



## Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2016-2017

# MONITORAGGIO DELLE REAZIONI AVVERSE DA VACCINO NELL'ASL NOVARA E IN ITALIA

## Monitoring of adverse reactions from vaccines in the Novara Local Health Unit and in Italy

**Laura Andorlini, Luisella Ferrari<sup>1</sup>, Anna Maria Tinebra<sup>1</sup>, Damiano Mones<sup>2</sup>**

Progetto di stage svolto presso

<sup>1</sup>S.C. Farmacia Ospedaliera del P.O. Borgomanero ASL Novara

<sup>2</sup>Servizio Igiene e Sanità Pubblica ASL Novara

### Keywords

Vaccine  
Vaccinovigilance  
Adverse reactions  
AEFI  
RNF

### Abstract

*Background* Vaccines are biological medicinal products, whose aim is to prevent one or more infectious diseases by stimulating the immune system and the consequent acquisition of so-called active immunity. The activities related to the collection, evaluation, analysis and communication of Adverse Events Following Immunization (AEFI) and any other problem inherent to vaccinations are called Vaccinovigilance. It is therefore a useful tool for constantly monitoring the efficacy and tolerability of vaccines, even after approval and marketing.

*Aim* To identify vaccines with the highest number of adverse reactions as reported in a three-year period (2016-2018); to evaluate the most common adverse drug reactions (ADRs); to estimate the influence of the variable "sex" in the onset of these ADRs in Novara Local Health Unit (LHU) and to compare the local data with the national data from National Pharmacovigilance Network (RNF) in the same period.

*Methods* We searched the RNF database for adverse reactions related to vaccines using the keyword "J07" based on the ATC classification, in the time period from 01/01/2016 to 31/12/2018. We then compared the results from Novara LHU and the national territory using System Organ Class (SOC) classification.

*Results* Collected data showed that Bexsero was the vaccine with the most spontaneous reports both in Novara LHU and in Italy. The most represented items from SOC classification were "General disorders and administration site conditions", "Skin and subcutaneous tissue disorders" and "Nervous system disorders". The variable "sex" was found to be irrelevant.

*Conclusions* Vaccines are an invaluable resource for protection of individual and collective health. Despite of the reduction trend of ADR reports in Novara LHU, an increase of AEFI reports was found. The evaluation of AEFI reports by year shows a relevant increase after the law 119/2017, which established some vaccinations as mandatory. The future goals could be to draw the attention of physicians to the importance of reporting suspect AEFI to vaccines to the local Pharmacovigilance manager not only for rare or uncommon reactions, but also for those already known and reported on the vaccine's labels.

## Introduzione

I vaccini sono medicinali biologici che hanno lo scopo di prevenire una o più malattie infettive attraverso la stimolazione del sistema immunitario (produzione di anticorpi, attivazione di specifiche cellule) e la conseguente acquisizione dell'immunità attiva. Le sostanze attive dei vaccini sono rappresentate da:

- microrganismi (batteri o virus interi) opportunamente inattivati o uccisi in maniera tale da stimolare il sistema immunitario senza causare la malattia;
- antigeni, parti specifiche dei microrganismi che sono coinvolte direttamente nella risposta del sistema immunitario a quel patogeno;
- tossine, sostanze prodotte dal microrganismo stesso e coinvolte nel meccanismo con cui quel patogeno determina la malattia, rese sicure ed efficaci attraverso il processo di produzione del vaccino.

Oltre alla componente attiva, alcuni vaccini contengono nella loro composizione sostanze adiuvanti, cioè in grado di facilitare un'adeguata risposta del sistema immunitario con minori quantità di antigene o sostanze conservanti e/o stabilizzanti che sono necessarie a mantenere inalterate le caratteristiche chimiche, fisiche e biologiche dei prodotti [1].

## Classificazione dei vaccini

In base al tipo di componente attiva da cui sono formati, i vaccini si distinguono in:

- vaccini vivi attenuati, prodotti a partire da microrganismi resi non patogeni;
- vaccini inattivati, prodotti a partire da microrganismi uccisi tramite esposizione al calore oppure con specifiche sostanze;
- vaccini ad antigeni purificati, prodotti attraverso raffinate tecniche di purificazione di quelle componenti del batterio o del virus che interagiscono con l'organismo;
- vaccini ad anatossine/tossoidi, prodotti nella maggior parte dei casi da quelle proteine rilasciate dal microrganismo (tossine) che sono in grado di determinare la malattia;
- vaccini a DNA ricombinante (biotecnologici), prodotti a partire dalle porzioni del DNA dei microrganismi che codificano per un determinato antigene attraverso un procedimento biotecnologico.

Inoltre, i vaccini possono essere differenziati, a seconda di quante componenti attive contengono:

- vaccini monocomponenti o monovalenti (un solo antigene), in grado di prevenire una sola malattia;
- vaccini multicomponenti o multivalenti (più antigeni) per la prevenzione di più malattie con una sola somministrazione [2].

## Ruolo dei vaccini

I vaccini rientrano fra le strategie di prevenzione primaria delle malattie infettive prevenibili, ovvero vengono somministrati in soggetti a rischio di esposizione a un determinato microrganismo prima che questa esposizione avvenga, per evitare che la malattia si manifesti nel peggiore dei modi. Alcuni vaccini (es. il vaccino per il tetano o per la rabbia) vengono utilizzati anche come strategia di prevenzione secondaria, cioè dopo che si è venuti a contatto con l'agente patogeno (profilassi post-esposizione), per limitare la gravità della malattia. La profilassi post-esposizione rappresenta comunque una procedura di emergenza e non sostituisce la vaccinazione primaria che rappresenta la strategia di prima scelta. Alcuni vaccini rappresentano inoltre una forma di prevenzione contro alcuni tipi di tumore di origine infettiva (es. vaccinazioni antivirale dell'epatite B e anti-papillomavirus umano prevengono rispettivamente il carcinoma epatico da cronicizzazione del virus dell'epatite B e i tumori del collo dell'utero e dell'ano [3]).

## Meccanismo d'azione dei vaccini

I vaccini inducono una risposta del sistema immunitario nella persona vaccinata, chiamata immunizzazione, simile a quella causata dall'infezione naturale o più in generale dal contatto con il virus o il batterio presente in natura, senza innescare i meccanismi che sono alla base dei segni e dei sintomi della malattia naturale. Per immunità attiva si intende quel processo attraverso il quale il nostro sistema immunitario impara a riconoscere i microrganismi e a rispondere alla loro presenza in maniera rapida ed efficace al fine di neutralizzarne gli effetti nocivi. Affinché si realizzi in maniera appropriata, per alcuni vaccini, principalmente per i vaccini inattivati, è necessario fare dei richiami, ovvero ripetere la somministrazione a distanza di tempo. Il numero di richiami necessari e la frequenza con cui vengono effettuati dipendono dalle caratteristiche sia del vaccino che dell'agente patogeno.

I vaccini forniscono vari livelli di protezione a seconda della patologia che vogliono prevenire. Per le malattie non trasmissibili da uomo a uomo (es. tetano), i vaccini garantiscono la protezione della persona vaccinata (protezione individuale); per quelle trasmissibili da uomo a uomo (es. morbillo), i vaccini non solo proteggono la persona vaccinata, ma garantiscono la protezione della comunità, riducendo la diffusione di malattie trasmissibili all'interno di una popolazione e creando quella che viene definita immunità di gregge o di gruppo. Se il numero di persone immuni supera un valore soglia si interrompe la trasmissione e questo si verifica prima del raggiungimento di una copertura vaccinale del 100%. La percentuale di individui immuni in una popolazione sopra la quale una malattia non si propaga è la cosiddetta soglia dell'immunità di gregge. Questa percentuale varia a seconda di una serie di fattori tra cui la virulenza e la trasmissibilità di un determinato agente infettivo, l'efficacia e la copertura complessiva del vaccino e la copertura vaccinale della popolazione a rischio [4].

## La Vaccinovigilanza

La Vaccinovigilanza è definita come l'insieme di attività connesse alla raccolta, valutazione, analisi e comunicazione degli AEFI (*Adverse Events Following Immunization*, ovvero eventi avversi dopo immunizzazione) e di ogni altro problema inerente alle vaccinazioni. Tra queste, una delle principali attività è la sorveglianza delle segnalazioni spontanee di sospetti AEFI o vigilanza passiva. La Vaccinovigilanza rappresenta, pertanto, uno strumento utile per monitorare l'uso sicuro dei vaccini, in quanto permette, anche dopo l'approvazione e l'immissione in commercio del prodotto medicinale, di controllarne costantemente efficacia e tollerabilità.

Allo scopo di gestire in maniera ottimale questo insieme complesso di attività, l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) ha istituito, con Determina del 30 luglio 2014, un Gruppo di Lavoro per la Vaccinovigilanza, costituito da rappresentanti del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità e dei Centri Regionali di Farmacovigilanza e di Prevenzione. Gli obiettivi del gruppo sono la gestione e l'approfondimento di eventuali segnali provenienti dalle segnalazioni di sospetti AEFI inseriti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), l'approfondimento di argomenti rilevanti in ambito regolatorio o scientifico, la produzione e divulgazione di documenti utili per la gestione post-marketing dei vaccini (guide o linee di indirizzo) [5].

## Legge 119/2017

In seguito all'approvazione della Legge 31 luglio 2017 n. 119, frutto della conversione del decreto-legge 7 giugno 2017 n. 73 "Disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale", è in uso il Calendario vaccinale nazione 2017-2019 (**Figura 1**) che comprende un elenco di vaccinazioni obbligatorie e gratuite e quelle a offerta gratuita e facoltative per i minori di età compresa tra zero e sedici anni e i minori stranieri non accompagnati [6].

**Figura 1** Calendario vaccinale nazionale 2017-2019 adottato dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) [7].

Vaccino	0 gg-30 gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	>64 anni	
DTPa**		DTPa		DTPa			DTPa			DTPa***		1dose dTPa****ogni 10 anni			
IPV		IPV		IPV			IPV			IPV					
Epatite B	EnB-EnB*	Ep B		Ep B			Ep B								
Hib		Hib		Hib			Hib								
Pneumococco		PVC		PVC			PVC							PVC+PPSV	
MPRV								MPRV		MPRV					
MPR								oppure MPR +		oppure MPR +					
Varicella								V		V					
Meningococco C								Men C'			Men ACWY coniugato				
Meningococco B**		Men B	Men B		Men B				Men B						
HPV											HPV <sup>2</sup> -3dosi in funzione di età e vaccino				
Influenza														1 dose anno	
Herpes Zooster														1 dose#	
Rotavirus		Rotavirus 2-3 dosi a seconda del tipo di vaccino													

**Legenda**

IPV	vaccino antipolio inattivato	PPSV	vaccino pneumococcico polisaccaridico
Ep B	vaccino contro il virus dell'epatite B	MenC	vaccino contro il meningococco C coniugato
Hib	vaccino contro le infezioni invasive da Haemophilus influenzae tipo B	MenB	vaccino contro il meningococco B
DTPa	vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare	HPV	vaccino contro il papillomavirus
dTPa	vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare, formulazione per adulti	Influenza	vaccino contro l'influenza stagionale
dTPa-IPV	vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare e polio inattivato, formulazione per adulti	Rotavirus	vaccino contro i rotavirus
MPRV	vaccino tetravalente per morbillo, parotite, rosolia e varicella		
MPR	vaccino trivalente per morbillo, parotite e rosolia		
V	vaccino contro la varicella		
PCV	vaccino pneumococcico coniugato		

co-somministrazione (sfondo giallo)  
somministrazione in seduta separata (sfondo blu)

**\*)** Nei figli di madri HBsAg positive, somministrare entro le prime 12-24 ore di vita, contemporaneamente alle Ig specifiche, la prima dose di vaccino. Il ciclo va completato con la 2a dose a distanza di 4 settimane dalla prima; a partire dalla 3° dose, che deve essere effettuata dal 61° giorno, si segue il calendario con il vaccino combinato esavalente

**\*\*)** La terza dose va somministrata ad almeno 6 mesi di distanza dalla seconda.

**\*\*\*)** La quarta dose, l'ultima della serie primaria, va somministrata nel 5°-6° anno di età. È possibile anche utilizzare dai 4 anni la formulazione tipo adulto (dTPa) a condizione che i genitori siano adeguatamente informati dell'importanza del richiamo all'adolescenza e che siano garantite elevate coperture vaccinali in età adolescenziale.

**\*\*\*\*)** I successivi richiami vanno eseguiti ogni 10 anni.

**\*\*\*\*\*)** In riferimento ai focolai epidemici degli scorsi anni, si ritiene opportuno, oltre al recupero dei soggetti suscettibili in questa fascia di età (*catch-up*) anche una ricerca attiva dei soggetti non vaccinati (*map-up*).

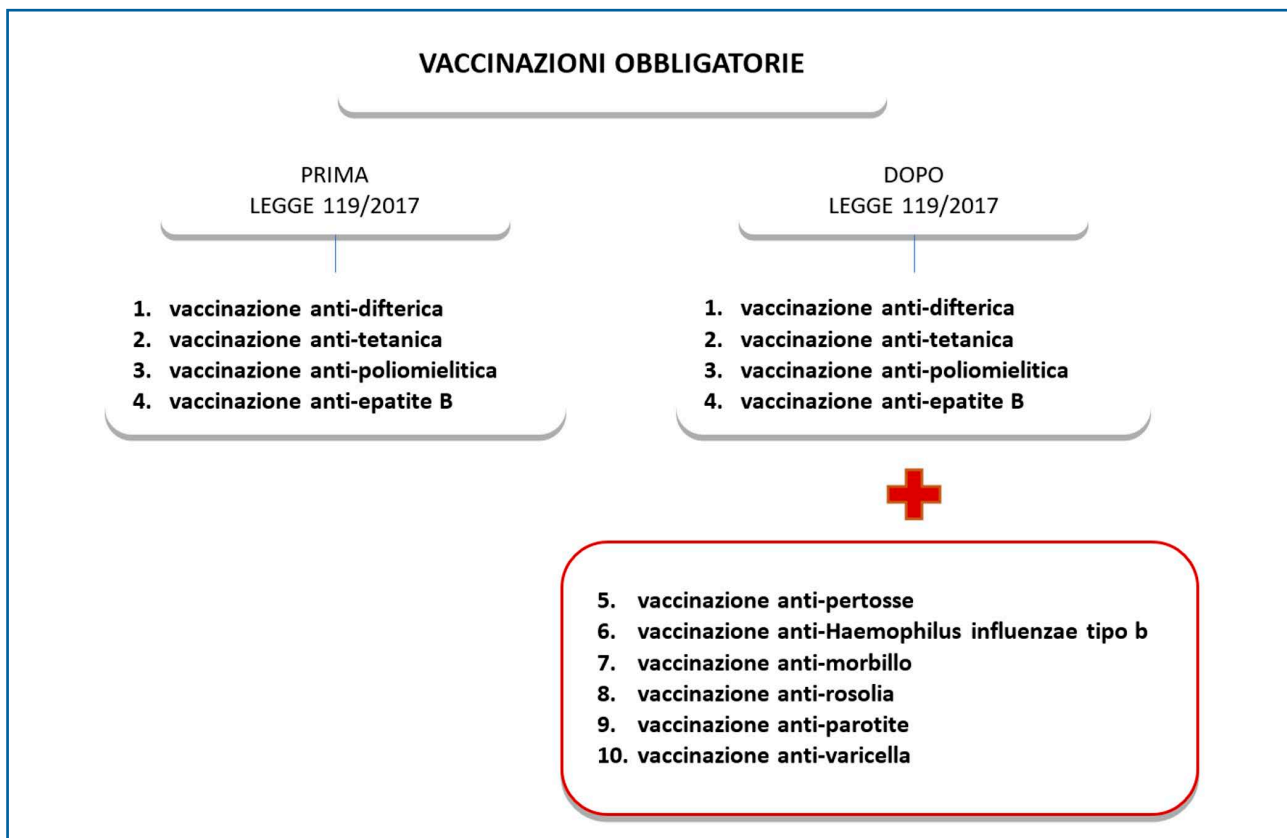
**∇)** Dose singola. La vaccinazione contro il meningococco C viene eseguita per coorte a 13°-15° mese di vita. Per la seconda coorte a 12-14 anni, si raccomanda che una dose di vaccino Men ACWY coniugato sia effettuata sia ai soggetti mai vaccinati in precedenza, sia ai bambini già immunizzati nell'infanzia con Men C o Men ACWY. Nei soggetti a rischio la vaccinazione contro il meningococco C può iniziare dal terzo mese di vita con tre dosi complessive, di cui l'ultima, comunque, dopo il compimento dell'anno di vita.

**\*)** Somministrare due dosi a 0 e 6 mesi (vaccino bivalente tra 9 e 14 anni; vaccino quadrivalente tra 9 e 13 anni); tre dosi ai tempi 0, 1, 6 (bivalente) o 0, 2, 6 mesi (quadrivalente) nelle età successive.

**#)** Somministrazione raccomandata a una coorte di soggetti di 65 anni di età.

La differenza sostanziale con il calendario vaccinale precedente è rappresentata dall'aumento del numero delle vaccinazioni obbligatorie, passate da 4 a 10, somministrate ai minori di età compresa tra zero e sei anni (**Figura 2**). Le vaccinazioni obbligatorie sono un requisito fondamentale per l'ammissione all'asilo nido e alle altre scuole dell'infanzia. Nel caso di inadempimento delle vaccinazioni per i minori tra 6 i 16 anni, sono previste sanzioni pecuniarie. Sono esonerati dall'obbligo di vaccinazione i soggetti immunizzati naturalmente perché hanno già contratto la malattia e i soggetti che si trovano in specifiche condizioni cliniche documentate dal medico di medicina generale o dalla pediatra.

L'obbligatorietà per le ultime quattro vaccinazioni dell'elenco (n. 7-8-9-10, **Figura 2**) è soggetta a revisione ogni tre anni in base ai dati epidemiologici raccolti e alle coperture vaccinali raggiunte. Inoltre, ad offerta attiva e gratuita, da parte delle Regioni e Province autonome, ma senza obbligo, sono le vaccinazioni: anti-meningococcica B, anti-meningococcica C, anti-pneumococcica e anti-rotavirus.



**Figura 2** Rappresentazione delle principali differenze introdotte dalla Legge 119/2017.

L'ASL di Novara (NO) comprende 348.515 abitanti e si colloca nel territorio della regione Piemonte; essa offre a titolo gratuito anche le vaccinazioni facoltative, compreso il vaccino anti-papilloma virus, per i minori di età compresa tra zero e sedici anni, seguendo per la somministrazione le specifiche indicazioni del Calendario vaccinale Nazionale 2017-2019 [6].

### Obiettivi del progetto

Gli obiettivi di questo progetto sono stati:

- identificare i vaccini con il maggior numero di reazioni avverse al farmaco (*Adverse Drug Reaction*, ADR) segnalate in un periodo di tre anni (2016-2018);
  - descrivere la frequenza dei più comuni AEFI;
  - valutare l'influenza della variabile genere nell'insorgenza di questi AEFI;
- su scala locale ASL NO e su scala nazionale per confrontare i dati raccolti nello stesso arco temporale.

### Metodi

Le segnalazioni di sospette reazioni avverse da vaccini nella RNF sono state ricercate sulla base della classificazione ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical classification*) "J07" (Farmaci antinfettivi ad uso sistemico - Vaccini). Il periodo temporale considerato era il triennio dall'1 gennaio 2016 al 31 dicembre 2018. Prima sono stati ricercati nella banca dati RNF gli AEFI provenienti dall'ASL NO, poi tutte quelli riportati in Italia. I casi estratti sono stati analizzati come segue: inizialmente, è stato applicato come filtro il nome commerciale di ciascun vaccino sul mercato nel triennio, ottenendo il numero di reazioni inserite per ciascuno di essi. Successivamente è stata applicata come filtro la classificazione per sistemi e organi (*System Organ Class*, SOC) ottenendo i principali apparati colpiti da AEFI. Infine, è stata applicata come filtro la variabile "genere" per valutarne l'influenza nell'insorgenza di AEFI. Le analisi hanno confrontato i dati raccolti dall'ASL NO e sul territorio nazionale.

## Risultati e discussione

Le segnalazioni di sospette ADR inserite nella RNF [8] nel triennio 2016 – 2018 da tutto il territorio nazionale sono state 167.080, di cui 18.140 relative ai vaccini. Nello stesso periodo di tempo sono state inserite dall'ASL NO nella RNF 687 segnalazioni di cui 57 relative ai vaccini (**Tabella 1**). La **Figura 3** mostra la percentuale degli AEFI sulle ADR totali nell'ASL NO e sul territorio nazionale.

Nell'ASL NO nel triennio considerato, le segnalazioni da AEFI hanno mostrato un aumento costante, nonostante il decremento del numero totale di segnalazioni riscontrato nel 2018. Pertanto, nell'anno 2018 il rapporto AEFI/ADR totali è risultato fortemente incrementato. A livello nazionale, sebbene sia stato osservato un incremento sia delle ADR totali che degli AEFI, nel 2018 si è riscontrato un lieve decremento del rapporto, dal momento che le segnalazioni di AEFI non hanno manifestato un aumento paragonabile a quello delle segnalazioni di ADR.

**Tabella 1** Segnalazioni complessive e per vaccini nell'ASL NO/ e sul territorio nazionale divise per anni.

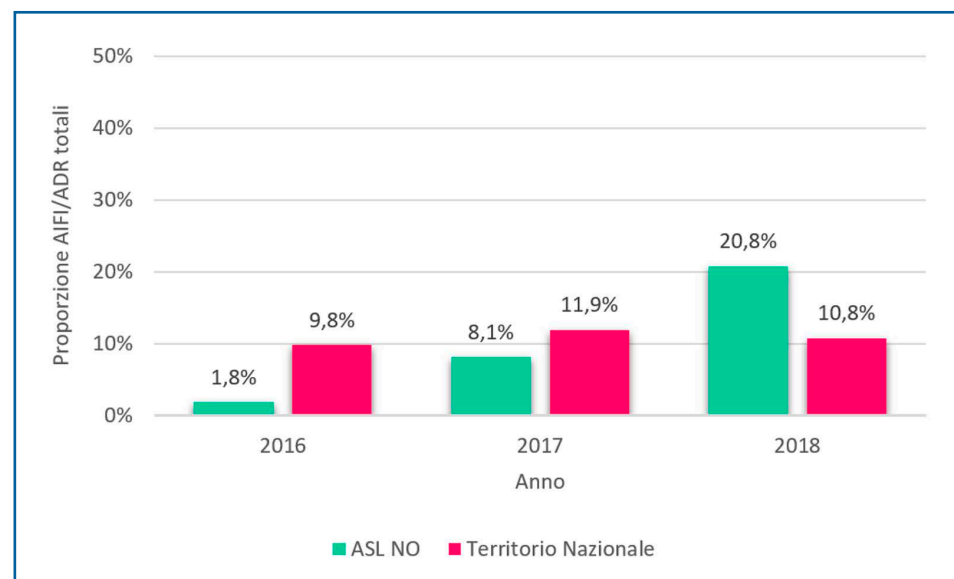
	ASL NO		Territorio nazionale	
	AEFI	ADR totali	AEFI	ADR totali
2016	5	274	4729	48.373
2017	21	259	6476	54.249
2018	32	154	6935	64.457
Totale	57	687	18.140	167.080

La **Figura 4** mostra il tasso di segnalazione di reazione ai vaccini per 100.000 abitanti, per ciascun anno del triennio in esame. Dall'osservazione dei dati emerge un incremento del tasso di segnalazioni di AEFI per 100.000 abitanti sia a livello dell'ASL NO che sul territorio nazionale.

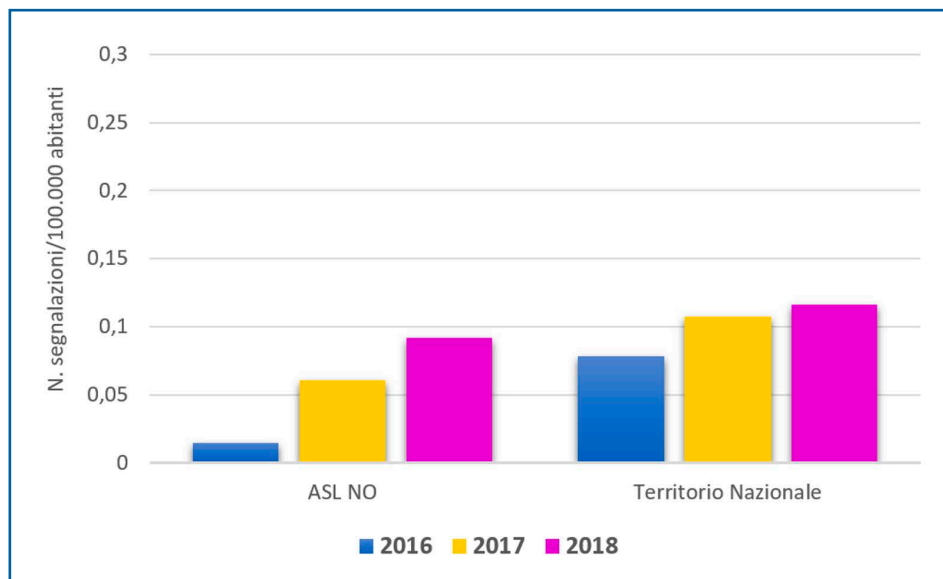
I vaccini coinvolti nelle 57 segnalazioni erano 67; 47 AEFI sono stati attribuiti a un solo vaccino sospetto, 6 AEFI a due vaccini sospetti e 4 AEFI a tre vaccini sospetti. Ogni segnalazione può riguardare più di un vaccino come sospetto, dal momento che più di un vaccino può esser somministrato in un'unica seduta. Il 89,5 % delle segnalazioni è stato classificato come "non grave", il restante 8,51% è stato ritenuto "grave"; distinguendo tra i diversi criteri di gravità, nel 50% dei casi era riportata ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione, nel 16,6% invalidità grave o permanente, mentre nel 33,3% altra condizione clinicamente rilevante.

I dati riguardanti i vaccini coinvolti nelle segnalazioni nell'ASL NO sono stati riportati in ordine decrescente in **Tabella 2**. Nella **Tabella 3** sono riportati i vaccini maggiormen-

**Figura 3** Rappresentazione della percentuale degli AEFI sulle ADR totali.



**Figura 4** Rappresentazione del tasso di segnalazione di reazione ai vaccini per 100000 abitanti nel triennio 2016-2018.



te coinvolti nelle segnalazioni di AEFI a livello italiano. Dal confronto tra i dati relativi all'ASL NO e i dati nazionali raccolti, emerge che il vaccino per cui sono state inserite il maggior numero di ADR è stato Bexsero. A seguire, con percentuali diverse, Infanrix Hexa, Prevenar -13, Priorix Tetra e M-M-RVaxpro. È evidente una differenza nel numero di segnalazioni per sospetti AEFI nell'ASL NO tra vaccini batterici (b) (47,8%), vaccini virali (v) (35,2%) e vaccini batterici e virali in associazione (b/v) (17,0%). La stessa evidenza è presente a livello nazionale dove le segnalazioni per sospette ADR per vaccini batterici, virali e vaccini in associazione sono rispettivamente il 52,3%, 28,9% e 18,8%.

**Tabella 2** Dati relativi alle segnalazioni di sospette AEFI per ciascun vaccino nell'ASL NO

VACCINI	N. SEGNALAZIONI ASL NO (%)
BEXSERO (b)	19 (33,3%)
INFANRIX HEXA (b/v)	6 (10,5%)
M-M-RVAXPRO (v)	5 (8,8%)
PREVENAR-13 (b)	5 (8,8%)
PRIORIX TETRA (v)	5 (8,8%)
MENVEO (b)	4 (7,0%)
ROTARIX (v)	4 (7,0%)
GARDASIL 9 (v)	3 (5,3%)
POLIOINFANRIX (b/v)	3 (5,3%)
VAXIGRIP TETRA (v)	3 (5,3%)
CERVARIX (v)	2 (3,5%)
BOOSTRIX (b)	1 (1,8%)
DIFTETALL (b)	1 (1,8%)
ENGERIX B (v)	1 (1,8%)
INFLUVAC S (v)	1 (1,8%)
HIBERIX (b)	1 (1,8%)
PNEUMOVAX (b)	1 (1,8%)
SYNFLORIX (b/v)	1 (1,8%)
TETRAVAC (b/v)	1 (1,8%)
<b>(b) 32 (47,8%)</b>	<b>(v) 24 (35,2%)</b>
	<b>(b/v) 11 (17,0%)</b>

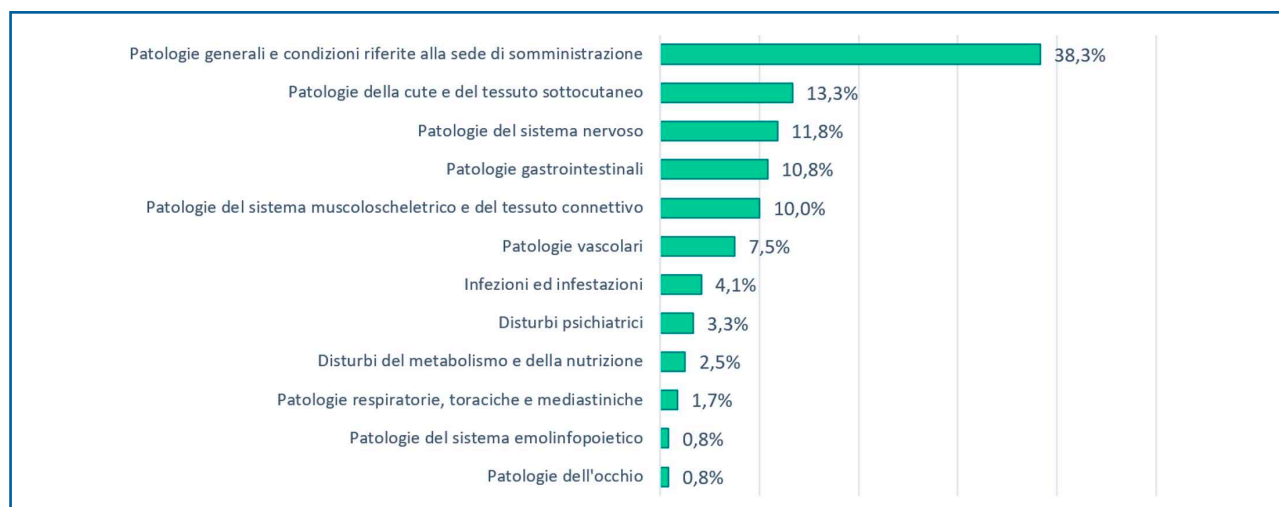
*b: vaccino batterico; v: vaccino virale; b/v: vaccino batterico e virale in associazione.*

**Tabella 3** Dati relativi alle segnalazioni di sospette AEFI da vaccino sul territorio nazionale.

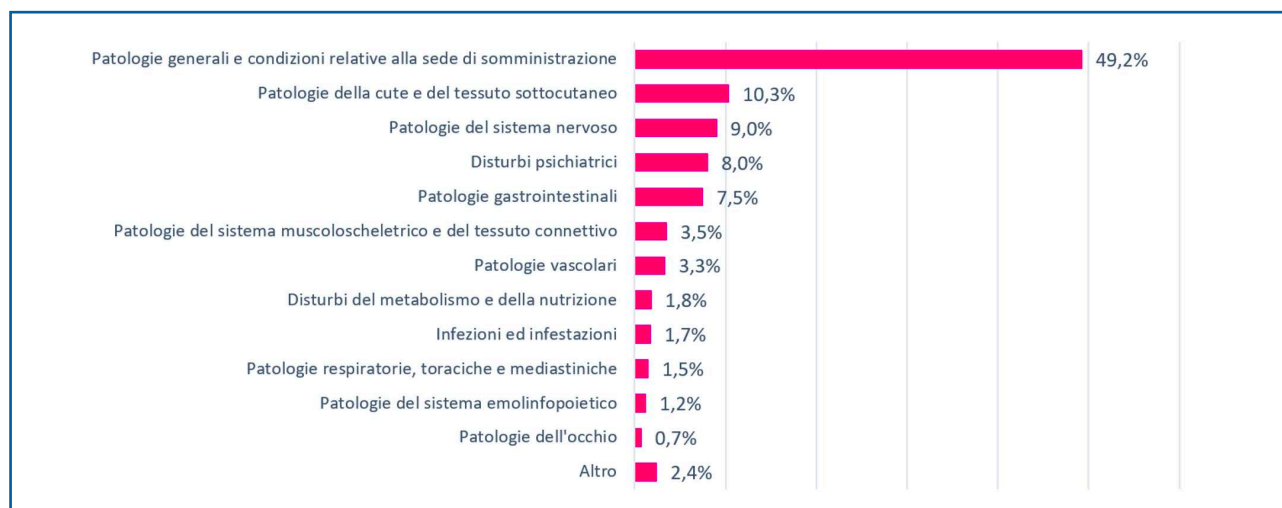
VACCINO	N. SEGNALAZIONI Territorio nazionale (%)
BEXSERO (b)	5294 (29,2%)
INFANRIX HEXA (b/v)	3202 (17,7%)
PREVENAR-13 (b)	3175 (17,5%)
PRIORIX TETRA (v)	2570 (14,2%)
M-M-RVAXPRO (v)	1142 (6,3%)
HAVRIX BB (v)	936 (5,2%)
NIMENRIX (b)	681 (3,8%)
ROTARIX (v)	633 (3,5%)
MENVEO (b)	496 (2,7%)
HEXYON (b)	464 (2,6%)
GARDASIL 9 (v)	418 (2,3%)
VARIVAX (v)	390 (2,2%)
POLIOINFANRIX (b/v)	393 (2,2%)
BOOSTRIX (b)	374 (2,1%)
POLIOBOOSTRIX (b/v)	374 (2,1%)
MENJUGATE (b)	315 (1,7%)
PNEUMOVAX (b)	245 (1,4%)
ALTRO	3013 (16,6%)
<b>(b) 11044 (52,3%)</b>	<b>(v) 6089 (28,9%)</b>
	<b>(b/v) 3969 (18,8%)</b>

b: vaccino batterico; v: vaccino virale; b/v: vaccino batterico e virale in associazione.

In **Figura 5** e in **Figura 6** sono riportate le SOC maggiormente interessate da AEFI rilevati rispettivamente nella ASL NO e sul territorio nazionale. Analizzando le SOC, si osserva che quella più frequentemente riportata è stata “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione”, seguita da “Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo” e “Patologie del sistema nervoso”, sia per l’ASL NO che a livello nazionale. Una netta differenza era evidente per la SOC “Disturbi psichiatrici”, che risulta avere una percentuale più alta sul territorio nazionale rispetto alla ASL NO. Per quanto riguarda “Patologie del tessuto muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo”, “Patologie vascolari” e “Infezioni ed infestazioni” è stata osservata invece una percentuale più alta nell’ ASL NO rispetto al territorio nazionale. Per tutti gli altri apparati interessati da AEFI, è stata riscontrata una maggiore similitudine.

**Figura 5** Distribuzione delle segnalazioni per apparato colpito (SOC) nell’ASL NO.





**Figura 6** Distribuzione delle segnalazioni per apparato colpito (SOC) sul territorio nazionale.

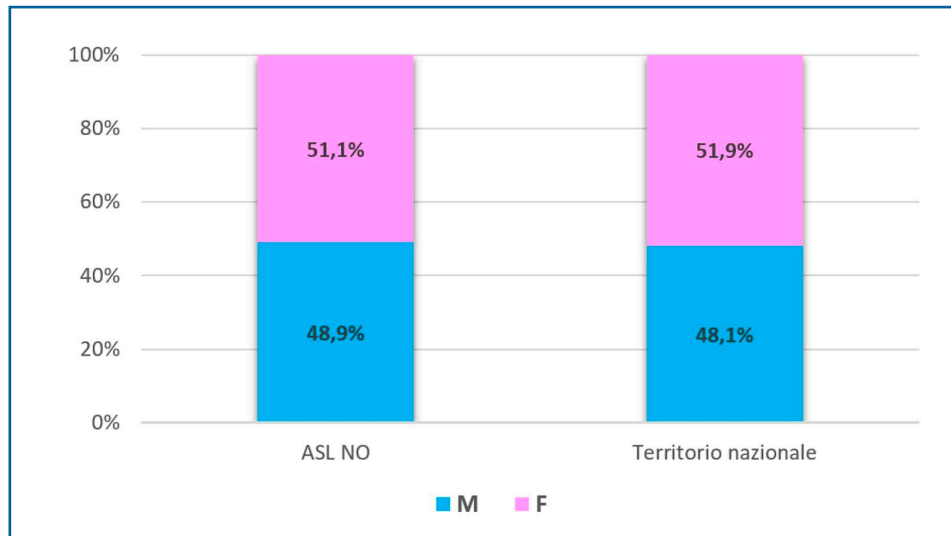
Analizzando per apparati più colpiti (**Tabella 4**), gli AEFI, riportati mediante *Preferred Term* (PT), per “Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione”, si osserva che, sia nell’ASL NO che a livello nazionale, il PT più segnalato è stato la piressia. Per la SOC “Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo” a livello dell’ASL NO prevaleva come AEFI il prurito, mentre a livello nazionale l’eruzione cutanea; nel caso della SOC “Patologie del sistema nervoso” il PT più frequente era la cefalea in entrambi.

**Tabella 4** AEFI indicati mediante PT, suddivisi per le tre SOC più riportate.

SOC	ASL NO		Territorio nazionale	
	PT	%	PT	%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	13,3	Piressia	19,9
	Edema in sede d’iniezione	4,8	Iperpiressia	5,9
	Brividi	3,3	Dolore	2,6
	Esantema	2,5	Pianto	2,6
	Dolore	1,7	Dolore in sede di vaccinazione	1,6
	Iperpiressia	1,7	Dolore in sede di iniezione	1,4
	Dolore ascellare	1,7	Eritema in sede di iniezione	1,2
	Dolore in sede di iniezione	1,7	Gonfiore in sede di vaccinazione	1,0
	Pianto	0,8	Astenia	1,0
	Malessere	0,8	Reazione locale	0,8
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	2,5	Rash	2,9
	Pomfi	1,7	Eritema	1,6
	Dermatite	1,7	Orticaria	1,5
	Orticaria	1,7	Prurito	0,8
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	3,3	Cefalea	1,6
	Tremori	1,7	Sonnolenza	1,5
	Convulsioni febbrili	1,7	Convulsione febbrile	0,7
	Ipertonia	0,8	Ipotonia	0,6

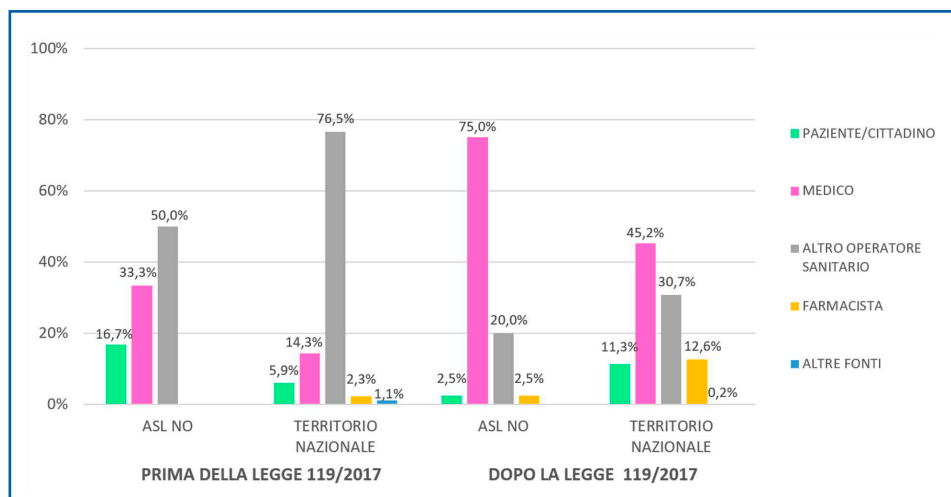
Dall'analisi delle segnalazioni, è emerso che la frequenza per genere nelle 47 segnalazioni era pari al 48,9% per i maschi e 51,0% per le femmine nella ALS NO e al 48,1% per i maschi e 51,9% per le femmine sul territorio nazionale (**Figura 6**). Si osserva una percentuale simile tra maschi e femmine coinvolti sia per l'ASL NO che a livello nazionale, si può quindi dedurre che la variabile sesso non è influente nell'insorgenza delle AEFI da vaccino.

**Figura 7** Confronto sulla distribuzione del genere nelle segnalazioni tra l'ASL NO e il territorio nazionale.



In **Figura 8** sono illustrati i dati ottenuti dal RNF riguardo alle segnalazioni di ADR da vaccini prima e dopo l'entrata in vigore della Legge 119/2017, rilevati per l'ASL NO e il territorio nazionale. Dall'estrapolazione dei dati dalla RNF prima e dopo l'entrata in vigore della Legge 119/2017, si è osservato che le segnalazioni di ADR da vaccini a livello nazionale hanno avuto un incremento del 28%. Approfondendo la ricerca e filtrando i dati per fonte, si osserva che le segnalazioni dei medici sono triplicate, quelle dei farmacisti sono sestuplicate e quelle del paziente/cittadino sono raddoppiate, mentre quelle degli altri operatori sanitari sono nettamente diminuite. Analizzando i dati riguardanti l'ASL NO è emerso che le segnalazioni provenienti da medici e altri operatori sanitari sono sovrapponibili alla situazione riscontrata a livello nazionale, invece, è evidente una netta differenza per segnalazioni provenienti dalla fonte pazienti/cittadini e farmacisti. Le segnalazioni da parte dei pazienti/cittadini sono diminuite di circa sette volte mentre quelle da parte dei farmacisti sono solamente raddoppiate.

**Figura 8** Distribuzione delle segnalazioni di AEFI per segnalatore prima e dopo l'entrata in vigore della Legge 119/2017.



## Conclusioni

I vaccini sono una risorsa inestimabile per la tutela della salute individuale e collettiva. Nonostante il calo di segnalazioni di ADR nell'ASL NO, si è riscontrato un aumento delle segnalazioni da AEFI. La distribuzione delle segnalazioni da AEFI nel corso del triennio mostra un significativo aumento successivamente all'entrata in vigore della Legge 119/2017 che ha reso obbligatorie alcune vaccinazioni. Bexsero è stato il vaccino più reattogeno, perciò non è somministrato in concomitanza con altri vaccini, come già indicato nel Calendario Vaccinale Nazionale 2017-2019 [6]. La somministrazione deve esser effettuata ad almeno 20 giorni di distanza dagli altri vaccini.

Per quanto concerne gli apparati maggiormente colpiti da AEFI, il maggior numero di reazioni segnalate sono quelle relative al sito di somministrazione, seguite da quelle a carico della cute e del sistema nervoso. L'AEFI maggiormente segnalata stata la pirolessia. Questo AEFI è presente negli RCP (riassunto delle caratteristiche del prodotto) della maggior parte dei vaccini come ADR comune e frequente.

Pertanto, l'obiettivo futuro potrebbe essere quello di richiamare l'attenzione dei medici sull'importanza di segnalare i sospetti AEFI da vaccini non solo quelli rari o non comuni, ma anche quelli già noti e presenti negli RCP, così da poter individuare tempestivamente i cambiamenti di frequenza delle ADR note [8], i fattori di rischio per particolari reazioni, valutare il nesso di causalità, quantificare i rischi e sviluppare misure atte a minimizzare gli stessi.

## Bibliografia

- [1] AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco link: [www.aifa.gov.it/content/cosa-sono-i-vaccini](http://www.aifa.gov.it/content/cosa-sono-i-vaccini) (data aggiornamento 22.02.2019)
- [2] AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco link: [www.aifa.gov.it/content/come-si-classificano-i-vaccini](http://www.aifa.gov.it/content/come-si-classificano-i-vaccini) (data aggiornamento 22.02.2019)
- [3] AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco link: [www.aifa.gov.it/content/cosa-servono-i-vaccini](http://www.aifa.gov.it/content/cosa-servono-i-vaccini) (data aggiornamento 22.02.2019)
- [4] AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco link: [www.aifa.gov.it/content/come-agiscono-i-vaccini](http://www.aifa.gov.it/content/come-agiscono-i-vaccini) (data aggiornamento 22.02.2019)
- [5] AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco - "La vaccinovigilanza in Italia: ruolo ed obiettivi (18.04/2017)" scaricato alla pagina: [www.aifa.gov.it/content/la-vaccinovigilanza](http://www.aifa.gov.it/content/la-vaccinovigilanza) (data aggiornamento 22.02.2019)
- [6] AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco link: [www.aifa.gov.it/content/vaccini-obbligatori-e-offerta-gratuita-e-attiva-legge-1192017](http://www.aifa.gov.it/content/vaccini-obbligatori-e-offerta-gratuita-e-attiva-legge-1192017) (data aggiornamento 22.02.2019)
- [7] Ministero della Salute - "Calendario delle vaccinazioni" scaricato alla pagina: [www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4828&area=vaccinazioni&menu=vuoto](http://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4828&area=vaccinazioni&menu=vuoto) (data aggiornamento 22.02.2019)
- [8] Rete Nazionale di Farmacovigilanza link: [www.agenziadelfarmaco.gov.it/Farmacovigilanza/](http://www.agenziadelfarmaco.gov.it/Farmacovigilanza/)