine del periodo di lockdown si è passati a una fase di transizione che viene costantemente monitorata.

COVID-19 e vaccinazioni di routine

Secondo un'indagine condotta dal Ministero della Salute⁴⁶, soprattutto dopo la notifica dei primi casi autoctoni (18 febbraio 2020) e nella fase di picco dell'epidemia (21 marzo 2020), si è assistito a una globale diminuzione delle vaccinazioni sul territorio nazionale, che ha colpito principalmente i bambini di età superiore a 1 anno fino all'adolescenza e gli adulti, laddove è stata data priorità ai cicli primari, alle vaccinazioni della donna in gravidanza e delle persone a rischio e alle vaccinazioni in caso di urgenze. Questa riduzione è legata, fra le altre cause, alla sospensione delle attività dei centri vaccinali o al ricollocamento del personale sanitario per la gestione dell'emergenza. Di conseguenza, con la Circolare del Ministero della Salute n. 25631 del 30 luglio 2020, sono state emanate raccomandazioni per

⁴⁴ WHO Director-General's statement on IHR Emergency Committee on Novel Coronavirus (2019-nCoV), 30 January 2020 [https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ih-er-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ih-er-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov))

⁴⁵ WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on Covid-19 - 11 March 2020 <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>

⁴⁶ Circolare del Ministero della Salute 30 luglio 2020 n. 25631. Impatto dell'emergenza Covid-19 sulle attività di vaccinazione – analisi del fenomeno e raccomandazioni operative <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=75346&parte=1%20&serie=null>

ripristinare i servizi di vaccinazione, rafforzare la comunicazione, recuperare le lacune che si possono essere create durante l'emergenza COVID-19 ed espandere i servizi di vaccinazione di routine per raggiungere i non vaccinati.

L'effetto COVID-19 sulle vaccinazioni di routine è stato studiato anche in altri paesi, come il Regno Unito (UK)⁴⁷ e gli Stati Uniti (US)⁴⁸. In UK è stato osservato un calo del 20% per la vaccinazione contro morbillo, parotite e rosolia durante le prime settimane di lockdown. Fra le principali cause riportate di questa riduzione, è stata registrata la preoccupazione dei genitori di sovraccaricare il sistema nazionale e di esporre se stessi e i bambini al rischio di infezione da SARS-Cov-2. Negli Stati Uniti è stato condotto uno studio sull'effetto della pandemia sulle vaccinazioni di routine, considerando le dosi cumulative riferite a due periodi, pre(periodo 1) e post lockdown (periodo 2), attraverso il *Vaccines for Children Program (VFC)* e il *Vaccine Safety Datalink (VSD)*. Il sistema di tracciatura ha evidenziato una notevole diminuzione per tutti i vaccini raccomandati dall'Advisory Committee on Immunization Practices (ACI) (esclusi gli anti-influenzali) nel periodo 2 rispetto a 1.

Questo andamento ha determinato una rimodulazione delle raccomandazioni e della comunicazione sul tema vaccinale da parte dei principali sistemi sanitari nazionali a livello globale. Nel contesto Covid-19, infatti, è raccomandabile rafforzare il messaggio sull'importanza dei vaccini contro altre infezioni respiratorie che, sebbene non siano efficaci nei confronti dell'infezione da SARS-CoV-2, permettono di proteggere la salute delle persone più vulnerabili e facilitare la diagnosi differenziale.

Particolare attenzione meritano la vaccinazione contro l'influenza stagionale, per la quale il ministero della salute, con circolare n. 19214 del 4 giugno 2020⁴⁹, ha diramato le nuove raccomandazioni relative alla stagione 2020-2021, che hanno anticipato la disponibilità del vaccino al mese di ottobre, ampliando le categorie per cui è raccomandata e offerta gratuitamente la vaccinazione anti-pneumococcica, che assume una particolare importanza in termine di prevenzione di una possibile patologia concomitante, la polmonite

⁴⁷ Saxena et al Routine vaccination during covid-19 pandemic response; | BMJ 2020;369:m2392

⁴⁸ <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6919e2.htm>

⁴⁹ Circolare del Ministero della Salute 04 giugno 2020 n. 19214. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2020-2021

<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=74451&parte=1%20&serie=null>

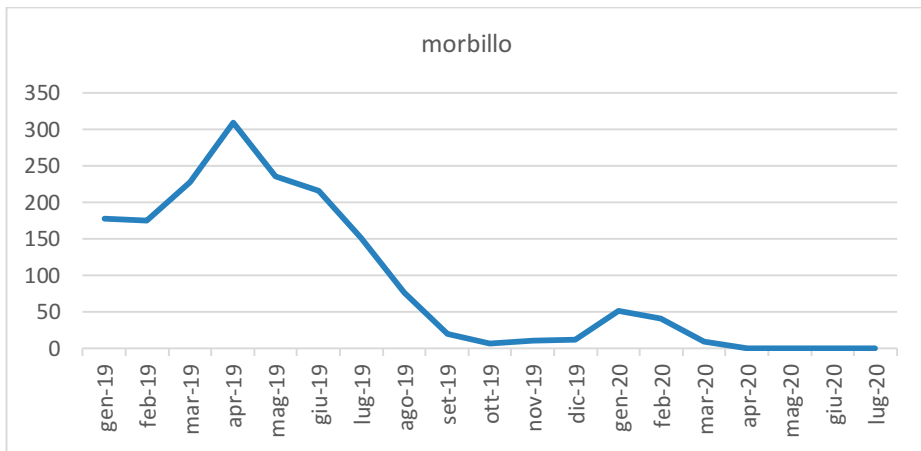
pneumococcica, caratterizzata da un alto tasso di ospedalizzazione e da un elevato rischio di antibiotico-resistenza. La vaccinazione anti-pneumococcica può essere offerta contestualmente alla vaccinazione anti-influenzale o essere somministrata indipendentemente da questa e in qualsiasi stagione dell'anno. Diversamente dalla vaccinazione anti-influenzale, infatti, che deve essere ripetuta ogni stagione, la vaccinazione anti-pneumococcica viene effettuata una sola volta nella vita, secondo le indicazioni dell'attuale calendario sequenziale, che prevedono la somministrazione di una dose di vaccino coniugato 13-valente (PCV13), seguita dalla vaccinazione con vaccino non coniugato 23-valente (PPSV23) a distanza di un anno. A tale proposito è importante ricordare che ancora adesso non sono stati raggiunti gli obiettivi previsti dal PNPV 2017-2019 per la vaccinazione anti-pneumococcica nelle persone anziane⁵⁰.

Per quanto riguarda le altre malattie prevenibili con la vaccinazione, si riporta di seguito, a titolo di esempio, la situazione epidemiologica del morbillo, sorvegliato speciale degli ultimi anni a causa della recente recrudescenza epidemica.

Nel biennio 2019-2020, come atteso in base all'andamento ciclico del morbillo osservato in paesi con coperture vaccinali non ottimali come l'Italia e alle politiche di supporto e recupero della vaccinazione, si segnala una sostanziale diminuzione dei casi registrati dopo il picco epidemico che ha caratterizzato il biennio 2016-2018 (Figura 1 e 2).

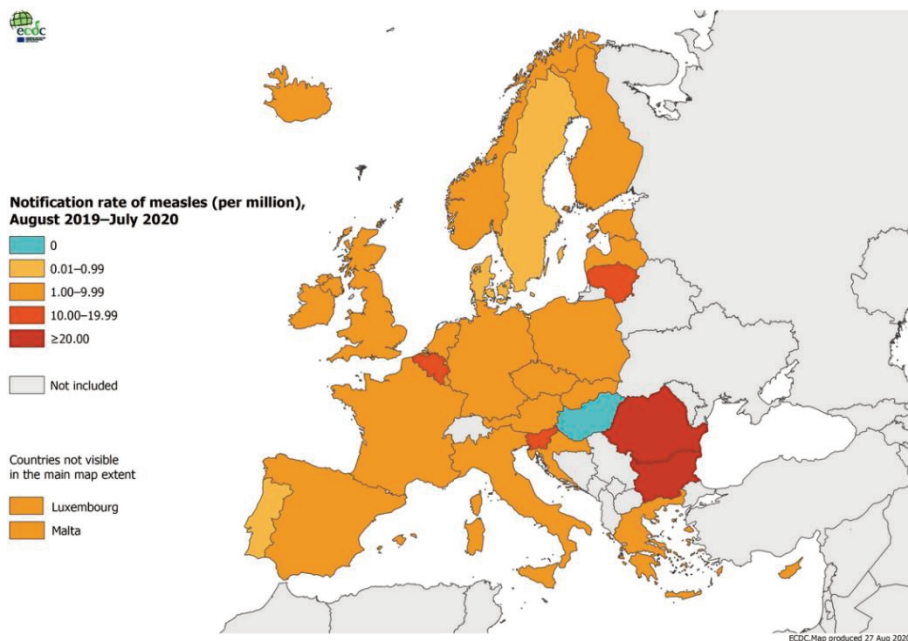
⁵⁰ Circolare "Aspetti operativi per la piena e uniforme implementazione del nuovo PNPV 2017-2019 e del relativo calendario vaccinale"
<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2017&codLeg=58583&parte=1%20&serie=null>

Figura 1: Casi di morbillo notificati dall'Italia: gennaio 2019-luglio 2020



Fonte: ECDC. Surveillance Atlas of Infectious Diseases

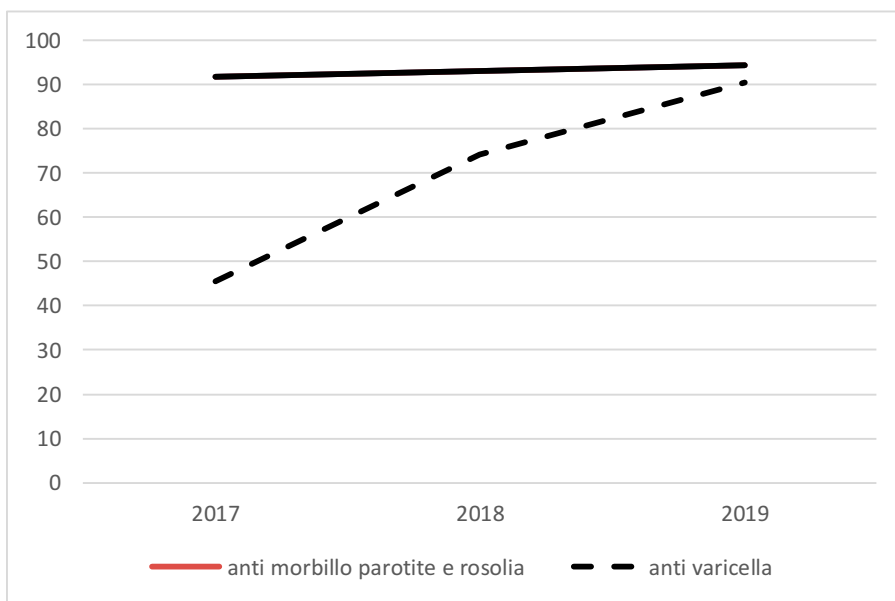
Figura 2: Dati della sorveglianza delle malattie prevenibili con la vaccinazione nell'Unione Europea: morbillo



Fonte: ECDC

In base ai dati delle coperture vaccinali in Italia, pubblicati sul sito del Ministero della Salute, è stato osservato un andamento positivo della vaccinazione MPR fino al periodo pre lockdown, con il persistere di differenze regionali che sono però sempre meno rilevanti (Figura 3)⁵¹.

Figura 3: Andamento delle coperture vaccinali a 24 mesi per prima dose di anti-morbillo, anti-rosolia, anti-parotite, anti-varicella. Anni 2017-2019



Fonte: Ministero della Salute

Vaccino per COVID-19 (aggiornato al 24/09/2020)

Sia a livello dell'OMS che a livello europeo sono in corso iniziative per supportare la ricerca e lo sviluppo di vaccini per COVID-19. Attualmente vi sono oltre 169 vaccini candidati in corso di sviluppo, 26 dei quali in fase di sperimentazione umana, con una situazione in continua evoluzione.

⁵¹ Vaccinazioni dell'infanzia e dell'adolescenza, le coperture vaccinali nel 2019
<http://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioNotizieVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=5043>

Sono quattro i requisiti fondamentali da prendere in considerazione per autorizzare l'utilizzo di un vaccino contro Covid-19:

- 1) i dati clinici a supporto di efficacia e sicurezza (Fase 1) dovranno essere sufficientemente robusti per ricevere semaforo verde da parte delle autorità regolatorie (FDA, EMA);
- 2) la fase 3 deve essere intrapresa in una finestra temporale compresa fra luglio e novembre 2020;
- 3) il vaccino deve essere prodotto con una tecnologia in grado di fornire 100 milioni di dosi entro giugno 2021;
- 4) il vaccino deve essere accessibile e deve essere programmata un'attenta sorveglianza post-marketing.

Al momento della stesura di questo Rapporto, sono quattro le tecnologie totalmente innovative prese in considerazione per la produzione di tale vaccino:

- a. vaccini a mRNA (vaccino "Moderna" e vaccino Pfizer-Biontech, entrambi in fase 3, iniziata il 27/07/2020);
- b. vettore virus vivo non in grado di replicarsi (vaccino Astra Zeneca, in fase 3 condotta nel Regno Unito, in Brasile, in Sudafrica e da agosto 2020 anche in USA; vaccino Jansenn, attualmente in fase 1, iniziata a luglio e con fase 3 programmata da settembre 2020);
- c. proteina subunità dell'antigene, codificata mediante ingegneria genetica con tecnica ricombinante associata ad adiuvante 26 (vaccino Novavax attualmente in fase 1 e vaccino Sanofi/GSK che inizierà la fase 1 a settembre 2020 e la fase 3 a dicembre 2020);
- d. vettore vivo in grado sì di replicarsi ma attenuato (al momento, solo vaccini candidati in fase preclinica).

In ogni caso, la prosecuzione degli studi e il passaggio da una fase all'altra dipendono dai dati che vengono raccolti negli studi attualmente in corso. Analogamente al vaccino anti-influenzale, uno dei gold standard per l'autorizzazione è rappresentato dalla capacità del vaccino di proteggere almeno il 50% dei vaccinati dalle complicanze gravi.

Oltre che negli studi clinici necessari per l'autorizzazione all'immissione in commercio, la sicurezza di tali vaccini sarà attentamente valutata utilizzando le strategie validate di

farmacovigilanza sia a livello locale (per esempio, da parte di singoli stati come l'Italia) che a livello globale (per esempio, a livello europeo). In tal senso, sono attualmente in discussione a livello nazionale (AIFA – ISS) ed europeo (EMA) diverse strategie da mettere in campo per un monitoraggio attento e accurato della sicurezza dei vaccini per Covid-19. Inoltre, a giugno 2020, la Commissione europea ha presentato una strategia europea per accelerare lo sviluppo, la produzione e la distribuzione di vaccini contro il coronavirus con i seguenti obiettivi:

- garantire vaccini sicuri, efficaci e di qualità;
- assicurare agli Stati membri e ai loro cittadini un accesso rapido al vaccino, guidando al contempo lo sforzo di solidarietà a livello globale;
- garantire il più presto possibile a tutti i cittadini dell'UE un accesso equo a un vaccino dal costo abbordabile.

La strategia si basa su due pilastri:

- garantire la produzione di una quantità sufficiente di vaccini nell'UE grazie ad accordi di acquisto preliminari con i produttori di vaccini tramite lo strumento per il sostegno di emergenza. Finanziamenti supplementari e altre forme di sostegno possono essere messi a disposizione in aggiunta a tali accordi;
- adattare le norme dell'UE all'attuale situazione di emergenza per accelerare lo sviluppo, l'autorizzazione e la disponibilità dei vaccini, salvaguardando nel contempo gli standard relativi alla loro qualità, sicurezza ed efficacia

La Commissione e gli Stati membri hanno concordato un'azione congiunta a livello dell'UE. La Commissione prevede un approccio centralizzato a livello dell'UE per garantire l'approvvigionamento e fornire sostegno allo sviluppo di un vaccino.

La Commissione conclude accordi di acquisto preliminare con i produttori di vaccini per conto degli Stati membri. In cambio del diritto di acquistare un determinato numero di dosi di vaccino in un determinato periodo di tempo e a un determinato prezzo, la Commissione finanzia una parte dei costi iniziali sostenuti dai produttori di vaccini ricorrendo allo strumento per il sostegno di emergenza.

Questo finanziamento sarà considerato un acconto sui vaccini che saranno effettivamente acquistati dagli Stati membri. È possibile stanziare un sostegno supplementare mediante i

prestiti della Banca europea per gli investimenti. Questo approccio ridurrà i rischi per le imprese, accelerando al contempo la produzione.

Nell'ambito delle attività di preparazione, l'EMA sta preparando un documento sul rafforzamento delle attività di monitoraggio che dovranno essere implementate nell'Unione Europea per i vaccini Covid-19. Il documento descriverà i ruoli, le responsabilità e interazioni fra stakeholders interessati e le attività pianificate, tenendo conto delle lezioni apprese dalla pandemia influenzale H1N1 del 2009, adattate all'attuale emergenza di sanità pubblica. In questo contesto, è stato chiesto ai paesi di fornire informazioni sulle modalità della farmacovigilanza, sulla tracciatura dei lotti di vaccino distribuiti, sul calcolo delle coperture vaccinali a livello nazionale, sulla raccolta di dati sull'efficacia e immunogenicità del vaccino/i per Covid-19 e sulle attività di preparazione programmate.

Bibliografia

- Commissione Europea. Comunicazione della Commissione europea al parlamento europeo, al Consiglio europeo, al Consiglio e alla Banca europea per gli investimenti. Strategia dell'Unione europea per i vaccini contro la Covid-19. 17 giugno 2020 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020DC0245&from=IT>
- World Health Organization Regional Office for Europe. Guidance on routine immunization services during Covid-19 pandemic in the WHO European Region, 20 March 2020 <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334123/WHO-EURO-2020-1059-40805-55114-eng.pdf>
- World Health Organization Regional Office for Europe. Strategic considerations in preparing for deployment of Covid-19 vaccine and vaccination in the WHO European Region. 21 September 2020
- World Health Organization Regional Office for Europe. Mitigating the impact of Covid-19 on control of vaccine-preventable diseases. A health risk management approach focused on catch-up vaccination. Copenhagen, 2020. Issued 10 September 2020 <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334248/WHO-EURO-2020-1086-40832-55187-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- World Health Organization. Guiding principles for immunization activities during the Covid-19 pandemic. Interim guidance 26 march 2020 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331590/WHO-2019-nCoV-immunization_services-2020.1-eng.pdf?ua=1
- World Health Organization. WHO SAGE values framework for the allocation and prioritization of Covid-19 vaccination. Issued 14 September 2020

Elenco delle
pubblicazioni
edite nel corso
del 2018

ELENCO DELLE PUBBLICAZIONI EDITE NEL CORSO DEL 2019

Per identificare gli articoli pubblicati da autori/gruppi italiani nel corso dell'anno 2019 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 42 articoli, circa il 33% del totale riguarda la vaccinazione anti-influenzale, seguita dalla vaccinazione anti-morbillosa e da quella per l'epatite B. Ventinove riguardavano studi descrittivi, tre revisioni sistematiche, due studi di cost effectiveness, e i restanti studi osservazionali (coorte o caso-controllo). Un elenco completo delle pubblicazioni selezionate è riportato di seguito.

1. Baldovin T, Bertoncetto C, Cocchio S (CA), Fonzo M, Gazzani D, Buja A, Majori S, Baldo V. Perception and knowledge of HPV-related and vaccine-related conditions among a large cohort of university students in Italy. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(7-8):1641-1649. doi: 10.1080/21645515.2018.1564432. 2019 Feb 20.
2. Bechini A, Moscadelli A, Pieralli F, Sartor G, Seravalli V, Panatto D, Amicizia D, Bonanni P, Boccalini S. Impact assessment of an education course on vaccinations in a population of pregnant women: a pilot study. *J Prev Med Hyg.* 2019 Mar 29;60(1):E5-E11. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2019.60.1.1093.
3. Bella A, Gesualdo F, Orsi A, Arcuri C, Chironna M, Loconsole D, Napoli C, Orsi GB, Manini I, Montomoli E, Alfonsi V, Castrucci MR, Rizzo C. Effectiveness of the trivalent MF59 adjuvated influenza vaccine in preventing hospitalization due to influenza B and A(H1N1)pdm09 viruses in the elderly in Italy, 2017 - 2018 season. *Expert Rev Vaccines.* 2019 Jun;18(6):671-679. doi:10.1080/14760584.2019.1627206.
4. Bellino S, Bella A, Puzelli S, Di Martino A, Facchini M, Punzo O, Pezzotti P, Castrucci MR, The Influnet Study Group. Moderate influenza vaccine effectiveness against A(H1N1)pdm09 virus, and low effectiveness against A(H3N2) subtype, 2018/19 season in Italy. *Expert Rev Vaccines.* 2019 Nov;18(11):1201-1209. doi:10.1080/14760584.2019.1688151.

5. Bertoldo G, Pesce A, Pepe A, Pelullo CP, Di Giuseppe G; Collaborative Working Group. Seasonal influenza: Knowledge, attitude and vaccine uptake among adults with chronic conditions in Italy. *PLoS One*. 2019 May 1;14(5):e0215978. doi: 10.1371/journal.pone.0215978.
6. Bianchi FP, De Nitto S, Stefanizzi P, Larocca AMV, Germinario CA, Tafuri S. Immunity to rubella: an Italian retrospective cohort study. *BMC Public Health*. 2019 Nov 8;19(1):1490. doi: 10.1186/s12889-019-7829-3.
7. Boccalini S, Tacconi FM, Lai PL, Bechini A, Bonanni P, Panatto D. Appropriateness and preferential use of different seasonal influenza vaccines: A pilot study on the opinion of vaccinating physicians in Italy. *Vaccine*. 2019 Feb 8;37(7):915-918. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.12.057.
8. Bonaldo G, Vaccheri A, D'Annibali O, Motola D. Safety profile of human papilloma virus vaccines: an analysis of the US Vaccine Adverse Event Reporting System from 2007 to 2017. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Mar;85(3):634-643. doi:10.1111/bcp.13841.
9. Burioni R, Odone A, Signorelli C, Siliquini R, Vitale F. L'efficacia della sospensione dell'obbligo vaccinale in Veneto difetta di evidenze scientifiche [The effectiveness of the suspension of mandatory vaccinations in Veneto Region (Northern Italy) lacks scientific evidence]. *Epidemiol Prev*. 2019 Jan-Feb;43(1):3-4. Italian. doi: 10.19191/EP19.1.P3.004.
10. Chiappini E, Petrolini C, Sandini E, Licari A, Pugni L, Mosca FA, Marseglia GL. Update on vaccination of preterm infants: a systematic review about safety and efficacy/effectiveness. Proposal for a position statement by Italian Society of Pediatric Allergology and Immunology jointly with the Italian Society of Neonatology. *Expert Rev Vaccines*. 2019 May;18(5):523-545. doi:10.1080/14760584.2019.1604230.
11. Colamesta V, Tamburrano A, Barbara A, Gentili A, La Milia DI, Berloco F, Cicchetti A, Piacentini D, Galluzzi R, Mastrodonato SR, Cambieri A, Ricciardi W, Laurenti P. Cost-consequence analysis of influenza vaccination among the staff of a large teaching hospital in Rome, Italy: A pilot study. *PLoS One*. 2019 Nov 14;14(11):e0225326. doi: 10.1371/journal.pone.0225326.

12. Coppeta L, Morucci L, Pietroiusti A, Magrini A. Cost-effectiveness of workplace vaccination against measles. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(12):2847-2850. doi: 10.1080/21645515.2019.1616505.
13. Coppeta L, Pompei A, Balbi O, Zordo LM, Mormone F, Policardo S, Lieto P, Pietroiusti A, Magrini A. Persistence of Immunity for Hepatitis B Virus among Healthcare Workers and Italian Medical Students 20 Years after Vaccination. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Apr 29;16(9):1515. doi: 10.3390/ijerph16091515.
14. Costantino C, Restivo V, Amodio E, Colomba GME, Vitale F, Tramuto F. A mid-term estimate of 2018/2019 vaccine effectiveness to prevent laboratory confirmed A(H1N1)pdm09 and A(H3N2) influenza cases in Sicily (Italy). *Vaccine.* 2019 Sep 16;37(39):5812-5816. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.08.014.
15. Costantino C, Restivo V, Gaglio V, Lanza GLM, Marotta C, Maida CM, Mazzucco W, Casuccio A, Torregrossa MV, Vitale F. Effectiveness of an educational intervention on seasonal influenza vaccination campaign adherence among healthcare workers of the Palermo University Hospital, Italy. *Ann Ig.* 2019 Jan-Feb;31(1):35-44. doi: 10.7416/ai.2019.2256.
16. D'Alvè GL, Amadori F, Terracciano E, Aiello GL, Serino L, Zaratti L, Franco E. Reazioni avverse dopo dosi ravvicinate di vaccino anti-tetanico nell'adulto: una ricerca sulle evidenze scientifiche [Adverse reactions after repeated doses of anti-tetanus vaccine: scientific evidences]. *Ig Sanita Pubbl.* 2019 Jul-Aug;75(4):317-325. Italian.
17. Fabiani M, Fano V, Spadea T, Piovesan C, Bianconi E, Rusciani R, Salamina G, Greco G, Ramigni M, Declich S, Petrelli A, Pezzotti P. Comparison of early childhood vaccination coverage and timeliness between children born to Italian women and those born to foreign women residing in Italy: A multi-centre retrospective cohort study. *Vaccine.* 2019 Apr 10;37(16):2179-2187. doi:10.1016/j.vaccine.2019.03.023.
18. Filia A, Bella A, D'Ancona F, Fabiani M, Giambi C, Rizzo C, Ferrara L, Pascucci MG, Rota MC. Childhood vaccinations: knowledge, attitudes and practices of paediatricians and factors associated with their confidence in addressing parental concerns, Italy, 2016. *Euro Surveill.* 2019 Feb;24(6):1800275. doi:10.2807/1560-7917.ES.2019.24.6.1800275.

19. Fortunato F, Iannelli G, Cozza A, Del Prete M, Pollidoro FV, Cocciardi S, Di Trani M, Martinelli D, Prato R. Local deprivation status and seasonal influenza vaccination coverage in adults ≥ 65 years residing in the Foggia municipality, Italy, 2009-2016. *J Prev Med Hyg.* 2019 Feb 28;59(4 Suppl 2):E51-E64. doi:10.15167/2421-4248/jpmh2018.59.4s2.1167.
20. Gianfredi V, D'Ancona F, Maraglino F, Cenci C, Iannazzo S. Polio and measles: reasons of missed vaccination in Italy, 2015-2017. *Ann Ig.* 2019 May-Jun;31(3):191-201. doi: 10.7416/ai.2019.2282.
21. Giuffrida S. Calabria: a successful experience implementing Herpes Zoster vaccination strategies. *Aging Clin Exp Res.* 2019 Mar;31(3):421-423. doi:10.1007/s40520-019-01145-2.
22. Gori D, Ialoniardi M, Odone A, Ricci B, Pascucci MG, Frasca G, Venturi S, Signorelli C, Fantini MP. Vaccine Hesitancy and Mandatory Immunizations in Emilia-Romagna Region: the case of MMR vaccine. *Acta Biomed.* 2019 Sep 19;90(3):394-397. doi: 10.23750/abm.v90i3.8865.
23. Lapi F, Marconi E, Simonetti M, Baldo V, Rossi A, Sessa A, Cricelli C. Adjuvanted versus nonadjuvanted influenza vaccines and risk of hospitalizations for pneumonia and cerebro/cardiovascular events in the elderly. *Expert Rev Vaccines.* 2019 Jun;18(6):663-670. doi: 10.1080/14760584.2019.1622418.
24. Lo Vecchio A, Cambriglia MD, Fedele MC, Basile FW, Chiato F, Miraglia Del Giudice M, Guarino A. Determinants of low measles vaccination coverage in children living in an endemic area. *Eur J Pediatr.* 2019 Feb;178(2):243-251. doi:10.1007/s00431-018-3289-5.
25. Loconsole D, De Robertis AL, Morea A, Casulli D, Mallamaci R, Baldacci S, Centrone F, Bruno V, Quarto M, Accogli M, Chironna M. High Public-Health Impact in an Influenza-B-Mismatch Season in Southern Italy, 2017-2018. *Biomed Res Int.* 2019 Aug 20;2019:4643260. doi: 10.1155/2019/4643260.
26. Madeddu G, Vroiling H, Oordt-Speets A, Babudieri S, O'Moore V, Noordegraaf MV, Monarca R, Lopalco PL, Hedrich D, Tivoschi L. Vaccinations in prison settings: A

- systematic review to assess the situation in EU/EEA countries and in other high income countries. *Vaccine*. 2019 Aug 14;37(35):4906-4919. doi:10.1016/j.vaccine.2019.07.014.
27. Napolitano F, Bianco A, D'Alessandro A, Papadopoli R, Angelillo IF. Healthcare workers' knowledge, beliefs, and coverage regarding vaccinations in critical care units in Italy. *Vaccine*. 2019 Oct 31;37(46):6900-6906. doi:10.1016/j.vaccine.2019.09.053.
 28. Nicolosi L, Rizzo C, Gattinara GC, Mirante N, Bellelli E, Bianchini C, Pansini V, Villani A. Safety and tolerability of Meningococcus B vaccine in patients with chronic medical conditions (CMC). *Ital J Pediatr*. 2019 Oct 30;45(1):133. doi: 10.1186/s13052-019-0730-y.
 29. Orsi A, Butera F, Piazza MF, Schenone S, Canepa P, Caligiuri P, Arcuri C, Bruzzone B, Zoli D, Mela M, Sticchi L, Ansaldi F, Icardi G. Analysis of a 3-months measles outbreak in western Liguria, Italy: Are hospital safe and healthcare workers reliable? *J Infect Public Health*. 2020 Apr;13(4):619-624. doi: 10.1016/j.jiph.2019.08.016.
 30. Pinto L, Falsaperla R, Villani A, Corsello G, Del Gado R, Mazzeo A, Lubrano R. Influenza vaccination: opinions of health care professionals working in pediatric emergency departments. *Ital J Pediatr*. 2019 Apr 11;45(1):47. doi:10.1186/s13052-019-0638-6.
 31. Possenti V, Luzi AM, Colucci A, De Mei B. Communication and basic health counselling skills to tackle vaccine hesitancy. *Ann Ist Super Sanita*. 2019 Apr-Jun;55(2):195-199. doi: 10.4415/ANN_19_02_12.
 32. Restivo V, Orsi A, Ciampini S, Messano GA, Trucchi C, Ventura G, Casuccio A, Vitale F. How should vaccination services be planned, organized, and managed? Results from a survey on the Italian vaccination services. *Ann Ig*. 2019 Mar-Apr;31(2 Suppl 1):45-53. doi: 10.7416/ai.2019.2276.
 33. Ricco' M, Vezzosi L, Gualerzi G, Balzarini F, Capozzi VA, Volpi L. Knowledge, attitudes, beliefs and practices of obstetrics-gynecologists on seasonal influenza and pertussis immunizations in pregnant women: preliminary results from North-Western Italy. *Minerva Ginecol*. 2019 Aug;71(4):288-297. doi:10.23736/S0026-4784.19.04294-1.
 34. Ricco' M, Vezzosi L, Gualerzi G, Odone A, Signorelli C. Knowledge, attitudes, and practices of influenza and pneumococcal vaccines among agricultural workers: results

- of an Italian a cross-sectional study. *Acta Biomed.* 2019 Dec 23;90(4):439-450. doi: 10.23750/abm.v90i4.7631.
35. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Bijl M, Breedveld FC, D'Amelio R, Dougados M, Kapetanovic MC, van Laar JM, Ladefoged de Thurah A, Landewyck R, Molto A, Müller-Ladner U, Schreiber K, Smolar L, Walker J, Warnatz K, Wulffraat NM, van Assen S, Elkayam O. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open.* 2019 Sep 9;5(2):e001035. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001035.
36. Salvador Casara BG, Suitner C, Bettinsoli ML. Viral suspicions: Vaccine hesitancy in the Web 2.0. *J Exp Psychol Appl.* 2019 Sep;25(3):354-371. doi:10.1037/xap0000211.
37. Scavone C, Di Mauro C, Brusco S, Bertini M, di Mauro G, Rafaniello C, Sportiello L, Rossi F, Capuano A. Surveillance of adverse events following immunization related to human papillomavirus vaccines: 12 years of vaccinovigilance in Southern Italy. *Expert Opin Drug Saf.* 2019 May;18(5):427-433. doi: 10.1080/14740338.2019.1598969.
38. Stasi C, Monnini M, Cellesi V, Salvadori M, Marri D, Ameglio M, Gabbuti A, Di Fiandra T, Voller F, Silvestri C. Screening for hepatitis B virus and accelerated vaccination schedule in prison: A pilot multicenter study. *Vaccine.* 2019 Mar 7;37(11):1412-1417. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.01.049.
39. Tamburrano A, Mellucci C, Galletti C, Vitale D, Vallone D, Barbara A, Sguera A, Zega M, Damiani G, Laurenti P. Improving Nursing Staff Attitudes toward Vaccinations through Academic Detailing: The HProImmune Questionnaire as a Tool for Medical Management. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Jun 5;16(11):2006. doi: 10.3390/ijerph16112006.
40. Tomboloni C, Tersigni C, de Martino M, Dini D, González-López JR, Festini F, Neri S, Ciofi D. Knowledge, attitude and disinformation regarding vaccination and immunization practices among healthcare workers of a third-level paediatric hospital. *Ital J Pediatr.* 2019 Aug 19;45(1):104. doi: 10.1186/s13052-019-0684-0.
41. Trucchi C, Costantino C, Restivo V, Bertoncetto C, Fortunato F, Tafuri S, Amicizia D, Martinelli D, Paganino C, Piazza MF, Tassinari F, Tisa V, Stefanizzi P, Baldo V, Casuccio

- A, Prato R, Ansaldi F, Icardi G. Immunization Campaigns and Strategies against Human Papillomavirus in Italy: The Results of a Survey to Regional and Local Health Units Representatives. *Biomed Res Int.* 2019 Jul 4;2019:6764154. doi: 10.1155/2019/6764154.
42. Vimercati L, Bianchi FP, Mansi F, Ranieri B, Stefanizzi P, De Nitto S, Tafuri S. Influenza vaccination in health-care workers: an evaluation of an on-site vaccination strategy to increase vaccination uptake in HCWs of a South Italy Hospital. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(12):2927-2932. doi:10.1080/21645515.2019.1625645.

Appendice 1

Aggiornamento
dati relativi
al 2018

Rapporto
Vaccini
2019

Nel “Rapporto Vaccini 2018: la sorveglianza post-marketing in Italia”, l’analisi delle sospette reazioni avverse è stata effettuata per data di insorgenza, considerando tutte le segnalazioni inserite al 31/12/2018, descrivendo l’andamento e le caratteristiche delle stesse. La data di estrazione dei dati è stata scelta per rispondere all’esigenza della tempestività della pubblicazione del Rapporto e della coerenza con gli altri dati resi disponibili da AIFA. Il criterio della “data di insorgenza” è stato invece applicato al fine di riportare le reazioni osservate nel 2018 al numero di dosi effettivamente somministrate nell’anno e, quindi di stimare i tassi di segnalazione.

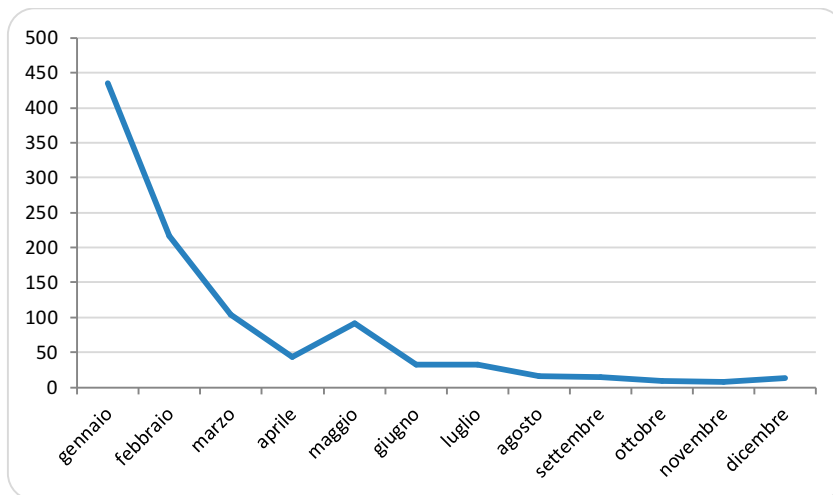
Il principale vantaggio di questa metodologia è quello di fornire una fotografia delle reazioni avverse rispetto all’esposizione reale ai vaccini e di evitare di sovrastimare i dati, non prendendo in esame le segnalazioni riferite a eventi insorti negli anni precedenti al 2018 e quindi non riconducibili ai vaccini somministrati nell’anno. Di contro, il limite maggiore è quello di non considerare le segnalazioni che sono notificate in ritardo, ovvero inserite dopo il 31 dicembre e riferite a eventi avversi che si sono verificati nell’anno in esame.

Al fine di non tralasciare questa informazione e di valutare il reale impatto di tale ritardo, sono state analizzate tutte le segnalazioni inserite fra il 01/01/2019 e il 31/12/2019, riferite a reazioni avverse insorte nel 2018.

Andamento delle segnalazioni

Nel 2019 sono state inserite 1017 segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini verificatesi nel 2018, che si vanno a sommare alle 5.536 riportate nel Rapporto vaccini 2018. Di queste segnalazioni inserite in ritardo 836 sono spontanee, 164 da studio non interventistico e 17 classificate come altro. La maggior parte delle segnalazioni in ritardo sono state inserite nei primi 2 mesi del 2019 (figura 1).

Figura 1: andamento mensile delle segnalazioni relative al 2018 inserite nel 2019

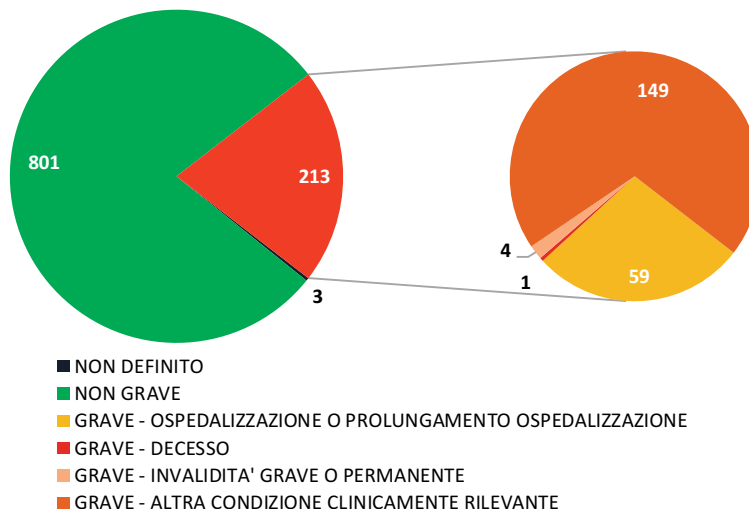


Il 66,4% delle segnalazioni inserite in ritardo nel primo trimestre 2019 è relativa a reazioni avverse insorte nell'ultimo trimestre del 2018 (ottobre-dicembre). Non sono state osservate differenze nella distribuzione delle reazioni avverse gravi rispetto alle non gravi in base al mese di inserimento.

Gravità ed esito

La maggior parte delle segnalazioni inserite in ritardo riporta reazioni avverse non gravi (78,7%). Nello 0,3% delle segnalazioni il criterio di gravità non è definito. La distribuzione per gravità è riportata nella figura 2.

Figura 2: distribuzione per gravità delle segnalazioni insorte nel 2018 e inserite nel 2019

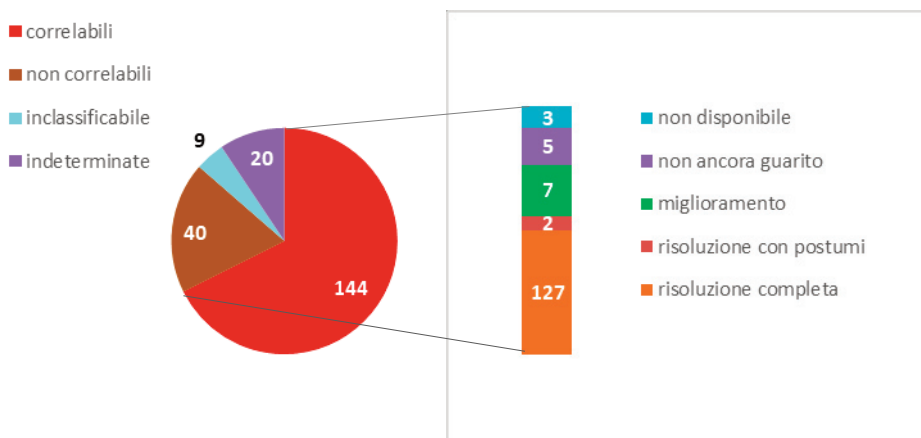


Circa il 70% delle reazioni avverse gravi inserite in ritardo si riferisce ad altre condizioni clinicamente rilevanti. Complessivamente, il 72,3% di queste segnalazioni gravi ha avuto come esito una risoluzione completa della reazione avversa e il 10,7% un miglioramento.

L'unico caso di decesso si riferisce a una paziente di 85 anni che ha presentato un quadro del tipo sindrome di Miller-Fisher, in relazione temporale con vaccinazione anti-influenzale. Alla valutazione del nesso di causalità con algoritmo OMS, la sospetta reazione avversa e l'esito risultano non correlabili per la presenza di spiegazioni alternative e per l'incongruità della finestra temporale.

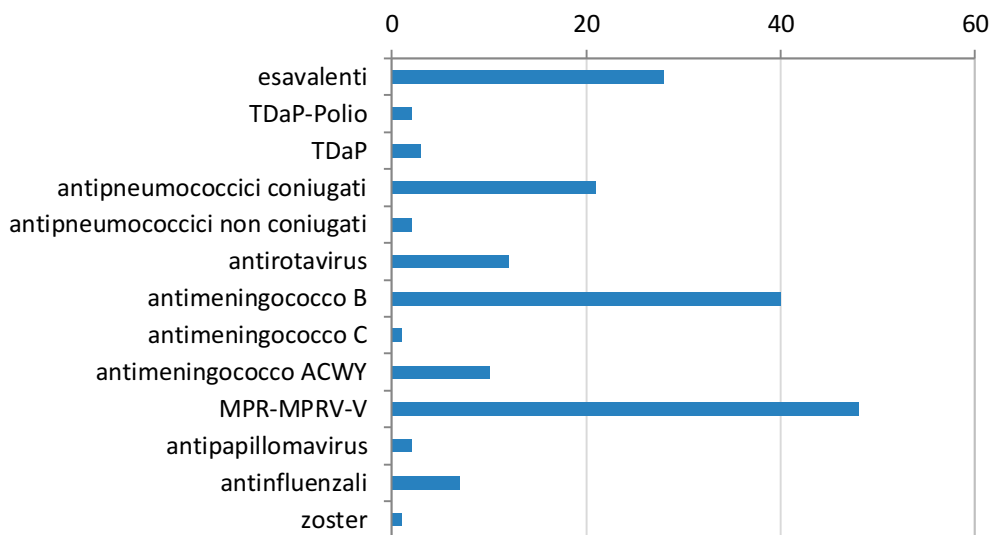
La distribuzione per nesso di causalità ed esito delle reazioni avverse gravi correlabili inserite in ritardo è riportata nella figura 4.

Figura 4: distribuzione per nesso di causalità ed esito delle segnalazioni gravi insorte nel 2018 e inserite nel 2019



L'88% delle segnalazioni gravi correlabili inserite in ritardo ha avuto come esito una risoluzione completa della reazione avversa e il 4,8% un miglioramento. La distribuzione per tipologia di vaccino delle segnalazioni gravi correlabili inserite in ritardo è riportata nella figura 5.

Figura 5: distribuzione per tipologia di vaccino delle segnalazioni gravi correlabili insorte nel 2018 e inserite nel 2019



In base ai valori osservati per le segnalazioni relative al 2018 e inserite in ritardo, sono stati ricalcolati i tassi di segnalazione per dosi somministrate (indipendentemente dal nesso di causalità) e i tassi di segnalazione delle reazioni gravi correlabili per dosi somministrate (tabella 1).

Tabella 1: tassi di segnalazioni per dosi somministrate

Tipologia di vaccino	Tasso di segnalazione per dosi somministrate* Rapporto Vaccini 2018	Tasso di segnalazione per dosi somministrate* Aggiornamento 2019	Tasso di segnalazione reazioni gravi correlabili per dosi somministrate Rapporto Vaccini 2018	Tasso di segnalazione reazioni gravi correlabili per dosi somministrate Aggiornamento 2019
Tutti i vaccini	30,8	36,4	3,1	3,9
Esavalenti	61,8	74,6	6,8	8,8
Tetravalente (DTaP, IPV)	41,8	45,4	3,2	3,4
Trivalente (DTaP/TDaP)	49,8	52,5	2,7	3,3
Anti-pneumococchi coniugati	49,4	58	4,5	5,8
Anti-rotavirus (RV)	87,5	104,4	6,2	8,7
Anti-meningococco B	82,7	100,2	8,8	11,1
Anti-meningococco C	38,6	41,2	5,1	5,1
Anti-meningococco ACWY	37,8	43,9	4,6	5,8
MPR-MPRV-V	96,1	108,3	12,7	15,7
Anti-papillomavirus (HPV)	21,8	28,7	2,4	2,6

*indipendente dal nesso di causalità

Come atteso, l'aumento del numero delle segnalazioni totali rapportato al numero di dosi somministrate (rimasto costante rispetto ai calcoli del Rapporto 2018), implica un aumento del tasso complessivo di segnalazione per dosi somministrate di circa 5,6 punti, indipendente dal nesso di causalità, mentre il tasso complessivo di segnalazione per dosi somministrate delle reazioni gravi correlabili aumenta di circa 0,8 punti, con un massimo di 3 punti per i vaccini anti-morbillosi.

Appendice 2

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
ABRUZZO	Ilenia Senesi Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Abruzzo	Francesca Sanità UOSD Farmacia Territoriale ASL Pescara	Patrizia Marani Toro UOC Igiene Epidemiologia e Sanità Pubblica ASL Pescara
BASILICATA	Maria Rosaria Puzo Ufficio prestazioni Assistenziali e Farmaceutico, Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Basilicata		
CALABRIA	Maria Rosaria Maione CRFV Calabria		Sandro Giuffrida ASP Reggio Calabria U.O.C. Igiene e Sanità Pubblica
CAMPANIA	Annalisa Capuano CRFV Campania - Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"		
EMILIA ROMAGNA	Ester Sapigni Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare Regione Emilia Romagna Servizio Assistenza Territoriale		Maria Grazia Pascucci Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare Regione Emilia Romagna Servizio Prevenzione collettiva e Sanità Pubblica
FRIULI VENEZIA GIULIA	Paola Rossi Direzione centrale salute integrazione socio-sanitaria, politiche sociali e famiglia, Area Servizi assistenza primaria, Servizio farmaceutico - Regione Friuli Venezia Giulia		Tolinda Gallo Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
LAZIO	Lorella Lombardozzi Area Farmaci e dispositivi - Regione Lazio	Nadia Mores Gruppo Analisi dei Segnali Farmacovigilanza, Lazio	
LIGURIA	Maria Caterina Merlano A.Li.Sa. Regione Liguria, Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Liguria		Giorgio Zoppi ASL 4, Sistema Sanitario Regione Liguria, Dipartimento di Prevenzione
LOMBARDIA	Olivia Leoni Centro Regionale Farmacovigilanza Direzione generale WELFARE Regione Lombardia		Giuseppe Monaco Centro Regionale Farmacovigilanza Direzione generale WELFARE Regione Lombardia
MARCHE	Antea Maria Pia Mangano Centro Regionale Farmacovigilanza - Marche		
MOLISE	Claudio Russo Università degli Studi del Molise		Michele Colitti Servizio Prevenzione, Veterinaria e Sicurezza alimentare
PA BOLZANO	Verena Moser Provincia Autonoma di Bolzano Ripartizione Salute		Ciro Onza (Comprensorio Sanitario di Bolzano)
PA TRENTO	Marina Ferri Azienda Sanitaria per i Servizi Sanitari Trento		Alessandra Zanin Dipartimento Prevenzione U.O. Igiene e Sanità Pubblica Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia autonoma di Trento
PIEMONTE	Eleonora Marrazzo Centro Regionale di Documentazione sul Farmaco ASL TO2		Lorenza Ferrara SeREMI-ASL AL
PUGLIA	Domenica Ancona Dipartimento Farmaceutico ASL BAT		Silvio Tafuri Dip. Scienze Biomediche ed Oncologia Umana Università degli Studi di Bari A. Moro
SARDEGNA	Maria Erminia Stochino Centro Reg. di Farmacovigilanza Reg. Sardegna, Unità Complessa di Farmacologia Clinica Az. Ospedaliero-Universitaria Cagliari		

Regione	Responsabile CRFV	Referente gruppo di lavoro indicato dal CRFV (se diverso dal responsabile del centro)	Referente gruppo di lavoro indicato dalla Prevenzione
SICILIA	Edoardo Spina Centro Referente per la segnalazione spontanea – AOU Policlinico G. Martino, Messina	Claudia Minore Centro Reg. di Coord. di Farmacovigilanza e Vaccinoviigilanza. Servizio Farmaceutico, Assessorato della Salute, Palermo	Franco Belbruno Azienda Sanitaria Provinciale di Enna Dipartimento di Prevenzione, Enna
TOSCANA	Maria Parrilli Centro Reg. Toscano di Farmacovigilanza III Livello - Settore Politiche del Farmaco, Innovazione e Appropriatezza - Regione Toscana		
UMBRIA	Giampaolo Bucaneve Azienda Ospedaliera di Perugia	Rosalba Elisabetta Rocchi Centro Regionale di Farmacovigilanza presso Direzione Regionale Salute, Welfare Organizzazione e Risorse Umane - Regione Umbria	Anna Tosti Servizio Prevenzione Sanità Veterinaria e Sicurezza Alimentare Sezione Prevenzione Regione Umbria
VALLE D'AOSTA	Iacopo Luboz Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Valle d'Aosta		
VENETO	Ugo Moretti Az. Osp. Universitaria integrata di Verona		Giovanna Zanoni UOC di Immunologia - Progr. Reg. Canale verde Az. Osp. Universitaria integrata di Verona
MINSAL	Stefania Iannazzo (FINO A DICEMBRE 2019), Patrizia Parodi Ufficio V - malattie infettive e profilassi internazionale direzione generale prevenzione sanitaria		
ISS	Francesca Menniti Ippolito, Stefania Spila-Alegiani, Roberto Da Cas Unità di Farmacoepidemiologia - Centro Nazionale per la ricerca e la valutazione preclinica e clinica dei farmaci Maria Cristina Rota, Antonino Bella Dipartimento Malattie Infettive		
AIFA	Anna Rosa Marra, Pasquale Marchione, Patrizia Felicetti Ufficio Gestione dei Segnali Fiorella Petronzelli Ufficio di Farmacovigilanza		

Di seguito, i nominativi di collaboratori che partecipano alle attività del gruppo di vaccinoviigilanza e al Rapporto Vaccini che ne è parte integrante, a cui vanno i nostri ringraziamenti:

CAMPANIA: **Concetta Rafaniello, Francesca Futura Bernardi**
 EMILIA ROMAGNA: **Maria Silvia Romio, Anna Maria Potenza, Debora Podetti, Laura Marzi, Christian Cintori**
 MARCHE: **Margherita Lalli**
 PIEMONTE: **Elisabetta Geninatti**

PUGLIA: **Pasquale Stefanizzi**
 SARDEGNA: **Arianna Deidda**
 TOSCANA: **Marco Rossi, Marco Tuccori**
 VENETO: **Laura Augusta Gonella**

Si ringrazia per il contributo ad alcune sezioni:

Antonino Bella (Istituto Superiore di Sanità)
Filomena Fortinguerra (AIFA)
Giuseppe Monaco, Olivia Leoni (Regione Lombardia)
Patrizia Parodi (Ministero della Salute)
Tolinda Gallo, Paola Rossi (Regione Friuli Venezia Giulia)
Nadia Mores, Maria Gabriella Calenda (Regione Lazio)
Rosalba Elisabetta Rocchi, Anna Tosti, Giampaolo Bucaneve (Regione Umbria)

e per i commenti:

Regione Abruzzo
 Regione Campania
 Regione Emilia Romagna
 Regione Lombardia
 Regione Piemonte
 Regione Veneto

