

**Sorveglianza degli eventi avversi ai vaccini
somministrati in età adulta segnalati in Emilia-Romagna
anno 2010**

In collaborazione con:



a cura di:

Maria Giulia Gatti - Servizio Epidemiologia, Dipartimento Sanità Pubblica, Ausl Modena
Maria Floramo - Università di Modena e Reggio-Emilia
Maria Grazia Pascucci, Roberto Cagarelli - Servizio Sanità pubblica, Regione Emilia-Romagna
Daniela Carati, Elisa Sangiorgi, Loredana Osbello - Servizio Politica del farmaco, Regione Emilia-Romagna

Sommario

Introduzione.....	3
Note metodologiche.....	3

Capitolo1- Descrittiva generale

1.1 Frequenza e distribuzione sul territorio delle segnalazioni	6
1.2 Segnalatori	7
1.3 Reazioni	8
1.4 Analisi per tipo di vaccino	9
1.5 Ricoveri e ricorso al Pronto Soccorso (PS)	10
1.6 Esiti	11
1.7 Approfondimento su gravità, rilevanza e distribuzione delle reazioni	11
<i>Breve dettaglio sul vaccino pandemico</i>	13
1.8 Reazioni neurologiche	14
1.9 Reazioni da ipersensibilità	15

Capitolo2 – Approfondimento dei casi più interessanti: Case Report

2.1 Reazioni neurologiche di non chiara genesi, Sindrome di Guillain Barrè, Poliradicoloneuriti	17
---	----

Bibliografia	18
---------------------------	----

Appendice

Legenda	19
---------------	----

Introduzione

La sorveglianza post-marketing ai vaccini costituisce un importante capitolo della farmacovigilanza ed è oggetto di attenzione da parte di numerosi attori della sanità pubblica come gli operatori dei servizi vaccinali, i farmacisti, i medici di medicina generale, le direzioni sanitarie e le autorità regolatorie. È interesse di tutti operare nella massima trasparenza al fine di condividere con la popolazione le strategie per assicurare la migliore copertura vaccinale, con l'obiettivo di eradicare le infezioni e al contempo riducendo e sorvegliando i rischi connessi alle attività vaccinali.

L'elevato livello di attenzione è giustificato dal fatto che i vaccini sono somministrati a scopo preventivo e sulla popolazione sana. Per tale motivo si tollera un livello di rischio considerevolmente inferiore rispetto a quello accettato per i farmaci. Una particolarità relativa ai vaccini consiste nella maggiore difficoltà di attribuzione della causalità, dovuta alla frequente prassi della cosomministrazione e all'utilizzo di vaccini contenenti diversi antigeni. I vaccini sono sottoposti a monitoraggio intensivo e si richiede quindi ai segnalatori di segnalare ogni reazione avversa, grave, non grave, nota o inattesa. Particolare attenzione viene riservata alle reazioni rilevanti, trattate in capitoli dedicati. Preme sottolineare che le reazioni avverse da vaccino costituiscono eventi rari, se si considerano le coorti di assistiti che ricevono la vaccinazione. È tuttavia necessario mantenere elevato il livello di attenzione poiché solo la sorveglianza post marketing può assicurare un ragionevole livello di sicurezza nel tempo. Il presente rapporto nasce dall'esigenza di monitorare gli eventi avversi ai vaccini somministrati in età adulta in Emilia-Romagna, nell'ambito delle attività di farmacovigilanza della Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali. Il Servizio di Sanità Pubblica, in collaborazione con il Centro Regionale di farmacovigilanza e con il Servizio di epidemiologia dell'Azienda USL di Modena, elabora annualmente rapporti sulla vigilanza delle vaccinazioni in età pediatrica. Si è voluta porre l'attenzione anche alla fascia adulta per estendere l'analisi e per contribuire all'emersione di eventuali segnali di sicurezza, che potrebbero portare a decisioni regolatorie. La metodologia della farmacovigilanza si basa sull'analisi delle segnalazioni di reazioni avverse a farmaci e vaccini, della letteratura medica e degli studi clinici. Il presente rapporto considera le reazioni avverse ai vaccini segnalate ed inserite nella Rete nazionale di farmacovigilanza nell'anno 2010. La Rete costituisce un registro presente nel portale dell'Agenzia Italiana del Farmaco dal 2001.

È importante sottolineare che il sistema di farmacovigilanza deve essere costantemente stimolato perché possa contribuire a fornire informazioni sulla sicurezza dei farmaci. Rispetto alle numerose segnalazioni effettuate dai pediatri di comunità della nostra Regione per la popolazione pediatrica, è certamente meno sviluppata la prassi della segnalazione delle reazioni avverse da vaccino per gli adulti. Per tale motivo si invitano anche i professionisti di medicina generale a contribuire alla raccolta delle segnalazioni di sospette reazioni avverse da vaccino in questa popolazione.

Il report comprende la classificazione delle reazioni avverse per tipo di vaccino, per Azienda sanitaria, per fonte di segnalazione, per gravità, per rilevanza clinica, per età e sesso. È stata inoltre effettuata l'analisi della correlazione causale secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e viene riportato l'esito riferito alle reazioni gravi.

Nel panorama italiano, l'Emilia-Romagna si colloca al primo posto per numero di segnalazioni di reazioni avverse da vaccino. Nel 2010 è stato istituito il Settore di vaccinovigilanza all'interno del Centro Regionale di farmacovigilanza, attivo dal 2008. La creazione del Settore di vaccinovigilanza, insieme all'adesione al Progetto Interregionale coordinato dalla regione Veneto, che ha l'obiettivo di facilitare la segnalazione di eventi avversi ai vaccini, si propongono di mantenere viva e aumentare l'attenzione sulla sicurezza delle vaccinazioni.

Note metodologiche

L'analisi è stata effettuata considerando le schede di sospetta reazione avversa ai vaccini eseguiti nei soggetti adulti pervenute ai Responsabili aziendali di farmacovigilanza della Regione Emilia-Romagna e inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) di AIFA relative all'anno 2010.

Le informazioni utilizzate come variabili nell'analisi sono state le seguenti: data di nascita e sesso del soggetto, data e ora di somministrazione del vaccino, data e ora di insorgenza della reazione, data di risoluzione della reazione, tipo di reazione avversa al vaccino, ricovero o intervento sanitario effettuato, esito, segnalatore, nome commerciale del o dei vaccini, numero della dose, farmaci concomitanti utilizzati, terapia effettuata dopo la reazione, AUSL di segnalazione. L'archivio cartaceo delle AEFI raccolte durante l'anno gestito dal Centro Regionale di Farmacovigilanza è stato utilizzato per verificare alcune variabili.

Gli indicatori utilizzati sono principalmente rappresentati dai valori assoluti di frequenza degli eventi avversi o dei vaccini segnalati e dai tassi di frequenza. I tassi sono stati calcolati, per quanto riguarda le reazioni, utilizzando come numeratore le reazioni segnalate e come denominatore il numero totale di dosi somministrate nel periodo mentre, per quanto riguarda i tassi di reazione per vaccino, il tasso è stato calcolato utilizzando al numeratore il numero di segnalazioni o di sintomi per vaccino e al denominatore il numero di dosi somministrate per vaccino nel periodo.

I limiti di confidenza dei tassi, che rappresentano l'insieme di valori nel quale con una certa probabilità cade il risultato vero o di popolazione del parametro osservato sono stati calcolati considerando l'evento raro tramite la formula di Poisson-Byar. Normalmente i limiti di confidenza vengono calcolati nelle indagini campionarie per

mostrare, a partire dal valore dei parametri calcolati sul campione (es. tassi), il valore possibile del parametro sulla popolazione da cui il campione è stato estratto. In questa analisi che non è di tipo campionario invece sono stati calcolati e presentati solo relativamente ai tassi di segnalazione per vaccino al fine di evidenziare l'instabilità o meno di alcuni di essi in quanto calcolati su un limitato numero di dosi

Le analisi statistiche compiute per la valutazione delle distribuzioni di frequenza di variabili categoriche sono state eseguite utilizzando il test del Chi quadrato.

Gli eccessi descritti nell'analisi relativi ad alcuni sintomi sul totale dei segnalati hanno il significato di eccesso "relativo" comparato alla distribuzione di tutti i sintomi segnalati e non di eccesso assoluto.

Per identificare i vaccini sono state utilizzate le apposite sigle ed abbreviazioni in uso a livello nazionale e internazionale. Per chiarimenti in merito si veda la legenda in appendice.

Solo in alcuni casi (reazioni da vaccino pandemico Focetria, neurologiche e da ipersensibilità), in questo report viene tentata una analisi di correlazione causale che con i pochi elementi a disposizione al momento è da considerarsi solo indicativa. L'algoritmo utilizzato è quello dell'OMS per i vaccini (1). Sono state tenute in considerazione le informazioni sui tempi di insorgenza, sulla tipologia di sintomi, su eventuali patologie concomitanti e assunzione di farmaci e sulla eventuale presenza di attribuzione causale in letteratura. La carenza delle informazioni è relativa principalmente alla "occasionale" conoscenza di patologie concomitanti e all'utilizzo di farmaci. L'assenza di descrizione di patologie concomitanti o di uso di farmaci da parte dei soggetti è stata considerata come assenza di patologie e mancanza di utilizzo di farmaci. La mancanza dei tempi di insorgenza della reazione ha reso invece l'evento non classificabile dal punto di vista della correlazione causale.

Tab. 1 – Livelli di attribuzione causale e criteri: algoritmo OMS per i vaccini

Certa/Molto probabile	Un evento clinico con una relazione temporale plausibile con la somministrazione del vaccino e che non può essere spiegato da malattie e/o farmaci concomitanti.
Probabile	Un evento clinico con una relazione temporale ragionevole con la somministrazione del vaccino, che è improbabile che possa essere spiegato da malattie e/o farmaci concomitanti.
Possibile	Un evento clinico con una relazione temporale ragionevole con la somministrazione del vaccino, ma che potrebbe essere anche spiegato da malattie e/o farmaci concomitanti.
Improbabile	Un evento clinico per il quale la relazione temporale con la somministrazione del vaccino rende una connessione causale improbabile, e che potrebbe anche essere spiegato plausibilmente da malattie sottostanti o farmaci concomitanti.
Non correlato	Un evento clinico con una relazione temporale non compatibile con la somministrazione del vaccino, e che potrebbe anche essere spiegato da malattie sottostanti o farmaci concomitanti.
Non classificabile	Un evento clinico con informazioni insufficienti per la valutazione e l'identificazione della causa.

Si sottolinea che la classificazione dell'AEFI (Adverse Event Following Immunisation) nelle varie categorie di causalità avviene dopo aver considerato diversi aspetti della reazione avversa seguendo la procedura per la valutazione del nesso di causalità elaborata dall' *Immunization Safety Group della WHO/OMS* e una attenta revisione di letteratura, ovvero: diagnosi, descrizione della reazione, età del soggetto, notorietà in letteratura dell'AEFI, specificità dell'associazione AEFI-vaccino, plausibilità biologica (AEFI spiegabile con le proprietà biologiche del vaccino), relazione temporale e completezza delle informazioni contenute nella scheda AEFI.

Infine, è opportuno chiarire cosa si intende in questa analisi col termine di rilevante e quali sono le definizioni di caso che ci hanno permesso di individuare e classificare le reazioni.

Le reazioni che successivamente vedremo inserite tra le "rilevanti" rappresentano un insieme di eventi segnalati dalla letteratura internazionale come tali o giudicati soggettivamente dagli autori, come degni di nota per la loro rilevanza clinica per la valutazione della reattogenicità vaccinale.

Le reazioni avverse rilevanti presentate in questo studio sono comprese in quattro tipologie secondo i criteri sotto-riportati:

1. Reazioni avverse di per se clinicamente rilevanti per tipologia o disagio causato che non necessitano di una definizione di caso perché già esplicite dal punto di vista descrittivo come reazioni neurologiche,

reazioni da ipersensibilità, pemfigo, ecchimosi ed ematomi spontanei, patologie a carico delle basse vie aeree, linfadenopatie, tumefazioni parotidiche o quelle rilevanti come casi aneddotici (es: ipertensione, dolore toracico)

2. Reazioni avverse di per se rilevanti per tipologia o disagio causato che necessitano di una definizione di caso per la loro precisazione come le dispnee
3. Reazioni avverse che necessitano di criteri, cut-off temporali, di estensione o di altra natura per essere definite rilevanti: tali sono la febbre e le reazioni locali gravi.
4. Reazioni che risultano interessanti come casi aneddotici ma di difficile interpretazione diagnostica e nosologica come quelle definite "altro rilevanti"

In tabella 2 si trovano le definizioni relative alle reazioni appartenenti ai gruppi 2, 3 e 4 sopradescritti e alle ipersensibilità in quanto -anche se appartenenti al gruppo 1- necessitano di una ulteriore chiarificazione.

Le "definizioni di caso" si riferiscono, per alcune reazioni, a criteri indicati a livello nazionale (2) e internazionale (3, 4, 5), mentre per altre – di cui non sono stati reperiti criteri in letteratura – sono stati utilizzati criteri soggettivi. Per le definizioni, in alcuni casi si fa riferimento a caratteristiche di gravità, emergenza/urgenza, durata della reazione o – nel caso di reazioni locali gravi – anche all'estensione della lesione.

Per quanto concerne l'ipersensibilità, occorre segnalare che all'interno di questa definizione sono comprese sia reazioni allergiche - e quindi di natura immunologica (Ig-E e non Ig-E mediate) - sia reazioni di natura non immunologica (3). Per distinguere le due diverse eziologie, sarebbero necessari accertamenti di laboratorio che di norma non vengono eseguiti pertanto le segnalazioni di ipersensibilità vengono illustrate senza distinzione di eziologia.

In particolare si sottolinea che le febbri sono state individuate e suddivise secondo i seguenti criteri:

- **Febbri rilevanti:** febbri con temperature superiori o uguali a 39°5 o febbri FUO persistenti oltre un mese
- **Febbri intermedie:** febbri con temperatura superiore o uguale a 38° ma inferiore a 39°5
- **Febbri lievi:** inferiori a 38° inseriti nei sintomi attesi

**Tab 2- Definizioni di caso relative ad alcune reazioni rilevanti e loro fonti.
Reazioni Avverse in età adulta, Regione Emilia-Romagna, anno 2010**

Id	Reazioni	Definizione	Origine
a	Febbre rilevante	Temperatura • 39,5° o febbre FUO persistente per oltre un mese	DL sul nuovo modello di segnalazione di reazione avversa a farmaci e vaccini (12/12/2003) (2) e criterio soggettivo
b	Ipersensibilità	Sintomi correlabili a reazioni di ipersensibilità: sia immediate (insorte entro 4 ore) sia successive. (Sono escluse da queste reazioni le forme cutanee circoscritte attorno al sito di iniezione, si veda il punto c)	WAO (3), VAERS(4) + criterio soggettivo
c	Locali gravi adulti	Reazioni in sede di iniezione: estese <u>oltre il gomito</u> o oltre la radice dell'arto o con interessamento linfonodale omolaterale o con aumento notevole del volume dell'arto (es: raddoppiato). Con manifestazioni cutanee particolari (esantemi, chiazze, pomfi, papule, vescicole, croste, ascessi, granulomi...) o pruriginose o di tipo parestesico, o accompagnate da grosse difficoltà di movimento anche di articolazioni distali omolaterali o da edemi distali omolaterali o versamenti e infiammazioni tendinee. Reazioni perduranti oltre il mese	Definizione della Brighton Collaboration (rev 2008) (5) e criterio soggettivo
d	Reazioni vaso-vagali rilevanti	Casi definiti come tali o riconducibili ad una eziologia vaso-vagale complicate da traumi o recidivanti	Criterio soggettivo
e	Cefalee rilevanti	Forme cefalgiche perduranti oltre una settimana o complicate da nausea con vomito o che rendono <u>impossibili</u> le attività quotidiane	Criterio soggettivo
f	Altro-rilevanti	Casi interessanti come casi aneddotici di difficile interpretazione diagnostica ma non rientranti nella definizione di altro-aspecifici	Criterio soggettivo
g	Apnee/dispnee	Alterazioni respiratorie che non rientrino tra i sintomi da ipersensibilità	Criterio soggettivo

Legenda sigle

WAO = World Allergy Organisation

VAERS = Vaccine Adverse Event Reporting System, Sistema di sorveglianza delle reazioni avverse ai vaccini USA

Brighton collaboration = gruppo di lavoro fondato nel 1999 allo scopo di standardizzare le definizioni di caso delle reazioni avverse dopo vaccinazione, condividendole a livello internazionale

Capitolo1- Descrittiva generale

1.1 Frequenza e distribuzione sul territorio delle segnalazioni

A fronte di 1.153.959 dosi di vaccino somministrate in età adulta in Regione Emilia-Romagna nell'anno 2010, sono pervenute al sistema di sorveglianza 91 segnalazioni di eventi avversi per un totale di 140 reazioni (composte sia da singoli sintomi sia da quadri sintomatologici) e 103 vaccini relati alle segnalazioni. Esse hanno interessato 32 maschi (35,5%) e 58 femmine (64,5%) mentre in 1 caso il sesso era sconosciuto.

La discrepanza in termini numerici presente tra femmine e maschi dipende probabilmente da una prevalenza di donne vaccinate in età adulta rispetto agli uomini.

Per le donne si riscontra una prevalenza statisticamente significativa di reazioni segnalate in età superiore ai 41 anni, mentre per gli uomini il picco di segnalazioni è compreso fra i 18 e i 40 anni. Tale distribuzione risente di alcuni fattori: necessità vaccinali dei singoli (viaggi piuttosto che presenza di patologie croniche), campagne vaccinali come quelle di richiamo effettuate sulle donne per dT presso alcune Ausl della regione e, non in ultimo, della maggior prevalenza di donne nelle classi di età più anziane (fattore che le porta maggiormente a dover effettuare vaccinazioni dedicate a quelle classi di età come le vaccinazioni anti-influenzali).

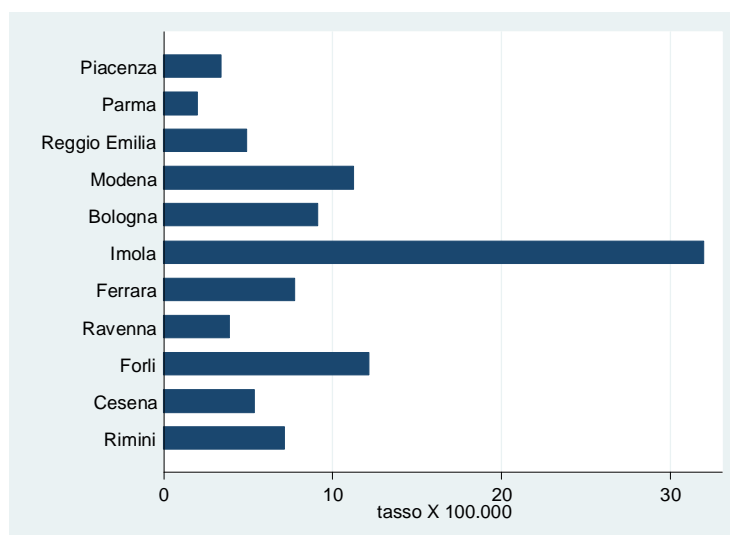
La distribuzione per sesso e vaccino delle reazioni identifica poi una proporzione maggiore di donne per cui è stata segnalata in modo statisticamente significativo una reazione a dT: il 24% di reazioni segnalate tra le donne considerando tutti i vaccini sono state segnalate dopo dT contro il 18% di reazioni da dT segnalate a carico di soggetti maschi.

L'età media dei soggetti interessati è risultata pari a 53 anni così come l'età mediana mentre la modale è di 54 e il range di età è compreso tra i 19 anni e gli 87 anni.

Le 91 segnalazioni sono state considerate rilevanti se contenevano la descrizione di almeno una reazione rilevante (per la definizione vedasi il paragrafo "Note metodologiche"): in base a questa definizione sono risultate di rilievo nel 56,4% dei casi (51/91) (per la descrizione vedasi il paragrafo 1.7).

Nell'analisi dell'andamento delle segnalazioni scorporate per AUsl si notano notevoli oscillazioni dovute sicuramente ad una numerosità molto bassa ma anche ad una diversa attitudine segnalatoria nei diversi territori: come evidenziato nella Fig.1, la AUsl di Imola si caratterizza per un più elevato tasso di segnalazione rispetto alle altre Aziende Usl.

**Fig. 1 – Andamento per Ausl del tasso di segnalazione 0 dosi di vaccino somministrato
Eventi avversi alle vaccinazioni in età adulta, Emilia-Romagna confronto per Ausl anno
2010**



Per capire meglio il fenomeno della segnalazione passiva sul territorio regionale si può osservare la percentuale delle reazioni rilevanti segnalati per AUsl (pril) nella tabella 3. Tale osservazione evidenzia che Imola presenta sul totale delle segnalazioni un maggior numero di reazioni non rilevanti (pril di 23,1), mentre le AUsl che aventi tassi di segnalazione inferiori a 11x100.000 presentano invece una importante percentuale di reazioni rilevanti segnalate. Fa eccezione Forlì che, nonostante il 2° posto per tasso di segnalazione, segnala principalmente i sintomi rilevanti.

Questo andamento, già osservato dagli autori in precedenti report (6), può essere riassunto in questi termini: laddove si tende a segnalare poco comunque si segnalano le reazioni rilevanti mentre laddove si segnala di più sono le reazioni non rilevanti a prevalere.

Il livello di segnalazione nelle AUSL può variare in base a molti parametri quali la formazione, la presenza di nuovi operatori, l'abitudine a segnalare e l'acquisizione nel tempo di competenze da parte dei segnalatori, ma sicuramente alcuni territori mostrano numeri sintomatici di una scarsa attitudine alla segnalazione di questi eventi.

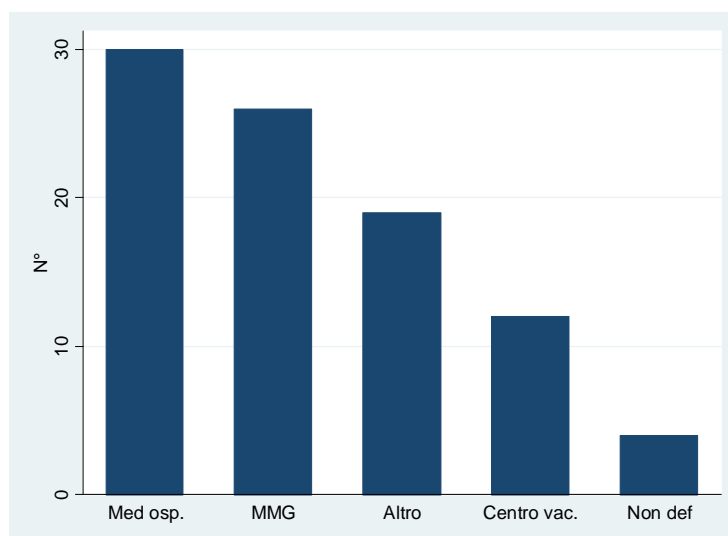
Tab. 3 – Frequenza, tassi di segnalazione e % di reazioni rilevanti (pril) segnalate per Ausl: eventi avversi alle vaccinazioni in età adulta, Emilia-Romagna anno 2010

Ausl	N segnalazioni	pril	N dosi	tasso X 100.000
Piacenza	3	66,7	87427	3,4
Parma	2	100,0	100591	2,0
Reggio Emilia	7	85,7	142682	4,9
Modena	18	44,4	159963	11,3
Bologna	19	63,2	207478	9,2
Imola	13	23,1	40631	32,0
Ferrara	9	44,4	115853	7,8
Ravenna	4	50,0	102426	3,9
Forlì	7	85,7	57576	12,2
Cesena	3	100,0	55691	5,4
Rimini	6	50,0	83641	7,2
Emilia-Romagna	91	56,4	1153959	7,9

1.2 Segnalatori

I segnalatori principali in tutta l'Emilia-Romagna delle reazioni vaccinali negli adulti sono i medici ospedalieri e a seguire i medici di medicina generale (che come è noto effettuano anche la vaccinazione anti-influenzale), solo al 4° posto compaiono gli operatori dei centri vaccinali (Figura 2)

Fig.2- Fonte della segnalazione. Reazioni Avverse in età adulta, Emilia-Romagna, anno 2010



1.3 Reazioni

Nelle tabelle 4 e 5 vengono riportate tutte le reazioni segnalate suddivise rispettivamente per raggruppamenti nosologici individuati tramite le definizioni di caso sopradescritte e per raggruppamenti SOC (Classificazione Organo-Sistemica); i tassi di reazione segnalati sono espressi ogni 100.000 dosi somministrate.

**Tab. 4 –Frequenza delle reazioni, tassi annuali X 100.000 dosi
Reazioni avverse in età adulta Regione Emilia-Romagna, anno 2010**

Reazioni	N	tasso X100.000
Locali semplici	31	2,7
Ipersensibilità	23	2,0
Neurologici	10	0,9
Sintomi gastro-enterici	10	0,9
Locali gravi	9	0,8
Febbre < 38	8	0,7
Febbre >=38 e < 39,5	6	0,5
Febbri rilevanti	4	0,3
Episodi vaso-vagali, sincopi, presincopi semplici	3	0,3
Artromialgie semplici	3	0,3
Artralgie semplici	3	0,3
Altro rilevanti	3	0,3
Sintomi infezioni alte vie aeree	2	0,2
Cefalea semplice	2	0,2
Linfoadenopatia	2	0,2
Sintomi infez basse vie respiratorie	2	0,2
Mialgie semplici	2	0,2
Dolore toracico	2	0,2
Ecchimosi/ematomi spontanei	1	0,1
Mialgie invalidanti	1	0,1
Entesiti, polientesiti anche sieroneg.	1	0,1
Ipertensione/crisi ipertensive	1	0,1
Dolori migranti non spec.	1	0,1
Apnea/e, dispnea	1	0,1
pemfigo/pemfigoide	1	0,1
Tumefazione parotidea	1	0,1
Capogiri, vertigini	1	0,1
Atromialgie severe	1	0,1
Altro-ASPEC	1	0,1
Astenia	1	0,1
Artalgie invalidanti	1	0,1
Aggravamento quadro clinico	1	0,1
Dolori lombari,sacrali, dorsali	1	0,1
Totale sintomi	140	12,1

**Tab. 5 –Frequenza delle reazioni in raggruppamenti SOC,
Reazioni avverse in età adulta Regione Emilia-Romagna, anno 2010**

SOC	N
Alterazioni attorno al sito di iniezione	40
Alterazioni generali sistemiche	35
Alterazioni cutanee	17
Alterazioni del sistema nervoso centrale e periferico	12
Alterazioni muscolo-scheletriche	12
Alterazioni gastro-intestinali	10
Alterazioni del sistema respiratorio	8
Alterazioni del sistema reticolo endoteliale e dei linfociti	2
Alterazioni del sistema cardiovascolare	2
Alterazioni del sistema urinario	1
Alterazioni del sistema nervoso autonomo	1
Totale	140

1.4 Analisi per tipo di vaccino

I vaccini chiamati in causa nel 2010 nelle 91 segnalazioni descritte sono stati in tutto 103.

Nella stessa seduta può infatti essere somministrato più di un vaccino e nella maggior parte dei casi la reazione potrebbe essere attribuita a ciascuno di essi.

L'aumento di complessità del mondo delle vaccinazioni (vaccini co-somministrati nella stessa seduta vaccinale) rende quasi impossibile la corretta attribuzione della segnalazione della reazione ad uno specifico vaccino tranne nei casi in cui si manifesti una reazione nel sito di inoculo o in alcuni casi di reazioni febbrili post-vaccinali noti in letteratura per avere tempistiche particolari (non è ad es. attribuibile a MPR una febbre occorsa il giorno successivo alla vaccinazione). Solo in quei casi particolari dove era possibile attribuire una reazione ad un vaccino e dove il segnalatore non aveva compiuto tale operazione, essa è stata effettuata dagli autori tenendo conto delle diverse tempistiche di insorgenza delle reazioni e della localizzazione delle reazioni locali.

La tabella 6 mostra il numero di segnalazioni e il relativo tasso per tipo di vaccino. Purtroppo disponendo solo del numero di dosi somministrate per vaccino, e non per prodotto commerciale, non è possibile creare tassi considerando questi ultimi.

L'analisi per vaccino non è sempre di immediata interpretazione in quanto la scarsa frequenza di alcuni eventi e il numero relativamente basso di dosi somministrate di alcuni vaccini può comportare distorsioni.

Ovviamente, laddove la frequenza degli eventi è bassa, alcuni di questi tassi possono essere non generalizzabili, specie se riferite a vaccini di cui sono state somministrate poche dosi. Un esempio su tutti riguarda il vaccino PPV23, per il quale sono state segnalate 11 reazioni che - rapportate alle sole 8548 dosi somministrate - determina un tasso abbastanza elevato (12,7 reazioni su 10.000). Il significato dei tassi riportati in tabella, andrà quindi attentamente valutato tenendo conto dell'intervallo di confidenza, ricordando che più questo è ampio più il valore calcolato può non essere generalizzato.

Tab. 6 -Distribuzione per tipo di vaccino delle segnalazioni, numero di dosi, tasso di segnalazione e intervallo di confidenza del tasso

**(LIIC = limiti inferiori intervallo di confidenza; LSIC = limiti superiori intervallo di confidenza)
Reazioni Avverse negli adulti Regione Emilia-Romagna, anno 2010**

Vaccino	N	dosi	tasso X10.000	LIIC	LSIC
Influ	36	935287	0,4	0,27	0,53
dT	25	90828	2,8	1,83	4,00
Influ,Focetria	17	23002	7,4	4,47	11,57
PPV23	11	8648	12,7	6,75	22,02
EpB ad	7	14465	4,8	2,16	9,50
MenC	2	7085	2,8	0,56	9,05
MPR	2	2652	7,5	1,50	24,17
IPV	1	1556	6,4	0,58	29,96
Tifo	1	5871	1,7	0,15	7,94
Febbre gialla	1	5027	2,0	0,18	9,27

Per chiarimenti riguardanti il tipo di vaccino somministrato e le relative sigle si rimanda alla "Legenda Vaccini" in appendice

Per entrare in un ulteriore dettaglio che illustri quali reazioni rilevanti sono state segnalate per ogni vaccino si veda la tabella 7 . Per i motivi sopraccitati, la tabella andrà letta considerando i vaccini e non il numero di reazioni che risultano più frequenti rispetto alla realtà degli eventi: una reazione, ad esempio, può essere correlata a due vaccini e quindi comparire 2 volte.

**Tab 7- Frequenza di reazioni rilevanti per tipo di vaccino somministrato
Reazioni Avverse negli adulti Regione Emilia-Romagna, anno 2010**

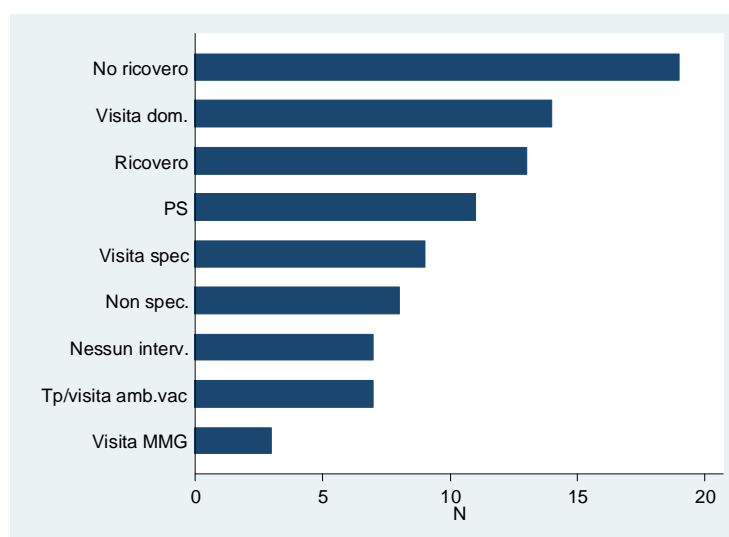
Vaccino	Apnea/ dispnee	Altro rilevanti	Tumef. parotidi	Ipertensione	Adenopatia	Ecchimosi/ ematomi	Dolore toracico	Aggravamento quadro clinico
IPV	0	0	0	0	0	0	0	0
EpB ad	0	0	0	0	0	0	0	1
MPR	0	1	1	0	1	0	0	0
Influ	0	2	0	0	1	0	0	0
dT	0	0	0	0	0	1	1	0
MenC	0	0	0	0	0	0	0	0
Tifo	0	0	0	0	0	0	0	0
PPV23	0	0	0	0	0	0	0	0
Febbre gialla	0	0	0	0	0	0	0	0
Influ,Focetria	1	0	0	1	1	0	1	0

Vaccino	Pemfigo	Artromialgie invalidanti	Entesiti	Infez basse vie resp.	Locali gravi	Febbri rilevanti	Neurolog iche	Ipersensibilità
IPV	0	0	0	0	1	0	0	0
EpB ad	0	0	1	0	0	0	0	4
MPR	0	0	0	0	0	1	0	0
Influ	1	1	0	2	1	1	7	12
dT	0	2	1	0	3	0	0	6
MenC	0	0	0	0	0	0	0	1
Tifo	0	0	0	0	0	0	0	1
PPV23	0	1	0	0	3	1	0	0
Febbre gialla	0	2	0	0	0	0	0	0
Influ,Focetria	1	0	0	0	1	1	6	3

1.5 Ricoveri e ricorso al Pronto Soccorso (PS)

Considerando il tipo di intervento effettuato i soggetti per i quali è stato segnalato il ricovero o il ricorso al PS sono stati in tutto 24 (di cui 13 ricoverati), pari al 35% del totale dei soggetti. Nella Figura 3 sono illustrati i principali tipi di intervento sanitario effettuato; si evidenzia come nella maggior parte dei casi non sia stato descritto alcun intervento in seguito alla reazione avversa ma solo che il soggetto non ha subito ricovero. Questa descrizione è scarsamente informativa ma conforme alle voci presenti sulla scheda unica di segnalazione di reazione avversa (ADR), nello spazio riservato alla gravità della reazione.

**Fig.3 – Tipologia di intervento sanitario segnalato dopo vaccinazione
Reazioni Avverse negli adulti Regione Emilia-Romagna, anno 2010**

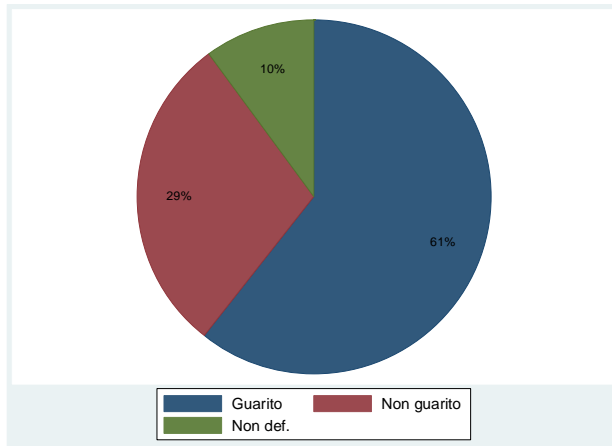


1.6 Esiti

L'analisi degli esiti fa riferimento alla guarigione o meno al momento della segnalazione ed è purtroppo falsata da alcuni missing.

Come si vede dal grafico della Figura 4, la maggior parte dei soggetti è stato considerato guarito. La definizione di non guarito, sottintende non guarito "al momento della segnalazione". L'approfondimento costante degli esiti a distanza delle reazioni rilevanti, costituirebbe un ulteriore passo avanti nell'analisi degli eventi avversi.

**Fig. 4- Esiti dei sintomi registrati, al momento della segnalazione.
Reazioni Avverse negli adulti Regione Emilia-Romagna, anno 2010**



1.7 Approfondimento su gravità, rilevanza e distribuzione delle reazioni

Come si è accennato in precedenza le reazioni descritte, possono essere più di una all'interno di una stessa segnalazione e in base alle definizioni di caso citate nel capitolo delle note metodologiche, sono state considerate nel maggior numero di casi non rilevanti (75/140, pari al 53,5%) come reazioni locali lievi o febbre < 39,5°C, mentre nel 46,5% dei casi (65/140) rilevanti.

La necessità di compiere elaborazioni sulle reazioni definite rilevanti è dettata da due esigenze: una dettata dal fatto che esse spiegano in modo abbastanza esauriente la reattogenicità vaccinale, l'altra che nasce dall'evidenza osservata (6) che il sistema di segnalazione passiva risente dell'attitudine alla segnalazione degli operatori, ma è più stabile e presenta minori oscillazioni a carico delle reazioni rilevanti.

Come si è detto, le reazioni rilevanti corrispondono circa al 46,5% del totale delle reazioni segnalate nel 2010 ed hanno una frequenza di circa 6 ogni 100.000 dosi di vaccino somministrato. Analizzando tali sintomi per tipologia non si è evidenziata alcuna differenza nella distribuzione di essi per sesso ed età.

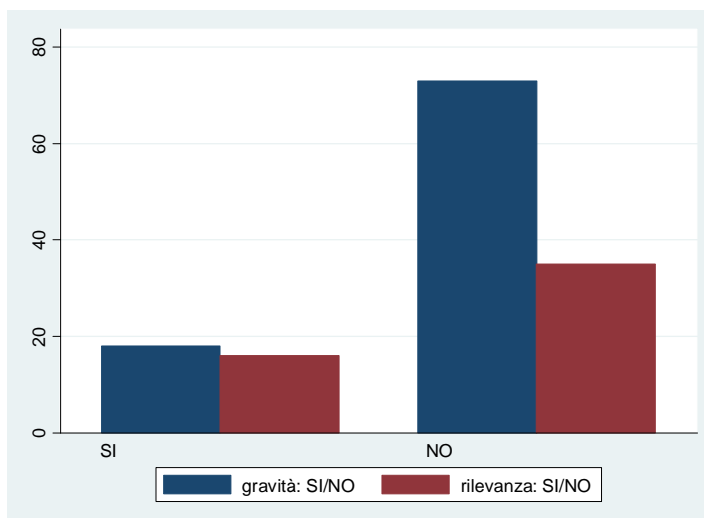
Considerando, invece, il criterio di gravità come definito da AIFA[§] si evidenzia come delle 91 segnalazioni totali 73 (80%) siano state considerate non gravi, mentre 18 gravi (20%).

In particolare la valutazione della "gravità" permette di visualizzare utilizzando la variabile "proxi" del ricovero o - in alcuni casi- dell'accesso al PS le conseguenze clinicamente più importanti, mentre l'analisi delle reazioni rilevanti consente di valutare maggiormente nel dettaglio la "reattogenicità" del vaccino: conoscenza fondamentale per una adeguata attività di counselling da parte degli operatori.

Il concetto di gravità non è sovrapponibile a quello di rilevanza: il primo infatti si basa sulla ospedalizzazione del soggetto o sulla occorrenza di eventi permanenti, il secondo si basa invece sulla valutazione clinica della reazione (si veda il paragrafo dedicato alle definizioni di caso). Basandosi sul criterio della ospedalizzazione è molto probabile che segnalazioni gravi siano anche rilevanti ma non è certo, in quanto molte segnalazioni definite rilevanti (ad esempio alcune reazioni da ipersensibilità) per il fatto che non vengono ospedalizzate ma trattate sul territorio non possono rientrare tra le gravi. Per meglio comprendere la distribuzione delle segnalazioni rilevanti in base alla gravità si veda il grafico successivo.

[§] 1 Definizione di "Gravità" secondo criteri dell'AIFA **Gravità**: l'importanza di una reazione avversa varia anche in relazione alla sua gravità; va ricordato che la gravità non deve essere stabilita su base soggettiva per cui non hanno senso le affermazioni media gravita' o gravita' moderata ecc. Una reazione e' grave solo se: è fatale, se ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione, invalidità grave o permanente o ha messo in pericolo la vita del paziente. Sono da considerare gravi anche le anomalie congenite e i difetti alla nascita in neonati le cui madri avevano assunto farmaci sospetti in gravidanza. E' prevista anche l'opzione "Altra condizione clinicamente rilevante" Riferimento: DM 12 dicembre 2003 Scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa (2)

Fig. 5 - Frequenza di segnalazione per gravità e numero di segnalazioni rilevanti per gravità: eventi avversi alle vaccinazioni in età adulta, Emilia-Romagna, anno 2010



Come si vede le gravi sono quasi tutte rilevanti ma non vi è totale sovrapposizione per i motivi precedentemente accennati, così come non tutte le “non gravi” sono “non rilevanti”: in particolare meno del 40% di esse sono “non rilevanti”.

Nelle tabelle 8 e 9 sono illustrate le reazioni definite rilevanti dagli autori e quelle presenti nelle 18 segnalazioni definite gravi (alcune segnalazioni contengono più di un sintomo) e osservandole risulta chiaro come le due definizioni non siano esattamente sovrapponibili e come la probabile gestione territoriale di alcuni sintomi rilevanti faccia sì che alcune reazioni non compaiano nella tabella delle gravi.

Tab 8/9 Frequenza dei sintomi rilevanti (tab 7) e dei sintomi appartenenti alle segnalazioni definite gravi (tab.8), tassi annuali. Reazioni avverse in età adulta Regione Emilia-Romagna, anno 2010

Tab 8

Reazioni	N	tasso X100.000
Ipersensibilità	23	2,0
Neurologici	10	0,9
Locali gravi	9	0,8
Febbri rilevanti	4	0,4
Altro rilevanti	3	0,3
Dolore toracico	2	0,2
Linfoadenopatia	2	0,2
Sintomi infez. basse vie respiratorie	2	0,2
Ipertensione/crisi ipertensive	1	0,1
Tumefazione parotidea	1	0,1
Ecchimosi/ematomi spontanei	1	0,1
Atromialgie severe	1	0,1
Apnea/e, dispnea	1	0,1
Aggravamento quadro clinico	1	0,1
Artalgie invalidanti	1	0,1
Entesiti, polientesiti anche sieroneg.	1	0,1
pemfigo/pemfigoide	1	0,1
Mialgie invalidanti	1	0,1
Totale rilevanti	65	5,7

Tab 9

Reazioni	N	Tasso X100.000
Ipersensibilità	10	0,9
Neurologici	5	0,4
Sintomi gastro-enterici	2	0,2
Locali semplici	1	0,1
Febbri rilevanti	1	0,1
Locali gravi	1	0,1
Altro rilevanti	1	0,1
Capogiri, vertigini	1	0,1
Febbre < 38	1	0,1
Dolore toracico	1	0,1
Aggravamento quadro clinico	1	0,1
Artromialgie semplici	1	0,1
Sintomi infez basse vie resp.	1	0,1
Totale	27	2,3

Dal confronto delle due rilevazioni si evince però un dato importante: sul totale delle reazioni da ipersensibilità meno della metà di esse sono state gestite col ricovero o in PS o hanno causato danni permanenti, così come la metà delle neurologiche. Qualche sintomo semplice al contrario compare tra i gravi sia perché probabilmente associato ad altro sintomo grave sia per una gestione territoriale forse non appropriata della reazione.

Continuando l'approfondimento sulle reazioni rilevanti è utile osservare i tassi di reazione rilevante per vaccino in confronto ai tassi di reazione totali per vaccino.

Anche nel confronto tra vaccini infatti risulta più corretto utilizzare il tasso di reazione rilevante perché risente meno dell'attitudine alla segnalazione rispetto al tasso di reazione generico.

In particolare, nella tabella 10, si nota che il vaccino PPV23 -che presenta il tasso più elevato se si considerano tutte le reazioni- considerando le sole rilevanti presenta un tasso inferiore all'MPR, così come l' EpB adulti che - sempre considerando le sole rilevanti- arriva a presentare un tasso pari all'anti febbre gialla.

Il vaccino pandemico e l'MPR al contrario presentano uno scarso abbattimento del tasso passando dal tasso di reazione generale al tasso di reazione rilevante.

Si ricorda che in questa analisi non si può tenere conto del numero delle reazioni ma solo del tasso di reazione vaccinale in quanto il numero di reazioni risulta più alto rispetto alla realtà degli eventi: una reazione, infatti, può essere correlata a due vaccini e quindi comparire 2 volte.

Tab. 10 – Distribuzione per tipo di vaccino dei sintomi segnalati totali e dei soli rilevanti, numero di dosi, tasso di segnalazione. Reazioni Avverse negli adulti Regione Emilia-Romagna, anno 2010

Vaccino	N reazioni	dosi	tasso_reazione X10.000	N reazioni rilevanti	tasso_reazione X10.000
PPV23	23	8648	26,6	5	5,8
MPR	5	2652	18,9	4	15,1
EpB ad	15	14465	10,4	6	4,1
Influ,Focetria	23	23002	10	16	7
IPV	1	1556	6,4	1	6,4
Febbre gialla	3	5027	6	2	4
MenC	4	7085	5,6	1	1,4
dT	35	90828	3,9	14	1,5
Tifo	2	5871	3,4	1	1,7
Influ	53	935287	0,6	28	0,3

Per chiarimenti riguardanti il tipo di vaccino somministrato e le relative sigle si rimanda alla "Legenda Vaccini" in appendice

Si presenta poi in tabella 11, la frequenza e il tasso delle reazioni rilevanti principalmente segnalate per tipo di vaccino di maggior utilizzo.

Tab. 11 – Numero di dosi, distribuzione per tipo di vaccino delle principali reazioni rilevanti Reazioni Avverse in età adulta Regione Emilia-Romagna: anno 2010

Vaccino	dosi	neurologiche	tasso X10.000	locali_gravi	tasso X10.000	febbri_importanti	tasso X10.000	ipersensibilità	tasso X10.000
dT	90828	0	0	3	0,3	0	0	6	0,7
PPV23	8648	0	0	3	3,5	1	1,2	0	0
Influ,Focetria	23002	6	2,6	1	0,4	1	0,4	3	1,3
Influ	935287	0	0,1	1	0	1	0	12	0,1

Considerando sia i tassi sia la frequenza delle reazioni, si evidenzia che il vaccino pandemico ha il tasso più elevato di reazioni neurologiche mentre il PPV23 mostra il tasso più elevato di reazioni locali gravi, più alto anche di dT che -come è noto- è segnalato per la presenza di queste reazioni in letteratura.

Breve dettaglio sul vaccino pandemico

La tabella 12 evidenzia nel dettaglio le 16 reazioni rilevanti segnalate per il vaccino pandemico, il relativo grado di correlazione causale, e la presenza o meno della co-somministrazione di almeno un altro vaccino.

Il grado di correlazione causale, come si è detto nel paragrafo relativo alle note metodologiche, è da considerarsi, per la scarsità delle fonti, puramente indicativo.

Tab. 12 – Reazioni rilevanti segnalate con Focetria, livello di correlazione causale, eventuale co-somministrazione Reazioni Avverse in età adulta Regione Emilia-Romagna: anno 2010

Reazioni	Livello di correlazione	N	cosomm.
Ipersensibilità	2	3	NO
Ipo/iper/disestesie	3	2	NO
Apnea/Dispnea	4	1	NO
Linfoadenopatia	3	1	SI
Guillain Barré/poliradicoloneuriti	2	1	SI
Ipertensione	4	1	NO
Ipo/iper/disestesie	/	1	NO
Locali gravi	1	1	SI
Dolore toracico	/	1	NO
Pemfigo	3	1	SI
Febbri importanti	2	1	NO
Ipo/iper/disestesie	4	1	SI
Neurologici altro	3	1	SI

Nei paragrafi 1.8 e 1.9 vengono approfondite, rispettivamente, le reazioni neurologiche e le reazioni da ipersensibilità.

1.8 Reazioni neurologiche

Le reazioni di tipo neurologico segnalate nel 2010 sono state in tutto 10. Le cefalee semplici non sono state inserite volutamente tra questi sintomi pur essendo annoverate nosologicamente tra i sintomi neurologici.

Nella tabelle 13 e 14 si presentano la suddivisione per tipo delle reazioni neurologiche (le reazioni descritte come “neurologici altro” identificano reazioni aventi sintomi difficilmente classificabili nelle restanti categorie) e i vaccini descritti nelle segnalazioni di riferimento.

Tab. 13 – Reazioni neurologiche segnalate, frequenza e tasso

Tab. 14 – Vaccini descritti nelle segnalazioni relative alle reazioni neurologiche
Reazioni Avverse in età adulta Regione Emilia-Romagna: anno 2010

Tab 13

Reazioni	N	tasso x 100.000
Parestesie, disestesie	5	0,4
Convulsioni non febbrili	2	0,2
Guillain Barré/poliradicoloneuriti	2	0,2
Neurologici altro	1	0,1
Totale	10	0,9

Tab 14

Vaccino	N
Isigrip	3
Vaxigrip	4
Focetria	6
Totale	13

Come si nota il vaccino maggiormente chiamato in causa è stato Focetria (si veda sopra per approfondimenti) e in generale si può affermare che nel 2010 le reazioni neurologiche segnalate negli adulti sono state associate più in generale a vaccini antinfluenzali. Le 10 reazioni sono descritte in dettaglio nella tabella 15.

Purtroppo le informazioni necessarie per raggiungere un elevato grado di certezza nella attribuzione causale (livello di correlazione) sono poche per cui il livello attribuito anche in questo caso è da considerarsi solo indicativo. Per approfondimenti sulle due reazioni di tipo Guillain-Barré/Poliradicoloneuriti descritte si veda il capitolo dedicato ai case-report.

Tab. 15 – Dettaglio reazioni neurologiche segnalate

Reazioni Avverse in età adulta Regione Emilia-Romagna: anno 2010

Descrizione sintomi	Insorgenza	Sesso	Età	Intervento	Gravità	Esito	Vaccino1	Vaccino2	Patologie dichiarate	Corr. 1 (*)	Corr. 2 (*)
Emisindrome sensitiva dx agli arti migrante, parestesie, spossatezza arto inf dx e avambraccio e mano dx, dubbia ptosi palpebrale senza miosi	64 gg	F	41		Non grave	Non guarito	Focetria	Isigrip	endometriosi	3	3
Parestesia arti inferiori e mano sx con iporefflessia rotulea	1 g	F	29	Visita spec	Non grave	Guarito	Focetria			3	
Epilessia morfeica (1° episodio)	10 hh	F	68	Ricovero	Grave	Guarito	Isigrip			/	
Parestesia arti inferiori (neuropatia periferica)	2 gg	M	71	Visita spec	Non grave	Non guarito	Focetria			3	
Poliradicoloneurite acuta	51 gg	M	54	Ricovero	Grave	Non guarito	Focetria	Isigrip		2	2
Diarrea, esofagite, parestesia, dolore toracico muscolo-scheletrico	/	F		Ricovero	Grave	Non def.	Focetria		diabete	/	
Nausea, dolori addominali, cefalea nucale, parestesia arti inf e sup	24 gg	M	20	Visita spec	Non grave	Guarito	Focetria	Vaxigrip		4	4
Febbre, rinite, malessere, sudorazione, parestesie diffuse (compreso il cuoio capelluto)	13 hh	M	56	Visita dom.	Non grave	Non guarito	Vaxigrip		aritmia cardiaca	3	
Crisi comiziale in soggetto con precedente politrauma ed esiti di craniotomia (2007)	31 gg	M	33	Ricovero	Grave	Guarito	Vaxigrip		craniotomia, ipostenia, disturbo memoria	4	
Sindrome di Guillan-Barre'	9 gg	M	71	Ricovero	Grave	Non guarito	Vaxigrip			3	

(*) La correlazione 1 fa riferimento al grado di correlazione causale tra sintomi neurologici e vaccino, 1 la correlazione 2 tra sintomi neurologici e vaccino 2

1.9 Reazioni da ipersensibilità

Le reazioni da ipersensibilità segnalate nel 2010 sono state in tutto 23 descritte in 19 segnalazioni. Nella tabelle 16 e 17 si presentano la suddivisione per tipo delle reazioni da ipersensibilità, i vaccini descritti nelle segnalazioni di riferimento e, nel grafico della figura 6, le reazioni da ipersensibilità suddivise in base al tempo di insorgenza; si noti che la maggior parte di esse sono insorte oltre le 4 ore -tempo stabilito dal Vaers (4) per identificare le reazioni da ipersensibilità immediata IgE mediate- mentre quelle insorte entro le 4 ore sono tutte avvenute nei primi 30 minuti dopo la vaccinazione. Ulteriori dettagli su queste reazioni sono riportati nella tabella 18.

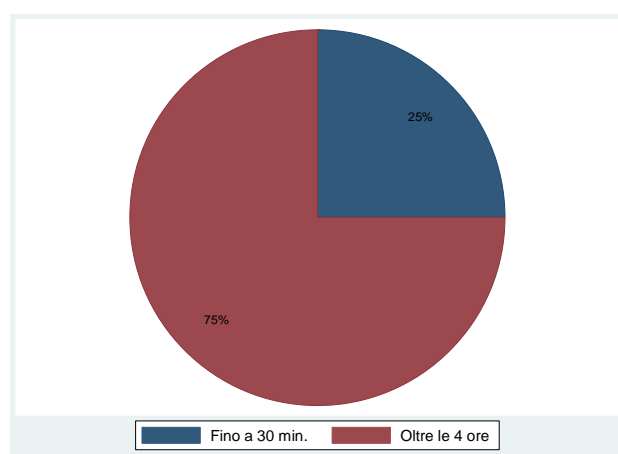
Tab. 16 – Reazioni da ipersensibilità segnalate, frequenza e tasso

Reazioni	N	tasso x 100.000
Ipersensibilità sintomi cutanei	13	1,1
Angioedema	6	0,5
Ipersensibilità sintomi respiratori	2	0,2
Ipers. cutanea e resp	1	0,1
Edema della glottide	1	0,1
Totale	23	2,0

Tab. 17 – Vaccini descritti nelle segnalazioni relative ad ipersensibilità

Vaccino	N
Vaxigrip	6
Dif-tet-all ad	5
Fluad	3
Focetria	3
EngerixB ad	2
Menjugate	1
Hbvax-pro10	1
Vivotif	1

**Fig.6 – Suddivisione delle reazioni da ipersensibilità per tempo di reazione
Reazioni Avverse in età adulta Regione Emilia-Romagna: anno 2010**



Tab. 18 – Dettaglio delle reazioni da ipersensibilità segnalate
Reazioni Avverse in età adulta Regione Emilia-Romagna: anno 2010

Descrizione	Insorgenza	Sesso	Età	Intervento	Gravità	Esito	Vaccino1	Vaccino2	Corr. 1 (*)	Corr. 2 (*)
Comparsa di vescicola alle mani spontaneamente dopo pochi minuti	15 min	F	46	Tp/visita amb.vac	Non grave	Guarito	Focetria		2	
Reaz.allergica cutanea, eritema diffuso e sintomi anamnestici di dispnea	2 gg	F	54	PS	Non grave	Guarito	Focetria		3	
Prurito, reazione cutanea diffusa, edema volto	8 hh	F	48	Visita MMG	Non grave	Guarito	Dif-tet-all ad	Hbvax-pro10	2	2
Orticaria diffusa tronco collo sensazione di fastidio faringeo non edema ugola	15 min	F	59	PS	Grave	Guarito	Focetria		2	
Esantema braccia, ascelle e addome comparso e comparsa di lividi in seguito a contusioni anche minime	3 gg	M	60	No ricovero	Non grave	Non guarito	Dif-tet-all ad		3	
Maculo papulo eritematose pruriginose braccio sx. prurito esteso a tutto il corpo. diarrea in 2° gg	15 hh	F	42	No ricovero	Non grave	/	Vivotif		3	
Eritema cutaneo diffuso ad arti superiori ed inferiori	21 hh	F	25	No ricovero	Non grave	Guarito	Menjugate		2	
Orticaria gigante, edema del collo	16 hh\	M	79	PS	Grave	Guarito	Fluad		3	
Edema della glottide e dispnea	9 min	F	38	PS	Grave	Guarito	Engerix b ad	Dif-tet-all ad	2	2
Orticaria gigante e angioedema volto	15 hh	F	74	Ricovero	Grave	Guarito	Fluad		3	
Edema palpebrale. E verosimile polmonite sx	3 gg	M	85	Ricovero	Grave	Guarito	Fluad		3	
Rush cutaneo diffuso al volto e collo, reazione orticarioide al dorso, nausea e vomito	15 hh	F	46	Visita dom.	Non grave	Guarito	Vaxigrip		2	
Arrossamento locale e al collo	15 hh	F	46	Visita dom.	Non grave	Guarito	Vaxigrip		2	
Irritazione e fastidio alla gola e lingua rapidamente ingravescente	11 min	F	43	Non spec.	Non grave	Guarito	dif-tet-all ad		2	
Eruzione orticarioide di verosimile genesi allergica diffusa in tutto il corpo	7 hh	M	54	Ricovero	Grave	Guarito	Vaxigrip		3	
Dispnea insorta abbastanza improvvisamente, edema labbra e ugola in pz con allergie multiple	8 hh	F	63	PS	Grave	Guarito	Vaxigrip		3	
Gonfiore al viso e alle mani e arrossamento generaliz.	17 gg	F	55	Tp/visita amb.vac	Non grave	Non guarito	Dif-tet-all ad	Engerix b ad	4	4
Dolore el deltoide sx (per 2/3 gg). dopo 7 gg insorto eritema al fianco sx da dubbia correlazione alla vaccinazione	7 gg	M	50	Nessun interv.	Non grave	Guarito	Vaxigrip		4	
Gonfiore alla lingua	17 hh	M	44	PS	Non grave	Guarito	Vaxigrip		2	

(*) La correlazione 1 fa riferimento al grado di correlazione causale tra sintomi da ipersensibilità e vaccino, 1 la correlazione 2 tra sintomi da ipersensibilità e vaccino 2

Capitolo2 – Approfondimento dei casi più interessanti: Case Report

Reazioni neurologiche di non chiara genesi** , Sindrome di Guillain-Barré, Poliradicoloneuriti

Caso 1

Una donna di nazionalità europea, di 41 anni, 64 giorni dopo l'esecuzione della vaccinazione pandemica con Focetria e dell'antinfluenzale stagionale con Isigrip ha presentato una emisindrome sensitiva destra migrante agli arti, accompagnata da parestesie, astenia e dubbia ptosi palpebrale.

La donna, che non viene ricoverata, esegue i seguenti accertamenti:

EMG che evidenzia sofferenza muscolare neurogena cronica a carico del miotomo L4-L5-S1 dx e sx;

EMG: lieve incremento di latenza del potenziale sensitivo del nervo mediano dx e sx al terzo e quarto dito;

RM spinale cervicale: negativa;

RM encefalo: negativa;

RM spinale dorsale e lombosacrale: negativa per alterazioni morfologiche e di segnale a carico del midollo spinale; presenza di un'area rotondeggiante di alterato segnale compatibile con piccolo angioma vertebrale apprezzabile a carico del soma D10; presenza di anomalia di differenziazione del passaggio lombo sacrale, con aspetto lombarizzato del metamero S1; minimo bulding discale L5-S1 in assenza di fenomeni compressivi sacco radicolari.

Visita neurologica che evidenzia fascicolazioni agli arti inferiori, superiori e al viso, dolore alle ginocchia e talloni, disturbo sensitivo alla gamba dx, bruciore lingua, dubbia ptosi palpebrale senza miosi;

RX torace: negativo;

Esami ematochimici: nella norma;

Eco addome superiore: nella norma;

Potenziali evocati: nella norma;

Alla paziente vengono somministrati Lyrica e Neuraben e al momento dell'ultima raccolta dati (3 mesi dopo i primi accertamenti) non era ancora guarita.

La descrizione dell'emisindrome non rientra nei criteri di definizione di caso della Brighon Collaboration (7) per l'attribuzione dei sintomi alla S. di Guillain-Barré possiamo quindi concludere che non è possibile formulare nessuna diagnosi di certezza o probabilità di sindrome di Guillain-Barré per il caso in esame.

Tuttavia ciò non esclude che la emisindrome sensitiva destra sia correlata alla vaccinazione antinfluenzale. Il livello di correlazione causale in questo caso -di difficile attribuzione- non può essere che di livello 3.

Caso 2

In un soggetto di sesso maschile di 72 anni è stata descritta un Sindrome di Guillain-Barré 9 giorni dopo la somministrazione di Vaxigrip. Il soggetto -che è stato ricoverato- al momento della segnalazione (20 giorni dopo la diagnosi) era in miglioramento. Il MMWR ha pubblicato nel 2010 (7) un articolo che non ha escluso la possibilità che i vaccini antinfluenzali possano causare la S. di Guillain-Barré con periodo di massimo rischio che è calcolabile attorno alle 4 settimane. In questo caso l'insorgenza è sicuramente più breve ma ugualmente non si può escludere la possibilità che l'evento sia correlabile alla vaccinazione con una correlazione di livello 3.

Caso 3

Un altro soggetto di sesso maschile di circa 58 anni, 51 giorni dopo la co-somministrazione di Focetria e Isigrip ha presentato poliradicoloneurite acuta con diagnosi di poliradicoloneurite infiammatoria. Il paziente, che è stato ricoverato, non ha mai presentato interessamento dei muscoli respiratori e dei muscoli innervati dai nervi cranici e dopo circa un mese e mezzo dalla diagnosi continuava a presentare ipostenia agli arti inferiori. In corso di ricovero sono state escluse connettivopatie e reumatismi infiammatori cronici. Considerati i tempi e le affermazioni fatte dal MMWR in merito alle Poliradicoloneuriti e alla S. di Guillain-Barré in questo caso l'attribuzione causale può essere di livello 2.

** Le reazioni neurologiche "non chiare" sono definite nel report come "neurologici altro"

Bibliografia

1. Who, adverse events following immunization (AEFI): causality
http://www.who.int/immunization_safety/en/
2. D. Lgs 219/2006 e precedente D.Lgs 95/2003 e Circolare ministeriale del 12 dicembre 2003, Ministero della Salute: "Nuovo modello di segnalazione avversa a farmaci e vaccini".
3. WAO, Johansson SGO, Bieber T, Dahl R et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature review committee of the world allergy organization, october 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:832-836.
4. VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) (USA). Table of reportable events following vaccination, July 01, 2005.
5. Brighton Collaboration Local Reaction Working Group for Swelling at or near Injection Site. "Swelling at or near injection site: case definition and guidelines for collection, analysis and presentation of immunization safety data." *Vaccine*. 2007 Aug 1;25(31):5858-74. Epub 2007 May 11.
6. Maria Giulia Gatti, Bernardino Marseglia, Maria Grazia Pascucci, Daniela Carati, Elisa Sangiorgi "Sorveglianza degli eventi avversi ai vaccini somministrati in età 0-17 anni segnalati in Emilia-Romagna periodo 2006-2008":
http://www.epicentro.iss.it/regioni/emilia/pdf/Vaccini_reazioniavverse2006-09.pdf
7. Brighton Collaboration GBS Working Group. "Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data." *Vaccine*. 2011 Jan 10;29(3):599-612. Epub 2010 Jun 18.

Appendice

Legenda

Per venire in aiuto a coloro i quali non hanno confidenza con la terminologia usata si riporta qui di seguito una legenda relativa alle sigle dei vaccini descritti nel testo. A tale legenda si aggiunge la specifica relativa al vaccino definito col termine “Influ, Focetria” che intende il vaccino antinfluenzale pandemico. Le sigle “ad” e “ped” aggiunte accanto ad alcuni vaccini nel testo e nelle tabelle significano “adulto” e “pediatrico”.

Vaccini sigle	Vaccini: termine esteso
D	Difterite
DT	Difterite, tetano pediatrico
dT	Difterite, tetano adulti
DTPa	Difterite, tetano, pertosse acellulare
dTpa	Difterite, tetano pertosse adulti
EpA	Epatite A
EpB	Epatite B
Esa	Esavalente
Hib	Haemophilus Influenzae
HPV	Papilloma Virus
Influ	Influenza
IPV	Polio Salk
MenC	Meningococco C
MPR	Morbillo, parotite, rosolia
MR	Morbillo, rosolia
OPV	Polio Sabin
PCV7	Pneumococco 7 valente
Penta	Pentavalente
PPV23	Pneumococco 23 valente
T	Tetano
Var	Varicella