

Sorveglianza degli eventi avversi a vaccino in Puglia

Report 2018

Indice

Autori

Capitolo 1: La vaccinovigilanza

- 1.1 La vaccinovigilanza in Italia: rationale e richiami normativi Pag. 4

Capitolo 2: La sorveglianza degli *Adverse Events Following Immunization (AEFIs)* in Puglia

- 2.1 Il sistema di vaccinovigilanza in Puglia: organizzazione e funzioni Pag. 6
2.2 La classificazione degli eventi avversi e il *causality assessment* Pag. 8

Capitolo 3: Report delle attività di vaccinovigilanza in Puglia 2018

- 3.1 Andamento delle segnalazioni di eventi avversi dopo vaccinazione Pag. 11
3.2 Gli eventi avversi gravi
3.2.1 Andamento delle segnalazioni Pag. 17
3.2.2 *Causality assessment* Pag. 24

Capitolo 4: Analisi dei risultati e conclusioni Pag. 31

Autori

Coordinamento Gruppo di Lavoro

Silvio Tafuri, Domenica Ancona, Vito Bavaro, Paolo Stella, Vito Montanaro

Gruppo di Lavoro “Vaccinovigilanza”- OER Puglia

Pasquale Stefanizzi, Francesco Paolo Bianchi, Sara De Nitto, Giulia Calabrese, Francesco Patano, Katia Nicoletta Malcangi, Cinzia Germinario

Centro Regionale di Farmacovigilanza

Maria Cristina Carbonara, Adele Cazzolla, Sharon Natasha Cox, Roberta Lupoli, Agnese Pezzella, Stella Saponaro, Giovanna Sommese

Referenti Aziendali per le attività di Vaccinovigilanza

ASL Bari: Achille Ciccone, Vera Laforgia, Adriana Serinelli, Rosella Squicciarini

ASL BT: Antonio Falco, Francesca Rizzi

ASL Brindisi: Stefano Termite, Pasquale Pedote, Danilo Monteduro, Vincenzo Marinò, Michela Santoro

ASL Foggia: Marisa Ferraro, Giuseppina Moffa, Marilena Nesta, Maria Pia Rendine

ASL Lecce: Giuseppe Palamà, Leda Schirinzi, Caterina Montinari

ASL Taranto: Giovanni Caputi, Gianluigi Calcagnile, Emanuele Ferri, Raffaele Losappio

Capitolo 1

La vaccinovigilanza

1.1 La vaccinovigilanza in Italia: rationale e richiami normativi

Per **vaccinovigilanza** si intende l'insieme delle attività di farmacovigilanza relative alla "raccolta, valutazione, analisi e comunicazione degli eventi avversi che seguono l'immunizzazione" (**Adverse Events Following Immunization o AEFIs**). In termini più ampi, la vaccinovigilanza rappresenta un insieme complesso di attività finalizzate a valutare, in maniera continuativa, tutte le informazioni relative alla *safety* dei vaccini dopo l'approvazione e l'immissione in commercio, controllandone costantemente il profilo di efficacia e tollerabilità.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda fortemente la realizzazione di attività di sorveglianza post-marketing degli eventi avversi a vaccino, per le seguenti motivazioni:

- la valutazione del profilo di sicurezza delle vaccinazioni, eseguita in fase di pre-autorizzazione e basata unicamente su trials clinici, non risulta idonea a identificare eventi avversi a lungo termine
- nei trials pre-autorizzativi, alcuni sottogruppi di potenziali vaccinandati (tra cui le donne, soprattutto in età fertile, o i soggetti affetti da patologia cronica) potrebbero essere esclusi o comunque non sufficientemente rappresentati e quindi il profilo di sicurezza dei vaccini potrebbe non essere stato definito con completezza rispetto al potenziale target
- alcuni eventi avversi rari potrebbero non essere osservati durante i trials pre-autorizzativi.

La segnalazione delle reazioni avverse a vaccino è una componente necessaria per la farmacovigilanza, soprattutto in relazione alla popolazione target delle strategie vaccinali costituita da soggetti sani e prevalentemente di età pediatrica, motivi per cui il livello di accettabilità del rischio nel caso dei vaccini risulta essere inferiore rispetto agli altri prodotti medicinali. Proprio queste peculiarità dei vaccini hanno determinato l'elaborazione e la diffusione di una specifica *Good Pharmacovigilance Practices (GVP)*, che focalizza l'attenzione su aspetti specifici di produzione e commercializzazione dei vaccini, nonché sulle modalità di realizzazione di un'efficace attività di vaccinovigilanza.

La vaccinovigilanza viene effettuata attraverso la raccolta e l'analisi delle segnalazioni spontanee di AEFIs, che possono far emergere segnali che necessitano di approfondimento attraverso la conduzione di studi di farmacoepidemiologia.

Come per i farmaci, le segnalazioni spontanee di eventi avversi dopo vaccinazione, nell'ambito dei sistemi di sorveglianza passiva, possono provenire da medici, operatori sanitari e

pazienti. Tali segnalazioni possono essere effettuate mediante la compilazione della scheda di segnalazione cartacea da inviare al Responsabile di Farmacovigilanza della Azienda Sanitaria Locale o della Azienda Ospedaliera oppure direttamente sulla piattaforma digitale **Vigifarmaco** e vengono raccolti nel database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), gestito dall'Agenzia Italiana del Farmaco.

Il crescente interesse mediatico nei confronti delle vaccinazioni e degli eventi avversi post-immunizzazione ha reso necessario il consolidamento e l'armonizzazione delle attività di vaccinovigilanza su tutto il territorio nazionale e comunitario, nonché la trasparenza e la tempestività della comunicazione dei dati di sorveglianza post-marketing. Per tali motivi la rete di farmacovigilanza è in collegamento operativo con l'organismo europeo *EudraVigilance*, che raccoglie in un unico database i dati nazionali forniti dai singoli Stati membri dell'Unione Europea.

Con determina del Direttore Generale del 30 luglio 2014, inoltre, l'AIFA ha istituito un Gruppo di Lavoro per la Vaccinovigilanza, composto da rappresentanti del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità e dei Centri Regionali di Farmacovigilanza e delle Direzioni Regionali di Prevenzione e con la partecipazione di esperti nazionali. Gli obiettivi del gruppo sono la gestione e l'analisi di eventuali segnali provenienti dalle attività di sorveglianza, l'approfondimento di argomenti rilevanti in ambito regolatorio o scientifico, la produzione e divulgazione di documenti utili per la sorveglianza post-marketing dei vaccini.

Soprattutto nel caso dei vaccini sono molto importanti i progetti di **vaccinovigilanza attiva**, che permettono la definizione del profilo di sicurezza dei vaccini, mediante la raccolta e l'analisi di sospetti AEFIs, nonché l'approfondimento di segnali emersi dalla sorveglianza passiva, e che facilitano il miglioramento della *performance* di sistema, incidendo sul numero e sulla qualità delle segnalazioni da parte degli operatori sanitari.

In quest'ambito di monitoraggio continuo e trasparenza delle comunicazioni rientra la pubblicazione con cadenza annuale del Rapporto sulla Sorveglianza post-marketing dei vaccini nel quale viene descritto l'andamento delle segnalazioni di eventi avversi a vaccino, la distribuzione per vaccino, gravità, anno di inserimento della segnalazione e regione di provenienza.

Inoltre, sempre in questo ambito, AIFA ha curato nel 2016 la redazione di una "*Guida alla valutazione delle reazioni avverse osservabili dopo vaccinazione*", disponibile sul sito web dell'Agenzia.

Capitolo 2

La sorveglianza degli Adverse Events Following Immunization (AEFIs) in Puglia

2.1 Il sistema di vaccinovigilanza in Puglia: organizzazione e funzioni

In Italia le attività di vaccinovigilanza prevedono un'organizzazione territoriale: in ogni Regione uno specifico *working group* coordina le attività relative all'individuazione, valutazione, comprensione e comunicazione degli eventi avversi associati all'immunizzazione.

Nell'ambito del *working group* pugliese operano figure professionali con compiti e funzioni ben definite:

- Responsabili di farmacovigilanza: ne esiste uno per ogni ASL, Azienda Ospedaliera, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Ente Ecclesiastico. I responsabili di farmacovigilanza svolgono la funzione di filtro tra il segnalatore ed il CRFV, occupandosi della **ricezione, raccolta, analisi ed aggiornamento/follow-up delle segnalazioni di evento avverso a vaccino, registrazione ed inserimento nella RNF, diffusione delle informazioni e comunicazioni nella struttura di appartenenza**
- Centro Regionale Farmacovigilanza istituito presso la ASL BT: svolge, sotto la direzione del Direttore del Dipartimento Farmaceutico dell'ASL BT, una **funzione di coordinamento, integrazione, monitoraggio e valutazione delle attività dei Responsabili di Farmacovigilanza, curando la formazione degli operatori e interfacciandosi con AIFA** anche attraverso la partecipazione a tavoli tecnici e gruppi di lavoro nazionali (es. "Analisi dei segnali sui vaccini")
- Referente regionale vaccinovigilanza - Area Prevenzione - e gruppo di lavoro dell'Osservatorio Epidemiologico Regionale: **collaborano con il CRFV per il coordinamento del programmi di attività di sorveglianza degli eventi avversi a vaccino** (in particolare analisi e **valutazione delle AEFIs gravi** per l'individuazione del nesso di causalità), **promuovono le attività di formazione degli operatori, monitorano i risultati del sistema di vaccinovigilanza regionale e implementano programmi per il miglioramento della performance del sistema**, si occupano della comunicazione dei risultati raggiunti e partecipano al Gruppo di Vaccinovigilanza istituito presso AIFA
- Dipartimento per la Promozione della Salute, del Benessere sociale e dello Sport per Tutti – Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche – Servizio Politiche del Farmaco: **definisce le linee guida e di indirizzo delle attività di vaccinovigilanza, coordina e supervisiona i programmi avviati**, funge da segreteria per i gruppi di lavoro regionale e per l'adozione degli atti amministrativi di competenza.

Tutti gli operatori del sistema di vaccinovigilanza contribuiscono, in relazione alle proprie funzioni, alla definizione di un report annuale, quale strumento necessario di raccolta, analisi e comunicazione delle attività di sorveglianza post-marketing degli eventi avversi a vaccino e, di conseguenza, di monitoraggio della *safety* dei vaccini somministrati nella regione nel periodo di interesse.

Inoltre, la valutazione del nesso di causalità fra gli eventi avversi gravi segnalati e i vaccini somministrati ed il follow-up degli eventi avversi forniscono un'importante informazione di ritorno ai segnalatori e, più in generale, a tutti gli operatori sanitari che operano nel campo dei vaccini ed alla popolazione generale.

Il Rapporto sulla Sorveglianza degli Eventi Avversi a vaccino 2013-2017 aveva ricostruito il quadro delle attività di vaccinovigilanza in Puglia, evidenziandone il miglioramento della performance nell'ultimo anno del periodo considerato.

In continuità di metodo e di analisi, il presente report prende in esame tutte le sospette reazioni avverse inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nell'anno 2018 (01 gennaio – 31 dicembre). I dati descritti evidenziano l'impatto che il programma di sorveglianza attiva post-marketing degli eventi avversi a vaccino anti-MPRV ha avuto sulla *performance* del sistema di vaccinovigilanza regionale (aumento del numero e della qualità delle segnalazioni).

Tale programma regionale è stato implementato dall'Osservatorio Epidemiologico Regionale e dal Centro Regionale di Farmacovigilanza in collaborazione con 12 centri vaccinali delle 6 ASL regionali. Obiettivo primario del programma è stato il monitoraggio della *safety* della prima dose del vaccino quadrivalente anti-MPRV, offerto attivamente ai bambini nel secondo anno di vita. Il vaccino tetravalente anti-MPRV, infatti, è stato individuato come prioritario nell'ambito della pianificazione delle attività di farmacovigilanza attiva, rispondendo al *commitment* del Ministero della Salute (*"Indicazioni in merito alla somministrazione della vaccinazione contro varicella in età pediatrica"*, 2012) e dell'AIFA (*"Raccomandazioni del Working Group Pediatrico dell'AIFA in relazione all'utilizzo dei vaccini MPRV"*, 2011).

Nel 2018, nell'ambito delle iniziative a supporto del sistema di sorveglianza, sono stati svolti eventi formativi sul tema della vaccinovigilanza e sulle procedure del protocollo di sorveglianza attiva, sia a livello regionale sia nelle singole aziende sanitarie locali, che hanno contribuito in modo sostanziale al consolidamento di conoscenze e competenze sul tema, nonché all'*improvement* delle attività.

2.2 La classificazione degli eventi avversi ed il *causality assessment*

Gli eventi avversi a vaccino sono classificati come lievi o gravi. In particolare, un evento avverso a vaccino (AEFI) o farmaco viene classificato come **grave** ove abbia determinato:

- decesso
- invalidità grave o permanente
- anomalie congenite/deficit del neonato
- pericolo di vita
- ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione
- altra condizione clinicamente rilevante, da individuarsi all'interno di una lista positiva (IME List) [*Guida alla valutazione delle reazioni avverse osservabili dopo vaccinazione*, AIFA, 2016]

Per avere un quadro completo della sicurezza dei vaccini e del carico di eventi avversi che essi possono determinare diviene imprescindibile la valutazione del nesso di causalità, utilizzato per stimare la forza della relazione tra la somministrazione di un vaccino e la reazione avversa segnalata.

Attraverso la revisione sistematica dei dati su un singolo AEFI, questo tipo di valutazione si propone di determinare la probabilità con cui un vaccino e un evento a esso temporalmente associato siano legati da un rapporto di causalità in base alle prove disponibili. In Puglia tale valutazione viene effettuata dai referenti dell'Area Prevenzione in collaborazione con il Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV).

Dal 2017, la valutazione del nesso di causalità è obbligatoria per gli eventi avversi gravi, con l'obiettivo di fornire un quadro più preciso e inequivoco del profilo di sicurezza dei vaccini.

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

Per uniformare e standardizzare il più possibile la valutazione del nesso di causalità, è stato raccomandata a tutti gli Stati membri dell'Unione Europea l'adozione dell'ultima versione dell'algoritmo del *causality assessment*, pubblicata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel gennaio 2018 (Figura 2.2.1).

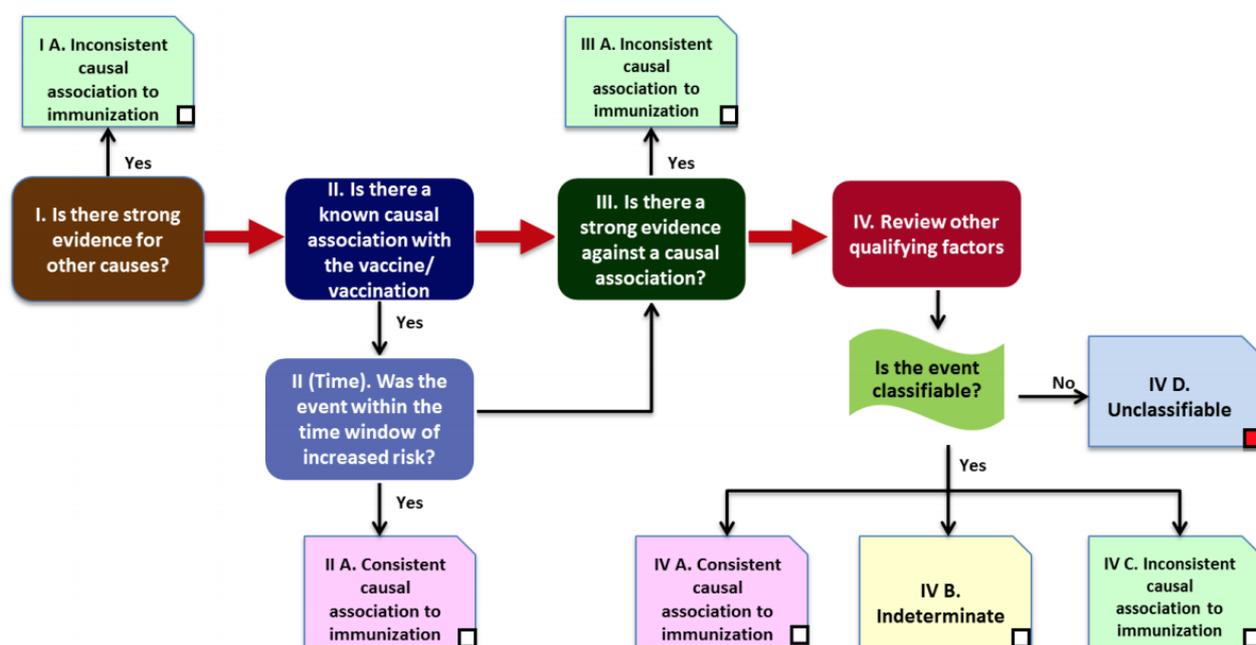
Tale algoritmo si avvale di un metodo sistematico e standardizzato che tiene conto di:

- relazione temporale fra vaccinazione ed evento
- presenza di possibili cause alternative della reazione avversa
- prove a favore dell'associazione causale
- precedenti evidenze di letteratura
- frequenza dell'evento nella popolazione generale
- plausibilità biologica.

La valutazione delle sospette reazioni avverse può produrre quattro possibili valutazioni finali:

- **correlabile**, quando l'associazione causale fra evento e vaccino è considerata plausibile
- **non correlabile**, in presenza di altri fattori che possono giustificare l'evento
- **indeterminata** quando l'associazione temporale è compatibile ma le prove non sono sufficienti a supportare un nesso di causalità, per la presenza di fattori confondenti
- **inclassificabile**, per le quali sono insufficienti le informazioni necessarie a effettuare la valutazione.

Figura 2.2.1. Algoritmo per la valutazione del *causality assessment* delle AEFIs. WHO, 2018



La valutazione del *causality assessment* dovrebbe riguardare ogni singolo vaccino riportato come sospetto e ogni singola diagnosi o sintomo/segno/esame di laboratorio segnalato quando non incluso nella diagnosi. In caso vi siano più vaccini e/o più eventi, la valutazione va fatta per ognuno di questi ma, solitamente, una sola coppia vaccino/evento va considerata nella valutazione complessiva secondo questa priorità: **inclassificabile**> **non correlabile**> **indeterminato**> **correlabile**.

Nel presente report si è scelto di esplicitare, in presenza di due o più vaccini indicati come sospetti, una valutazione del nesso di causalità tra l'AEFI segnalato e ognuno dei vaccini indicati nella scheda di segnalazione, in modo da descrivere in modo più dettagliato:

- l'andamento delle segnalazioni nell'anno 2018
- i vaccini riportati con maggiore frequenza nelle schede di segnalazione
- i vaccini per i quali con maggiore frequenza il giudizio finale del nesso di causalità è stato di correlabilità.

Capitolo 3

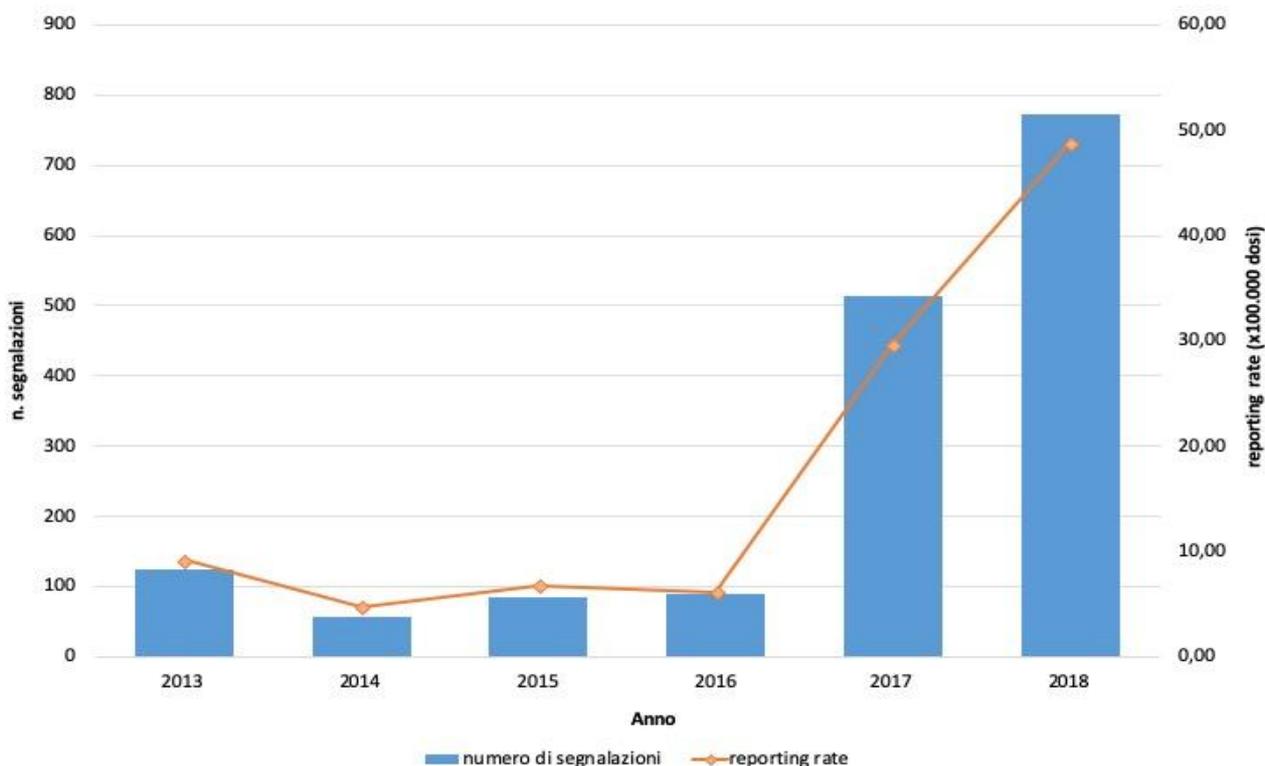
Report delle attività di vaccinovigilanza in Puglia 2018

3.1. Andamento delle segnalazioni di eventi avversi dopo vaccinazione

In questo paragrafo sono riportati ed analizzati i risultati principali delle attività di vaccinovigilanza condotte in Puglia nell'anno 2018.

Le segnalazioni di eventi avversi dopo vaccinazione (AEFIs) inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza e relative a cittadini residenti in Puglia dal 1° gennaio 2018 al 31 dicembre 2018 sono state 772. Considerando che nello stesso periodo, le dosi di vaccino somministrate in Puglia sono state 1.580.460, il tasso di segnalazione (*reporting rate*) è pari a 48,9x100.000 dosi di vaccino (19,0x100.000 abitanti). È evidente, a partire dal 2013, un trend in aumento del numero di segnalazioni (grafico 3.1.1), legato in parte all'aumentata sensibilità alla segnalazione da parte di medici e cittadini e, con riferimento agli anni 2017-2018, all'avvio di un programma regionale di vaccinovigilanza attiva.

Grafico 3.1.1. Numero di segnalazioni di eventi avversi dopo vaccinazione e *reporting rate* (x100.000 dosi), per anno. Regione Puglia, anni 2013-2018.



Tra le segnalazioni in analisi, 135/772 (17,5%) sono state classificate come gravi (*reporting rate* = 8,5x100.000 dosi; 3,3x100.000 abitanti) e 629/772 (81,5%) come non gravi (*reporting rate* = 39,8x100.000 dosi; 15,5x100.000 abitanti); 8/772 (1,0%) sono non definite (*reporting rate* = 0,5x100.000 dosi; 0,2x100.00 abitanti).

La più elevata proporzione di segnalazioni è stata effettuata da farmacisti (n=612/772; 79,3%), seguiti da medici (n=119/772; 15,4%), da altro operatore sanitario (n=26/772; 3,4%) e da pazienti/cittadini o altra figura professionale (n=15/772; 1,9%).

Il tempo mediano intercorso tra la somministrazione del vaccino e l'insorgenza dell'evento avverso è pari a 5,0 giorni (*range* IQR = 1,0 – 8,0; *range* = 0,0 – 550,0); l'*outlier* è dovuto ad un caso di fallimento vaccinale.

Il tempo mediano tra l'insorgenza della sospetta reazione avversa e la segnalazione è pari a 34,0 giorni (*range* IQR = 22,0 – 53,0; *range* = 0,0 – 3.748,0). Gli *outlier* (segnalazioni intervenute dopo diversi anni dalla vaccinazione) sono legati a segnalazioni pervenute da cittadini e spesso ancillari all'avvio di procedimenti civili di risarcimento.

Per 755/772 (97,8%) segnalazioni è noto il genere del soggetto cui è stato somministrato il vaccino, con 385/755 (51,0%) maschi.

Per 737/772 (95,5%) è nota l'età del soggetto al momento della somministrazione del vaccino, con 669/737 (90,8%) casi in soggetti di età <2 anni, 44/737 (6,0%) tra 2 e 11 anni, 11/737 (1,5%) tra 12 e 17 anni, 9/737 (1,2%) tra 18 e 64 anni e 4/737 (0,5%) ad età ≥65 anni.

La tabella 3.1.1 descrive la proporzione di soggetti per cui è stato riportato un evento avverso dopo vaccinazione per genere e fascia di età al momento della vaccinazione; la fascia d'età maggiormente interessata alla segnalazione di AEFI è quella <2 anni, mentre non ci sono differenze significative per genere.

Tabella 3.1.1. Distribuzione dei soggetti per cui è stato segnalato un evento avverso dopo vaccinazione per genere e fascia età al momento della vaccinazione. Regione Puglia, anno 2018.

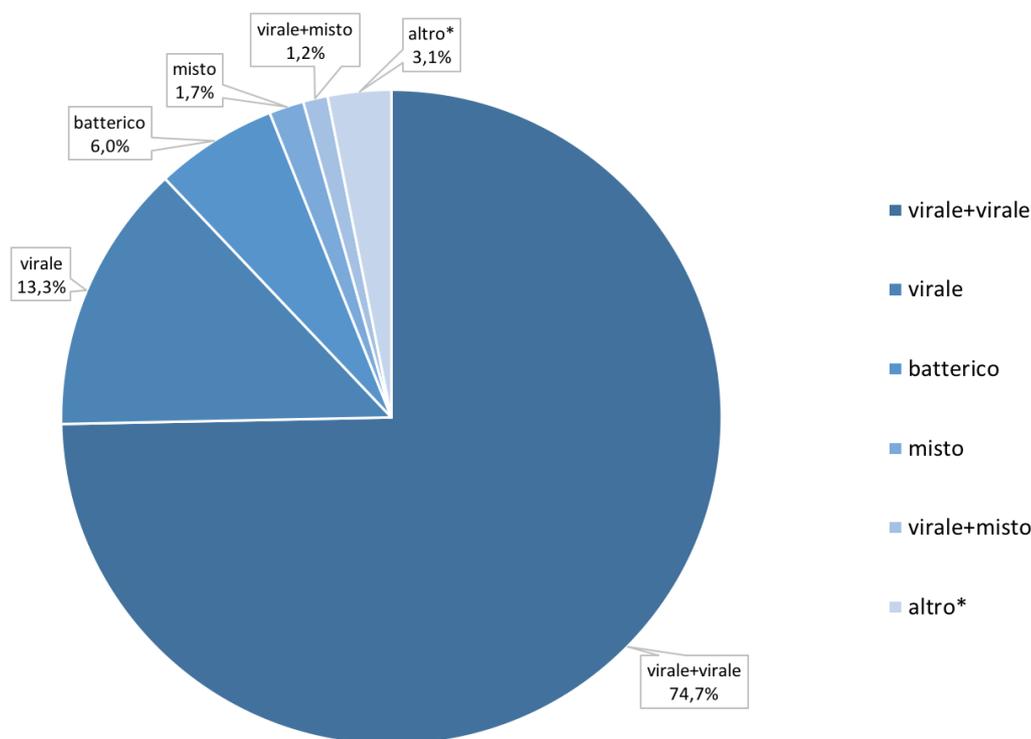
Fascia d'età	Maschi (n=352)		Femmine (n=368)		Totale (n=720)*	
	n	%	n	%	n	%
<2 anni	317	90,1	336	91,3	653	90,7
2-11 anni	21	6,0	22	6,0	43	6,0
12-17 anni	5	1,4	6	1,6	11	1,5
18-64 anni	6	1,7	3	0,8	9	1,2
≥65 anni	3	0,8	1	0,3	4	0,6

*per 52 soggetti era mancante il dato relativo all'età al momento della vaccinazione o al genere

161/772 (20,9%) segnalazioni sono relative a somministrazione di singolo vaccino, 607/772 (78,6%) a cosomministrazione di due vaccini e 4/772 (0,5%) relative a tre vaccini.

Il grafico 3.1.2 descrive la distribuzione degli eventi avversi dopo vaccinazione per tipologia di vaccino somministrato. La cosomministrazione di due vaccini virali è la circostanza che ricade con la maggiore proporzione di segnalazioni (n=576/772; 74,6%).

Grafico 3.1.2. Distribuzione (%) degli eventi avversi dopo vaccinazione, per tipologia di vaccino (virale/batterico/misto) somministrato. Regione Puglia, anno 2018.



*Altro: batterico+misto = 8/772 (1,0%); batterico+batterico = 8/772 (1,0%); batterico+virale = 5/772 (0,6%); batterico+misto+virale = 4/772 (0,5%).

Complessivamente, nelle 772 segnalazioni sono stati indicati 1.386 vaccini o altri prodotti (1,8 vaccini per scheda di segnalazione), di cui 1.274/1.386 (91,9%) virali, 79/1.386 (5,7%) batterici, 33/1.386 (2,4%) vaccini misti.

La tabella 3.1.3 descrive il *reporting rate* (x100.000 dosi somministrate) di eventi avversi dopo vaccinazione, per tipologia di vaccino; il tasso di segnalazione è più elevato per i vaccini virali rispetto alle altre due categorie.

Tabella 3.1.2. *Reporting rate* (x100.000 dosi) di eventi avversi dopo vaccinazione, per tipologia di vaccino (virale/batterico/misto). Regione Puglia, anno 2018.

Tipologia	n	n. dosi somministrate	<i>Reporting rate</i> (x100.000 dosi)
Virale	1.273	1.006.498	126,5
Batterico	79	399.860	19,8
Misto	34	174.102	19,5

La tabella 3.1.4 descrive il *reporting rate* (x100.000 dosi somministrate) di eventi avversi dopo vaccinazione, per vaccino; il tasso di segnalazione è più elevato per il vaccino MPRV rispetto alle altre tipologie.

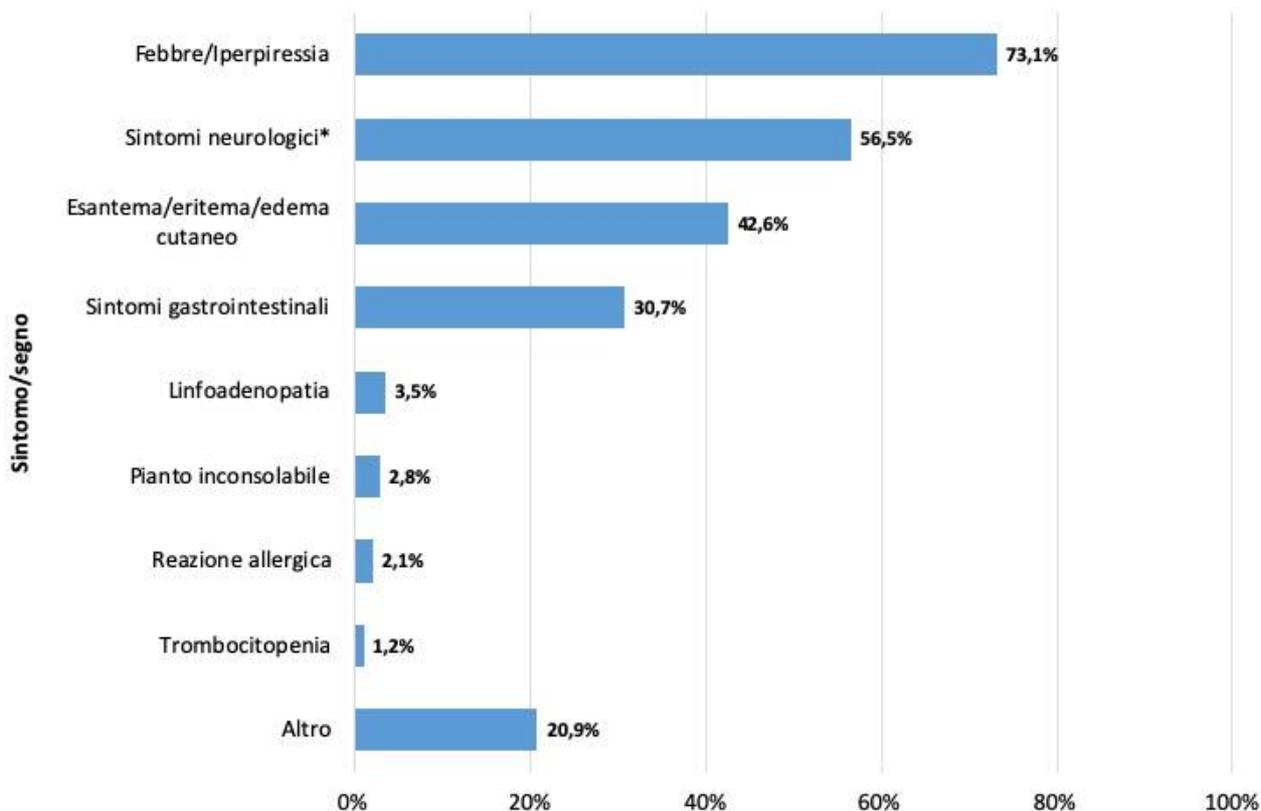
Tabella 3.1.3. Reporting rate (x100.000 dosi) di eventi avversi dopo vaccinazione, per vaccino. Regione Puglia, anno 2018.

Vaccino	n	n. dosi somministrate	Reporting rate (x100.000 dosi)
MPRV	665	68.444	971,6
HAV	577	75.278	766,5
MenB	52	203.027	25,6
DTaP-IPV-HBV-Hib	23	89.764	25,6
Pneumococco	21	88.728	23,7
MPR	12	24.596	48,8
MenACYW135	10	70.330	14,2
HPV	6	75.643	7,9
Rotavirus	7	41.021	17,1
dTaP-IPV	3	63.000	4,8
Varicella	2	15.318	13,1
dTaP	1	24.296	4,1
HBV	0	7.196	0,0
Altri vaccini*	7	733.819	1,0

*di cui 689.972 dosi di vaccino antinfluenzale

Il sintomo/segno clinico indicato con maggiore frequenza nelle segnalazioni è la febbre/iperpiressia (n=564/772; 73,1%), seguita dai sintomi neurologici (n=436/772; 56,5%) e dagli esantemi/eritemi/eruzioni cutanee (n=329/772; 42,6%; grafico 3.1.3).

Grafico 3.1.3. Proporzione (%) di segnalazioni di eventi avversi dopo vaccinazione che riportano specifici segni/sintomi. Regione Puglia, anno 2018.



*agitazione/nervosismo (n=310/436; 71,1%), ipoattività/lipotimia (n=64/436; 14,7%), disturbi del sonno (n=44/436; 10,1%), convulsioni/discinesia/paresi. (n=18/436; 4,1%).

Nelle singole segnalazioni può essere riportato anche più di un segno/sintomo. In particolare:

- in 1/772 (0,1%) segnalazione si riscontrano 12 sintomi/segni
- in 1/772 (0,1%) segnalazione si riscontrano 10 sintomi/segni
- in 2/772 (0,3%) segnalazioni si riscontrano 9 sintomi/segni
- in 3/772 (0,4%) segnalazioni si riscontrano 8 sintomi/segni
- in 5/772 (0,6%) segnalazioni si riscontrano 7 sintomi/segni
- in 19/772 (2,5%) segnalazioni si riscontrano 6 sintomi/segni
- in 24/772 (3,1%) segnalazioni si riscontrano 5 sintomi/segni
- in 77/772 (10,0%) segnalazioni si riscontrano 4 sintomi/segni
- in 159/772 (20,6%) segnalazioni si riscontrano 3 sintomi/segni
- in 203/772 (26,3%) segnalazioni si riscontrano 2 sintomi/segni
- in 278/772 (36,0%) segnalazioni si riscontra 1 sintomo/segno.

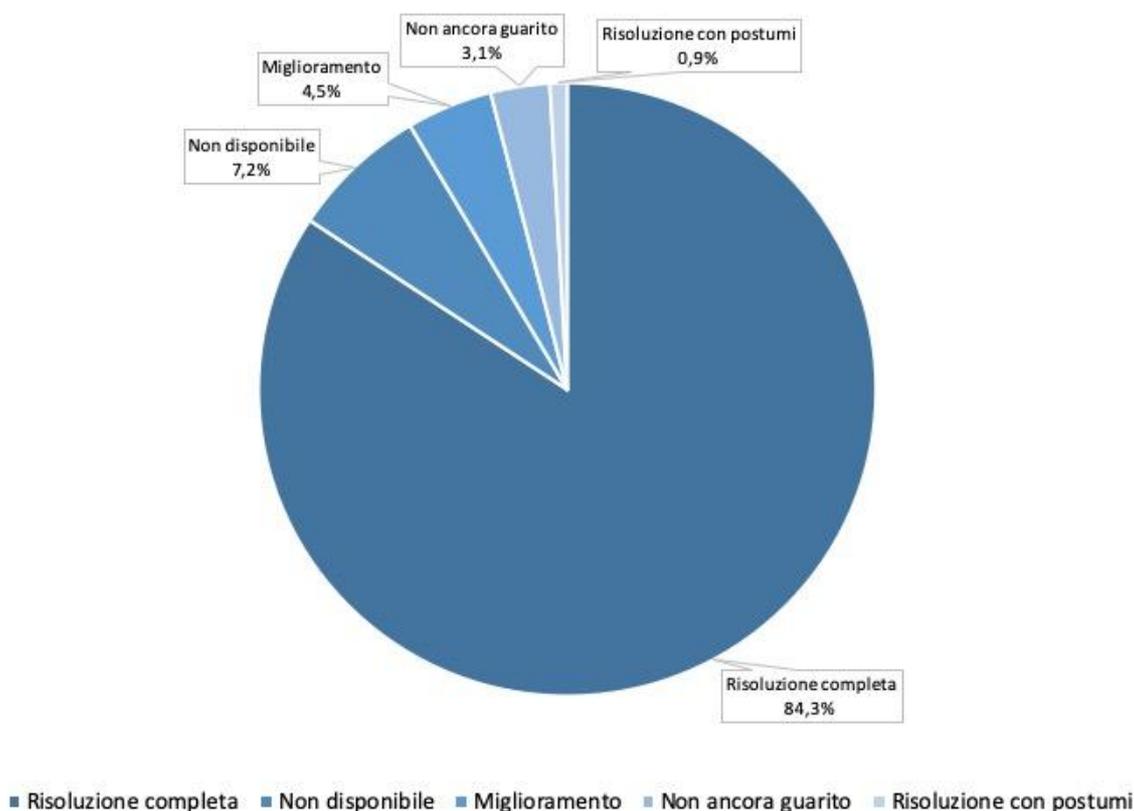
La tabella 3.1.4 descrive i tassi di segnalazione (x100.000 dosi) dei sintomi/segni maggiormente riportati.

Tabella 3.1.4. Reporting rate (x100.000 dosi) dei segni sintomi/segni più frequentemente riportati. Regione Puglia, anno 2018.

Segno/sintomo	n	Reporting rate (x 100.000 dosi)
Febbre/iperpiressia	564	35,7
Sintomi neurologici	436	27,6
• agitazione/nervosismo	310	19,6
• ipoattività/lipotimia	64	4,0
• disturbi del sonno	44	2,8
• convulsioni/discinesia/paresi	18	1,1
Esantema/eritema/edema	329	20,8
Sintomi gastrointestinali	237	15,0
Linfadenopatia	27	1,7
Pianto inconsolabile	22	1,4
Reazione allergica	16	1,0
Trombocitopenia	9	0,6
Altro	161	10,2

La maggior parte delle segnalazioni riporta come esito la remissione completa (n=651/772; 84,3%; grafico 3.1.4).

Grafico 3.1.4. Distribuzione (%) delle segnalazioni evento avverso dopo vaccinazione, per esito. Regione Puglia, anno 2018.



3.2. Gli eventi avversi gravi

3.2.1 Andamento delle segnalazioni

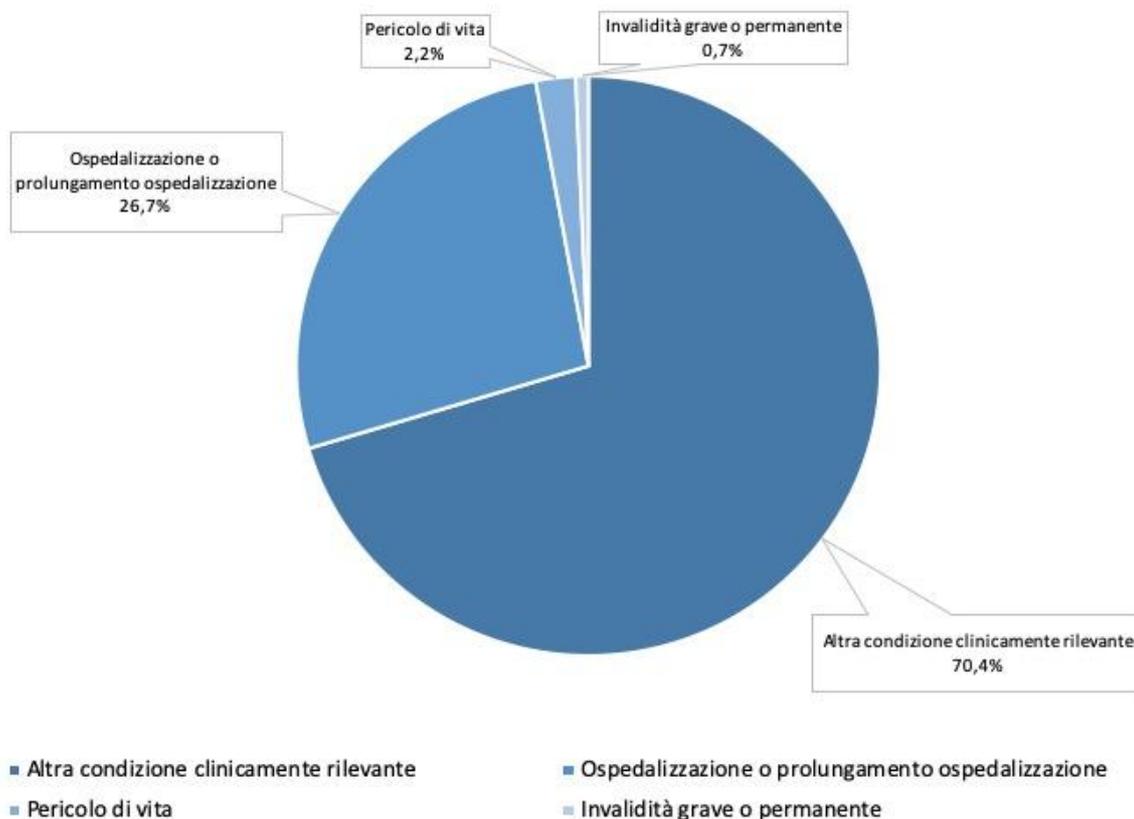
Un evento avverso a vaccino o farmaco viene classificato come **grave** ove abbia determinato:

- decesso
- invalidità grave o permanente
- anomalie congenite/deficit del neonato
- pericolo di vita
- ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione
- altra condizione clinicamente rilevante.

Nel periodo in esame, 135/772 (17,5%) eventi avversi dopo vaccinazione occorsi in Puglia sono stati classificati come gravi (*reporting rate* = $8,5 \times 100.000$ dosi).

Il Grafico 3.2.1.1 descrive la distribuzione degli eventi avversi classificati come gravi per circostanza che ha determinato la gravità. Altra condizione clinicamente rilevante è la circostanza che con maggiore frequenza ha determinato la classificazione dell'AEFI come grave (n=95/135; 70,4%).

Grafico 3.2.1.1 Distribuzione (%) delle segnalazioni di eventi avversi dopo vaccinazione classificati come gravi, per circostanza che ha determinato la gravità. Regione Puglia, anno 2018.



Delle segnalazioni classificate come gravi, 83/135 (61,5%) sono state riscontrate in maschi.

Per 130/135 (96,3%) è nota l'età del soggetto al momento della somministrazione del vaccino, con 95/130 (73,1%) casi in età <2 anni, 17/130 (13,1%) tra 2 e 11 anni, 8/130 (6,1%) tra 12 e 17 anni, 7/130 (5,4%) tra 18 e 64 anni 3/130 (2,3%) ad età ≥65 anni.

La tabella 3.2.1.1 descrive la distribuzione dei soggetti che riportano un evento avverso dopo vaccinazione classificato come grave per genere e fascia d'età; la fascia d'età in cui si osserva la più elevata proporzione di segnalazioni è quella <2 anni, senza significative differenze di genere.

Tabella 3.2.1.1 Distribuzione dei soggetti che hanno riportato evento avverso dopo vaccinazione classificato come grave, per genere e fascia d'età. Regione Puglia, anno 2018.

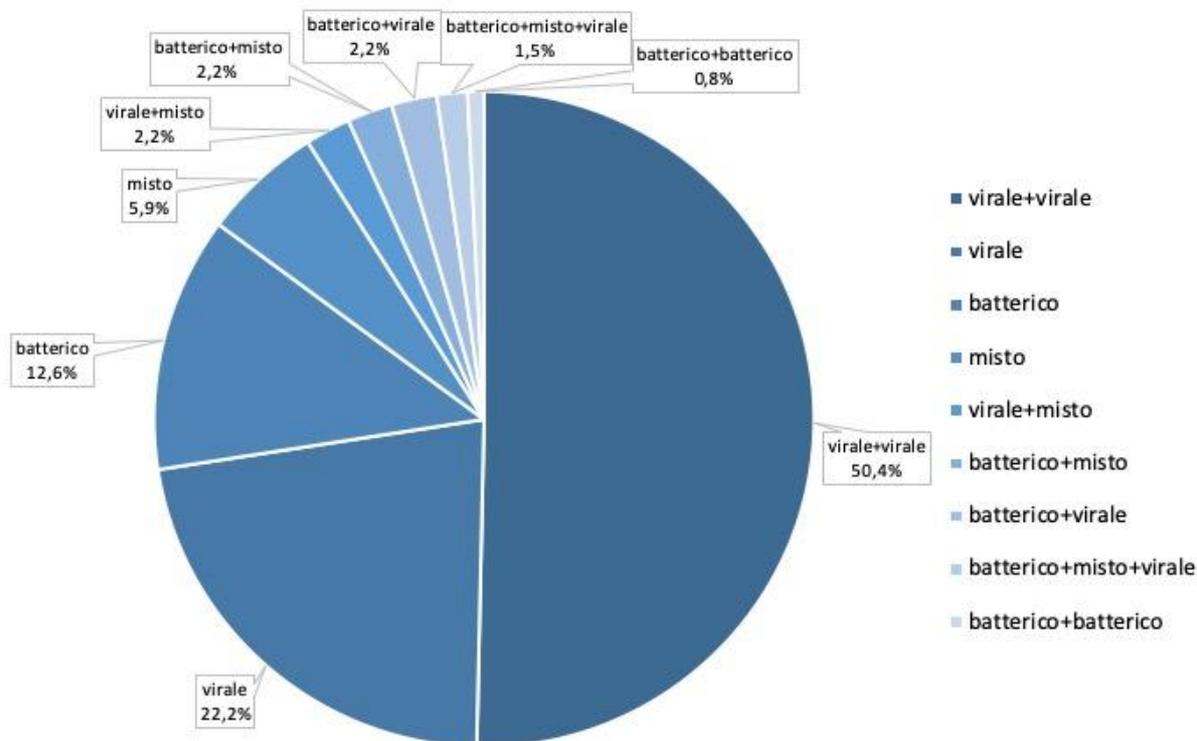
Fascia d'età	Maschi (n=79)		Femmine (n=51)		Totale (n=130)*	
	n	%	n	%	n	%
<2 anni	62	78,5	33	64,7	95	73,1
2-11 anni	9	11,4	8	15,7	17	13,1
12-17 anni	5	6,3	3	5,9	8	6,1
18-64 anni	2	2,5	5	9,8	7	5,4
≥65 anni	1	1,3	2	3,9	2	2,3

**per 5/135 soggetti (4 maschi e 1 femmina) la segnalazione non riportava l'età*

Di tutte le segnalazioni di eventi gravi, 54/135 (40,0%) sono relative a somministrazione di singolo vaccino, 79/135 (58,5%) a cosomministrazione di due vaccini e 2/135 (1,5%) a tre vaccini.

Il grafico 3.2.1.2 descrive la distribuzione delle segnalazioni di eventi avversi gravi per tipologia di vaccino somministrato; la cosomministrazione di due vaccini virali è la situazione in cui si osserva la più elevata proporzione di segnalazioni (n=68/135; 50,4%).

Grafico 3.2.1.2. Distribuzione (%) delle segnalazioni di eventi avversi gravi dopo vaccinazione, per tipologia di vaccino (virale/batterico/misto). Regione Puglia, anno 2018.



Complessivamente sono stati indicati 217 vaccini nelle 135 schede di segnalazione di eventi avversi classificati come gravi (1,61 vaccini per scheda di segnalazione). Di questi, 174/217 (80,2%) erano vaccini virali, 27/217 (12,4%) vaccini batterici e 16/217 (7,4%) vaccini misti.

La tabella 3.2.1.2 descrive il *reporting rate* (x100.000 dosi somministrate) di eventi avversi gravi dopo vaccinazione, per tipologia di vaccino; il tasso di segnalazione è più elevato per i vaccini misti rispetto alle altre due categorie.

Tabella 3.2.1.2. Reporting rate (x100.000 dosi) di evento avverso grave dopo vaccinazione, per tipologia di vaccino (virale/batterico/misto). Regione Puglia, anno 2018.

Tipologia	n	n. dosi somministrate	Reporting rate (x100.000 dosi)
Virale	174	1.006.498	17,3
Batterico	27	399.860	6,8
Misto	16	174.102	9,2

La tabella 3.2.1.3 descrive il *reporting rate* (x100.000 dosi somministrate) di eventi avversi gravi dopo vaccinazione, per vaccino; il tasso di segnalazione è più elevato per il vaccino MPRV rispetto alle altre tipologie.

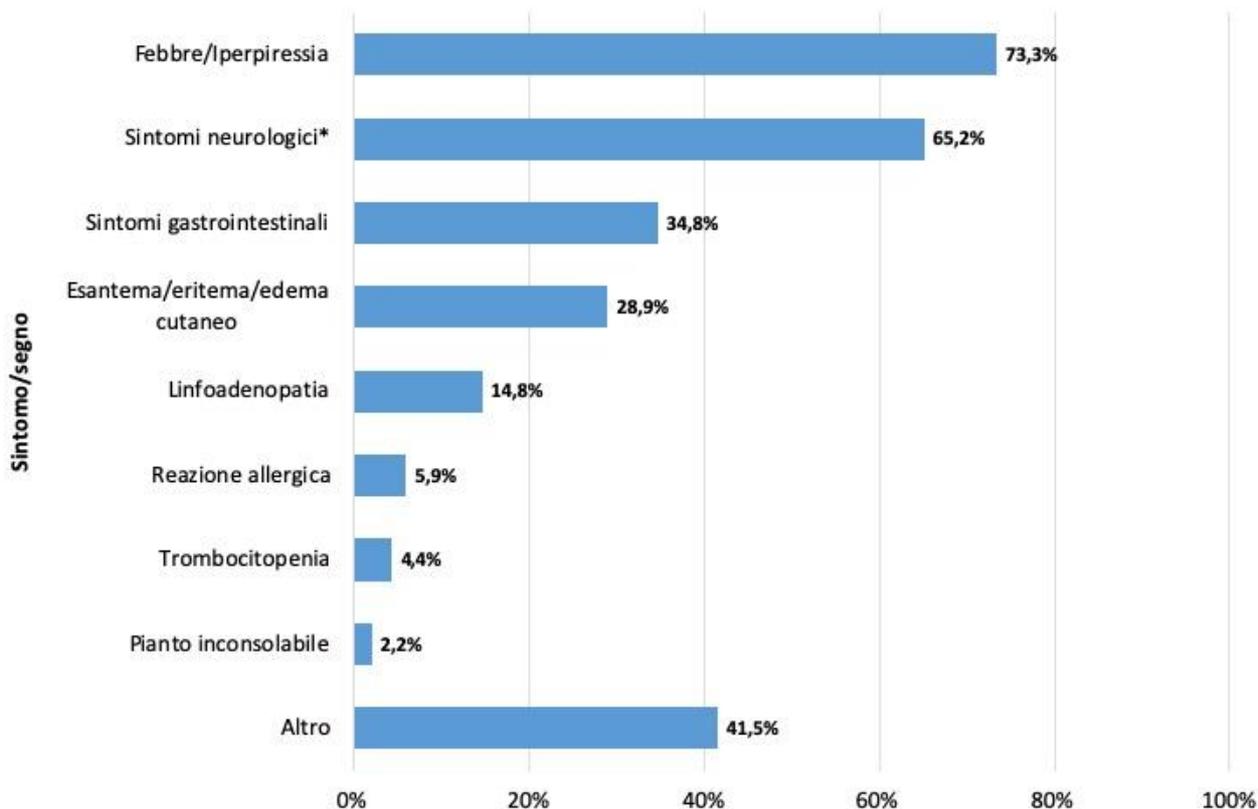
Tabella 3.2.1.3. Reporting rate (x100.000 dosi) di eventi avversi gravi dopo vaccinazione, per vaccino. Regione Puglia, anno 2018.

Vaccino	n	n. dosi somministrate	Reporting rate (x100.000 dosi)
MPRV	89	68.444	130,0
HAV	69	75.278	91,7
MenB	17	203.027	8,4
DTaP-IPV-HBV-Hib	10	89.764	11,1
Pneumococco	6	88.728	6,8
dTaP-IPV	5	63.000	7,9
HPV	4	75.643	5,3
MenACYW135	4	70.330	5,7
Rotavirus	3	41.021	7,3
MPR	1	24.596	4,1
dTaP	1	24.296	4,1
Varicella	0	15.318	0,0
HBV	0	7.196	0,0
Altri vaccini*	2	733.779	0,3

*689.972 sono dosi di vaccino antinfluenzale

I sintomi/segni clinici indicati con maggiore frequenza sono la febbre/iperpiressia (n=99/135; 73,3%), seguita dai sintomi neurologici (n=88/135; 65,2%) e dai sintomi gastrointestinali (n=47/135; 34,8%; grafico 3.2.1.3).

Grafico 3.2.1.3. Proporzione (%) di segnalazioni di eventi avversi dopo vaccinazione classificati come gravi che riportano specifici sintomi/segni clinici. Regione Puglia, anno 2018.



*agitazione/nervosismo (n=36/88; 40,9%), ipoattività/lipotimia (n=31/88; 35,2%), convulsioni/discinesia/paresi (n=18/88; 20,5%), disturbi del sonno (n=3/88; 3,4%).

Nelle singole segnalazioni può essere riportato anche più di un segno/sintomo. In particolare:

- in 2/135 (1,5%) segnalazioni si riscontrano 9 sintomi/segni
- in 2/135 (1,5%) segnalazioni si riscontrano 8 sintomi/segni
- in 2/135 (1,5%) segnalazioni si riscontrano 7 sintomi/segni
- in 5/135 (3,7%) segnalazioni si riscontrano 6 sintomi/segni
- in 5/135 (3,7%) segnalazioni si riscontrano 5 sintomi/segni
- in 17/135 (12,6%) segnalazioni si riscontrano 4 sintomi/segni
- in 26/135 (19,2%) segnalazioni si riscontrano 3 sintomi/segni
- in 41/135 (30,4%) segnalazioni si riscontrano 2 sintomi/segni
- in 35/135 (25,9%) segnalazioni si riscontra 1 sintomo/segno.

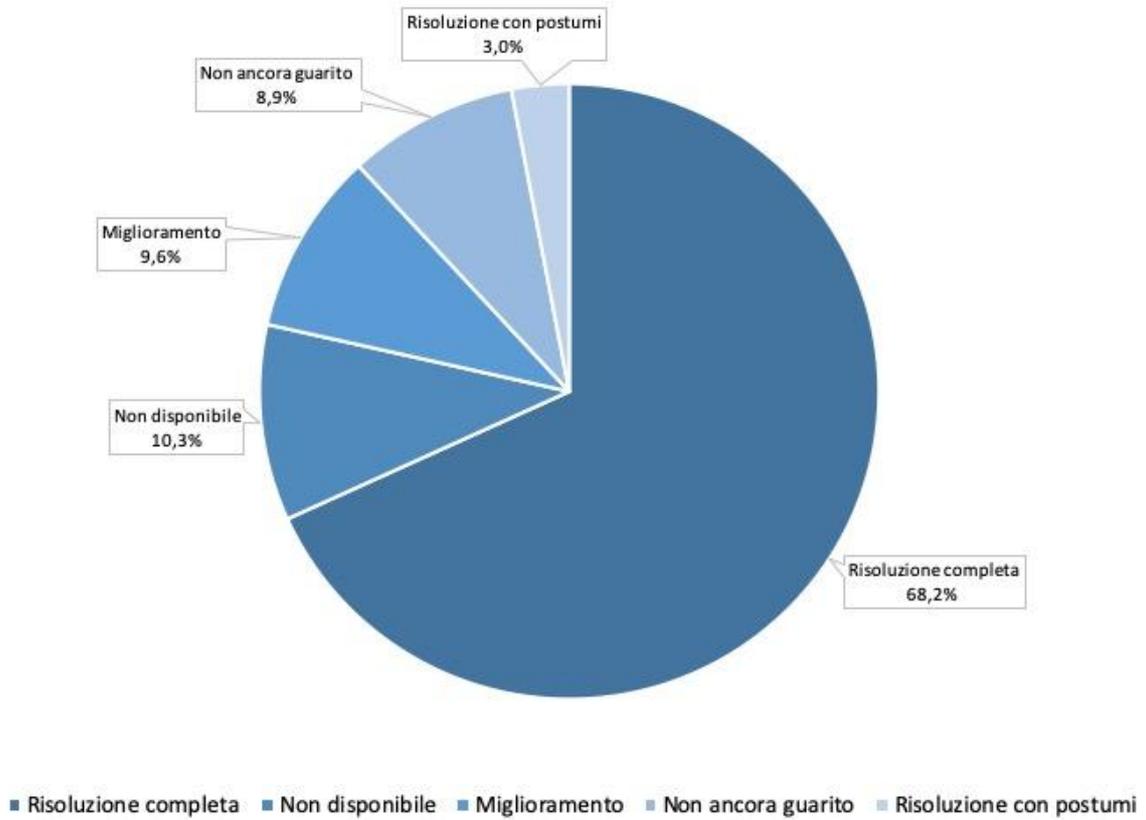
La tabella 3.2.1.4 descrive i tassi di segnalazione (x100.000 dosi) dei sintomi/segni maggiormente riportati.

Tabella 3.2.1.4. Reporting rate (x100.000 dosi) dei segni sintomi/segni più frequentemente riportati nelle segnalazioni classificate come gravi. Regione Puglia, anno 2018.

Segno/sintomo	n	Reporting rate (x 100.000 dosi)
Febbre/iperpiressia	99	6,3
Sintomi neurologici	88	5,6
• agitazione/nervosismo	36	2,3
• ipoattività/lipotimia	31	2,0
• convulsioni/discinesia/paresi	18	1,1
• disturbi del sonno	3	0,2
Sintomi gastrointestinali	47	3,0
Esantema/eritema/edema	39	2,5
Linfadenopatia	20	1,3
Reazione allergica	8	0,5
Trombocitopenia	6	0,4
Pianto inconsolabile	3	0,2
Altro	56	3,5

Più di due terzi degli eventi avversi gravi segnalati si sono risolti con la remissione completa dei sintomi/segni manifestatisi già al momento della compilazione della scheda (n=92/135; 68,2%; grafico 3.2.1.4).

Grafico 3.2.1.4. Distribuzione (%) delle segnalazioni di eventi avversi gravi dopo vaccinazione, per esito al momento della segnalazione. Regione Puglia, anno 2018.



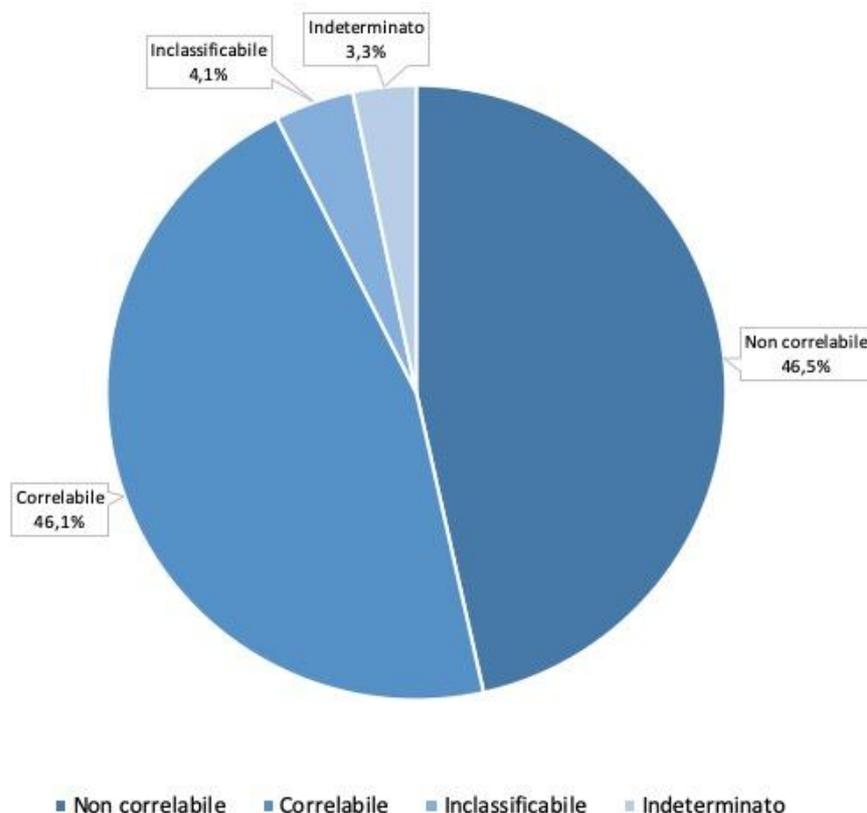
3.2.2. Causality assessment

Per tutte le segnalazioni di evento avverso grave dopo vaccinazione è stato possibile effettuare il *causality assessment*.

Il primo approccio seguito nell'analisi è stato considerare la relazione tra i singoli vaccini inseriti nelle schede di segnalazione e l'evento avverso segnalato.

È stato determinato il nesso di causalità dei 217 vaccini indicati nelle 135 schede di segnalazione (in media 1,61 vaccini per scheda di segnalazione). Il 46,1% (n=100/217; grafico 3.2.2.1) dei vaccini somministrati è risultato in relazione di correlabilità con l'evento avverso segnalato.

Grafico 3.2.2.1. Distribuzione (%) dei vaccini indicati nella segnalazione di evento avverso grave, per risultato del *causality assessment*. Regione Puglia, anno 2018.



La tabella 3.2.2.1 descrive la proporzione e il *reporting rate* (x100.000 dosi somministrate) delle segnalazioni di evento avverso grave correlabile a vaccino, per tipologia di vaccino; si osserva come i vaccini virali abbiano tassi di segnalazione significativamente più alti rispetto ai vaccini batterici e misti.

Tabella 3.2.2.1 Proporzione e reporting rate (x100.000 dosi) di eventi avversi gravi correlabili a vaccino, per tipologia di vaccino (virale/batterico/misto). Regione Puglia, anno 2018.

Tipologia	n	%	n. dosi somministrate	Reporting rate (x100.000 dosi)
Virale (n=174)	81	46,6	1.006.498	8,0
Batterico (n=27)	12	44,4	399.860	3,0
Misto (n=16)	7	43,8	174.102	4,0
Totale (n=217)	100	46,1	1.580.460	6,3

Il secondo approccio seguito nell'analisi è stato relativo all'analisi delle segnalazioni di evento avverso grave per le quali almeno uno dei vaccini indicati potesse risultare correlabile all'evento. In questa prospettiva, 85/135 (63,0%) eventi avversi gravi sono correlabili ad almeno uno dei vaccini somministrati.

Delle segnalazioni di evento avverso grave correlabile alla vaccinazione, 45/85 (52,9%) sono relative a vaccinati di genere maschile. Per 83/85 (97,6%) è nota l'età al momento della vaccinazione, con 63/83 (75,9%) casi in età <2 anni, 10/83 (12,1%) tra 2 e 11 anni, 4/83 (4,8%) tra 12 e 17 anni, 5/83 (6,0%) tra 18 e 64 anni e 1/83 (1,2%) ≥65 anni.

La tabella 3.2.2.2 descrive la proporzione di soggetti per i quali è riportato un evento avverso grave correlabile a vaccino per genere e fascia d'età; la maggiore proporzione di eventi avversi gravi correlabili alla vaccinazione si osserva nella fascia di età <2 anni, senza significative differenze per genere.

Tabella 3.2.2.2 Distribuzione dei soggetti per cui è segnalato un evento avverso grave correlabile a vaccino, per genere e fascia d'età. Regione Puglia, anno 2018.

Fascia d'età	Maschi (n=44)		Femmine (n=39)		Totale (n=83)*	
	n	%	n	%	n	%
<2 anni	36	81,8	27	69,2	63	75,9
2-11 anni	5	11,4	5	12,8	10	12,1
12-17 anni	2	4,5	2	5,1	4	4,8
18-64 anni	1	2,3	4	10,3	5	6,0
≥65 anni	0	0,0	1	2,6	1	1,2

*in 2/85 segnalazioni non è riportata l'età

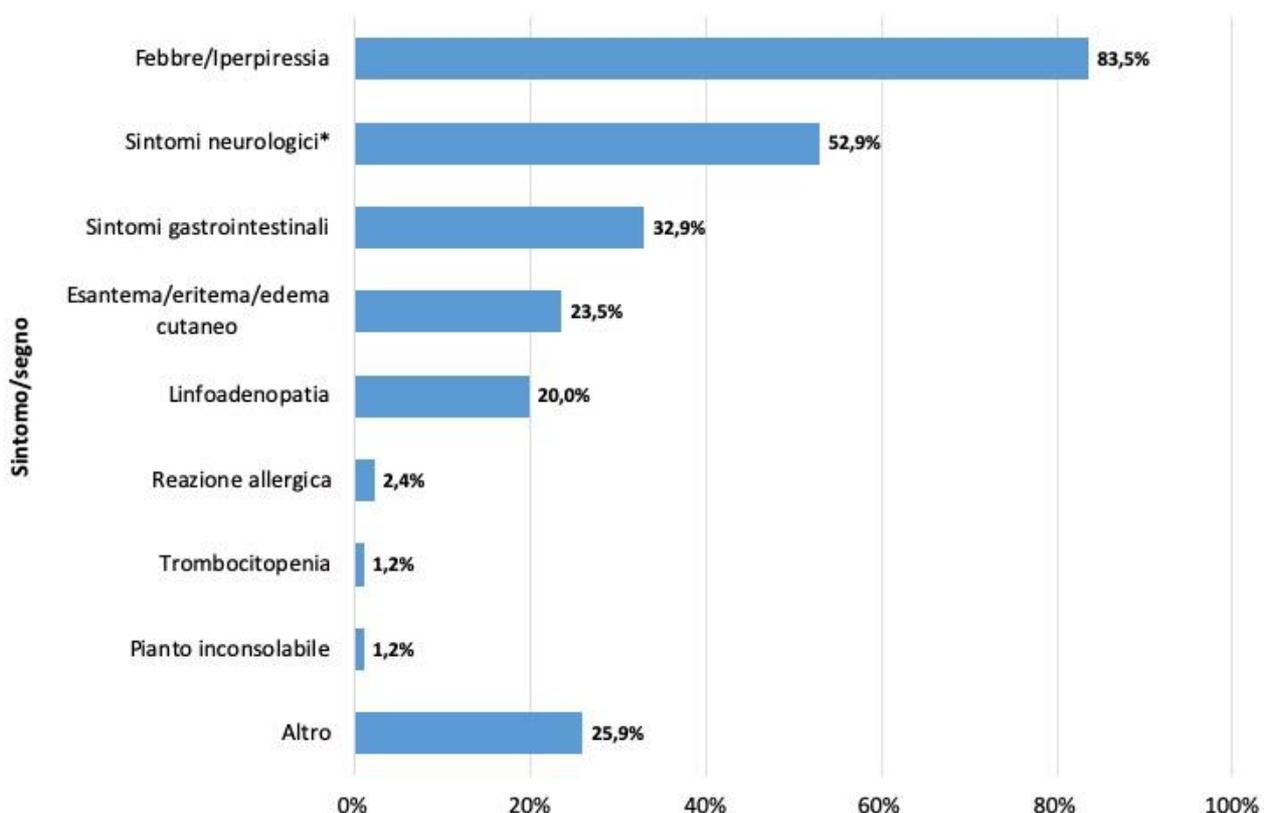
Suddividendo gli eventi avversi gravi correlabili per numero di vaccini indicati nella scheda di segnalazione si osserva quanto segue:

- 24/85 (28,2%) sono relativi a somministrazione di singolo vaccino
 - 11/24 (45,8%) vaccino virale
 - 10/24 (41,7%) vaccino batterico
 - 3/24 (12,5%) misto

- 60/85 (70,6%) a cosomministrazione di due vaccini, con 13/60 (21,7%) casi in cui entrambi i vaccini sono in relazione di correlabilità con l'evento avverso grave
 - 11/13 (84,6%) virale+virale
 - 1/13 (7,7%) batterico+misto
 - 1/13 (7,7%) virale+misto
- e 47/60 (78,3%) in cui solo uno dei due vaccini è correlabile;
 - 46/47 (97,9%) virale
 - 1/47 (2,1%) misto
- 1/85 (1,2%) relativo a tre vaccini, con tutti e 3 i vaccini correlabili (virale, batterico e misto).

Il sintomo/segno clinico indicato con maggiore frequenza nella segnalazione di evento avverso grave correlabile alla vaccinazione è la febbre/iperpiressia (n=71/85; 83,5%), seguita dai sintomi neurologici (n=45/85; 52,9%) e dai sintomi gastrointestinali (n=28/85; 32,9%; grafico 3.2.2.2).

Grafico 3.2.2.2 Proporzione (%) di segnalazioni di eventi avversi gravi classificati come correlabili alle vaccinazioni che riportano specifici sintomi/segni. Regione Puglia, anno 2018.



*agitazione/nervosismo (n=24/45; 53,3%), ipoattività/lipotimia (n=15/45; 33,3%), convulsioni/discinesia/paresi (n=4/45; 8,9%), disturbi del sonno (n=2/45; 4,4%).

Nelle singole segnalazioni può essere riportato anche più di un segno/sintomo. In particolare:

- in 1/85 (1,2%) segnalazione si riscontrano 8 sintomi/segni
- in 1/85 (1,2%) segnalazioni si riscontrano 7 sintomi/segni
- in 3/85 (3,5%) segnalazioni si riscontrano 6 sintomi/segni
- in 2/85 (2,3%) segnalazioni si riscontrano 5 sintomi/segni

- in 10/85 (11,8%) segnalazioni si riscontrano 4 sintomi/segni
- in 19/85 (22,3%) segnalazioni si riscontrano 3 sintomi/segni
- in 27/85 (31,8%) segnalazioni si riscontrano 2 sintomi/segni
- in 22/85 (25,9%) segnalazioni si riscontra 1 sintomo/segno.

La tabella 3.2.2.3 descrive i tassi di segnalazione (x100.000 dosi) dei sintomi/segni maggiormente riportati.

Tabella 3.2.2.3. Reporting rate (x100.000 dosi) dei segni sintomi/segni più frequentemente riportati nelle segnalazioni classificate come gravi e correlabili alla vaccinazione. Regione Puglia, anno 2018.

Segno/sintomo	n	Reporting rate (x 100.000 dosi)
Febbre/iperpiressia	71	4,5
Sintomi neurologici	45	2,8
• agitazione/nervosismo	24	1,5
• ipoattività/lipotimia	15	0,9
• convulsioni/discinesia/paresi	4	0,3
• disturbi del sonno	2	0,1
Sintomi gastrointestinali	28	1,8
Esantema/eritema/edema	20	1,3
Linfadenopatia	17	1,1
Reazione allergica	2	0,1
Trombocitopenia	1	0,1
Pianto inconsolabile	1	0,1
Altro	22	1,4

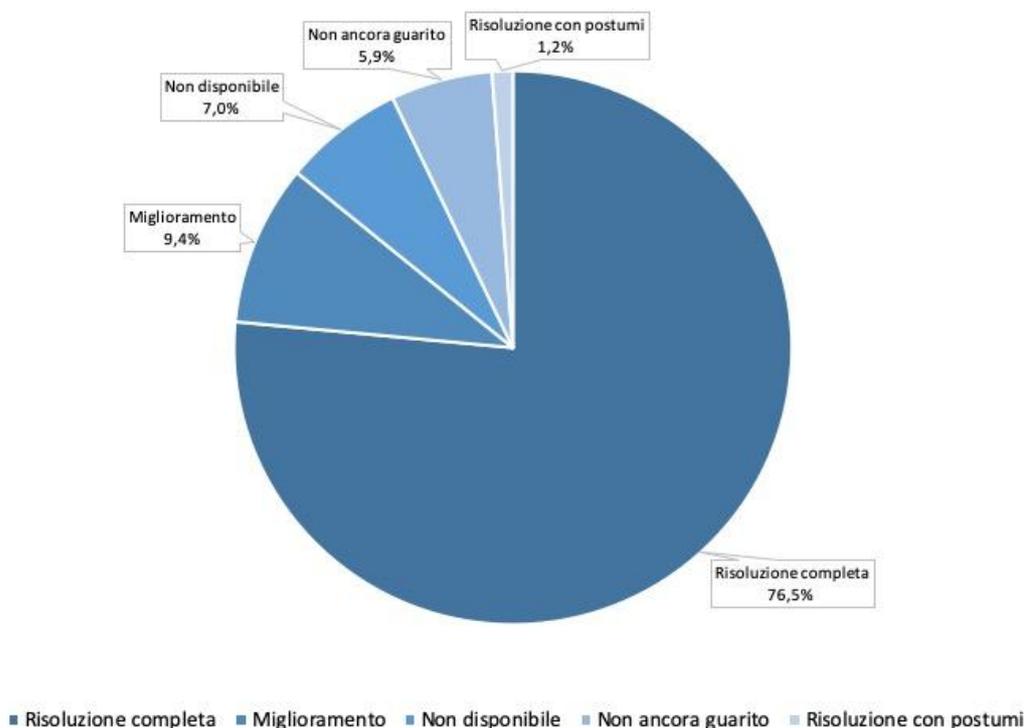
La tabella 3.2.2.4 descrive il *reporting rate* (x100.000 dosi) di reazioni avverse gravi correlabili a vaccino e il tasso di segnalazione (x100.000 dosi) dei sintomi/segni riportati, per singolo vaccino; il tasso di segnalazione è più elevato per il vaccino MPRV (oggetto di sorveglianza attiva) rispetto alle altre tipologie e la febbre/iperpiressia è il segno maggiormente rappresentato.

Tabella 3.2.2.4. Reporting rate (x100.000 dosi) di eventi avversi gravi correlabili a vaccinazione e tasso di segnalazione (x100.000 dosi) dei segni sintomi/segni più frequentemente riportati, per vaccino. Regione Puglia, anno 2018.

Vaccino	n. eventi correlabili	Reporting rate (x100.000 dosi)	Segno/sintomo	n	Tasso x100.000 dosi
MPRV	65	95,0	Febbre/iperpiressia	58	84,7
			Sintomi neurologici	26	38,0
			Sintomi gastrointestinali	26	38,0
			Esantema/eritema/edema	20	29,2
			Linfadenopatia	14	20,5
			Trombocitopenia	1	1,5
			Pianto inconsolabile	1	1,5
			Altro	14	20,5
HAV	55	73,1	Febbre/iperpiressia	14	73,1
			Sintomi gastrointestinali	11	14,6
			Sintomi neurologici	8	10,6
			Esantema/eritema/edema	6	8,0
			Linfadenopatia	3	4,0
			Altro	3	4,0
MenB	9	4,4	Sintomi neurologici	8	3,9
			Febbre/iperpiressia	7	3,4
			Sintomi gastrointestinali	1	0,5
			Altro	5	2,5
Esavalente	4	4,5	Febbre/iperpiressia	2	2,2
			Esantema/eritema/edema	2	2,2
			Sintomi neurologici	1	1,1
			Sintomi gastrointestinali	1	1,1
			Altro	2	2,2
Pneumococco	3	3,4	Febbre/iperpiressia	1	1,1
			Sintomi neurologici	1	1,1
			Esantema/eritema/edema	1	1,1
			Sintomi gastrointestinali	1	1,1
			Reazione allergica	1	1,1
dTaP-IPV	3	4,8	Sintomi neurologici	5	7,9
			Febbre/iperpiressia	1	1,6
			Altro	1	1,6
MPR	3	12,2	Sintomi neurologici	3	12,2
			Febbre/iperpiressia	1	1,4
			Esantema/eritema	1	1,4
			Linfadenopatia	1	1,4
HPV	2	2,6	Sintomi neurologici	1	1,3
			Esantema/eritema/edema	1	1,3
			Reazione allergica	1	1,3
Rotavirus	1	1,1	Febbre/iperpiressia	1	1,1
MenACYW135	1	0,5	Esantema/eritema/edema	1	0,5
dTaP	1	4,1	Sintomi neurologici	2	8,2

Più di tre quarti delle segnalazioni di eventi avversi gravi correlabili a vaccino riportano la remissione dei sintomi/segni manifestatisi già al momento della segnalazione (n=65/85; 76,5%; grafico 3.2.2.3).

Grafico 3.2.2.3. Distribuzione (%) delle segnalazioni di evento avverso grave correlabile a vaccino, per esito al momento della segnalazione. Regione Puglia, anno 2018.



Le caratteristiche delle 5/85 (5,9%) segnalazioni di evento avverso grave correlabile a vaccino che risultano “non ancora guarite” al momento dell’inserimento in RNF sono descritte in tabella 3.2.2.5.

Tabella 3.2.2.5. Caratteristiche delle segnalazioni di evento avverso grave correlabile a vaccino con esito “non ancora guarito”. Regione Puglia, anno 2018.

n.	Segnalatore	Genere	Età inoculo	Tipologia vaccino	Vaccino	Segno/sintomo
1	Medico	F	5 anni	Misto	Esavalente	Iperpiressia, vomito
2	Farmacista	M	18 mesi	Virale+virale	MPRV+HAV	Eritema in sede di iniezione, linfadenopatia, nervosismo, febbre
3	Farmacista	M	14 mesi	Virale+virale	MPRV+HAV	Linfadenopatia, febbre
4	Medico	F	6 anni	Virale	MPR	Iperpiressia, esantema morbillosa
5	Paziente/cittadino/altro	M	5 anni	Misto	Esavalente	Rossole, dolore ad un arto, tumefazione

Le caratteristiche delle 8/85 (9,4%) segnalazioni di evento avverso grave correlabile a vaccino che risultano “in miglioramento” al momento dell’inserimento in RNF sono descritte in tabella 3.2.2.6.

Tabella 3.2.2.6. Caratteristiche delle segnalazioni di evento avverso grave correlabile a vaccino con esito “miglioramento”. Regione Puglia, anno 2018.

n.	Segnalatore	Genere	Età inoculo	Tipologia vaccino	Vaccino	Segno/sintomo
1	Farmacista	M	18 mesi	Virale+virale	MPRV+ HAV	Diarrea, difficoltà nella respirazione, irritabilità, febbre, affaticamento, malessere
2	Farmacista	F	14 mesi	Virale+virale	MPRV+ HAV	Linfadenopatia, febbre
3	Medico	F	2 mesi	Batterico	MenB	Iperpiressia, episodio ipotonico-iporeattivo, inappetenza, sonnolenza
4	Medico	F	15 mesi	Virale+virale	MPRV+ HAV	Linfadenopatia
5	Farmacista	M	3 anni	Virale	MPRV	Linfadenopatia sottomandibolare, eruzione cutanea
6	Farmacista	M	12 mesi	Virale+virale	MPRV+ HAV	Linfadenopatia, nervosismo, eruzione
7	Paziente/cittadino/ altro	M	6 anni	Batterico	MenB	Iperpiressia, sopore
8	Medico	M	13 mesi	Virale+virale	MPRV+ HAV	Iperpiressia, eruzione cutanea morbilliforme

Le procedure di follow-up hanno consentito di verificare la completa risoluzione dei segni e sintomi relativi a segnalazioni di eventi avversi gravi correlabili a vaccino con esito “non ancora guarito” e “miglioramento”.

La segnalazione con esito “Risoluzione con postumi” è stata effettuata nel 2018 da un farmacista e riguarda un soggetto di genere maschile che al momento della cosomministrazione di vaccino anti-MPRV+HAV risultava avere 14 mesi di vita. D’altra parte nella scheda di segnalazione sono riportati come sintomi/segni la febbre, linfadenopatia e irritabilità, eventi avversi comuni e attesi dopo la somministrazione del vaccino anti-MPRV. **Anche in questo caso il successivo follow-up ha accertato la risoluzione completa.**

Capitolo 4

Analisi dei risultati e conclusioni

L'analisi dei risultati mette in evidenza, con riferimento all'anno 2018, un incremento del numero di segnalazioni (772 rispetto alle 520 del 2017 ed alle 95 del 2016) e del *reporting rate* (48,2x100.000 dosi somministrate) rispetto agli anni precedenti.

D'altra parte il tasso di segnalazione di AEFIs standardizzato per abitanti risulta nel 2018 pari a **19x100.000 abitanti**, mentre nel 2017 è risultato pari a 12,8x100.000 abitanti in Puglia e 11,1 x100.000 abitanti in Italia (*AIFA - Rapporto vaccini 2017*).

Il dato regionale risente dell'effetto trascinamento del programma di sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccino anti-MPRV implementato in Puglia dal Centro Regionale di Farmacovigilanza e dall'Osservatorio Epidemiologico Regionale nel periodo tra maggio 2017 e novembre 2018. I progetti di farmacovigilanza attiva vengono periodicamente avviati al fine di migliorare la performance complessiva di sistema di farmacovigilanza e validare i dati di sorveglianza passiva. È del tutto atteso che i dati di sorveglianza attiva evidenzino frequenze di eventi avversi superiori rispetto ai sistemi di sorveglianza passiva, che sono caratterizzati da una minore sensibilità e da una ampia componente di sotto notifica. L'incremento del tasso di segnalazione, infatti, è stato registrato anche in precedenti studi dello stesso tipo (*Danova J et al, BMC, 2017*).

In relazione al programma di sorveglianza attiva, il vaccino MPRV è presente con maggiore frequenza nelle segnalazioni inserite in RNF, cui va aggiunto il vaccino HAV, solitamente cosomministrato nella stessa seduta vaccinale; il vaccino anti-meningococco B, l'esavalente, l'anti-pneumococco ed il vaccino MPR sono gli altri vaccini per i quali il *reporting rate* degli eventi avversi risulta più alto.

La distribuzione degli eventi avversi per gravità ha messo in luce una proporzione di AEFIs non gravi pari all'81,2% (629/772), proporzione nettamente superiore rispetto a quella risultante dal sistema di sorveglianza regionale negli anni precedenti allo studio (2013-2016) e più simile al dato nazionale, rimasto negli anni sempre intorno all'80%. Ciò evidenzia che, nel sistema di vaccinovigilanza regionale ordinariamente di tipo passivo, la sottonotifica riguardava quasi esclusivamente gli eventi avversi non gravi (locali e a rapida risoluzione).

Inoltre, è importante sottolineare che il numero di eventi avversi gravi risente delle indicazioni fornite dalla *Guida alla valutazione delle reazioni avverse osservabili dopo vaccinazione*, secondo la quale vengono considerati gravi una serie di eventi avversi inseriti nell'IME list, anche in assenza di ospedalizzazione o prolungamento di essa, invalidità grave o pericolo di vita. Ciò è stato fatto proprio nell'ottica di assicurare un monitoraggio ancora più specifico della *safety* delle vaccinazioni. Nell'anno 2018, 95/135 (70,4%) AEFIs gravi rientrano in un questo sottogruppo e

sono indicati con la dicitura “*altra condizione clinicamente rilevante*” (*iperpiressia, ipotonia-iporesponsività, convulsioni*).

Solo nel 4,2% dei casi non è stato possibile esprimere il giudizio sul nesso di causalità fra AEFIs e vaccino, per insufficienza degli elementi necessari all'applicazione dell'algoritmo del *causality assessment* (AEFIs inclassificabili). Questo dato sembra indicativo di una buona attendibilità complessiva del sistema.

Analizzando il nesso di causalità fra gli AEFIs gravi segnalati ed i vaccini indicati come sospetti, 85/135 (63,0%) AEFIs sono risultate correlabili ad almeno uno dei vaccini somministrati, con un **reporting rate pari a 5,38x100.000 dosi somministrate**; Il sintomo/segno clinico indicato con maggiore frequenza nella segnalazione di evento avverso grave correlabile alla vaccinazione è la febbre/iperpiressia (n=71/85; 83,5%) con un reporting rate di 4,5x100.000 dosi, seguita dai sintomi neurologici (n=45/85; 52,9%) con un reporting rate di 2,8x100.000 dosi e dai sintomi gastrointestinali (n=28/85; 32,9%) con un reporting rate di 1,8x100.000 dosi.

Il 76,5% degli eventi avversi correlabili era già risolto al momento della compilazione della scheda di segnalazione. **D'altra parte, anche per gli AEFIs gravi non risolti al momento della segnalazione**, (esito “non ancora guarito, miglioramento o risoluzione con postumi”), il successivo **follow-up ha accertato la completa risoluzione, per cui il profilo di sicurezza delle vaccinazioni ne risulta ulteriormente rinforzato.**

Infine, rispetto agli anni precedenti, **la performance complessiva del sistema di vaccinovigilanza regionale è nettamente migliorata** ed in linea con i dati nazionali (*Rapporto Vaccini 2017*) in relazione ai seguenti elementi:

- incremento del numero assoluto e del tasso di segnalazione di AEFIs
- tempestività (latenza temporale fra l'insorgenza della reazione avversa e l'inserimento della scheda di segnalazione in RNF)
- qualità delle segnalazioni stesse (completezza, adeguatezza ed appropriatezza delle informazioni riportate nelle schede).