

PROGRAMMA REGIONALE DI MIGLIORAMENTO  
DELLA PROFILASSI VACCINALE  
DGR n° 2089 DEL 3.5.1993

**QUARTA RELAZIONE SULL'ATTIVITA'  
DEL "CANALE VERDE" E DEL SISTEMA DI SORVEGLIANZA  
DELLE REAZIONI A VACCINI NELLA REGIONE VENETO:  
ANALISI DEL TRIENNIO 1997-99  
RIEPILOGO GENERALE 1992-99**

GIOVANNA ZANONI, NGUYEN THI MY DUNG, GIUSEPPE TRIDENTE

SEZIONE DI IMMUNOLOGIA - DIPARTIMENTO DI PATOLOGIA -  
UNIVERSITA' DI VERONA

## INDICE

RIASSUNTO

INTRODUZIONE

CONSULENZE DEL CANALE VERDE

Metodi

Risultati del triennio 1997-99 e riepilogo del periodo 1992-99

VALUTAZIONE DELLA SENSIBILIZZAZIONE A COMPONENTI  
DEI VACCINI NEL PERIODO 1992-99

SORVEGLIANZA DELLE REAZIONI AVVERSE A VACCINI

Metodi

Risultati del triennio 1997-99

Reazioni gravi nel periodo 1992-99

VALUTAZIONE GLOBALE DELL'ATTIVITA' SVOLTA NEL  
PERIODO 1992-99

BIBLIOGRAFIA E ABBREVIAZIONI

TABELLE n. 1-24

## RIASSUNTO

L'utilizzo dei vaccini è la forma più efficace di intervento preventivo nei confronti delle malattie infettive. Tuttavia, la profilassi vaccinale, come qualsiasi altro intervento sanitario, comporta la possibilità di reazioni indesiderate. La continua e convinta adesione alle campagne vaccinali richiede strumenti sempre più adeguati di informazione e l'adozione di misure di prevenzione e controllo delle reazioni avverse, che vengono valutate con particolare sensibilità dall'opinione pubblica. La sorveglianza attiva delle reazioni avverse svolge un'importante funzione per monitorare e garantire la sicurezza dei vaccini e mantenere alta la fiducia degli utenti nelle vaccinazioni. Tale attività permette inoltre di rilevare e prevenire reazioni infrequenti o insolite, che si possono osservare con la continua introduzione di nuovi vaccini.

I vaccini attualmente disponibili sono sicuri ed efficaci, anche se per tutti i preparati sono descritte reazioni avverse. Esse sono spesso di modesta entità, ma possono anche produrre gravi manifestazioni. Molte reazioni sono prevenibili attraverso una accurata anamnesi familiare e personale del soggetto da vaccinare, mirata ad escludere controindicazioni in atto alla somministrazione del vaccino. Alcune reazioni invece possono presentarsi anche in soggetti in buona salute e risultano pertanto imprevedibili. La valutazione delle reazioni a vaccini è una procedura complessa che necessita di una tempestiva notifica dell'evento osservato. La Regione Veneto ha pertanto istituito un Servizio per la prevenzione, la valutazione e la sorveglianza delle reazioni avverse, di cui si riportano le modalità operative e l'attività svolta.

La presente relazione descrive l'attività complessiva, svolta dalla Sezione di Immunologia del Dipartimento di Patologia dell'Università di Verona, finalizzata alla prevenzione e sorveglianza delle reazioni avverse a vaccini nella Regione Veneto. Nei tre precedenti consuntivi sono stati comunicati i dati riguardanti il biennio sperimentale 1992-93, il 1994, anno in cui l'attività è stata estesa a tutto il territorio regionale, e il biennio 1995-96. In questo rapporto vengono presentati i risultati relativi al triennio 1997-99 e riassunti i rilievi dell'intero periodo 1992-96, al fine di consentire una valutazione globale del lavoro complessivamente svolto.

### ATTIVITA' DI PREVENZIONE E SORVEGLIANZA DELLE REAZIONI A VACCINI NELLA REGIONE VENETO

Introduzione Nel 1992 l'Istituto di Immunologia e Malattie Infettive (\*) dell'Università di Verona e il Servizio di Igiene Pubblica della ULSS di Verona hanno avviato un programma di miglioramento degli interventi di immunoprofilassi, che è stato finanziato dalla Regione Veneto, con estensione dell'attività a tutto l'ambito regionale.

Il programma comprende le seguenti attività fornite dalla Sezione di Immunologia:

1) un servizio di consulenza specialistica prevaccinale denominato "Canale Verde", per la valutazione dell'idoneità alle vaccinazioni obbligatorie o facoltative in soggetti che necessitano di un approfondimento in caso di presunte reazioni avverse a vaccini o controindicazioni alla loro somministrazione rilevate a livello dei Servizi Vaccinali;

---

\* ora Sezione di Immunologia del Dipartimento di Patologia

2) un'attività di consulenza telefonica bisettimanale per i sanitari e gli utenti, su problematiche generali o specifiche riguardanti controindicazioni e reazioni avverse;  
3) un sistema di sorveglianza delle reazioni avverse a vaccini (RAV) notificate nella Regione Veneto, analizzate e classificate dall'Istituto, che cura anche la restituzione commentata dei dati ricavati agli operatori e a soggetti interessati.

Attività di consulenza specialistica "Canale Verde" I soggetti a rischio, selezionati dagli operatori dei Distretti, vengono segnalati al Medico Referente della relativa ULSS e inviati al Canale Verde della Sezione di Immunologia per la valutazione specialistica della presunta controindicazione e/o reazione avversa a vaccino. La consulenza si basa su un'anamnesi approfondita e su eventuali accertamenti, compresi test immunologici mirati, in vivo o in vitro, e/o visite o indagini specialistiche di altre discipline, quando ne sussistano le indicazioni. A iter completato, viene stilata una relazione conclusiva comprendente le indicazioni per la vaccinazione secondo routine o in sicurezza (day hospital, premedicazione), oppure la sospensione temporanea o l'esonero.

Nel periodo 1992-99 sono state effettuate 420 consulenze prevaccinali per la valutazione di idoneità al proseguimento della vaccinazione dopo una reazione avversa (148 casi - 35%), o per l'accertamento di controindicazioni generali o specifiche (272 casi - 65%). Un giudizio di idoneità è stato espresso in 272 casi (65%), specificando l'indicazione per la vaccinazione di routine o in ambiente protetto, con premedicazione o con preparato alternativo. L'esonero dalla somministrazione di uno o più vaccini è stato consigliato in 61 casi (15%) e la sospensione temporanea in 31 (7%).

Consulenza telefonica L'attività viene svolta con frequenza bisettimanale per gli operatori sanitari e gli utenti in risposta a quesiti generali o specifici riguardanti controindicazioni e RAV. La consulenza viene fornita prevalentemente agli operatori dei servizi vaccinali, ma anche a medici curanti/ospedalieri e singoli cittadini, ai quali sono stati complessivamente forniti pareri, anche a carattere di urgenza, su 1892 casi clinici e 323 argomenti generali in un totale di 1644 telefonate nel periodo 1992-99.

Sorveglianza delle reazioni avverse a vaccini A partire dal 1993 le notifiche delle RAV osservate nella Regione Veneto e inoltrate all'Osservatorio Epidemiologico Regionale vengono inviate in copia alla Sezione di Immunologia, che esamina e classifica i dati riportati per ULSS di provenienza, tipo di vaccino somministrato, età dei soggetti, numero della dose, intervallo temporale, tipo di reazione, localizzazione e gravità. Viene, inoltre, valutata l'effettiva correlazione causale tra vaccinazioni e reazioni, classificando le segnalazioni in attribuibili, probabili, possibili e non attribuibili. Su richiesta, vengono fornite indicazioni sulle modalità di prosecuzione dell'iter vaccinale. La Sezione di Immunologia provvede anche alla diffusione periodica dei dati aggiornati e commentati.

Nell'ambito della sorveglianza regionale delle RAV sono state valutate e classificate 1762 schede di notifica nel periodo 1993-99. Le manifestazioni segnalate nelle schede ritenute causalmente correlabili (1705 - 97%) sono state classificate in base ai vaccini responsabili e suddivise in base al grado di severità in lievi (1365), rilevanti (254) e gravi (86). Queste ultime, che includevano 26 reazioni locali (ascessi) e 60 sistemiche, si sono risolte tutte con completa restituitio ad integrum ad eccezione di cinque casi che presentano tuttora sequele e due che risultano tuttora in terapia.

Conclusioni La complessità, l'eterogeneità, nonché la gravità di alcune reazioni, spesso imprevedibili, comportano la necessità che alla valutazione degli eventi avversi sia dedicato personale specializzato e competente, organizzato per erogare consulenze e/o interventi mirati a prevenire e controllare le reazioni. Tale necessità è stata recepita dalla Regione Veneto che ha istituito il Sistema di Sorveglianza descritto.

La valutazione specialistica al Canale Verde di soggetti a presunto rischio di reazioni avverse ha consentito di selezionare i casi (65%) per i quali la vaccinazione è stata ritenuta prioritaria, a fronte del rischio potenziale di presentare ulteriori reazioni. La somministrazione in sicurezza è stata consigliata a 70 pazienti. La quota di soggetti (22%) per i quali la prosecuzione del ciclo vaccinale poteva costituire un rischio superiore al beneficio derivante dalla completa protezione o risultava temporaneamente non indispensabile, è stata esonerata o sospesa dalla vaccinazione.

L'attività di consulenza telefonica, inoltre, è risultata particolarmente utile per fornire rapidamente pareri su singoli casi clinici, talvolta urgenti, e su problemi generali riguardanti controindicazioni e RAV.

La sorveglianza delle RAV attraverso una tempestiva e oggettiva valutazione delle schede di notifica ha fornito un quadro dettagliato della reale entità e distribuzione delle reazioni nella Regione Veneto. Tale attività ha consentito di ricavare dati obiettivi che hanno costituito un elemento di razionalizzazione e di trasparenza nei confronti della popolazione assistita, non di rado preoccupata degli effetti indesiderati delle procedure vaccinali spesso paventate sulla base di singole segnalazioni.

La valutazione del grado di causalità ha dimostrato una buona capacità di discriminare le reazioni associate a vaccinazioni, dal momento che il 97% è stato ritenuto causalmente correlato. Le reazioni ritenute gravi hanno rappresentato il 5% del totale: di queste, 5 casi hanno riportato sequele.

In generale, si può concludere che il problema delle RAV nella Regione Veneto rapportate al numero di dosi somministrate alla popolazione residente risulta contenuto e controllato (1,9-3,4 notifiche/10.000 dosi somministrate nel 1994-98). La consulenza prevaccinale e la sorveglianza diretta delle RAV organizzata in questa Regione è risultata complessivamente efficace, di costo contenuto e proponibile quale modello per l'intero territorio nazionale.

#### RIEPILOGO DELLE ATTIVITA' DI CONSULENZA DEL "CANALE VERDE" E DI SORVEGLIANZA DELLE REAZIONI AVVERSE A VACCINI

ATTIVITA'	1992 -'93	1994	1995	1996	1997	1998	1999	TOTALE
CONSULENZE AL CANALE VERDE	56	55	53	40	74	84	58	420
SCHEDE DI NOTIFICA DELLE RAV	170	301	336	210	265	235	245°	1762
CONSULENZE TELEFONICHE*:	43	179	214	288	300	324	296	1.644
- CASI CLINICI	49	192	218	318	388	371	356	1.892
- TEMI GENERALI	11	21	36	62	89	53	51	323

° schede di notifica pervenute fino al 10/3/2000

\* con risposte ad 1 o più quesiti per ogni chiamata

## INTRODUZIONE

L'Istituto di Immunologia e Malattie Infettive, ora Sezione di Immunologia del Dipartimento di Patologia dell'Università di Verona, svolge attività di supporto e di informazione per migliorare continuamente il margine di sicurezza delle vaccinazioni nei Servizi delle ULSS della Regione Veneto. In particolare esso:

- gestisce il "Canale Verde", che fornisce consulenza specialistica per l'accertamento preventivo di presunte controindicazioni alla vaccinazione; il servizio effettua anche consulenza telefonica bisettimanale a favore delle ULSS, dei medici di famiglia e dei cittadini su indicazioni e controindicazioni alle vaccinazioni;
- in casi particolari, dopo verifica della necessità e sotto stretta sorveglianza, il personale medico specializzato del Servizio somministra vaccini selezionati in soggetti a rischio o ne richiede l'esonero, temporaneo o permanente;
- gestisce il sistema di sorveglianza delle reazioni avverse a vaccini osservate e notificate nella Regione Veneto;
- mantiene il collegamento con il Ministero della Sanità, le banche dati internazionali sulle reazioni a vaccini e, in particolare, con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e con il Center for Disease Control (CDC) statunitense;
- fornisce, su richiesta dei servizi vaccinali, documentazione scientifica e pareri sugli aspetti immunologici e immunopatologici delle vaccinazioni.

Vengono qui riportati in dettaglio i risultati relativi all'attività del 1997-99, unitamente al riepilogo dei rilievi del periodo 1992-96 descritti nella III relazione e alla valutazione globale di tutto il lavoro svolto. I risultati relativi alle reazioni avverse notificate nel 1999 includono le segnalazioni pervenute a questo Istituto fino al 10/3/2000. Si fa presente che alcune notifiche vengono inviate con forti ritardi: i totali parziali annuali delle schede sono stati aggiornati e integrati con le notifiche pervenute successivamente anche per gli anni già discussi nelle precedenti relazioni. La rielaborazione illustrata nel presente documento è da ritenersi definitiva per il periodo pregresso 1992-96. Come di consueto, vengono riassunte le modalità organizzative e operative già descritte nelle precedenti relazioni, al fine di agevolare la comprensione delle procedure adottate anche ai nuovi referenti e utilizzatori del servizio.

## CONSULENZE DEL CANALE VERDE

### Metodi

L'attività di consulenza specialistica del Canale Verde, operativa dal 1992, è finalizzata alla prevenzione delle reazioni avverse a vaccini. L'accesso al Servizio, da parte di tutte le ULSS della Regione, avviene tramite il medico Referente che seleziona i casi da valutare, garantisce il coordinamento e l'interazione con la struttura e provvede all'invio della richiesta di valutazione alla Sezione di Immunologia del Dipartimento di Patologia. Le spese per la consulenza e gli eventuali accertamenti sono a carico della ULSS richiedente e completamente gratuiti per gli utenti. Al Canale Verde è inoltre possibile accedere telefonicamente anche in qualità di singoli cittadini, con frequenza bisettimanale, per richieste di informazioni generali o specifiche in tema di vaccinazioni.

Il servizio di consulenza è volto sia a chiarire situazioni clinicamente importanti, per mezzo di un adeguato approfondimento dell'entità reale delle controindicazioni, sia a fornire informazioni tecnico-scientifiche a fasce di utenza particolarmente sensibili a

rischi, reali o presunti, legati alle vaccinazioni. Quando il Servizio ne riscontra l'indicazione, viene organizzata la somministrazione in ambiente protetto (day hospital o ricovero), procura e dispone la vaccinazione con particolari preparati, consiglia eventuali precauzioni (es. premedicazione) o richiede specifici esoneri.

La selezione dei casi da inviare per la consulenza è di norma eseguita dagli operatori dei servizi vaccinali, che effettuano una funzione di "filtro" allo scopo di discriminare, all'interno della totalità degli utenti da sottoporre a vaccinazione, i casi in cui siano presenti o sospettabili controindicazioni all'immunizzazione. Il Servizio cura anche lo scambio di informazioni scientifiche e, periodicamente, l'aggiornamento professionale dei suddetti operatori, al fine di garantire la migliore individuazione dei soggetti a rischio.

L'attività di consulenza è articolata in due settori principali: l'accertamento di controindicazioni generali a una o più vaccinazioni e la valutazione di idoneità al proseguimento del ciclo dopo una reazione avversa accertata. La procedura si basa su un'accurata anamnesi familiare e personale con particolare riguardo alla ricerca di patologie del sistema immunitario e nervoso; l'indagine è inoltre volta a identificare eventuali patologie genetiche, malformative o infettive, quali potenziali fattori di rischio per l'esecuzione o la prosecuzione di vaccinazioni, oltre che per la diagnostica differenziale delle reazioni avverse. Quando indicato, si procede ad ulteriori accertamenti clinici, di laboratorio o strumentali a seconda della problematica in esame; se necessario, viene effettuata una ricerca bibliografica nell'ambito di banche dati internazionali, o vengono consultati esperti e archivi dell'OMS o del CDC di Atlanta. Talvolta vengono anche contattati specialisti di altre branche, come il neurologo o il reumatologo, per la formulazione di pareri congiunti e/o concordare esami mirati. Qualora l'anamnesi e l'esame clinico lo richiedano, si procede all'esecuzione di test immunologici in vivo e in vitro anche utilizzando i vaccini o loro componenti (conservanti, adiuvanti, contaminanti), allo scopo di individuare potenziali agenti sensibilizzanti. A iter completato, viene stilata una relazione riassuntiva e conclusiva, indicando se la vaccinazione possa essere eseguita secondo routine, o, in casi a rischio, in day hospital o reparto ospedaliero (pediatria o medicina), oppure se sia necessaria la sospensione temporanea o l'esonero. A vaccinazione effettuata, il Servizio vaccinale ne comunica l'esito alla Sezione di Immunologia del Dipartimento di Patologia.

### **Risultati delle consulenze al Canale Verde nel triennio 1997-99 e riepilogo del periodo 1992-96**

I risultati del triennio 1997-99 e del periodo precedente, analizzato in dettaglio nella III relazione, vengono riassunti nelle tabelle che illustrano la distribuzione parziale e totale delle consulenze per tipo di valutazione e vaccino da somministrare (tab. 1), le motivazioni delle richieste di consulenza per pregressa reazione avversa (tab. 2) e per l'accertamento di controindicazioni (tab. 3) con le relative conclusioni (tab. 4).

Nel 1997 sono state effettuate 74 consulenze specialistiche prevaccinali, di cui 34 (46 %) per l'idoneità a proseguire con la vaccinazione dopo vere o presunte reazioni avverse a dosi precedenti (tab. 1) e 40 (54 %) per l'accertamento preventivo di controindicazioni generali o specifiche a uno o più vaccini. Nel '98, su un totale di 84 consulenze, 18 (21%) hanno riguardato l'approfondimento di reazioni avverse e 66 (79%) l'accertamento di controindicazioni. Nel 1999 sono state effettuate 58 valutazioni, 21 (36%) per precedenti reazioni e 37 (64%) per presunte controindicazioni.

I casi pediatrici esaminati, considerati tali fino ai 13 anni di età al fine di includere la vaccinazione HB dei dodicenni, rappresentano il 53 % nel '97, il 59 % nel '98 e il 52 % nel '99. L'esame clinico diretto da parte di specialisti del Servizio è stato effettuato in 30 casi (40 %) nel '97, in 19 (23%) nel '98 e in 29 (50 %) nel '99.

Anche nel triennio 1997-99 il Canale Verde è stato chiamato ad esprimere pareri di idoneità in presenza di problematiche talvolta complesse, per le quali la letteratura specializzata e le linee guida non sempre forniscono indicazioni specifiche sulle procedure vaccinali.

Le singole problematiche sottoposte sono state come di consueto suddivise in due gruppi: per la valutazione di pregressa reazione avversa (tab.2) e per l'accertamento di controindicazioni alle vaccinazioni (tab. 3). Tale suddivisione ha finalità riepilogative e illustrative, ma va considerato che non di rado sono presenti problemi multipli e complessi nello stesso caso.

Le manifestazioni dei soggetti che avevano presentato reazioni a vaccini somministrati in precedenza, giudicate causalmente correlabili nell'84% dei casi, includono eventi locali e generali a livello cutaneo, sindromi ipotensivo-iporesponsive, un caso di shock anafilattico da siero antitetanico, sintomatologia neurologica e respiratoria insorte dopo varie vaccinazioni. Tra le manifestazioni neurologiche valutate per la prosecuzione delle vaccinazioni emergono i casi di una polioparalisi vaccinoassociata e un processo leucoencefalomielitico insorto dopo vaccinazione antivaiole e antirabbica.

Nell'ambito delle valutazioni per presunte controindicazioni, oltre ai più numerosi casi di malattie allergiche e immunodeficit, sono stati approfonditi casi di malattie autoimmuni organo e non organo-specifiche, di malattia di Kawasaki, di patologie neurologiche, di idrocefalo con derivazione ventricolo-peritoneale, di pregressa sindrome di West nel vaccinando o familiare, patologie comunque insorte indipendentemente dalle vaccinazioni.

A partire dal 1996, 37 casi sono stati sottoposti al Servizio per l'idoneità alla vaccinazione in presenza di esami immunologici e immunogenetici (determinazione dell'HLA e delle sottopopolazioni linfocitarie), spesso prescritti a bambini sani da un consulente esterno di formazione chirurgica, che li aveva interpretati attribuendovi un significato di "rischio" per patologia da vaccino e aveva controindicato le vaccinazioni. Dopo valutazione dei referti e dei dati anamnestici, quando riportati, il Servizio ha discriminato nell'ambito di questi casi, quelli meritevoli di ulteriori accertamenti pediatrici (13 casi), quelli idonei alla vaccinazione (15 casi), un bambino in cui si è consigliata la sospensione temporanea e 8 in cui non si è ritenuto di poter esprimere un parere per dati insufficienti. Alla relazione clinica sono state allegate anche alcune osservazioni generali preparate dal Servizio sul significato dell'associazione HLA, malattie autoimmuni e rischio vaccinale.

I casi di allergia, non sempre pertinenti alle vaccinazioni da eseguire, rappresentano tuttora una considerevole quota delle problematiche sottoposte (30/143 casi – 21%-sottoposti per controindicazioni nell'ultimo triennio), nonostante l'intensa attività di consulenza telefonica tendente a tranquillizzare i colleghi e gli utenti circa l'assenza di particolari rischi vaccinali, a patologia ben controllata dalla terapia o in fase di spontanea quiescenza.

Complessivamente, nel triennio in esame il 36% delle problematiche sottoposte quali possibili controindicazioni alle vaccinazioni sono risultate inconsistenti.

Le conclusioni delle consulenze sono riportate nella tabella 4. La vaccinazione dei soggetti sottoposti a valutazione è stata consigliata in 43 casi (58%) nel '97, 52 (62%) nel '98 e 35 (60%) nel '99, mantenendo la percentuale complessiva degli idonei vicina

ai livelli ottenuti negli anni precedenti (65%). La sospensione temporanea è stata consigliata in 11 casi complessivi nel triennio in esame (tab. 4). L'esonero è stato richiesto in 15 (20%), 11 (13%) e 6 (10%) casi rispettivamente, limitandolo a singole vaccinazioni, per la presenza di controindicazioni alla somministrazione, o per gravi reazioni avverse a dosi precedenti. Ad alcuni pazienti (8, 9, e 13), infine, sono stati consigliati ulteriori accertamenti necessari per poter esprimere un giudizio, in parte non effettuati per rifiuto. Per 4 pazienti nel triennio non è stata consigliata la vaccinazione, non avendone riscontrato l'indicazione. Per 9 soggetti non è stato possibile esprimere un parere per l'incompletezza dei dati inviati.

Nel triennio in esame 76 su 130 soggetti giudicati idonei hanno ricevuto le vaccinazioni indicate senza riportare reazioni avverse rilevanti; in 4 casi sono stati segnalati lievi effetti collaterali: due riacutizzazioni di dermatite preesistente alla vaccinazione, una crisi vasovagale su base ansiosa e irrequietezza in un bambino. Si sono registrati in totale 32 casi di rifiuto ad eseguire indagini e/o vaccinazioni consigliate: essi comprendono, per la maggior parte, soggetti sottoposti al Canale Verde per aplotipo HLA ritenuto "a rischio" dal consulente chirurgo di cui si è detto. Il riepilogo complessivo di tali dati è riportato nella tabella 5.

Nel 1997 sono state effettuate 300 consulenze telefoniche fornendo pareri su 388 casi clinici e 89 argomenti generali, contestualmente o ricontattando il richiedente per la risposta dopo approfondimento (tab. 6). Nel '98 si è raggiunto il totale di 324 chiamate, per 371 casi clinici e 53 argomenti generali, riguardanti in particolare l'introduzione di nuovi vaccini e combinazioni. Nel '99, i pareri telefonici hanno totalizzato la quota di 296, per 356 casi clinici e 51 quesiti generali. Anche nel triennio 1997-99 i principali utenti sono risultati gli operatori dei servizi vaccinali, seguiti da medici curanti o di presidi e con crescente frequenza dai singoli cittadini.

Su richiesta, tra i vari quesiti di carattere generale, sono stati specificamente approfonditi seguenti argomenti: associazione HLA, malattie autoimmuni e rischio vaccinale, con preparazione di una relazione scritta esplicativa che è stata inviata ai richiedenti in attesa del pronunciamento del Ministero della Sanità (entrambe allegate in appendice), rischio di sclerosi multipla e vaccinazione antiepatite B, malattia di Kawasaki e vaccinazioni, rischio vaccinale da somministrazione di vaccini vivi in gravidanza, immunizzazione antiepatite A e anti febbre gialla per viaggiatori internazionali, vaccinazione antitifida nei primi anni di vita, manifestazioni neurologiche in relazione a controindicazioni e reazioni avverse, potenziali rischi derivanti dall'utilizzo dei conservanti mercuriali dei vaccini.

Sono stati inoltre richiesti da alcuni colleghi pareri sulla gestione di inadempienti e di gruppi ostili alle vaccinazioni.

## **VALUTAZIONE DELLA SENSIBILIZZAZIONE A COMPONENTI DEI VACCINI NEL PERIODO 1992-99**

Nel periodo di attività 1992-99 sono stati esaminati complessivamente 97 soggetti con sospette reazioni di ipersensibilità al principio attivo o a conservanti, adiuvanti e contaminanti dei vaccini, che presentavano un'anamnesi di reazioni locali intense o eventi generalizzati (orticaria, angioedema, dermatite, riacutizzazione di eczema atopico, broncospasmo) ai vaccini DT, TT, HB, o con sospetta controindicazione in presenza di allergia/intolleranza alle proteine dell'uovo. I pazienti sono stati sottoposti a test cutanei e/o accertamenti in vitro mirati, per ricercare una sensibilizzazione IgE- o cellulo-mediata a tali componenti. I test effettuabili per le varie sostanze sono riassunti nella tab. 7.

Dei 73 pazienti sottoposti a patch test con vaccino, tiomersal, formaldeide e sali di alluminio 19 sono risultati positivi al tiomersal e uno a sali di alluminio (tab. 8).

Il test cutaneo a lettura immediata (prick test) è stato utilizzato soprattutto per ricercare una sensibilizzazione IgE-mediata a componenti del vaccino antiepatite B (51 soggetti) e antitetanico (27 casi). La reattività è stata esaminata anche per altri vaccini, come riportato nella tabella 8.

Una sensibilizzazione accertata a componenti dei vaccini, correlabile all'insorgenza di reazioni avverse, è stata stabilita in 14 casi. La positività per componenti del vaccino, infatti, viene sempre valutata sul piano della rilevanza clinica per accertare la presenza di controindicazioni alla vaccinazione.

Complessivamente, la valutazione allergologica, che ha tenuto conto caso per caso del rapporto rischio/beneficio e dell'eventuale raggiungimento di un titolo anticorpale specifico protettivo, ha portato alla vaccinazione di 49 su 97 soggetti esaminati, di cui 66 ritenuti idonei; alcune somministrazioni sono state effettuate in ambiente protetto e/o con premedicazione o preparato alternativo. Due di questi soggetti hanno presentato lievi effetti collaterali. L'esonero o sospensione sono stati disposti in 25 casi (26 %).

## **SORVEGLIANZA DELLE REAZIONI AVVERSE A VACCINI**

### **Metodi**

Il sistema di sorveglianza regionale è stato attivato con nota del Dipartimento per l'Igiene Pubblica nel 1993 ed affidato all'Istituto di Immunologia dell'Università di Verona, per affiancarsi al sistema nazionale e garantire la regolare restituzione commentata dei dati ricavati dalle notifiche delle reazioni a medici vaccinatori, curanti e, su richiesta, a singoli cittadini.

La segnalazione di reazioni avverse a vaccino è stata effettuata per mezzo del modulo revisionato contenuto nella Circolare Ministeriale del 23.3.95, che fornisce anche le istruzioni per la compilazione e alcune "definizioni di caso" per quadri clinici importanti.

Le notifiche inoltrate dalle ULSS all'Osservatorio Epidemiologico della Regione Veneto, inviate in copia al Ministero della Sanità e, dal settembre 1993, alla Sezione di Immunologia del Dipartimento di Patologia dell'Università di Verona, vengono qui esaminate approfondendo i casi dubbi e di particolare interesse. L'analisi ha lo scopo di

verificare la reale entità delle reazioni stesse in termini numerici e di gravità, operare un controllo sull'effettiva correlazione tra immunizzazione e reazioni, classificare opportunamente gli eventi segnalati, computerizzarne i dati, valutare l'opportunità di procedere alla sospensione della vaccinazione in casi selezionati ed effettuare un monitoraggio nel tempo delle patologie più gravi e per campioni mirati.

L'attività è operativamente basata sul modello di altri sistemi di sorveglianza delle reazioni avverse, come quelli americano e canadese, e sulle linee guida emanate dall'OMS.

In prima istanza gli esperti del Servizio verificano che la scheda sia correttamente compilata in ogni sua parte; in caso contrario viene contattato direttamente il segnalatore per la richiesta di ulteriori informazioni. Quando la reazione abbia comportato un ricovero ospedaliero, viene esaminata la cartella clinica e gli accertamenti effettuati. Oltre alla valutazione della singola reazione rilevante, l'approfondimento viene effettuato anche nel caso di gruppi di reazioni analoghe (clusters), conseguenti alla somministrazione di uno stesso vaccino o preparato commerciale, specialmente se della stessa serie o avvenute nel medesimo centro vaccinale.

Utilizzando il database di EPI Info, si effettua un calcolo delle frequenze su base annuale delle notifiche per ULSS di appartenenza, tipo di vaccino somministrato, età dei soggetti, numero delle dosi e intervallo temporale tra somministrazione e insorgenza della reazione. Le reazioni avverse vengono inoltre classificate in locali e sistemiche.

L'entità della relazione causale viene tuttora stabilita applicando criteri discriminanti che consentono di classificare la notifica come appartenente ad una delle seguenti quattro categorie definite per grado di causalità: attribuibile, probabile, possibile, non attribuibile, e di esprimere su richiesta un giudizio di idoneità o inidoneità alla prosecuzione della somministrazione di ulteriori dosi.

Tra i criteri maggiori sono stati inclusi quello temporale, biologico, statistico-epidemiologico e dell'accertamento di altre cause non correlate; i criteri minori comprendono quello clinico, bibliografico e l'individuazione di altre condizioni scatenanti.

Quando la manifestazione descritta non risulti inquadrabile nelle categorie suddette es. per dati essenziali mancanti, viene definita non classificabile.

Le manifestazioni *causalmente correlate*, che comprendono quelle attribuibili, probabili e possibili, sono state sottoposte a più dettagliate analisi per metterne in evidenza aspetti significativi.

Tali notifiche sono state classificate in base al grado di severità in lievi, di modesta entità, rilevanti, ovvero clinicamente significative, ma a risoluzione spontanea o con terapia entro poche ore o qualche giorno e gravi, che comprendono i casi di interessamento neurologico, i ricoveri ospedalieri motivati, i postumi permanenti e i casi con pericolo di vita o exitus. Il criterio di severità viene comunque applicato sulla base dell'entità del quadro sintomatologico come conseguente a vaccinazione, e non come generica manifestazione clinica. Le reazioni gravi sono oggetto di descrizione dettagliata in una sezione a parte (pag. 15).

La sintomatologia delle reazioni causalmente correlate è stata analizzata anche in rapporto al vaccino responsabile; esse sono state riportate anno per anno. Sono inoltre state verificate le localizzazioni delle reazioni provocate dai 5 vaccini più frequentemente implicati.

Alla luce del lungo periodo di osservazione e del consistente numero di notifiche esaminato, si è ritenuto utile per gli operatori sanitari rianalizzare tutte le segnalazioni causalmente correlabili per cercare di identificare in ciascuna notifica, nell'ambito dei

vaccini co-somministrati, la componente causale nel determinismo della reazione (vaccino responsabile). Nei casi in cui tale discriminazione non è stata possibile, tutti i vaccini somministrati nella stessa seduta sono stati ritenuti responsabili della manifestazione.

### **Risultati del triennio 1997-99**

Le classificazioni dei dati relativi all'ultimo triennio sono riportate nelle tabelle seguenti che includono i conteggi annuali delle frequenze e il totale complessivo di tutto il periodo di attività.

Dalla tabella 9 emerge che il maggior numero di segnalazioni provengono dalle ULSS n° 13, 7, 8 e 20. I dati del biennio 1993-94 secondo la precedente numerazione delle ULSS sono riportati nella III relazione sull'attività.

La distribuzione per tipo di vaccino somministrato (tab. 10) mostra che le maggiori frequenze nel triennio in esame hanno riguardato le vaccinazioni DT e TT, seguite dall'HB. Emerge che, inoltre, sono state riportate molte reazioni ai vaccini co-somministrati DTP+OPV+HB, spesso attribuibili alla componente pertosse cellulare del DTP, utilizzato nel periodo 1993-96, prima dell'introduzione del vaccino acellulare.

Nel triennio in esame si è confermata l'elevata frequenza di notifiche di reazioni avvenute in soggetti di età adulta (tab. 11).

Circa il numero della dose (tab. 12), la prima somministrazione è risultata responsabile della maggior parte delle reazioni nel triennio, tuttavia si è osservato un notevole incremento delle notifiche mancanti del numero della dose somministrata. Oltre il 50% delle notifiche ha riguardato reazioni comparse entro 24 ore dalla somministrazione (tab. 13).

Dall'analisi del grado di causalità, si evidenzia che più del 98% delle notifiche del '97-'99 è risultato correlabile con vario grado di causalità alla vaccinazione (tab. 14). I tipi di reazioni osservate nelle 1705 schede sono riportati nella tab. 15, che riepiloga anche i dati del periodo precedente. Sono escluse da questa analisi le reazioni giudicate non attribuibili e non classificabili. Le reazioni locali riportate nel '97-'99 hanno raggiunto il totale di 159, 147 e 173, rispettivamente, le sistemiche sono state 357, 282 e 249, rispettivamente; le suddette reazioni sono comparse singolarmente o associate. La correlazione tra i tipi di reazioni e i vaccini somministrati negli anni di analisi è illustrata nelle tabelle 16-18. I dati relativi agli anni dal 1993 al 1996 sono illustrati in dettaglio nella precedente relazione.

Nell'ambito delle notifiche causalmente correlate, è stata effettuata l'analisi del tipo di vaccino responsabile per ogni anno di attività, come illustrato nella tabella 19, la quale evidenzia che i vaccini più frequentemente in causa sono i preparati DT e TT (20 e 19% rispettivamente), il DTP cellulare (15%) e l'HB (13%). Per tali vaccini è stata effettuata un'analisi delle localizzazioni delle reazioni correlate, riportata nella tabella 20, che mostra come nel caso di DT e TT il 57-58% di reazioni si siano localizzate solo in sede di iniezione.

La classificazione in base al grado di severità mostra che anche nell'ultimo triennio le reazioni lievi hanno rappresentato più del 75% del totale, quelle rilevanti il 18.1% nel '97, il 14.2% nel '98 e il 7.9% nel '99 (tab. 21).

## Reazioni gravi notificate nel periodo 1992-99

Il tipo di reazioni classificate come gravi, corrispondenti al 6.1%, 2.2% e 3.3% nel triennio 1997-99 (totale 29) è riportato in dettaglio nella tab. 22.

Le reazioni gravi sono state rianalizzate e rivalutate caso per caso, comprese quelle relative al primo quinquennio, verificando se le manifestazioni generali hanno dato luogo a danno permanente.

La tabella 23 riporta tutti gli eventi gravi sistemici e locali con i dati più salienti di ciascuna notifica e l'esito della manifestazione.

Nel periodo 1993-96, 57 reazioni sono state classificate gravi, di cui 19 locali e 38 generali. Gli esiti delle manifestazioni sistemiche sono stati verificati successivamente, contattando i medici notificatori o i pazienti. Dal follow up è emerso che 4 soggetti con sintomatologia neurologica correlabile con diverso grado di causalità alla vaccinazione hanno riportato sequele a distanza:

- una bambina che a 5 mesi ha manifestato convulsioni afebrili e sintomi di encefalopatia, esorditi 9 ore dopo la seconda somministrazione di DTP+OPV+HB nel 1994. Alcuni mesi dopo è stata posta diagnosi di epilessia mioclonica e iniziata terapia antiepilettica. Presenta tuttora crisi convulsive nel sonno con grave ritardo psichico e non è più stata vaccinata;
- una bambina che a 5 mesi, 10 giorni dopo la seconda somministrazione di DTP+OPV+HB, ha presentato ipotonia-iporesponsività, strabismo convergente dell'occhio sinistro, alterazioni motorie e arresto dello sviluppo. E' stata ipotizzata una causa infettiva della manifestazione, ed è stata proposta la prosecuzione della vaccinazione con antipolio di Salk, che è stata rifiutata dai genitori. Presenta attualmente epilessia e deficit del linguaggio;
- un uomo di 41 anni, che manifesta parestesie agli arti inferiori e astenia quale esito di una sindrome di Guillain-Barrè, esordita il giorno dell'ultimo di una serie di richiami antitetanici. Il paziente aveva presentato malessere e astenia persistente anche dopo le ultime due somministrazioni di tossoide tetanico, effettuate per la rivaccinazione alcuni mesi prima dell'inizio della sintomatologia;
- un anziano di 81 anni, che ha manifestato iperpiressia, cefalea, vomito, stato confusionale e atassia il giorno dopo il richiamo antiinfluenzale con vaccino a subunità. Presentava un'anamnesi positiva per tubercolosi, epatite da farmaci e aneurisma dell'aorta trattato chirurgicamente. I familiari hanno riferito che dopo la vaccinazione è persistita astenia con fasi alterne di miglioramento e aggravamento; è deceduto tre anni dopo.

Di un ulteriore soggetto, una donna di 79 anni, affetta da diabete, broncopneumopatia cronica e cardiopatia mitro-aortica, che aveva manifestato sintomi di insufficienza respiratoria 5 ore dopo un richiamo antiinfluenzale split (Fluarix), non si sono ottenute ulteriori informazioni.

Nel triennio 1997-99 sono stati notificati rispettivamente 15, 6 e 8 eventi classificabili come gravi, per un totale di 7 reazioni locali e 22 sistemiche; queste includono varie manifestazioni neurologiche, in particolare convulsioni febbrili e non, atassia, mielite, encefalopatia, paralisi del VII nervo cranico e inoltre vasculite, anafilassi, trombosi della succlavia, piastrinopenia e miopatia. Tali manifestazioni si sono risolte con guarigione ad eccezione del caso di mielite trasversa, esordita in una bambina di 15 mesi con iperpiressia e vomito 22 giorni dopo la somministrazione di MMR e il richiamo di

DTaP. Il caso è ancora in fase di accertamenti riguardanti l'eziologia; è presente tuttora un grave deficit motorio agli arti inferiori.

Due ulteriori soggetti che avevano presentato convulsioni afebrili dopo la vaccinazione, godono attualmente di buona salute con la prosecuzione della terapia antiepilettica: si tratta di un bambino di tre mesi, con familiarità per convulsioni febbrili, che ha presentato crisi convulsive 4 giorni dopo la prima dose di DTaP+OPV+HB. E' stata posta diagnosi di encefalopatia e ha proseguito le vaccinazioni con DT, HB e antipolio di Salk in somministrazioni separate, senza presentare ulteriori reazioni. Il secondo soggetto è un bambino di 7 mesi che ha manifestato episodi di cianosi al volto, ipotonia, iporesponsività e tachipnea dopo la prima somministrazione di anti-haemophilus e richiamo DTaP; è stata posta diagnosi di sindrome di West atipica.

Complessivamente, le reazioni gravi a coinvolgimento sistemico hanno richiesto il ricovero ospedaliero o in Pronto Soccorso in 48/60 casi.

## VALUTAZIONE GLOBALE DELL'ATTIVITA' SVOLTA NEL PERIODO 1992-99

Analizzando i dati complessivi dell'attività di consulenza al Canale Verde negli anni 1992-99, risultano prevalenti le richieste di parere per l'accertamento di controindicazioni (65%) rispetto a quelle inoltrate per pregresse reazioni avverse (35%). Tale dato suggerisce una maggiore attenzione alla prevenzione delle reazioni da parte del personale vaccinatore attraverso la valutazione preliminare di eventuali problemi preesistenti, anche se risultati inconsistenti nel 43% dei casi sottoposti. La valutazione di idoneità per la vaccinazione HB si riscontra nella maggior parte dei casi sottoposti (40%), richiesta prevalentemente per dodicenni soggetti all'obbligo. Si ritiene che diversi fattori siano alla base di tale frequenza: l'età in cui spesso sono già evidenti eventuali patologie legate a ipersensibilità o si sono manifestate precedenti reazioni avverse ad altri vaccini o farmaci e sussiste il timore di reattività crociata tra componenti del vaccino, la difficoltà dei familiari nel comprendere l'utilità di tale obbligo a causa della disinformazione, attribuibile anche ai movimenti antivaccinatori e ad alcuni sanitari. Altre consulenze frequenti riguardano i vaccini somministrati nel primo anno di vita (66 casi, di cui 37 per precedenti reazioni e 29 per escludere controindicazioni), e i vaccini DTP, DT e TT (57 consulenze, di cui 44 per reazioni locali o generali). Quesiti in merito al rischio potenziale derivante dalla somministrazione di qualsiasi vaccino vengono posti in caso di generici timori di complicanze, di patologie complesse o per problematiche multiple emerse dall'anamnesi familiare o personale, o per opinioni contrarie di consulenti privati (omeopati, chirurgo pediatra praticante l'immunologia). Dal complesso della casistica emerge che la maggior parte dei soggetti valutati (65%) è stata considerata idonea alla vaccinazione; di questi, il 68% è stato sottoposto a procedure vaccinali senza subire conseguenze, e ha beneficiato pertanto dell'approfondimento specialistico e della possibilità, quando necessario, di vaccinare in sicurezza.

In tutto il periodo di attività solo otto di questi soggetti (4%) hanno manifestato lievi reazioni: sono stati riportati un caso di febbre, due di lievi artralgie transitorie regredite spontaneamente, una modesta reazione locale, due riacutizzazioni di dermatite, una crisi vaso-vagale e un caso di irrequietezza in un bambino. Per conto, il numero degli esoneri complessivi è stato pari al 15%.

Circa l'attività di consulenza telefonica, nel periodo '92-'99 il numero totale di consultazioni è risultato elevato (1644), con una valutazione totale di 1892 casi clinici e 323 argomenti generali. La consulenza telefonica è stata utilizzata anche per casi urgenti, riguardanti errori nella somministrazione o recenti esposizioni a malattie infettive prevenibili con l'immunizzazione attiva o passiva. Per tali consulenze si è reso necessario un notevole impegno, in quanto la complessità di alcuni casi sottoposti ha richiesto approfondimenti diagnostici o la consultazione di banche dati internazionali per poter fornire un adeguato parere, talvolta corredato di bibliografia.

Nel periodo di attività la valutazione specialistica dei pazienti a rischio di reazioni allergiche a vaccini o loro componenti ha permesso di selezionare, tra i soggetti sensibilizzati, quelli per i quali la prosecuzione del ciclo poteva costituire un rischio superiore al beneficio derivante dalla completa copertura vaccinale e quelli che in sicurezza hanno potuto avvantaggiarsi della somministrazione.

Dall'analisi dell'attività di sorveglianza delle reazioni avverse sinora svolta, che conta attualmente un considerevole numero di notifiche, è possibile avanzare qualche

considerazione preliminare sull'entità complessiva degli eventi rilevati nella Regione con i vaccini in uso.

Le reazioni numericamente prevalenti riguardano i tossoidi difterico e tetanico: anche se sempre più spesso non viene riportato il numero della dose somministrata (18.7% delle notifiche '98), è verosimile che molte di queste reazioni siano dovute a iperimmunizzazione: vengono talvolta inviati al Canale Verde pazienti con reazioni ai tossoidi, anche giovani, giunti alla 7<sup>a</sup>-8<sup>a</sup> somministrazione a causa della indiscriminata applicazione dei calendari vaccinali più volte modificati, senza valutare anche il numero dei precedenti richiami. A tal proposito si raccomanda di adottare più frequentemente la procedura del controllo del titolo anticorpale specifico prima di procedere a numeri elevati di richiami anche quando siano intercorsi 10 anni o più dall'ultima dose.

Un numero elevato di reazioni ai vaccini co-somministrati nel primo anno di vita, grazie alla rianalisi per vaccino responsabile, è risultato correlabile al DTP cellulare utilizzato in passato. Dalla tabella 19 si evidenzia che le reazioni al vaccino antipertosse acellulare incluso nelle varie preparazioni sono molto più contenute. I dati regionali non si discostano molto dagli ultimi dati nazionali pubblicati, riferiti al 1996, se non per il DT, risultato più frequentemente responsabile delle reazioni (29,5% su 657 notifiche totali, rispetto al 20% del dato regionale medio dell'intero periodo 1993-99). Per il DTP e l'antitetanico le percentuali riscontrate a livello nazionale sono risultate pari al 19,6% e 19,3%, rispettivamente, a confronto dei rispettivi dati regionali, pari al 14,9% e 19,2%.

Rimane elevato anche il numero di reazioni all'HB (13.5%), vaccino considerato ben tollerato e con rare controindicazioni: tale frequenza, sovrapponibile al dato nazionale 1996 (12,4%), risulta notevolmente più elevata rispetto a quanto rilevato in Canada (1,2% nel rapporto sulle reazioni avverse del 1992), ma comunque inferiore ai rilievi statunitensi del periodo 1991-94 (32%); tuttavia, è da rilevare che questi ultimi sono stati calcolati in co-somministrazione con uno o più vaccini nel 16% dei casi. Secondo i rilievi dei primi anni di sorveglianza delle reazioni effettuata dopo la commercializzazione, la frequenza degli eventi era stata calcolata in 1/15.500 dosi distribuite, risultato in contrasto con la maggiore frequenza effettivamente riscontrata negli anni successivi.

La valutazione del grado di causalità secondo la tipologia classificativa adottata, consente di rilevare un buon livello di attendibilità delle segnalazioni (96.7%), indice di competenza e professionalità degli operatori del settore. Tuttavia, si richiama l'attenzione sulla necessità dell'invio tempestivo delle schede per poter suggerire eventuali esami in fase acuta nel caso di reazioni gravi, interrompere cicli vaccinali già iniziati e anche identificare potenziali cluster di reazioni correlabili a singoli lotti di vaccino.

Dalla specifica analisi effettuata sulle reazioni gravi rilevate nel periodo di attività, emerge che la maggior parte di esse si è risolta senza sequele a distanza, nonostante il numero non sia trascurabile (5%), e nell'ambito di quelle sistemiche sia trattato spesso di manifestazioni neurologiche (51/60). La frequenza dei casi con reliquati è risultata pari allo 0,3%, quella dei casi in terapia al follow up dello 0,1%. Peraltro, va sottolineato che solo in un terzo dei casi si è potuta stabilire una correlazione causale di livello elevato, mentre nei rimanenti il grado di causalità è risultato soltanto probabile o possibile. A livello nazionale, il 7,4% delle reazioni notificate nel 1996 sono state classificate come maggiori (includono anche manifestazioni da noi considerate rilevanti anziché gravi es. pianto persistente); di queste, lo 0,3% dei casi ha manifestato sequele e lo 0,6% effettuava terapia al momento della segnalazione.

La tabella 24 riporta il raffronto tra reazioni avverse effettuate e dosi totali di vaccini somministrate alla popolazione residente su base annua, che appaiono numericamente contenute e costanti. Si ricorda il valore necessariamente limitato di tale dato per la frequente cosomministrazione dei vaccini, procedura che non consente di apprezzare l'incidenza di reazioni avverse per singolo vaccino. Tale limitazione persisterà anche in futuro per l'utilizzo routinario di vaccini combinati (pentavalenti ora, esavalenti tra breve).

Dai risultati dell'attività di sorveglianza si può osservare che il problema delle reazioni avverse a vaccini nella Regione Veneto appare complessivamente ben controllato, grazie anche alla particolare competenza e vigilanza degli operatori dei servizi vaccinali nel segnalare correttamente i casi ritenuti a rischio e subordinare la somministrazione al giudizio di idoneità. Una parte delle reazioni potrebbero essere prevenute applicando i calendari vaccinali in modo critico, valutando caso per caso.

Per quanto sopra esposto si può ritenere che il controllo delle reazioni avverse, che si avvale dell'attività di consulenza prevaccinale del Canale Verde ai fini preventivi e della sorveglianza diretta degli eventi avversi tramite le notifiche, si è confermato efficace e poco costoso. Alcune Regioni (es. Puglia, Toscana) interessate all'avvio di un'analogha attività, ci hanno richiesto collaborazione e la documentazione relativa alla procedura e ai risultati.

Al fine di garantire una migliore efficienza e qualità del servizio erogato, si richiama ancora l'attenzione sull'importanza di una precoce segnalazione durante la fase acuta in presenza di eventi avversi dubbi di particolare rilevanza, allo scopo di poter concordare gli accertamenti specifici necessari per la diagnostica differenziale. A tale proposito è possibile favorire ulteriormente un ampliamento delle potenzialità diagnostiche sul territorio regionale, mediante l'introduzione di esami di adeguata sensibilità e selettività, finalizzati a stabilire o escludere con maggiore sicurezza l'eventuale relazione causale con la vaccinazione. Inoltre, appare necessario il monitoraggio nel tempo delle reazioni gravi accertate, per verificare se persistono sequele o deficit di varia entità. Data la difficoltà di ottenere un impegno attivo degli operatori per il riscontro sia delle vaccinazioni eseguite su indicazione del Canale Verde, sia dell'evoluzione delle reazioni classificate gravi, in accordo con il Servizio Igiene Pubblica dell'ULSS n. 20 si procederà sin d'ora alla verifica periodica dell'evoluzione della manifestazione grave, contattando ogni sei mesi il medico notificatore o il curante fino a completa guarigione. Sulla base dei dati raccolti nell'intero periodo di osservazione, sarà possibile confermare la validità dei criteri classificativi del grado di causalità inizialmente adottati.

Tali aspetti migliorativi, proponibili quali obiettivi per il proseguimento dell'attività, verranno più agevolmente realizzati quando sarà operativo il collegamento telematico tra i Medici Referenti delle varie Aziende ULSS e la Sezione di Immunologia del Dipartimento di Patologia, che consentirà l'invio bidirezionale dei dati tramite la rete in tempo reale.

## **BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE**

1. Surveillance of adverse events following immunization: field guide for managers of immunization programmes". WHO/EPI/TRAM/93.2.
2. Chen R.T., Rastogi S.C., Mullen J.R., Hayes S.W., Cochi S.L., Donlon J.A., Wassilak S.G. "The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)". Vaccine 1994; 12(6): 542-550.
3. The American Academy of Pediatrics - 1997 Red Book - Report of the Committee on Infectious Diseases
4. Plotkin S.A., Mortimer E.A. "Vaccines" - third edition - W.B. Saunders Company.
5. Memorandum della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Clinica. "Diagnosi di allergia da farmaci". Giornale It Allergol Immunol 1998; 8:568-595.
6. Cohen AD, Shoenfeld Y. "Vaccine-induced autoimmunity". J of Autoimmunity 1996; 9:699-703.
7. Grotto I., Mandell Y., Ephros M., Ashkenazi I., Shemer J. "Major adverse reactions to yeast-derived hepatitis B vaccines - a review". Vaccine 1998; 16(4):329-334.
8. Aberer W. "Vaccination despite thimerosal sensitivity". Contact Derm 1991; 24:6-10.
9. Kelso JM. "The gelatin story". JACI 1999; 103:200-202.
10. Braun MM, Ellenberg SS. Descriptive epidemiology of adverse events after immunization: Reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1991-94. J Pediatr 1997; 131:529-35.
11. Canada Communicable Disease Report. Adverse events temporally associated with vaccines. 1992 Report Vol.21-13, 15/7/1995.
12. S. Squarcione, L. Vellucci, G. Becchetti. Reazioni avverse a vaccino: dati preliminari relativi al 1996. Annuali di Igiene 1998; 10 (4 Suppl. 2): 71.

### Elenco abbreviazioni utilizzate nelle tabelle

DTP: vaccino antidiftotetnico-antipertosse cellulare; DTaP: vaccino antidiftotetnico-antipertosse acellulare; DT: vaccino antidiftotetnico; DTaPHB: vaccino tetravalente (vaccino antidiftotetnico antipertosse acellulare antiepatite B); aP: vaccino antipertosse acellulare; TT: vaccino antitetanico; IPV: vaccino antipolio inattivato; OPV: vaccino antipolio orale; HB: vaccino antiepatite B; HA: vaccino antiepatite A; YF: vaccino antifebbre gialla; MMR: vaccino anti morbillo-parotite-rosolia; Hib: vaccino anti haemophilus influenzae tipo b; BCG: vaccino antitubercolare; PPD: derivato proteico purificato.

Tab. 1: DISTRIBUZIONE DELLE CONSULENZE AL “CANALE VERDE” PER TIPO DI VALUTAZIONE E VACCINO DA SOMMINISTRARE

	PREGRESSA REAZIONE AVVERSA (N° 148)						ACCERTAMENTO CONTROINDICAZIONI (N° 272)						<b>TOTALE</b>
	1992-94	1995	1996	1997	1998	1999	1992-94	1995	1996	1997	1998	1999	
<b>VACCINO:</b>													
HB/HA	20	11	8	5	4	9	29	19	11	14	23	14	<b>167</b>
DTP/DT/TT	15	3	3	10	6	7	2	-	1	1	8	1	<b>57</b>
DTP/DT+OPV ± HB ± MMR ± Hib	3	3	4	16	6	5	4	1	7	7	8	2	<b>66</b>
DTP/DT/TT + HB	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	3	<b>5</b>
OPV	1	-	2	2	1	-	15	4	-	2	5	3	<b>35</b>
Amarillico	-	-	-	-	-	-	6	2	2	1	-	-	<b>11</b>
Influenza	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	<b>2</b>
Morbillo/MMR/vivi	-	-	-	-	1	-	1	1	-	1	4	6	<b>14</b>
BCG	-	-	-	-	-	-	1	-	1	1	1	-	<b>4</b>
Rosolia	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	<b>3</b>
Tifo	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	<b>1</b>
Tutti	-	1	-	-	-	-	12	6	-	12	16	8	<b>55</b>
<b>TOTALE</b>	<b>39</b>	<b>19</b>	<b>17</b>	<b>34</b>	<b>18</b>	<b>21</b>	<b>72</b>	<b>34</b>	<b>23</b>	<b>40</b>	<b>66</b>	<b>37</b>	<b>420</b>

Tab. 2: MOTIVAZIONI DELLE RICHIESTE DI CONSULENZA PER PREGRESSA REAZIONE AVVERSA

TIPO DI REAZIONE	VACCINI 1992-94	N°	VACCINI 1995	N°	VACCINI 1996	N°	VACCINI 1997	N°	VACCINI 1998	N°	VACCINI 1999	N°
Reazione locale intensa	TT, DTP	6	HB	1	TT	1	HB	3		-	TT, DTP, HB	7
REAZIONI SISTEMICHE:												
manifestazione cutanea	HB, TT, DT, DTP+OPV	1	HB, DTP, DT+OPV	7	HB ± DT ± OPV	8	HB ± DTP/DT ± OPV, Tifo	11	HB ± DT ± OPV Hib, MMR	12	rosolia, HB, OPV±DT/DTP/TT	7
artralgia/artrite	HB	5		-		-		-		-		-
febbre, cianosi, ipotonia, pianto	DTP	3	DTP, DT	3		-	DTP, DT	2	DTP	1		-
febbre + altre manifestazioni generali		-	MMR, DT, HB	4	HB	2		-	DTP	1		-
shock anafilattico	DTP, DT	2		-		-	siero antitetanico	1		-		-
quadri neurologici	DTP	2		-	OPV ± HB+ DT	3	DT/DTP ± OPV + HB, Hib, OPV	9	OPV ± HB+ DT	4	OPV ±HB+DTP vaiolo, rabbia HB	2
cefalea		-		-		-		-		-		1
iridociclite	HB	1		-		-		-		-		-
porpora trombocitopenica	DTP+OPV	1		-		-		-		-	OPV	1
porpora di Schoenlein Henoch		-	DT	1		-		-		-		-
manifestazioni respiratorie		-	HB	1		-	TT, DT ± OPV+HB	5		-		-
sindrome di Guillain Barrè		-		-	TT	1		-		-		-
poliopalisi		-		-		-		-		-	OPV	1
altro	HB	1	HB	2	OPV, HB	2	HB	3	OPV, HB	-	DT+OPV/IPV+HB	2
<b>TOTALE</b>		<b>39</b>		<b>19</b>		<b>17</b>		<b>34</b>		<b>18</b>		<b>21</b>



Tab. 3: MOTIVAZIONI DELLE RICHIESTE DI CONSULENZA PER ACCERTAMENTO CONTROINDICAZIONI

DATI ANAMNESTICI	VACCINI 1992-94	N°	VACCINI 1995	N°	VACCINI 1996	N°	VACCINI 1997	N°	VACCINI 1998	N°	VACCINI 1999	N°
<i>Storia personale di:</i>												
malattia allergica	HB, YF	16	DT, OPV, HB	12	HB ± DT+OPV, YF	6	DT, OPV, HB	10	HB, HA, TT, obbligatori	10	HB, TT, obbligatori	10
malattia di Kawasaki	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	obbligatori, OPV	2
malattia autoimmune	DT, OPV, HB	6	HB	1	HB, rosolia	2	HB	2	DT, HB, MMR, BCG	8	DT, OPV, MMR, HB, TT	4
immunodeficit	DT, OPV, HB	8	DT, OPV, HB	4	DT+HB+OPV	2	DT, OPV, HB	1	DT+HB+OPV, OPV	2	obbligatori, MMR	3
patologia neurologica	DT, OPV, HB	3	-	-	HB	2	obbligatori, MMR	8	DT, OPV, MMR, HB	6	MMR, OPV, HB	5
reazioni a farmaci	HB	3	HB	1	HB	1	HB	2	rosolia	1	-	-
reazioni ad altri vaccini	-	-	DT, OPV, YF	5	-	-	-	-	-	-	-	-
orticaria	HB, DT	4	-	-	HB, DT	2	-	-	-	-	-	-
distrofia muscolare, miopatia	influenza	2	-	-	-	-	-	-	-	-	MMR	1
tubercolosi	HB, TT, rosolia	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
iperpiressia	DT, OPV, HB	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ipertransaminasemia, epatopatia	HB	1	-	-	-	-	-	-	-	-	HB	1
sarcoidosi	HB	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
idrocefalo	-	-	DT, OPV, HB, morbillo	2	DT + OPV + HB	1	-	-	obbligatori, MMR, HB	3	-	-
malattie congenite	-	-	-	-	-	-	-	-	obbligatori	4	obbligatori	1
cefalea	-	-	-	-	HB	1	-	-	HB	3	HB	1
altro	DT, OPV, HB	2	HB, TT	2	HB± DT+OPV, parotite	2	HB, TT	4	OPV, HB, HA	3	-	-
HLA "a rischio"	-	-	-	-	-	-	obbligatori	8	obbligatori, HB	23	obbligatori, HB, DT	6
<i>Storia familiare di:</i>												
malattia neurologica	DT, OPV, HB	7	-	-	-	-	OPV	1	-	-	obbligatori	1
immunodeficit	HB	1	DT, OPV, HB	1	-	-	-	-	-	-	MMR	1
reazioni avverse a vaccini	DT, OPV, HB	5	DT, OPV, HB	4	HB ±DT+ OPV	3	DT/DTP, OPV, HB	4	HB, obbligatori	3	-	-
sclerosi multipla	HB	1	HB	1	-	-	-	-	-	-	-	-
miastenia grave	HB	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
tubercolosi	BCG	1	-	-	BCG	1	-	-	-	-	-	-
<i>Timori di reazioni avverse</i>	DT, OPV, HB	8	DT, OPV, HB	1	-	-	-	-	-	-	HB	1
<b>TOTALE</b>		<b>72</b>		<b>34</b>		<b>23</b>		<b>40</b>		<b>66</b>		<b>37</b>

Tab. 4: CONCLUSIONI DELLE CONSULENZE AL “CANALE VERDE”

	1992-94	1995	1996	1997	1998	1999	<b>TOTALE</b>
<i>Vaccinazione</i>	76	39	27	43	52	35	<b>272 (65%)</b>
- secondo routine	36	24	14	17	30	27	
- in sicurezza*	26	6	8	16	10	4	
- antipolio inattivato	14	9	4	11	11	3	
- con preparato alternativo	-	-	1	1	-	1	
<i>Sospensione temporanea</i>	9	7	4	4	3	4	<b>31 (7%)</b>
- da HB	5	4	3	3	3	3	
- da DT / TT	4	2	1	1	-	1	
- da vaccini vivi	-	1	-	-	-	-	
<i>Esonero</i>	19	5	5	15	11	6	<b>61 (15%)</b>
- da HB	11	5	3	6	7	4	
- da antipertosse	5	1	-	3	-	-	
- da DT / TT	3	-	-	4	1	1	
- da vaccini vivi	-	-	1	-	3	1	
- da Hib	-	-	-	1	-	-	
- da BCG	-	-	-	1	-	-	
- da HA	-	-	-	-	1	-	
<i>Assenza di indicazioni o correlazione causale</i>	1	-	1	4	-	-	<b>6 (1%)</b>
<i>Accertamenti</i>	6	2	3	8	9	13	<b>41 (10%)</b>
<i>Dati incompleti<sup>#</sup></i>	-	-	-	-	9	-	<b>9 (2%)</b>
<b>TOTALE</b>	<b>111</b>	<b>53</b>	<b>40</b>	<b>74</b>	<b>84</b>	<b>58</b>	<b>420</b>

\* in ambiente protetto e/o con premedicazione e/o con vaccini somministrati singolarmente

# casi mancanti di dati anamnestici e clinici sottoposti per “HLA a rischio”

Tab. 5: RIEPILOGO CONSULENZE: RELATIVE DISPOSIZIONI E CONCLUSIONI

	1992-94	1995	1996	1997	1998	1999	<b>TOTALE</b>
<i>Per reazioni avverse:</i>							
sottoposte	39	19	17	34	18	21	<b>148</b>
correlabili	38	17	14	24	18	19	<b>130</b>
dubbie	-	-	1	4	-	2	<b>7</b>
non correlabili	1	2	2	6	-	-	<b>11</b>
consigliata vaccinazione	19	11	11	16	16	11	<b>84</b>
prescritto dosaggio Ab	5	1	1	4	-	1	<b>12</b>
prescritti accertamenti	1	-	1	2	2	4	<b>10</b>
esonero	12	3	2	10	-	3	<b>30</b>
sospensione temporanea	6	4	3	3	-	2	<b>18</b>
vaccinazioni eseguite	15	8	9	16	8	10	<b>66</b>
vaccinazioni non eseguite*	1	2	1	-	9	2	<b>15</b>
rifiuto vaccinazione o accertamenti	4	1	1	-	-	1	<b>7</b>
mancato riscontro	-	-	-	-	1	-	<b>1</b>
<i>Per accertamento controindicazioni:</i>							
sottoposte	72	34	23	40	66	37	<b>272</b>
reali	25	24	16	30	36	25	<b>156</b>
presunte	47	10	7	10	30	12	<b>116</b>
consigliata vaccinazione	57	28	16	27	36	24	<b>188</b>
prescritti accertamenti	5	2	2	6	7	8	<b>30</b>
consigliato esonero	7	-	3	5	11	3	<b>29</b>
sospensione temporanea	3	4	1	1	3	2	<b>14</b>
assenza indicazione	1	-	1	1	-	-	<b>3</b>
dati insufficienti	-	-	-	-	9	-	<b>9</b>
vaccinazioni eseguite	47	19	10	17	17	9	<b>119</b>
vaccinazioni non eseguite*	2	5	2	-	7	9	<b>25</b>
rifiuto vaccinazione o accertamenti	11	4	4	9	14	8	<b>50</b>
mancato riscontro	2	2	2	1	5	4	<b>16</b>

\* per ritardo, cessata esposizione o successiva comunicazione di titolo anticorpale specifico protettivo

Tab. 6: CONSULENZE TELEFONICHE SUDDIVISE PER PROBLEMATICHE

	CASI CLINICI SOTTOPOSTI (n° 1892)						ARGOMENTI GENERALI (n° 323)						TELEFONATE (n° 1644)					
<i>Periodo</i>	1992-94	'95	'96	'97	'98	'99	1992-94	'95	'96	'97	'98	'99	1992-94	'95	'96	'97	'98	'99
Operatore Igiene Pubblica	195	175	231	317	252	254	21	18	53	81	46	42	170	157	207	243	206	193
Medico curante/ospedaliero	32	34	65	47	85	50	7	17	8	5	6	5	37	48	59	29	84	49
Cittadino	14	9	22	24	34	52	4	1	1	3	1	4	15	9	22	28	34	54
<b>TOTALE</b>	<b>241</b>	<b>218</b>	<b>318</b>	<b>388</b>	<b>371</b>	<b>356</b>	<b>32</b>	<b>36</b>	<b>62</b>	<b>89</b>	<b>53</b>	<b>51</b>	<b>222</b>	<b>214</b>	<b>288</b>	<b>300</b>	<b>324</b>	<b>296</b>

Tab. 7: ACCERTAMENTO DELLA SENSIBILIZZAZIONE A COMPONENTI DEI VACCINI

COMPONENTE	TEST	MECCANISMO
vaccino in toto	prick test	IgE-mediato
tossoido tetanico	RAST	
Saccaromyces cerevisiae (lievito)	prick test, RAST	
albume, tuorlo d'uovo	prick test, RAST	
lattalbumina bovina	prick test, RAST	
gelatina bovina	RAST	
tiomersal	patch test	cellulo-mediato
sali di alluminio	patch test	
formaldeide	patch test	
fenossietanolo	patch test	
neomicina	patch test	
streptomicina	patch test	
kanamicina	patch test	

Tab. 8: TEST ALLERGOLOGICI ESEGUITI IN 97 PAZIENTI

COMPONENTE	n° di positivi	n° di negativi	TOTALE
<b>Prick test/RAST:</b>			
Vaccino HB	-	51	<b>51</b>
Vaccino TT	9	18	<b>27</b>
Vaccino DT/DTaP	1	15	<b>16</b>
Vaccino febbre gialla	-	10	<b>10</b>
Vaccino polio	-	4	<b>4</b>
Proteine dell'uovo	3	8	<b>11</b>
Lievito	2	49	<b>51</b>
<b>Patch test:</b>			
Tiomersal	19	54	<b>73</b>
sali di alluminio	1	72	<b>73</b>
Formaldeide	1	72	<b>73</b>
Vaccino HB	1	35	<b>36</b>
Fenossietanolo	-	3	<b>3</b>
Neomicina	-	1	<b>1</b>

**Idonei: 66/97 (68%)**

**Vaccinati: 49/97 (51%)**

Tab. 9: FREQUENZA E PERCENTUALE DELLE NOTIFICHE PER ULSS DI APPARTENENZA

ULSS n°	1995	1996	1997	1998	1999	<b>TOTALE</b>
non indicata	-	-	2 (0.8)	1 (0.4)	-	<b>3 (0.2)</b>
1	2 (0.6)	5 (2.4)	10 (3.8)	-	-	<b>17 (1.3)</b>
2	3 (1.0)	1 (0.5)	-	-	3 (1.2)	<b>7 (0.5)</b>
3	1 (0.3)	1 (0.5)	-	1 (0.4)	1 (0.4)	<b>4 (0.3)</b>
4	8 (2.4)	4 (1.9)	3 (1.1)	13 (5.5)	2 (0.8)	<b>30 (2.3)</b>
5	26 (7.8)	6 (2.9)	7 (2.6)	12 (5.1)	5 (2)	<b>56 (4.3)</b>
6	22 (6.6)	9 (4.3)	12 (4.5)	17 (7.2)	23 (9.4)	<b>83 (6.4)</b>
7	93 (27.8)	19 (9.0)	20 (7.5)	6 (2.6)	7 (2.9)	<b>145 (11.2)</b>
8	23 (6.9)	30 (14.3)	26 (9.8)	19 (8.1)	18 (7.3)	<b>116 (9)</b>
9	19 (5.4)	27 (12.9)	23 (8.7)	35 (14.9)	76 (31)	<b>180 (14)</b>
10	5 (1.5)	11 (5.2)	23 (8.7)	26 (11.1)	24 (9.8)	<b>89 (7)</b>
11	11 (3.3)	6 (2.9)	2 (0.8)	-	-	<b>19 (1.5)</b>
12	5 (1.5)	5 (2.4)	17 (6.4)	-	-	<b>27 (2.1)</b>
13	40 (12.0)	27 (12.9)	44 (16.5)	27 (11.5)	23 (9.4)	<b>161 (12.5)</b>
14	2 (0.6)	4 (1.9)	1 (0.4)	-	-	<b>7 (0.5)</b>
15	9 (2.7)	7 (3.3)	6 (2.3)	4 (1.7)	-	<b>26 (2)</b>
16	11 (3.3)	8 (3.8)	13 (4.9)	9 (3.8)	14 (5.7)	<b>55 (4.3)</b>
17	9 (2.7)	2 (1)	5 (1.9)	9 (3.8)	3 (1.2)	<b>28 (2.2)</b>
18	10 (3)	14 (6.7)	5 (1.9)	11 (4.7)	5 (2)	<b>45 (3.5)</b>
19	2 (0.6)	1 (0.5)	-	-	-	<b>3 (0.2)</b>
20	14 (4.2)	1 (0.5)	17 (6.4)	29 (12.3)	34 (13.9)	<b>95 (7.4)</b>
21	3 (0.9)	5 (2.4)	11 (4.2)	4 (1.7)	7 (2.9)	<b>30 (2.3)</b>
22	18 (5.4)	17 (8.1)	18 (6.8)	12 (5.1)	-	<b>65 (5)</b>
<b>TOTALE</b>	<b>336</b>	<b>210</b>	<b>265</b>	<b>235</b>	<b>245</b>	<b>1291</b>

TAB 10: FREQUENZA E PERCENTUALE DELLE NOTIFICHE PER TIPO DI VACCINO SOMMINISTRATO

VACCINO	1993°	1994	1995	1996	1997	1998	1999	TOTALE
DT	11 (6.4)	41 (13.6)	50 (14.9)	43 (20.5)	76 (28.7)	60 (25.5)	44 (18)	325 (18.5)
TT	20 (11.7)	37 (12.3)	49 (14.6)	47 (22.4)	45 (17)	43 (18.3)	75 (30.6)	316 (18)
DTaP+OPV+HB	-	-	2 (0.6)	22 (10.5)	36 (13.7)	13 (5.5)	4 (1.6)	77 (4)
HB	29 (17)	50 (16.6)	34 (10.1)	32 (15.2)	33 (12.5)	39 (16.6)	20 (8.2)	237 (13)
MMR	6 (3.6)	20 (6.6)	11 (3.3)	18 (8.6)	10 (3.8)	11 (4.7)	10 (4.1)	86 (4.8)
Hib	-	-	1 (0.3)	10 (4.8)	10 (3.8)	2 (0.8)	7 (2.9)	30 (1.7)
DT+OPV+HB	1 (0.6)	1 (0.3)	-	-	5 (1.9)	-	1 (0.4)	8 (0.45)
DTaP	-	-	-	2 (1.0)	7 (2.6)	20 (8.5)	12 (4.9)	41 (2.3)
Influenza	4 (2.4)	10 (3.3)	42 (12.5)^	7 (3.3)	6 (2.2)	6 (2.6)	6 (2.5)	81 (4.6)
DTaP+OPV+HB+Hib	-	-	-	-	6 (2.2)	2 (0.8)	-	8 (0.45)
HB+MMR	-	3 (1.0)	1 (0.3)	3 (1.5)	4 (1.5)	-	3 (1.2)	14 (0.7)
DTP+OPV+HB	51 (30)	94 (31.2)	106 (31.8)	11 (5.2)	3 (1.1)	-	-	265 (15)
DT+ Tifo	-	-	-	-	1 (0.4)	-	-	1 (0.05)
DT+HB	-	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.5)	2 (0.8)	-	-	6 (0.3)
OPV+HB+Hib	-	-	-	-	2 (0.8)	1 (0.4)	-	3 (0.2)
DT+MMR	-	-	-	-	2 (0.8)	3 (1.3)	4 (1.6)	9 (0.5)
MMR+Hib	-	-	-	-	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)	6 (0.3)
BCG	1 (0.6)	8 (2.7)	-	-	1 (0.4)	5 (2.1)	-	15 (0.8)
OPV	-	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	8 (0.45)
DT+HA	-	-	-	-	1 (0.4)	2 (0.8)	-	3 (0.2)
DTP+OPV+HB+Hib	-	-	-	-	1 (0.4)	-	-	1 (0.05)
HB+Morbillio	-	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.4)	-	2 (0.1)
Morbillio	12 (7.2)	-	-	-	-	4 (1.7)	1 (0.4)	17 (0.9)
Rosolia	2 (1.2)	2 (0.7)	-	1 (0.5)	-	1 (0.4)	1 (0.4)	7 (0.4)
TT+HB	-	1 (0.3)	2 (0.6)	-	-	2 (0.8)	1 (0.4)	6 (0.3)
Hib+OPV	-	-	-	1 (0.5)	-	1 (0.4)	-	2 (0.1)
Rosolia+HB	-	-	-	1 (0.5)	-	2 (0.8)	3 (1.2)	6 (0.3)
DT+HB+Tifo	-	-	-	-	-	1 (0.4)	-	1 (0.05)
DTaPHB+OPV	-	-	-	-	-	2 (0.8)	10 (4.1)	12 (0.6)
HA	-	-	-	-	-	2 (0.8)	-	2 (0.1)
TT+Tifo	-	-	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.1)
Pneumococco+Hib	-	-	-	-	-	1 (0.4)	-	1 (0.05)
OPV+HB	-	-	-	-	-	1 (0.4)	-	1 (0.05)
Rabbia	-	-	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.1)
YF+HA	-	-	-	-	-	1 (0.4)	-	1 (0.05)
DT+Morbillio	-	-	-	-	-	1 (0.4)	-	1 (0.05)
DTaP+MMR	-	-	-	-	-	2 (0.8)	6 (2.5)	8 (0.45)
DT+MMR+Hib	-	-	-	-	-	1 (0.4)	-	1 (0.05)
YF+HA+Tifo	-	-	-	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.05)
YF	-	2 (0.7)	-	-	-	-	2 (0.8)	4 (0.2)
TT+influenza	-	-	-	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.05)
Tifo	6 (3.6)	7 (2.3)	5 (1.5)	3 (1.5)	2 (0.8)	-	1 (0.4)	24 (1.3)
TT+Morbillio	-	-	-	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.05)
Parotite	1 (0.6)	1 (0.3)	-	-	-	-	2 (0.8)	4 (0.2)
DTaPHB	-	-	-	-	-	-	5 (2)	5 (0.28)
DTaPHB+Hib	-	-	-	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.05)
DTaPHB+Hib+IPV	-	-	-	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.05)
DTaPHB+IPV	-	-	-	-	-	-	7 (2.9)	7 (0.4)
DTaPHB+OPV+Hib	-	-	-	-	-	-	4 (1.6)	4 (0.2)
IPV	-	-	-	1 (0.5)	-	-	1 (0.4)	2 (0.1)
MMR+Tifo	-	-	-	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.05)
TT+HA+HB+Tifo	-	-	-	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.05)
MMR+OPV	-	-	-	-	1 (0.4)	-	-	1 (0.05)
DTaP+HB	-	-	-	-	2 (0.8)	-	-	2 (0.1)
DTaP+Hib	-	-	-	-	4 (1.5)	-	-	4 (0.2)
DTaP+OPV	-	-	-	-	1 (0.4)	-	-	1 (0.05)
TT+HA+Tifo	-	-	-	-	-	-	3 (1.2)	3 (0.2)
DTP	21 (12)	13 (4.3)	12 (3.6)	1 (0.5)	-	-	-	47 (2.7)
DTP+OPV	1 (0.6)	5 (1.7)	-	-	-	-	-	6 (0.3)
DTP+HB	1 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.5)	-	-	-	6 (0.3)
DT+OPV	2 (1.2)	-	-	-	-	-	-	2 (0.1)
MMR+TT	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
TT+Rabbia	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	1 (0.05)
DT+aP+HB+OPV	-	1 (0.3)	4 (1.2)	-	-	-	-	5 (0.28)
DT+OPV+Morbillio	-	-	2 (0.6)	-	-	-	-	2 (0.1)
DT+aP+HB	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-	1 (0.05)
Leptospira	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-	1 (0.05)
Parotite+TT	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-	1 (0.05)
PPD	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-	1 (0.05)
DTP+HB+Hib	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.05)
aP+Hib	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.05)
aP+OPV	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.05)
aP	-	-	3 (0.9)	1 (0.5)	-	-	-	4 (0.2)
DT+aP	-	1 (0.3)	-	-	-	-	-	1 (0.05)
<b>TOTALE</b>	<b>170</b>	<b>301</b>	<b>336</b>	<b>210</b>	<b>265</b>	<b>235</b>	<b>245</b>	<b>1762</b>

° notifiche inviate dal mese di settembre 1993

^ di cui 32 da Fluarix



Tab. 11: FREQUENZA E PERCENTUALE DELLE NOTIFICHE PER ETA' DEI SOGGETTI

ETA'	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	<b>TOTALE</b>
< 1 anno	66 (38.8)	109 (36.2)	117 (34.8)	40 (19)	58 (21.9)	30 (12.8)	35 (14.3)	<b>455 (25.8)</b>
1-5 anni	25 (14.7)	52 (17.2)	68 (20.2)	33 (15.7)	31 (11.7)	55 (23.4)	60 (24.5)	<b>324 (18.4)</b>
6-13 anni	35 (20.6)	59 (19.6)	25 (7.5)	53 (25.1)	52 (19.6)	53 (22.6)	32 (13)	<b>309 (17.5)</b>
> 13 anni	44 (25.9)	81 (27)	126 (37.5)	82 (39.1)	112 (42.3)	90 (38.3)	115 (47)	<b>650 (36.9)</b>
non riportata	-	-	-	2 (1.1)	12 (4.5)	7 (3)	3 (1.2)	<b>24 (1.4)</b>
<b>TOTALE</b>	<b>170</b>	<b>301</b>	<b>336</b>	<b>210</b>	<b>265</b>	<b>235</b>	<b>245</b>	<b>1762</b>

Tab. 12: FREQUENZA E PERCENTUALE DELLE NOTIFICHE PER NUMERO DI DOSE

DOSE DI VACCINO	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	<b>TOTALE</b>
Prima	87 (51.5)	136 (45.3)	148 (44)	79 (37.6)	99 (37.4)	65 (27.7)	72 (29.4)	<b>686 (39)</b>
Seconda	33 (19.5)	73 (24.2)	65 (19.3)	37 (17.6)	35 (13.2)	36 (15.3)	29 (11.8)	<b>308 (17.5)</b>
Terza	29 (17.2)	28 (9.3)	42 (12.6)	26 (12.4)	25 (9.4)	33 (14)	34 (13.9)	<b>217 (12.3)</b>
Quarta	17 (10.1)	46 (15.3)	53 (15.8)	34 (16.2)	19 (7.2)	33 (14)	25 (10.2)	<b>227 (12.9)</b>
Quinta	4 (1.7)	15 (5)	19 (5.6)	18 (8.6)	3 (1.1)	6 (2.6)	9 (3.7)	<b>74 (4.2)</b>
Richiamo	-	2 (0.6)	8 (2.4)	1 (0.5)	2 (0.7)	18 (7.7)	41 (16.7)	<b>72 (4.0)</b>
Non riportata	-	1 (0.3)	1 (0.3)	15 (7.1)	82 (31)	44 (18.7)	35 (14.3)	<b>178 (10.1)</b>
<b>TOTALE</b>	<b>170</b>	<b>301</b>	<b>336</b>	<b>210</b>	<b>265</b>	<b>235</b>	<b>245</b>	<b>1762</b>



Tab. 13: FREQUENZA E PERCENTUALE DELLE NOTIFICHE PER INTERVALLO TEMPORALE

INTERVALLO	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	<b>TOTALE</b>
Entro 24 ore	114 (67.0)	184 (61)	252 (75)	129 (61.5)	152 (57.4)	124 (52.8)	156 (63.6)	<b>1111 (63.1)</b>
1-7 giorni	40 (23.6)	94 (31)	67 (20)	66 (31.4)	73 (27.5)	94 (40)	63 (25.7)	<b>497 (28.2)</b>
Oltre sette giorni	16 (9.4)	23 (8)	17 (5)	14 (6.6)	21 (8)	15 (6.4)	18 (7.3)	<b>124 (7)</b>
Non riportato	-	-	-	1 (0.5)	19 (7.1)	2 (0.8)	8 (3.3)	<b>30 (1.7)</b>
<b>TOTALE</b>	<b>170</b>	<b>301</b>	<b>336</b>	<b>210</b>	<b>265</b>	<b>235</b>	<b>245</b>	<b>1762</b>

Tab. 14: GRADO DI CAUSALITÀ RILEVATO NELLE SCHEDE DI NOTIFICA: FREQUENZA E PERCENTUALE

CLASSE	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	<b>TOTALE</b>
<i>Correlabili:</i>								
Attribuibile	137 (80.6)	230 (76.4)	258 (76.8)	138 (65.8)	199 (75.1)	192 (81.7)	206 (84.1)	<b>1360 (77.2)</b>
Probabile	22 (12.9)	51 (17)	60 (17.8)	63 (30)	51 (19.2)	37 (15.8)	34 (13.9)	<b>318 (18)</b>
Possibile	-	2 (0.7)	8 (2.4)	3 (1.4)	10 (3.8)	3 (1.3)	1 (0.4)	<b>27 (1.5)</b>
<i>Non correlabili:</i>								
Non attribuibile	11 (6.5)	17 (5.6)	10 (3)	5 (2.3)	4 (1.5)	2 (0.8)	2 (0.8)	<b>51 (3)</b>
Non classificabile	-	1 (0.3)	-	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	<b>6 (0.3)</b>
<b>TOTALE</b>	<b>170</b>	<b>301</b>	<b>336</b>	<b>210</b>	<b>265</b>	<b>235</b>	<b>245</b>	<b>1762</b>



Tab. 15: TIPO DI REAZIONI CAUSALMENTE CORRELATE ALLA VACCINAZIONE (I)

REAZIONI	1993 - '96	1997	1998	1999	<b>1993 - '99</b>
<i>Reazioni locali</i>	533	159	147	173	<b>1012</b>
<i>Reazioni generalizzate:</i>	1494	357	282	249	<b>2382</b>
Febbre ≤ 39°C	244	52	39	65	<b>400</b>
Febbre > 39°C	157	13	11	11	<b>192</b>
Cefalea	86	14	20	11	<b>131</b>
Debolezza muscolare	84	14	10	3	<b>111</b>
Pianto inconsolabile	100	12	9	7	<b>128</b>
Prurito	62	14	18	5	<b>99</b>
Orticaria/angioedema	73	24	18	11	<b>126</b>
Vomito	46	9	6	5	<b>66</b>
Irritabilità	53	20	10	7	<b>90</b>
Anoressia/inappetenza	50	4	6	1	<b>61</b>
Esantema	51	22	11	14	<b>98</b>
Diarrea	30	8	6	4	<b>48</b>
Artralgia	53	21	14	18	<b>106</b>
Tumefazione parotidea	19	1	3	5	<b>28</b>
Torpore	19	-	-	-	<b>19</b>
Algie gastro-intestinali	28	2	1	2	<b>33</b>
Sintomi respiratori	44	6	10	4	<b>64</b>
Vertigini	16	4	4	2	<b>26</b>
Nausea	25	9	3	4	<b>41</b>
Tremori	14	1	-	-	<b>15</b>
Cianosi	14	5	2	3	<b>24</b>
Convulsioni febbrili	14	3	1	-	<b>18</b>
Ipotonia/iporesponsività	37	18	5	8	<b>68</b>
Atassia	3	-	-	1	<b>4</b>
Pallore	27	13	6	8	<b>54</b>
Stipsi	6	1	-	-	<b>7</b>
Iperemia fauci	12	2	4	1	<b>19</b>
Convulsioni afebrili	4	1	1	-	<b>6</b>
Segni encefalici	3	2	-	-	<b>5</b>
Ipotensione	6	1	1	2	<b>10</b>
Malessere generale	19	4	1	1	<b>25</b>
Parestesie	8	-	2	3	<b>13</b>
Ipertono	4	2	-	1	<b>7</b>
Porpora di S. Henoch	1	-	-	-	<b>1</b>
Malattia da siero	1	-	-	-	<b>1</b>
Perdita di coscienza	3	3	2	3	<b>11</b>
Insonnia	2	1	4	-	<b>7</b>
Congiuntivite	7	-	2	1	<b>10</b>
Anafilassi generalizzata	2	-	-	1	<b>3</b>
Stato confusionale	3	-	-	-	<b>3</b>
Linfoadenomegalia	8	5	9	2	<b>24</b>

Tab. 15: TIPO DI REAZIONI CAUSALMENTE CORRELATE ALLA VACCINAZIONE (II)

REAZIONI	1993 - '96	1997	1998	1999	<i>1993 - '99</i>
Vasculite cutanea	2	1	-	-	<b>3</b>
Meningite linfocitaria	2	-	-	-	<b>2</b>
Sonnolenza	8	5	2	2	<b>17</b>
Mialgie	5	-	2	1	<b>8</b>
Edema della glottide	4	-	1	-	<b>5</b>
Eritema polimorfo	2	1	-	-	<b>3</b>
Eritema	11	3	8	8	<b>30</b>
Aritmia cardiaca	7	-	1	1	<b>9</b>
Insuff. Ventricolare sinistra	1	-	-	-	<b>1</b>
Disuria	1	-	-	-	<b>1</b>
Segni meningei	2	-	-	-	<b>2</b>
Otalgia	1	-	-	-	<b>1</b>
Rinite	3	-	-	1	<b>4</b>
Strabismo	1	-	-	-	<b>1</b>
Disgeusia+cacosmia	1	-	-	-	<b>1</b>
Epatomegalia	1	-	-	-	<b>1</b>
Subittero	1	1	-	-	<b>2</b>
Crisi piastrinopenica	1	1	2	-	<b>4</b>
Sindrome di Guillain-Barrè	1	-	-	-	<b>1</b>
Epatite	1	-	-	-	<b>1</b>
Contrazioni tonico-cloniche	-	-	-	2	<b>2</b>
Trombosi succlavia	-	-	-	1	<b>1</b>
Dermatite	-	5	9	8	<b>22</b>
Disfagia	-	2	1	-	<b>3</b>
Petecchie	-	2	-	-	<b>2</b>
Encefalopatia	2	2	-	-	<b>4</b>
Acufeni	-	1	-	1	<b>2</b>
Tosse	-	1	2	3	<b>6</b>
Spasmi affettivi	-	1	-	-	<b>1</b>
Miopatia	-	2	-	-	<b>2</b>
Nevralgia	-	1	-	-	<b>1</b>
Iperbilirubinemia	-	1	-	-	<b>1</b>
Paralisi del VII n.c.	-	3	-	-	<b>3</b>
Dolore	1	12	7	5	<b>25</b>
Paresi transitoria	-	1	-	-	<b>1</b>
Afte orali	-	-	1	-	<b>1</b>
Epistassi	-	-	1	-	<b>1</b>
Sudorazione	-	-	4	-	<b>4</b>
Mucosite	-	-	2	-	<b>2</b>
Polidipsia	-	-	-	1	<b>1</b>
Mielite	-	-	-	1	<b>1</b>
Ipoacusia	-	-	-	1	<b>1</b>
<b>TOTALE</b>	<b>2028</b>	<b>516</b>	<b>429</b>	<b>422</b>	<b>3395</b>

Tab. 16: REAZIONI CAUSALMENTE CORRELATE E VACCINI RESPONSABILI - ANNO 1997

REAZIONI	VACCINI = n°
Reazioni locali	DT=74; TT=43; DTaP=20; HB=15; Hib=7; MMR=2; Morbillo=1
Reazioni locali severe	TT=1
Febbre < 39°C	DT=25; TT=6; DTaP=6; HB=4; Hib=4; MMR=2; Influenza=1; Tifo=1; DTaP+Hib=1; OPV+HB+Hib=1; DTaP+OPV+HB=1
Pianto inconsolabile	DTaP=5; Hib=3; MMR=1; DTaP+Hib=1; OPV+HB+Hib=1
Febbre > 39°C	DT=5; MMR=4; DTaP=2; HB=1; Hib=1
Cefalea	DT=3; HB=3; TT=2
Artralgia	DT=10; HB=3; TT=3; DTaP=1; Influenza=1
Sintomi respiratori	TT=1; DT=1; HB=1; DTaP+OPV+HB=1
Orticaria/angioedema	HB=9; DT=4; DTaP=1; MMR=1; Hib=1; Tifo=1; DTaP+Hib=1; DTP+OPV+HB=1; DTP+OPV+HB+Hib=1
Prurito	HB=6; DT=4; Influenza=1; Hib=1; TT=1; DTP+OPV+HB=1
Irritabilità	DTaP=7; Hib=3; OPV=1; MMR=1; DTaP+Hib=1; DT+OPV+HB=1
Anoressia	HB=1; TT=1; Influenza=1
Malessere generale	HB=2; DT=1; TT=1; Tifo=1
Diarrea	HB=3; DTaP=2; Hib=1; TT=1; DT+HB=1
Debolezza muscolare	HB=6; DT=2; TT=2
Ipotonia/iporesponsività	DTaP=13; DT=1; HB=1; TT=1; DT+HB=1
Nausea	HB=3; TT=2; Influenza=1
Vomito	DT=3; DTaP=3; Hib=2; Tifo=1
Pallore	DTaP=6; HB=2; DT=2; Hib=1; TT=1; DT+HB=1
Convulsioni febbrili	MMR=2; Hib=1; DTaP+OPV+HB=1
Convulsioni afebrili	DTaP=1
Sonnolenza	HB=1
Esantema	HB=8; MMR=6; DT=3; DT+OPV+HB=2; TT=1; DTaP+OPV+HB=1
Iperemia fauci	MMR=1; TT=1
Iperemia cutanea	TT=1
Ipotensione	HB=1
Eritema polimorfo	Tifo=1; DTaP+HB=1
Stipsi	DTaP=1
Insonnia	OPV=1
Vertigini	HB=2; DT=1; TT=1
Iperbilirubinemia	HB=1
Nevralgie	Influenza=1
Parotite	MMR=1
Spasmi affettivi	DTaP=1
Ipersensibilità immediata	DT=1
Cianosi	DTaP=2; DT+HB=1; DTaP+Hib=1; DTaP+OPV+HB=1
Dolore	TT=3; HB=3; DT=2; DTaP=1; MMR=1; BCG=1; DT+HB=1
Paresi transitoria	HB=1; BCG=1; DTP+OPV+HB=1; OPV+HB+Hib=1
Piastrinopenia	MMR=1
Miopia	Influenza=2
Lipotimia	HB=2; DT=1
Vasculite	Influenza=1
Segni encefalici	MMR=1; DT+OPV+HB=1; DTaP+OPV+HB=1
Dermatite	HB=1; DTaP=1

Tab. 17: REAZIONI CAUSALMENTE CORRELATE E VACCINI RESPONSABILI - ANNO 1998

REAZIONI	VACCINI = n°
Reazioni locali	DT=59; TT=44; DTaP=20; HB=9; BCG=4; MMR=2; Hib=2; HA=1; Pneumococco=1; Morbillo=1; Rabbia=1; Influenza=1
Reazioni locali severe	DT=2; TT=1; BCG=1
Febbre < 39°C	DT=15; TT=9; HB=6; MMR=3; DTaP=3; HA=1; Rosolia=1; Morbillo=1; Morbillo+DTP=1
Pianto inconsolabile	DTaP=7; DTaPHB=1
Febbre > 39°C	MMR=5; HB=2; DT=2; TT=1; Pneumococco=1
Cefalea	HB=12; DT=5; Influenza=1; BCG=1; Morbillo=1
Artralgia	TT=5; DT=4; DTaP=1; BCG=1; HA=1; Influenza=1
Sintomi respiratori	TT=2; MMR=2; HB=1; Hib=1; Influenza=1; YF+HA=1
Orticaria/angioedema	HB=4; DT=2; TT=2; DTaP+OPV+HB=2; MMR=1; Influenza=1; DTaP=1; YF+HA=1; DTaP+OPV+HB+Hib=1
Prurito	HB=8; DT=3; Influenza=3; MMR=1; TT=1; HB+Morbillo=1; OPV+HB+Hib=1
Irritabilità	DTaP=4; DT=2; HB=1; HA=1; Influenza=1; TT=1
Anoressia	MMR=2; Influenza=1; DTP+Morbillo=1
Diarrea	HB=3; OPV=1; Influenza=1; DTP+Morbillo=1
Debolezza muscolare	HB=7; HA=1; DT=1; Influenza=1
Ipotonia/iporesponsività	DTaP=3; DTaPHB=2; HB=1
Nausea	TT=1; DT=1; HB=1
Vomito	HB=4; TT=1; DTP+Morbillo=1
Pallore	DT=2; HB=2; Influenza=1; DTaPHB=1
Convulsioni afebrili	DTaP=1
Convulsioni febbrili	MMR=1
Sonnolenza	HB=1; DTaPHB=1
Mialgie	HB=1; BCG=1
Esantema	MMR=5; Morbillo=2; HB=1; Rosolia=1; DT=1; OPV+HB=1
Iperemia fauci	MMR=1; HB=1; Morbillo=1
Ipotensione	HB=1
Tumefazione parotidea	MMR=3
Insonnia	DT=3; HA=1
Vertigini	DT=2; HA=1; HB=1
Lipotimia	DT=1
Perdita coscienza	DT=1
Crisi d'asma	HB=1; Hib=1
Dolore	HB=4; DT=1; Influenza=1
Cianosi	MMR=1; DTaPHB=1
Ipersensibilità immediata	TT=1; MMR=1; YF+HA=1
Linfoadenpatia	HB=2; DT=1; Rosolia=1; MMR=1
Dermatite	HB=3; Influenza=3; DT=2; TT=1; OPV+HB+Hib=1

Tab. 18: REAZIONI CAUSALMENTE CORRELATE E VACCINI RESPONSABILI - ANNO 1999

REAZIONI	VACCINI = n°
Reazioni locali	TT=77; DT=44; DTaPHB=17; DTaP=15; HB=4; MMR=3; Hib=3; Influenza=2; YF=2; IPV=1; Rosolia=1; Rabbia=1
Reazioni locali severe	DTaP=3; MMR=1; DT=1; DTaPHB=1
Febbre < 39°C	TT=23; DT=10; MMR=12; HB=7; DTaP=4; Rosolia=1; Morbillo=1; IPV=1; YF=1; Hib=1; DTaPHB=1; DTaPHB+Hib=1; DTaPHB+OPV=1
Pianto inconsolabile	HB=2; DTaP=2; DTaPHB=1; DTaPHB+Hib=1; DTaPHB+OPV=1
Febbre > 39°C	DTaPHB=3; DTaP=2; TT=1; DT=1; Parotite=1; Hib=1; Influenza=1; YF=1
Cefalea	HB=5; Influenza=1; DT=1; Rosolia=1; TT=1; YF=1
Artralgia	TT=5; DT=4; HB=3; TT=2; MMR=1; Influenza=1; IPV=1; YF=1
Sintomi respiratori	HB=3; DTaP=1; DTaPHB+OPV=1
Orticaria/angioedema	DT=2; HB=2; Hib=1; MMR=1; DTaPHB=1; DTaPHB+OPV=1
Prurito	HB=2; DT=1; TT=1; DTaPHB=1
Irritabilità	DTaPHB=2; HB=1; DTaP=1; TT=1; DTaPHB+OPV=1; DTaPHB+Hib=1
Anoressia	DTaPHB=1
Malessere generale	TT=1
Diarrea	HB=1; Influenza=1; IPV=1; DTaPHB+OPV=1
Debolezza muscolare	HB=1; TT=1
Ipotonia/iporesponsività	HB=2; DTaPHB=2; Hib=1; DTaP=1; MMR=1; MMR+HB=1
Algie gastro-intestinali	HB=1
Nausea	HB=1; DT=1; TT=1; Rosolia=1
Vomito	MMR=1; HB=1; TT=1; Hib=1; Parotite=1
Pallore	HB=2; DT=1; TT=1; MMR=1; DTaPHB=1; MMR+HB=1
Sonnolenza	TT=1; DTaPHB=1
Parestesie	Tifo=1
Esantema	MMR=9; Morbillo=2; DTaPHB=2; Influenza=1; DTaP=1; Rosolia=1
Iperemia cutanea	MMR=2; DTaP=1; Parotite=1; DTaPHB=1
Ipotensione	HB=1
Tumefazione parotidea	MMR=4
Eritema polimorfo	HB=3; DTaPHB+IPV=2; MMR=1
Perdita di coscienza	Hib=1
Vertigini	Influenza=1; TT=1
Trombosi venosa	Rabbia=1
Dermatite	Hib=1; TT=1
Shock anafilattico	HB=1
Mielite	MMR=1
Linfoadenopatia	MMR=1; YF=1
Atassia	MMR=1
Dolore	HB=1; TT=1; DT=1; DTaP=1; Rosolia=1
Cianosi	MMR=2
Acufeni	Influenza=1
Ipoacusia	Influenza=1
Piastrinopenia	HB=1

Tab 19: FREQUENZA E PERCENTUALE DELLE NOTIFICHE PER VACCINO RESPONSABILE

VACCINO	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	TOTALE
DTP	53 (33.3)	81 (28.6)	112 (34.4)	8 (3.9)	-	-	-	254 (14.9)
HB	28 (17.6)	43 (15.2)	32 (9.8)	32 (15.7)	35 (13.5)	39 (16.8)	21 (8.7)	230 (13.5)
TT	20 (12.6)	37 (13.1)	51 (15.6)	46 (22.5)	45 (17.3)	47 (20.3)	81 (33.6)	327 (19.2)
DTP+OPV+HB	17 (10.7)	27 (9.5)	5 (1.5)	3 (1.5)	3 (1.2)	13 (5.6)	-	68 (4.0)
DT	12 (7.5)	43 (15.2)	52 (16)	43 (21.1)	79 (30.4)	65 (28)	46 (19.1)	340 (20.0)
Morbillo	12 (7.5)	-	-	-	1 (0.4)	4 (1.7)	2 (0.8)	19 (1.1)
Tifo	5 (3.1)	6 (2.1)	5 (1.5)	3 (1.5)	2 (0.8)	-	1 (0.4)	22 (1.3)
MMR	3 (1.9)	21 (7.4)	11 (3.4)	19 (9.3)	14 (5.4)	-	22 (9.1)	90 (5.3)
Influenza	3 (1.9)	10 (3.6)	39 (12)	6 (2.9)	6 (2.3)	6 (2.6)	6 (2.5)	76 (4.4)
Rosolia	2 (1.3)	1 (0.4)	-	1 (0.5)	-	2 (0.8)	1 (0.4)	7 (0.4)
BCG	1 (0.6)	8 (2.8)	-	-	1 (0.4)	5 (2.2)	-	15 (0.9)
DTP+HB	1 (0.6)	-	3 (0.9)	1 (0.5)	-	-	-	5 (0.3)
Parotite	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.3)	-	-	-	2 (0.8)	5 (0.3)
MMR+TT	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-	1 (0.05)
DTaP	-	-	-	18 (8.8)	42 (16.2)	31 (13.4)	16 (6.6)	107 (6.3)
Hib	-	-	1 (0.3)	9 (4.4)	12 (4.6)	3 (1.3)	7 (2.9)	32 (1.8)
DTaP+OPV+HB	-	-	1 (0.3)	5 (2.5)	4 (1.5)	4 (1.7)	-	14 (0.8)
OPV	-	1 (0.4)	4 (1.2)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	-	8 (0.4)
aP	-	-	4 (1.2)	2 (1)	-	-	-	6 (0.3)
DTaP+HB	-	-	-	-	1 (0.4)	-	1 (0.4)	2 (0.1)
DTaPHB	-	-	-	-	-	2 (0.8)	21 (8.3)	23 (1.3)
DTaPHB+Hib	-	-	-	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.05)
DTaPHB+IPV	-	-	-	-	-	-	2 (0.8)	2 (0.1)
DTaPHB+OPV	-	-	-	-	-	-	4 (1.8)	4 (0.2)
IPV	-	-	-	1 (0.5)	-	-	1 (0.4)	2 (0.1)
MMR+HB	-	-	-	1 (0.5)	2 (0.8)	-	1 (0.4)	4 (0.2)
Rabbia	-	1 (0.4)	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.17)
Rosolia+HB	-	-	-	1 (0.5)	-	-	1 (0.4)	2 (0.1)
YF	-	2 (0.8)	-	-	-	-	3 (1.2)	5 (0.3)
DT+HB	-	-	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.8)	-	-	4 (0.2)
DTP+HB+Hib	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.05)
OPV+Hib	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.05)
aP+Hib	-	-	-	1 (0.5)	-	-	-	1 (0.05)
DT+aP	-	-	2 (0.6)	-	-	-	-	2 (0.1)
DT+aP+HB	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-	1 (0.05)
Leptosirosi	-	-	1 (0.3)	-	-	-	-	1 (0.05)
HB+Influenza	-	1 (0.4)	-	-	-	-	-	1 (0.05)
HA	-	-	-	-	-	2 (0.8)	-	2 (0.1)
HB+Morbillo	-	-	-	-	-	1 (0.4)	-	1 (0.05)
MMR+DTaP	-	-	-	-	-	1 (0.4)	-	1 (0.05)
OPV+HB	-	-	-	-	-	1 (0.4)	-	1 (0.05)
OPV+HB+Hib	-	-	-	-	2 (0.8)	1 (0.4)	-	3 (0.17)
Pneumococco	-	-	-	-	-	1 (0.4)	-	1 (0.05)
YF+HA	-	-	-	-	-	1 (0.4)	-	1 (0.05)
DT+OPV+HB	-	-	-	-	4 (1.5)	-	-	4 (0.2)
DTP+OPV+HB+Hib	-	-	-	-	1 (0.4)	-	-	1 (0.05)
DTaP+OPV+HB+Hib	-	-	-	-	-	1 (0.4)	-	1 (0.05)
DTaP+Hib	-	-	-	-	3 (1.2)	-	-	3 (0.17)
<b>TOTALE</b>	<b>159</b>	<b>283</b>	<b>326</b>	<b>204</b>	<b>260</b>	<b>232</b>	<b>241</b>	<b>1705</b>

Tab. 20: LOCALIZZAZIONE DELLE REAZIONI CONSEGUENTI AI VACCINI PIU' FREQUENTEMENTE RESPONSABILI

Vaccino	Locale	Generale	Locale + Generale	<b>TOTALE</b>
	N° (%)	N° (%)	N° (%)	<b>N° (%)</b>
DT	195 (57)	27 (7.9)	118 (35)	<b>340</b>
TT	191 (58)	18 (5.5)	118 (36)	<b>327</b>
DTP	43 (17)	109 (43)	102 (40)	<b>254</b>
DTaP	42 (39)	47 (44)	17 (16)	<b>107</b>
HB	29 (13)	158 (68)	43 (19)	<b>230</b>
<b>TOTALE</b>	<b>500 (40)</b>	<b>359 (28)</b>	<b>398 (32)</b>	<b>1257</b>

Tab. 21: GRADO DI SEVERITA' RILEVATO NELLE SCHEDE DI NOTIFICA:  
FREQUENZA E PERCENTUALE

REAZIONE	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	<b>TOTALE</b>
Lieve	127 (80)	220 (78)	250 (77)	163 (80)	197 (75.8)	194 (83.6)	214 (88.8)	<b>1365 (80)</b>
Rilevante	23 (14.4)	40 (14)	61 (19)	31 (15)	47 (18.1)	33 (14.2)	19 (7.9)	<b>254 (15)</b>
Grave	9 (5.6)	23 (8)	15 (4)	10 (5)	16 (6.1)	5 (2.2)	8 (3.3)	<b>86 (5)</b>
<b>TOTALE</b>	<b>159</b>	<b>283</b>	<b>326</b>	<b>204</b>	<b>260</b>	<b>232</b>	<b>241</b>	<b>1705</b>

Tab. 22: REAZIONI GRAVI\* CORRELATE CAUSALMENTE A VACCINAZIONI

REAZIONE	1993-96	1997	1998	1999	<b>TOTALE</b>
Reazioni locali	19	2	1	4	<b>26</b>
<i>Manifestazioni sistemiche:</i>					
Convulsioni afebrili	4	1	1	-	<b>6</b>
Convulsioni febbrili	14	3	1	-	<b>18</b>
Meningite linfocitaria	2	-	-	-	<b>2</b>
Atassia	4	-	-	1	<b>5</b>
Malattia da siero	1	-	-	-	<b>1</b>
Porpora di Schoenlein-Henoch	1	-	-	-	<b>1</b>
Insufficienza ventricolare sinistra	1	-	-	-	<b>1</b>
Vasculite	2	1	-	-	<b>3</b>
Anafilassi generalizzata	2	-	-	1	<b>3</b>
Insufficienza respiratoria	1	-	-	-	<b>1</b>
Sindrome Guillain Barrè	1	-	-	-	<b>1</b>
Crisi piastrinopenica	1	1	2	-	<b>4</b>
Vertigini persistenti	1	-	-	-	<b>1</b>
Epatite	1	-	-	-	<b>1</b>
Encefalopatia	1	2	-	-	<b>3</b>
Strabismo, ipotonia	1	-	-	-	<b>1</b>
Paralisi del VII nervo cranico	-	3	-	-	<b>3</b>
Miopatia	-	2	-	-	<b>2</b>
Trombosi succlavia	-	-	-	1	<b>1</b>
Proteinuria	-	-	1	-	<b>1</b>
Mielite	-	-	-	1	<b>1</b>
Exitus	-	-	-	-	<b>-</b>
<b>TOTALE</b>	<b>57</b>	<b>15</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>86</b>

\* casi che abbiano comportato un ricovero ospedaliero, interessamento neurologico, postumi permanenti, pericolo di vita o exitus

Tab. 23: DESCRIZIONE DELLE REAZIONI GENERALIZZATE GRAVI (I)

N° scheda	Anno	Età	Dose	Reazione	Vaccino responsabile	Intervallo	Classifica	Anamnesi	Esito
773	1995	64 anni	1	Anafilassi (dispnea, broncospasmo, edema laringeo)	Influenza	< 24 h	B	Ipert., aritmia, cardiop. ipertrofica ostruttiva	Guarigione
428	1995	58 anni	richiamo	Anafilassi (orticaria, angioedema, ipotensione)	Influenza	2 h	B	Prec. somm. ('94): reaz. locale	Guarigione
1558	1999	11 anni	1	Anafilassi (shock anafilattico)	HB	5 min	A	Ndp	Guarigione
1785	1999	15 mesi	1	Atassia transitoria	MMR+DT	9 gg	B	Ndp	Guarigione
431	1995	2 anni	n.r.	Atassia, febbre	MMR	11 gg	B	Fam. Allergia ad inalanti	Guarigione
439	1995	1 anno	2	Atassia, febbre, segni encefalici	DTP	< 24 h	A	Infez. ricorrenti vie respiratorie	Guarigione
309	1994	20 mesi	n.r.	Atassia, ipotonia	MMR	4 gg	C	Macroamilasemia, deficit IgA	Guarigione
412	1994	81 anni	Richiamo	Atassia, segni encefalici	Influenza	1 gg	A	Tbc, pregressa epatite da farm. antituber., aneurisma aorta	Sequela
244	1994	3 mesi	1	Convulsioni afebrili	DTP-OPV-HB	2 gg	B	Ndp	Guarigione
1422	1998	3 mesi	1	Convulsioni afebrili	DTaP- OPV- HB	7 gg	B	Policitemia neonatale	Guarigione
1380	1997	3 mesi	1	Convulsioni afebrili	DTaP	7 h	A	Coartazione aortico-cava, intervento per stenosi ipertrofica del piloro	Guarigione
44	1993	4 mesi	2	Convulsioni afebrili	DTP	< 24 h	B	Familiarità per epilessia	Guarigione
364	1994	5 mesi	2	Convulsioni afebrili, encefalopatia primitiva	DTP-HB-OPV	9 h	A	Ndp	Sequela

(II)

623	1995	3 mesi	1	Convulsioni afebrili, ipertono arti, deviazione rima buccale	DTP	< 24 h	B	Ndp	Guarigione
150	1994	5 mesi	2	Convulsioni afebrili, ipertono, perdita coscienza	DTP	1 h e 1/2	B	Ndp	Guarigione
1335	1998	15 mesi	1	Convulsioni febbrili	MMR	8 gg	B	Contemporanea faringotonsillite	Guarigione
1606	1999	14 mesi	1	Convulsioni febbrili	MMR-Hib	14 gg	B	Altri episodi conv. in corso di virosi	Guarigione
102	1993	5 mesi	3	Convulsioni febbrili	DTP	< 24 h	A	Ndp	Guarigione
489	1995	1 anno	3	Convulsioni febbrili	DTP	< 24 h	A	Ndp	Guarigione
139	1994	1 anno	4	Convulsioni febbrili	DTP	< 24 h	A	Ndp	Guarigione
142	1994	16 mesi	4	Convulsioni febbrili	DTP	30 min.	A	Sindrome influenzale 1 mese prima	Guarigione
359	1994	1 anno	3	Convulsioni febbrili	DTP	< 24 h	A	Ndp	Guarigione
499	1995	3 mesi	1	Convulsioni febbrili	DTP	< 24 h	A	Ndp	Guarigione
583	1995	3 mesi	1	Convulsioni febbrili	DTP	2 gg	A	Eczema atopico	Guarigione
669	1995	5 mesi	3	Convulsioni febbrili	DTP	8 h	A	Ndp	Guarigione
855	1996	1 anno	3	Convulsioni febbrili	DTP	< 24 h	B	Ndp	Guarigione
892	1996	>13 anni	1	Convulsioni febbrili	TT	< 24 h	B	Ndp	Guarigione

(III)

907	1995	1 anno	3	Convulsioni febbrili	DTP	4 h	A	Ndp	Guarigione
1047	1996	34 anni	Richiamo	Convulsioni febbrili	DT	9 h	B	Sindrome ansiosa	Guarigione
1109	1997	9 mesi	1	Convulsioni febbrili	Hib	< 24 h	A	Fam. per epilessia, prec. conv. febbrile	Guarigione
1184	1997	7 mesi	1	Convulsioni febbrili	DTaP+Hib	< 24 h	C	Ndp	Terapia antiepilettica
1369	1997	2 anni	1	Convulsioni febbrili, esantema	MMR	8 gg	A	Ndp	Guarigione
1	1993	1 anno	3	Convulsioni febbrili, opistotono, ipotonia generalizzata	DTP-OPV-HB	< 24 h	A	Ndp	Guarigione
1250	1998	15 mesi	1	Encefalite	MMR	15 gg	C	Contemp. infez. vie aeree sup.	Guarigione
1087	1997	3 mesi	1	Encefalopatia, convulsioni afebrili	DTaP-OPV-HB	4 gg	C	Familiarità per convulsioni febb.	Terapia antiepilettica
942	1996	12 anni	3	Epatite di nnd	HB	25 gg	C	Ndp	Guarigione
734	1995	79 anni	Ultima dose: '94	Insuff. respirat. mista in cardiop. dilatativa e BPCO	Influenza	5 h	B	Cardiopatía mitro-aortica, BPCO, diabete NID	Non noto
128	1993	81 anni	Ultima dose: '85	Insufficienza ventricolare sx, febbre, dispnea, nausea, diarrea	Influenza	< 24 h	A	Cardiop. ischemica, fibrillazione atriale, polivasculopatia	Guarigione
313	1994	2 anni	1	Malattia da siero	MMR	18 gg	B	Madre affetta da artrite reumatoide	Guarigione
111	1994	5 mesi	1	Meningite linfocitaria benigna	MMR	23 gg	B	Ndp	Guarigione

(IV)

492	1995	2 anni	n.r.	Meningite virale	MMR	21 gg	B	Emorr. cerebrale , idrocefalo alla nascita, ritardo svil. psicomotorio	Guarigione
1784	1999	15 mesi	DTP (4) MMR (1)	Mielite	DTP+MMR	22 gg	B	Ndp	Deficit motorio in terapia riabilitativa
1216	1997	77 anni	1	Miopatia	Influenza	11 gg	C	Ateromatosi, ulcera	Guarigione
1353	1997	77 anni	1	miopatia	Influenza	7 gg	C	Artrosi, gastresez. per ulcera	Guarigione
1072	1997	29 anni	1	Paralisi del VII nervo cranico	BCG (HB 40 gg prima)	11 h	B	Allergia ad inalanti	Guarigione
1125	1997	3 mesi	1	Paralisi del VII nervo cranico	DTP-OPV-HB	2 gg	B	Ndp	Guarigione
1341	1997	1 anno	3	Paralisi del VII nervo cranico	OPV-HB-Hib	3 gg	B	Ndp	Guarigione
872	1996	12 anni	1	Piastrinopenia	HB	6 gg	B	Piastrinopenia cronica, celiachia	Guarigione
1153	1997	2 anni	1	Piastrinopenia	MMR	7 gg	A	Ndp	Guarigione
1720	1999	11 anni	2	Piastrinopenia	HB	32 gg	B	Ndp	Guarigione
1401	1998	12 anni	1	Piastrinopenia	HB	3 gg	B	Gastroenterite 1 sett. prima	Guarigione
508	1994	11 anni	2	Porpora di Schoenlein-Henoch	HB (influenza: 4 gg prima)	< 24 h	B	Cardiopatia congenita, stenosi subaortica	Guarigione
1205	1998	12 anni	2	Proteinuria	HB	2 h e ½	B	Ndp	Guarigione

(V)

972	1997	41 anni	Richiamo	Sindrome di Guillain Barré	TT	< 24 h	B	Astenia persistente dopo le 2 dosi precedenti	Sequela
910	1996	5 mesi	2	Strabismo; ipotonia- iporesponsività	OPV	10 gg	B	Infezioni recidivanti	Reliquati psicomotori
1740	1999	57 anni	3	Trombosi succlavia destra	antirabico	35 gg	C	Microcitemia	Guarigione
5	1993	12 anni	1	Vasculite cutanea	HB	15 gg	B	Allergia penicillina	Guarigione
1355	1997	77 anni	1	Vasculite cutanea arti inferiori	Influenza	< 24 h	C	Reaz. allergica dopo TT, diabete NID, ipertensione, TVP	Guarigione
1038	1996	5 mesi	1	Vasculite cutanea idiopatica	DTaP-OPV-Hib	15 gg	B	Vasculite recidivante dopo infez. e vaccinaz., ipertransaminemia	Guarigione
893	1996	12 anni	2	Vertigini persistenti	HB	7 gg	B	Ndp	Guarigione

DESCRIZIONE DELLE REAZIONI LOCALI GRAVI (I)

<b>N°</b>	<b>Anno</b>	<b>Età</b>	<b>Dose</b>	<b>Reazione locale</b>	<b>Vaccino reonsabile</b>	<b>Intervallo</b>	<b>Classifica</b>	<b>Anamnesi</b>	<b>Esito</b>
29	1993	42 anni	n.r.	Ascesso	BCG	n.r.	A	Ndp	Guarigione
545	1995	6 mesi	3	Ascesso	DTP	1 mese e 1/2	A	Ndp	Guarigione
603	1995	3 mesi	1	Ascesso	DTP	< 24 h	A	Ndp	Guarigione
1507	1998	32 anni	n.r.	Ascesso	BCG	2 mesi	A	Ndp	Guarigione
1556	1999	4 mesi	2	Ascesso	DTaPHB	1 gg	A	Ndp	Guarigione
420	1994	3 mesi	1	Ascesso colliquato	DTP	< 24 h	A	Ndp	Guarigione
549	1995	5 anni	5	Ascesso freddo	DT	1 gg	A	Ndp	Guarigione
829	1996	3 mesi	1	Ascesso settico	DTP	< 24 h	A	Ndp	Guarigione
184	1994	3 mesi	1	Ascesso sterile	DTP	< 24 h	A	Ndp	Guarigione
338	1994	20 anni	n.r.	Ascesso sterile	BCG	4 mesi	A	Ndp	Guarigione
351	1994	16 mesi	3	Ascesso sterile	DTP	3 mesi e 1/2	A	Ndp	Guarigione
507	1995	3 mesi	1	Ascesso sterile	DTP	< 24 h	A	Ndp	Guarigione
638	1995	30 anni	n.r.	Ascesso sterile	TT	2 gg	A	Ndp	Guarigione
814	1996	7 mesi	3	Ascesso sterile	DTP	1 mese e 1/2	A	Ndp	Guarigione
911	1995	30 anni	n.r.	Ascesso sterile	TT	2 gg	A	Ndp	Guarigione
980	1997	5 anni	n.r.	Ascesso sterile	DT	1 gg	A	Ndp	Guarigione

983	1996	58 anni	2	Ascesso sterile	TT	1 gg	A	Ndp	Guarigione
1213	1997	25 anni	1	Ascesso sterile	TT	3 h e 1/2	A	Ndp	Guarigione
1562	1999	16 mesi	3	Ascesso sterile	DTaP	< 24 h	A	Ndp	Guarigione
1564	1999	5 mesi	2	Ascesso sterile	DTP	2 gg	A	Ndp	Guarigione
1603	1999	6 anni	4	Ascesso sterile	DT	1 gg	A	Intensa reazione locale e febbre dopo precedente DTP	Guarigione
322*	1994	20 anni	n.r.	Reazione granulomatosa	BCG	2 mesi	A	Ndp	Guarigione
319*	1994	23 anni	n.r.	Reazione granulomatosa specifica	BCG	n.r.	A	Ndp	Guarigione
320*	1994	19 anni	n.r.	Reazione granulomatosa specifica	BCG	2 mesi	A	Ndp	Guarigione
321*	1994	17 anni	n.r.	Reazione granulomatosa specifica	BCG	2 mesi	A	Ndp	Guarigione
323*	1994	18 anni	n.r.	Reazione granulomatosa specifica	BCG	2 mesi	A	Ndp	Guarigione

\* cluster correlato ad un'unica serie di BCG

n.r. = non riportato

A = attribuibile

B = probabile

C = possibile

Tab. 24: INCIDENZA COMPLESSIVA DI REAZIONI AVVERSE A VACCINI

	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Segnalazioni di reazioni avverse causalmente correlate	283	326	204	260	232	241
Dosi totali somministrate	939.486	947.601	918.633	1.143.994	1.231.444	*
Popolazione residente	4.422.290	4.433.060	4.438.137	4.437.094	*	*
Incidenza per 10.000 dosi somministrate	2,9	3,4	2,1	2,3	2	*

\* dato non ancora disponibile