Ministero della Salute

IL MINISTRO

Ministero della Salute
LEG
0004731-P-09/10/2025
C.1.b/2011/191
747455665

Le trasmetto, ai sensi dell'art.1, comma 3-bis, del decreto-legge n.73 del 7 giugno 2017, convertito con modificazioni nella legge 31 luglio 2017, n.119, le relazioni "Rapporto Vaccini" riferite agli anni dal 2020 al 2023, trasmesse dall'Agenzia Italiana del Farmaco in data 27.06.2025 e in data 01.07.2025, che ho contestualmente inviato all'On.le Presidente del Senato della Repubblica.

Le relazioni di cui sopra sono trasmesse in formato elettronico, come da indicazioni del Dipartimento per i Rapporti con il Parlamento della Presidenza del Consiglio dei Ministri.

Cordiali saluti.

Orazio Schillaci

Onorevole Lorenzo Fontana

Presidente della Camera dei Deputati

ROMA

Camera dei Deputati ARRIVO 09 ottobre 2025 Prot: 2025/0001663/TN

Rapporto Vaccini 2021

la sorveglianza postmarketing in Italia
dei vaccini non-COVID-19

AIFA
AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Rapporto Vaccini 2021

la sorveglianza postmarketing in Italia
dei vaccini non-COVID-19

A cura di:

Fiorella Petronzelli
Patrizia Felicetti
Pasquale Marchione
Marialessia Marvulli
Valeria Saccomandi
Anna Rosa Marra
(AIFA - Area Vigilanza Post-marketing)

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

Editing testi:

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

Grafica & Impaginazione:

Ivano Comessatti
(AIFA - Ufficio Stampa e della Comunicazione)

In memoria
di Giuseppe Pimpinella

INTRODUZIONE 5
Messaggi chiave 6
Nota introduttiva metodologica 7

1. I DATI 2021: ANALISI DESCRITTIVA DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA 12
1.1 La sicurezza dei vaccini 13
1.2 L'andamento delle segnalazioni di sospetti AEFI nel 2021 25

2. SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE PER TIPOLOGIA DI VACCINO 31
2.1 Vaccini esavalenti 35
2.2 Vaccini tri- e tetravalenti 39
2.3 Vaccini anti-pneumococcici 47
2.4 Vaccini anti-meningococcici 54
2.5 Vaccini contro morbillo, parotite, rosolia e varicella 65
2.6 Vaccini anti-HPV 75
2.7 Vaccini contro epatite A e contro epatite B 78
2.8 Vaccini contro il rotavirus 81
2.9 Altri vaccini 85
2.10 Segnalazioni di reazioni avverse dopo vaccinazione anti-influenzale stagionale 2021/2022 89

3. FOCUS 94
3.1 Le vaccinazioni nelle popolazioni fragili 95
3.2 La vaccinazione contro il papilloma virus e i programmi di screening delle lesioni HPV correlate 104

ELENCO DELLE PUBBLICAZIONI EDITE NEL CORSO DEL 2021 118

APPENDICE 1 - Aggiornamento dati relativi al 2020 124

APPENDICE 2 - Glossario 130

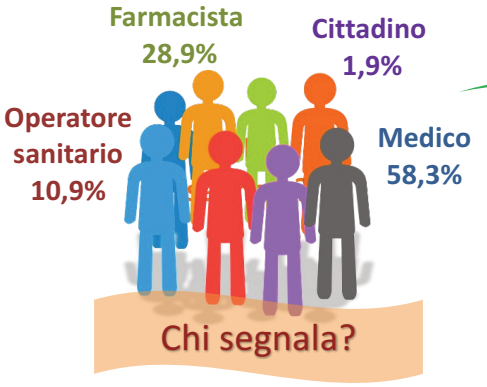
APPENDICE 3 - Gruppo di lavoro sull'analisi dei segnali dei vaccini 134

Introduzione

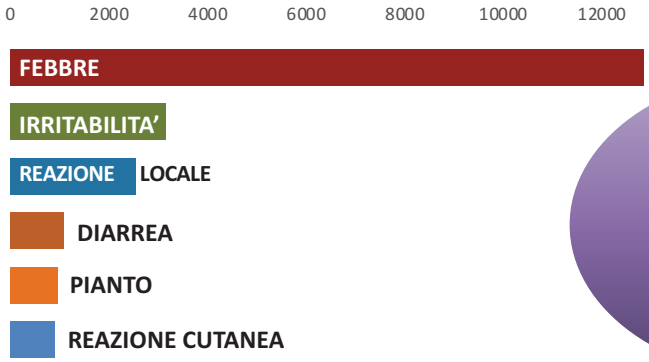
MESSAGGI CHIAVE 2021 SULLA SORVEGLIANZA POSTMARKETING IN ITALIA DEI VACCINI NON-COVID-19

Circa 20,5 milioni di dosi somministrate

18.060 segnalazioni inserite
segnalazioni spontanee e farmacovigilanza attiva
15.978 casi relativi al 2021



78 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate*



3,6 segnalazioni gravi ogni 100.000 dosi* sono correlabili a una vaccinazione

** i tassi sono calcolati rapportando i casi insorti nel 2021 con le dosi somministrate nell'anno*

NESSUNA NUOVA PROBLEMATICA DI SICUREZZA PER I VACCINI

NOTA INTRODUTTIVA METODOLOGICA

Il Rapporto Vaccini 2021 descrive le attività di vaccinovigilanza condotte in Italia dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e con il Gruppo di Lavoro per la Vaccinovigilanza. Tali attività consistono nel monitoraggio e nella valutazione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai vaccini, sia spontanee (farmacovigilanza passiva) che stimolate da opportuni studi indipendenti (farmacovigilanza attiva), condotti dalle Regioni in collaborazione con AIFA, con esclusione dei vaccini anti-COVID-19 per i quali si rimanda al Rapporto dedicato. Ogni segnalazione, proveniente sia dalle figure professionali del settore sanitario che dai cittadini, viene inserita nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

Un **evento avverso dopo immunizzazione (*Adverse Event Following Immunization* – AEFI)** è un qualsiasi evento sfavorevole di natura medica che viene osservato dopo una vaccinazione e che non necessariamente presenta una relazione causale con essa, ma che richiede ulteriori approfondimenti (sospetto evento avverso che si manifesta in coincidenza temporale con la/le vaccinazione/i). L'associazione temporale fra una vaccinazione e un evento che si verifica dopo di essa è, infatti, un criterio necessario ma non sufficiente a stabilire che quel dato evento sia causato da quella data vaccinazione ed è necessario escludere che possano intervenire altre condizioni o terapie pre-esistenti o concomitanti (fattori confondenti), mentre, a livello di popolazione, è necessario accertare che l'evento sia indipendente dalla vaccinazione, con varie modalità statistiche (per esempio disproporzione, confronto con i dati di incidenza dell'evento nella popolazione generale, studi ad hoc). In base a questa definizione, pertanto, un maggior numero di segnalazioni non è indicativo di un maggior rischio correlato alla vaccinazione, ma di una maggiore attenzione al monitoraggio del loro uso. La prima fase del processo di sorveglianza è la verifica quotidiana della qualità delle singole schede condotta dai Responsabili Locali di FarmacoVigilanza (RLFV), al momento della validazione della scheda, dai Centri Regionali di FarmacoVigilanza (CRFV) e da AIFA dopo l'inserimento della segnalazione (presenza di requisiti minimi, richiesta di ulteriori dati ai segnalatori, follow up dei casi). Un maggior numero di dati clinici permette una valutazione più accurata di ogni singolo caso. Le

informazioni di follow up permettono, infatti, di caratterizzare meglio il sintomo, la condizione clinica o la patologia segnalata, anche utilizzando criteri di definizione di caso standardizzati e globalmente accettati dalla comunità medico-scientifica internazionale, concordati a livello internazionale da un gruppo di lavoro di esperti in vari argomenti, denominato Brighton Collaboration Group[1]. In questa fase è importante capire se si tratti di una sospetta reazione avversa nota o non nota e stabilire se l'evento sia grave o non grave. I **criteri di gravità** si basano sulle definizioni stabilite dalla Conferenza Internazionale sull'Armonizzazione e recepite dalla normativa europea e nazionale[2]. Un sospetto evento avverso si definisce grave se causa una delle seguenti condizioni: ospedalizzazione/ricorso al pronto soccorso (PS)[3], pericolo immediato di vita, invalidità, anomalie congenite e/o difetti alla nascita, decesso. Alcuni eventi avversi, inoltre, vengono considerati gravi, in base a una lista che viene pubblicata e periodicamente aggiornata dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), sotto il nome di IME e DME list (dove gli acronimi IME e DME stanno rispettivamente per Important Medical Events e Designated Medical Events)[4,5]. Pertanto, la definizione della gravità può non sempre coincidere con la gravità "clinica" dell'evento. Infatti, reazioni avverse già note, clinicamente non gravi e/o a risoluzione spontanea (per esempio, iperpiressia, ovvero febbre uguale o superiore a 39,5°C, o cefalea) possono essere percepite come rilevanti e richiedere comunque un consulto medico o un accesso al pronto soccorso che non sono sempre necessari. L'**esito** delle sospette reazioni avverse riportato nel Rapporto si riferisce all'informazione disponibile al momento della segnalazione. Anche l'esito è codificato a livello internazionale e prevede le seguenti possibilità: "risoluzione completa", "miglioramento", "non ancora guarito" e "risoluzione con postumi". Gli esiti descritti sono quelli riportati al momento della segnalazione e disponibili in fase di analisi. In alcuni casi, infatti, questa codifica non corrisponde al reale esito dell'evento, che può

[1] https://brightoncollaboration.us/

[2] Direttiva europea 2001/83/EC recepita dal D. Lgs. 219/2006

[3] è possibile non considerare l'accesso al PS al pari di una ospedalizzazione e indicare la reazione come non grave, dopo contatto con il segnalatore, se, dalle informazioni disponibili, si evince in modo chiaro che l'accesso al PS era immotivato

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

[5] https://www.ema.europa.eu/documents/other/designated-medical-event-dme-list_en.xlsx

modificarsi con le informazioni di follow up (per esempio, un esito "miglioramento" può essere seguito dalla "risoluzione completa" della reazione nel follow up, oppure "risoluzione con postumi" può essere attribuito a soggetti sottoposti a indagini di approfondimento o con sintomatologia non regredita al momento della segnalazione). Sulla base delle informazioni ottenute, i CRFV valutano il **nesso di causalità** delle sospette reazioni avverse gravi. Questa valutazione consiste in una stima della probabilità che l'evento segnalato possa essere correlato o meno con la vaccinazione e si effettua tramite un algoritmo di calcolo standardizzato e condiviso a livello globale[6], uno strumento che prende in considerazione vari fattori: l'intervallo tra la somministrazione del vaccino e la sospetta reazione avversa rispetto a una finestra temporale di riferimento, la plausibilità biologica, la frequenza dell'evento nella popolazione generale, la presenza di altre condizioni cliniche o terapie farmacologiche che possano determinare o concorrere all'insorgenza della reazione e le evidenze della letteratura scientifica. Il nesso di causalità è considerato *correlabile* quando l'associazione tra evento e vaccino è plausibile e *non correlabile* quando le evidenze disponibili sono contrarie (intervallo temporale troppo ampio o troppo breve, altra causa nota, ecc.). In presenza di un evento avverso non noto o più fattori concomitanti che non permettano di stabilire se il vaccino abbia avuto un ruolo causale o meno, il nesso di causalità è *indeterminato*. Le segnalazioni di sospetta reazione avversa per le quali non ci sono informazioni sufficienti alla valutazione (ad esempio non è riportata la data di insorgenza evento avverso oppure la data di somministrazione del vaccino sospetto) vengono categorizzate come *non classificabili*. Contestualmente a questa attività di verifica delle singole schede, gli esperti del Gruppo di Lavoro approfondiscono le eventuali associazioni fra i vari eventi segnalati per le singole tipologie di vaccino, sia a livello nazionale, sia in contesti più ampi, attraverso i database di farmacovigilanza Eudravigilance[7] dell'EMA e Vigibase[8] del Centro di Monitoraggio Internazionale dei Farmaci di Uppsala

[6] https://cdn.who.int/media/docs/default-source/pvg/global-vaccine-safety/new-aide-mem-causal-assmt.pdf?sfvrsn=28bed9ea_4
[7] Eudravigilance raccoglie le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini autorizzati nello Spazio Economico Europeo (https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance; https://www.adrreports.eu/it/disclaimer.html).
[8] Vigibase raccoglie le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini da tutto il mondo. (https://who-umc.org/vigibase/)

dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). A tal riguardo si ricorda che le segnalazioni raccolte nella RNF vengono trasferite quotidianamente anche nel database Eudravigilance e, tramite quest'ultimo, in Vigibase. Questo sistema permette di aumentare la numerosità delle segnalazioni e di conseguenza la probabilità di evidenziare rapidamente problematiche specifiche non note ed eventi avversi molto rari (meno di un evento avverso ogni 10.000 dosi somministrate) che altrimenti non potrebbero essere adeguatamente studiati usando i dati derivanti da un'area geografica limitata o da un campione selezionato.
Per questo Rapporto sono state prese in considerazione tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini (classe Anatomical Therapeutic Chemical classification system [ATC] J07), inserite nella RNF nel periodo compreso tra il 01/01/2021 e il 31/12/2021 per nome commerciale del vaccino sospetto o per principio attivo, indipendentemente dalla data di insorgenza della reazione e dal nesso di causalità, in maniera coerente con tutti gli altri dati resi disponibili da AIFA e con i Rapporti precedenti. Sono stati esclusi i casi di letteratura e le segnalazioni della categoria ATC J07AX (altri vaccini batterici) riferite ai lisati batterici.
In questo Rapporto sono escluse le segnalazioni relative ai vaccini anti-COVID-19, che sono oggetto di Rapporti separati[9].
La descrizione degli eventi avversi dopo vaccinazione ha tenuto conto dei termini preferiti (*Preferred Term* – PT) del dizionario medico per le attività di regolamentazione MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), utilizzati per descrivere le sospette reazioni avverse durante l'inserimento delle segnalazioni nella RNF. In MedDRA, i concetti medici unici (segni, sintomi, malattie, diagnosi, indicazioni terapeutiche, ecc.) sono riportati come termini preferiti, successivamente raggruppati secondo relazioni di equivalenza (termini sinonimi) e di gerarchia. Il livello più elevato di organizzazione è rappresentato dalle classi sistemico-organiche (SOC), che raggruppano gli eventi per cause (eziologia, p. es.: infezioni ed infestazioni), organo o apparato interessato (sede di manifestazione, p. es.: patologie gastrointestinali) e scopo (p. es.: procedure mediche e chirurgiche). Poiché tale dizionario,

[9] Per informazioni si rimanda alla sezione Vaccini anti-COVID-19 del sito dell'AIFA (https://www.aifa.gov.it/vaccini-covid-19) e ai Rapporti sulla Sorveglianza dei vaccini anti-COVID-19, pubblicati periodicamente (https://www.aifa.gov.it/rapporti-su-sorveglianza-dei-vaccini-covid-19)

condiviso in 127 nazioni oltre che nell'EU, prevede più termini preferiti per descrivere uno stesso singolo evento (per esempio febbre, piressia, aumento della temperatura), le sospette reazioni avverse segnalate vengono raggruppate per PT correlati fra loro sotto un unico termine. L'analisi dei PT raggruppati è stata condotta attraverso R-Studio[10] 4.1.0, un ambiente di sviluppo integrato (SDI) per il linguaggio di programmazione R.

Le segnalazioni inserite sono state utilizzate per il calcolo del **tasso di segnalazione** per 100.000 abitanti, parametro ampiamente condiviso a livello internazionale per classificare l'efficienza di un sistema di farmacovigilanza. Una successiva analisi ha riguardato le varie figure di segnalatore (vari professionisti sanitari, cittadino) secondo l'attuale classificazione della RNF, in accordo con il database europeo di farmacovigilanza Eudravigilance. Anche quest'anno grazie ai dati relativi al numero di dosi di vaccino somministrate nel 2021, forniti dalla Direzione Generale Prevenzione Sanitaria del Ministero della Salute in collaborazione con le Regioni, è stato possibile calcolare i tassi di segnalazione per dosi somministrate. Il tasso generale di segnalazione per dose somministrata è il numero di segnalazioni inserite nella Rete ogni 100.000 dosi somministrate. Questo tasso è stato calcolato a partire dalle segnalazioni riferite a eventi avversi insorti nel 2021, rispetto al totale delle dosi totali somministrate in Italia nel 2021. Anche questo indicatore si riferisce alla performance del sistema e non al rischio correlato alla vaccinazione, come specificato sopra. In base alla valutazione del nesso di causalità sono stati inoltre calcolati: il tasso di segnalazione delle reazioni gravi correlabili e il tasso di segnalazione per singoli eventi avversi, sempre per 100.000 dosi somministrate.

[10] RStudio Team (2020). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA URL http://www.rstudio.com/

Capitolo 1

I dati 2021: analisi descrittiva delle segnalazioni di sospetta reazione avversa

1.1 LA SICUREZZA DEI VACCINI

Nel 2021 sono state inserite complessivamente nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) 136.008 segnalazioni di sospetti eventi avversi a vaccini, di cui l'86,7% (n. 117.920) successive alla somministrazione di vaccini anti-COVID-19 e il 13,3% (n. 18.088) riferite a tutti gli altri vaccini (Figura 1).

L'analisi descrittiva delle segnalazioni relative ai vaccini anti-COVID-19 pervenute nell'anno 2021 è stata già riportata nel Rapporto annuale sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19, relativo al periodo compreso fra il 27/12/2020 e il 26/12/2021[11].

In breve, alla data del 26/12/2021, sono state inserite complessivamente nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza 117.920 segnalazioni di sospetto evento avverso successivo alla vaccinazione su un totale di 108.530.987 dosi di vaccino, con un tasso di segnalazione di 109 ogni 100.000 dosi somministrate.

Il vaccino più utilizzato in questo anno di campagna vaccinale in Italia è stato Comirnaty (69,1%), seguito da Spikevax (18,3%), Vaxzevria (11,2%) e COVID-19 Vaccino Janssen (1,4%). Le segnalazioni per tipologia di vaccino sono invece così distribuite: Comirnaty 68%, Vaxzevria 19,8%, Spikevax 10,8%, COVID-19 vaccino Janssen 1,4%.

La maggior parte di queste segnalazioni (83,7%, n. 98.717) è riferita a eventi non gravi, perlopiù già risolti al momento della segnalazione ed una minor quota (16,2%, n. 19.055) a eventi avversi gravi, corrispondente a 17,6 segnalazioni di eventi gravi ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal tipo di vaccino, dalla dose somministrata e dal possibile ruolo causale della vaccinazione.

Gli eventi avversi più segnalati per tutti i vaccini sono stati febbre, stanchezza, cefalea, dolori muscolari/articolari, dolore in sede di iniezione, brividi e nausea, senza sostanziali differenze fra i vari vaccini. Le principali difformità osservate sono relative ad alcuni eventi avversi di particolare interesse, rispetto ai quali è stata osservata una associazione fra casi molto rari di miocarditi/pericarditi e vaccini a mRNA e casi molto rari di sindrome di Guillain-Barré e trombosi trombocitopenica a vaccini a vettore virale, confermando i dati di sicurezza

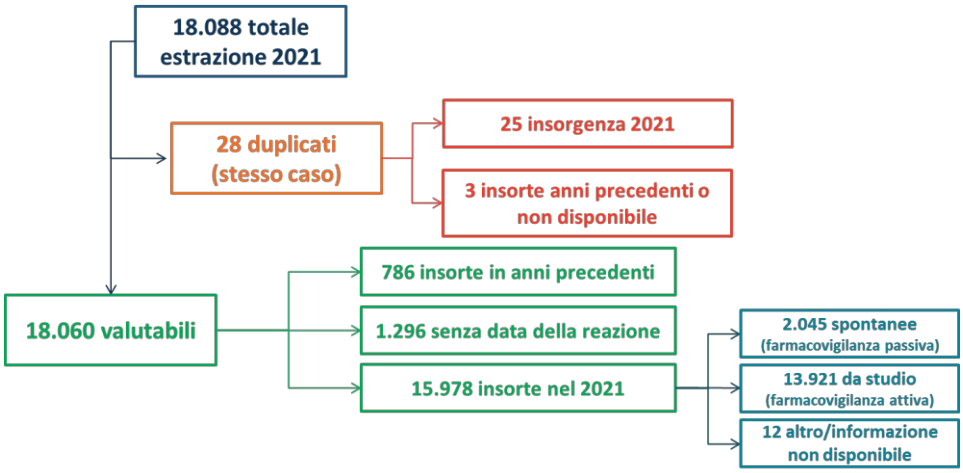
[11] https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto_annuale_su_sicurezza_vaccini%20anti-COVID-19.pdf

valutati a livello europeo. Tali eventi sono stati oggetto di specifici approfondimenti nel contesto del suddetto Rapporto annuale, dove sono stati riportati anche i risultati di analisi condotte ad hoc rispetto alla terza dose, alla vaccinazione eterologa con vaccino a mRNA dopo prima somministrazione di un vaccino a vettore adenovirale.

La valutazione dei dati annuali relativi ai vaccini anti-COVID-19 in gravidanza e allattamento e nella popolazione pediatrica non ha evidenziato ulteriori particolari problemi di sicurezza rispetto al profilo già discusso a livello europeo.

Il presente Rapporto si focalizza dunque sull'analisi delle 18.088 segnalazioni (di cui 28 duplicati, ovvero segnalazioni riferite allo stesso caso) che sono state inserite nella RNF per tutti i vaccini non-COVID-19, durante il 2021 (Figura 1).

Figura 1. Flow chart relativo alla selezione delle schede inserite nel 2021



Il totale delle segnalazioni inserite nel 2021 e valutabili ai fini dell'analisi descrittiva generale è pertanto di **18.060** (12,9% delle segnalazioni totali presenti nella RNF per il 2021, relative sia a farmaci che a vaccini).

L'88,5% di queste segnalazioni (n. 15.978) si riferisce a sospetti eventi avversi verificatisi nel 2021 (ovvero casi inseriti e insorti nel 2021). Il 4,4% (786) delle segnalazioni inserite nel 2021 si riferiscono a eventi verificatisi negli anni precedenti, mentre il 7,1% (n. 1.296) delle segnalazioni non riporta la data di insorgenza dell'evento.

Il 2021 è caratterizzato da un incremento sostanziale delle segnalazioni (circa 10 volte in più rispetto all'anno precedente). Considerato che i dati esaminati nel presente Rapporto non contemplano le segnalazioni relative ai vaccini anti-COVID-19, come detto oggetto di Rapporti distinti e già pubblicati, il dato incrementale proviene in gran parte da studi di farmacovigilanza attiva promossi dalle Regioni in collaborazione con AIFA (n. 13.921, 77,1%). Il numero assoluto di segnalazioni spontanee (n. 2.045, 11,3%), invece, rimane pressoché invariato rispetto al 2020 (n. 2.376). La provenienza delle restanti 12 segnalazioni non è stata definita dal segnalatore (Figura 1).

I progetti di farmacovigilanza attiva prevedono specifiche attività volte alla raccolta di dati utili all'approfondimento del profilo di sicurezza dei vaccini, promosse da AIFA nell'ambito del programma di farmacovigilanza attiva definito dall'Accordo Stato-Regioni.

In tale contesto e con particolare riferimento al periodo del presente Rapporto, si segnalano i seguenti studi osservazionali finanziati da AIFA e attivi nella raccolta dati:

- "**Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-meningococco B**": progetto di dimensione regionale finanziato alla Regione Puglia che prevede un'attività di sorveglianza attiva e di raccolta di segnalazioni di sospetta reazione avversa nella popolazione pediatrica che riceve il vaccino anti-meningococco B (Bexsero), con l'obiettivo specifico di monitorare l'incidenza e la frequenza di reazioni avverse comuni (>1/100) e di individuare eventi avversi rari (< 1/1000). Metodologicamente il progetto prevede la consegna di un diario vaccinale ai genitori e l'effettuazione di interviste telefoniche, a 7 giorni dalla vaccinazione dei bambini, per la rilevazione di eventuali reazioni avverse. Nel corso del 2021 risulta attiva la fase di raccolta dati (conclusione stimata del progetto luglio 2023); in particolare, nel 2021, risultano reclutati nel progetto circa 1100 bambini. Nel corso delle interviste telefoniche sono stati segnalati circa 880 eventi avversi, di cui n. 7 classificabili come "gravi".
- "**Sorveglianza degli eventi avversi dopo vaccinazione in gravidanza**": progetto multiregionale coordinato dalle Regioni Campania e Puglia (capofila), mirato ad acquisire dati di efficacia sul campo (effectiveness) e sicurezza dei vaccini anti-influenzali e anti-difto-tetano-pertosse in gravidanza tramite la compilazione di un diario vaccinale e interviste telefoniche di follow up per la raccolta di segnalazioni di

reazioni avverse. Si ricorda che, nel corso della gravidanza, sono raccomandate le vaccinazioni contro Difterite (con dosaggio dell'anatossina per adulti)– Tetano – Pertosse Acellulare (TdaP) e Influenza (se la gestazione ovvero il terzo trimestre si verifica nel corso del periodo novembre – marzo) e che devono entrambe essere ripetute ad ogni gravidanza.

Il progetto prevede, inoltre, la realizzazione di attività di formazione e sensibilizzazione degli operatori del percorso nascita sui temi della sicurezza e sorveglianza degli eventi avversi in ambito vaccinale. Nel corso del 2021 risulta attiva la fase di arruolamento e sorveglianza degli eventi avversi (conclusione stimata del progetto settembre 2024);

- "**VigifarmacoVax: sorveglianza sulle reazioni avverse da vaccini**": il progetto, di dimensione multiregionale, con capofila la Regione Veneto e la partecipazione di dieci regioni italiane, è terminato a novembre 2022. Si tratta di una sorveglianza attiva dei bambini soggetti a vaccinazione nei primi due anni di vita, con l'obiettivo primario di aumentare il coinvolgimento dei genitori nella vaccinovigilanza. Lo studio prevede infatti che ai genitori venga richiesto, tramite SMS, di fornire indicazioni su eventuali eventi avversi insorti dopo immunizzazione; l'utilizzo di una piattaforma informatica (denominata VigifarmacoVax) consente la gestione semi-automatizzata sia degli SMS inviati ai genitori sia delle successive risposte e delle relative informazioni raccolte. Nel corso del 2021 risulta attiva la fase di raccolta dati (conclusione stimata del progetto settembre 2022); in particolare, nel 2021, la piattaforma VigifarmacoVax ha gestito complessivamente più di 47.000 SMS ricevuti in risposta da parte dei genitori, a partire dai quali sono state successivamente inserite nella RNF circa 13.800 segnalazioni di reazione avversa. Tutti gli SMS erano validati da operatori sanitari che poi inviavano le segnalazioni.

Considerata la metodologia degli studi sopracitati, che configurano interventi di sollecitazione alla segnalazione, si evidenzia che tutte le segnalazioni emerse nell'ambito di tali progettualità e riferite ai vaccini oggetto di studio si configurano come "segnalazioni da studio non interventistico".

Nel corso del 2021 si sono svolte, inoltre, altre iniziative di farmacovigilanza attiva che hanno considerato anche reazioni avverse da vaccini, pur non essendo disegnate

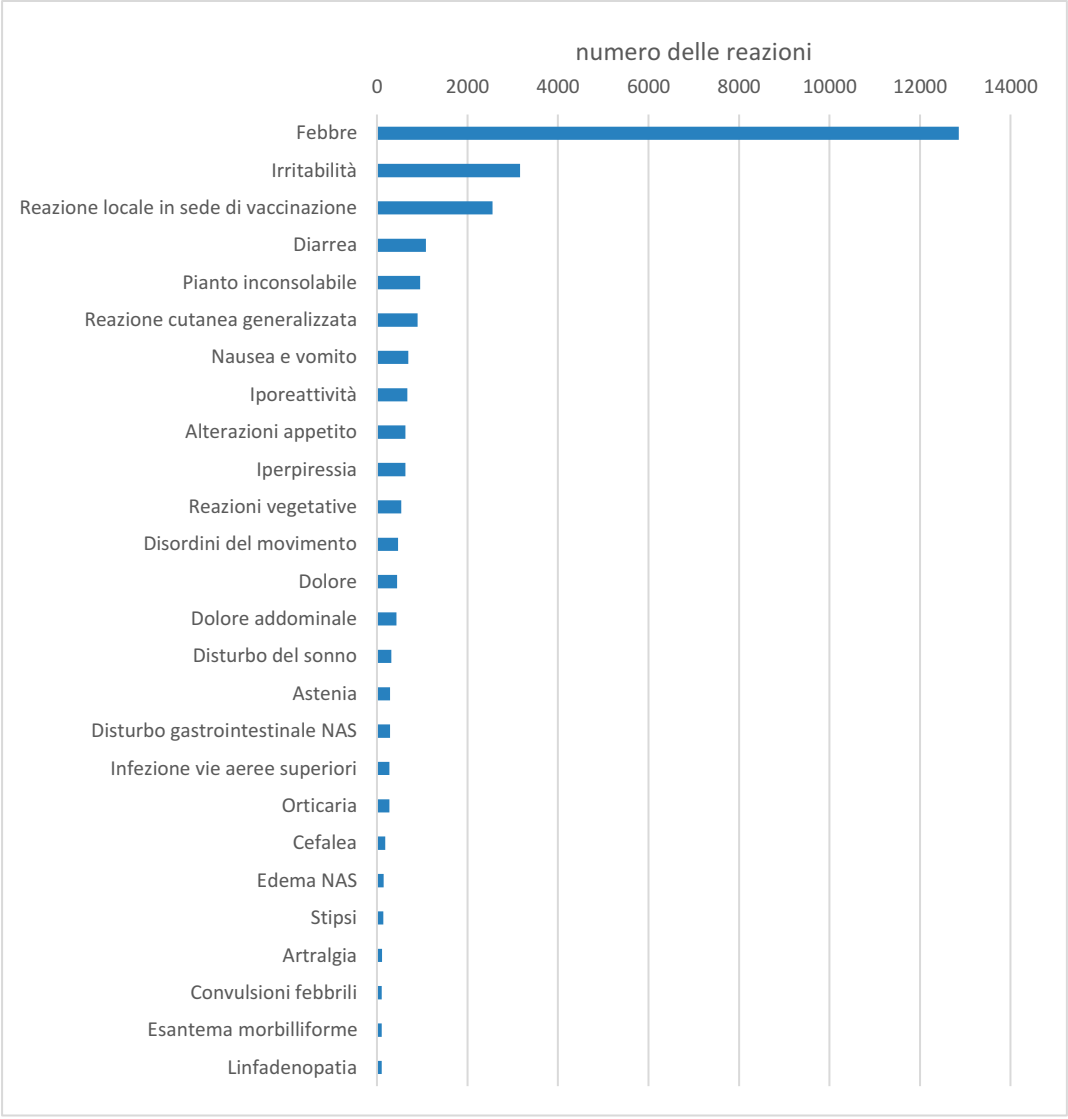
primariamente per tale scopo. Si tratta prevalentemente di progetti condotti in specifici setting per valutare la sicurezza dei medicinali in determinate sottopopolazioni. Tali interventi costituiscono un'ulteriore attività di raccolta di segnalazioni di reazione avversa a vaccini.

Indipendentemente dal nesso di causalità, la maggior parte delle sospette reazioni avverse inserite nel 2021 è stata classificata dai segnalatori, secondo le definizioni internazionali descritte in premessa, come non grave nel 93,2% dei casi (n. 16.837) e solo nel 6,8% (n. 1.221) gli eventi riportati sono stati definiti gravi (in 2 casi la gravità non è stata definita).

Indipendentemente dalla classe di età, dalla gravità e dal nesso di causalità, nel 2021 sono state effettuate **78 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate** per tutti i vaccini (15.978 reazioni insorte 2021 / 20.473.074 dosi somministrate 2021). Complessivamente, le segnalazioni che riportano **reazioni gravi insorte nel 2021 e valutate come correlabili al vaccino** sono state **3,6 per 100.000 dosi**, sostanzialmente in linea con i tassi dello scorso anno e rappresentate da eventi già riportati nelle informazioni sui prodotti, che si presentano con la frequenza nota e, pertanto, non modificano la valutazione del rapporto fra beneficio e rischio dei vaccini utilizzati. Inoltre, non sono stati osservati raggruppamenti, cluster temporali o geografici di segnalazioni riferibili a specifici lotti che abbiano fatto ipotizzare potenziali difetti di qualità del prodotto medicinale.

I termini descrittivi per le sospette reazioni avverse segnalate più di frequente, indipendentemente dalla gravità e dall'effettivo ruolo causale della vaccinazione, sono riportate nella Figura 2. La terminologia utilizzata per descrivere i singoli eventi si basa sul dizionario medico di termini standard MedDRA, come descritto in premessa. Poiché una singola scheda può contenere più eventi e quindi più di un termine, la somma delle sospette reazioni avverse (termini) non corrisponde al totale dei casi segnalati.

Figura 2. Distribuzione per termine preferito (>100 reazioni) delle segnalazioni inserite nel 2021 (n. 18.060) e word cloud in base alla frequenza (generato tramite IRaMuTeQ vers. 0.7 alpha 2)





Nonostante il numero totale delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai vaccini sia più che triplicato rispetto al 2020, soprattutto per il contributo dei progetti di farmacovigilanza attiva, le reazioni avverse osservate più frequentemente sono quelle note e attese quali febbre (rialzo temperatura corporea ≥ 38°), reazioni locali nel sito di inoculazione, diarrea e irritabilità, considerando soprattutto la platea prevalentemente pediatrica dei vaccinati. Per la maggior parte dei vaccini, queste reazioni avverse sono descritte nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) come molto comuni e comuni. Sono state riportate con minor frequenza le reazioni avverse quali reazioni cutanee generalizzate, pianto inconsolabile (da intendersi come manifestazione dello stato di malessere del bambino), nausea e vomito, iporeattività, inappetenza, disturbi del sistema nervoso autonomo (reazioni vasovagali come ipotensione, lipotimia, sudorazione, bradichardia) e iperpiressia (rialzo temperatura corporea ≥ 39,5°). Anche queste reazioni avverse sono note e riportate nei Riassunti delle caratteristiche del prodotto con frequenza compresa tra comune e non comune. Più raramente (sotto i 500 eventi complessivi) sono state osservate altre reazioni avverse note e attese come dolore non altrimenti specificato, disturbi del sonno, astenia,

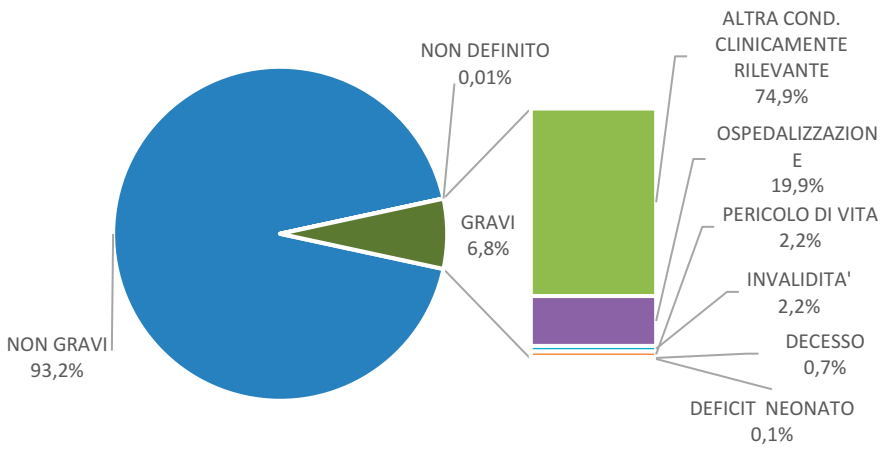
disturbi gastrointestinali e dolore addominale, infezioni delle vie aeree superiori, orticaria, cefalea, edema, stipsi, artralgia, e convulsioni febbrili. Le altre reazioni avverse, più rare ma attese, come per esempio prurito e arrossamento/pallore, si collocano sotto il valore dei 100 eventi. Alcune reazioni avverse sono state riportate con una frequenza ancor più rara e, essendo caratteristiche di specifici vaccini, sono descritte nelle relative sezioni di questo Rapporto. Dall'analisi delle segnalazioni inserite nella RNF nel 2021 non sono quindi emerse nuove informazioni che potessero avere un impatto sul profilo beneficio/rischio dei vaccini considerati.

Nel 98% dei casi non gravi di cui è noto l'esito, la reazione avversa era già risolta o in miglioramento al momento della segnalazione.

Nella Figura 3 è riportata la distribuzione per criterio di gravità delle segnalazioni gravi inserite nel 2021. Si ricorda che la gravità e l'esito si riferiscono a quanto noto al momento della segnalazione e all'eventuale follow up pervenuto entro la data di estrazione dei dati (28/04/2022).

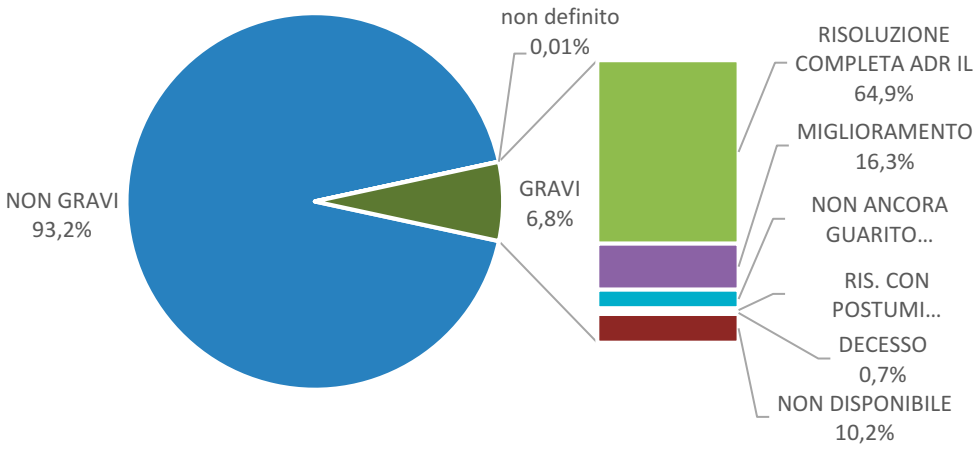
Si osserva che 914 segnalazioni (74,9% di tutte quelle definite gravi) sono state classificate come "grave – altra condizione clinicamente rilevante" e 243 segnalazioni (19,9%) sono state invece definite come "grave – ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione". La maggior parte di queste segnalazioni si riferisce a eventi avversi noti.

Figura 3. Distribuzione per criterio di gravità, 2021



Per quanto riguarda l'esito delle reazioni avverse gravi (Figura 4), il 64,9% delle segnalazioni di eventi "gravi" è risultato a carattere transitorio con risoluzione completa dell'evento segnalato, mentre il 16,3% riportava un miglioramento al momento della segnalazione. Una risoluzione con postumi è stata riportata nell'1,2% delle segnalazioni, sebbene l'attribuzione di tale esito sia risultata frequentemente erronea, riferendosi spesso a situazioni in cui sono state richieste ulteriori indagini o in cui i sintomi sono in regressione, piuttosto che a lesioni permanenti conseguenti agli eventi descritti, come da definizione della Classificazione Statistica Internazionale delle Malattie e dei Problemi Sanitari Correlati. L'esito non è stato riportato nel 10,2% delle schede (n. 124). Nello 0,7% delle segnalazioni l'esito riportato è stato il decesso (n. 9), di cui 7 con nesso di causalità "non correlabile" e 2 "indeterminato". Uno di tali casi riporta come sospetti i vaccini esavalente-rotavirus-pneumococcico ed è commentato nella sezione degli esavalenti; un secondo caso riferito al vaccino anti-pneumococcico è descritto nel paragrafo dedicato a questi vaccini. I restanti casi riportano i vaccini antinfluenzali come sospetti e sono stati in parte descritti nel Rapporto 2020 relativamente alla stagione influenzale 2020-2021 mentre i casi riferiti alla stagione 2021-2022 sono riportati nella sezione corrispondente dell'attuale Rapporto.

Figura 4. Distribuzione delle segnalazioni per criterio di gravità ed esito delle reazioni gravi, 2021



Nella Tabella 1 sono riportati il tasso di segnalazione indipendente dal nesso di causalità e il tasso delle segnalazioni di reazioni avverse gravi correlabili per dosi somministrate relative alle principali tipologie di vaccino. La distribuzione per tipologia di evento è riportata nelle relative sezioni di questo Rapporto.

In termini generali, comunque, la valutazione di ogni singola tipologia di vaccino non ha evidenziato, a livello nazionale, eventi che possano modificare il rapporto beneficio/rischio dei vaccini attualmente autorizzati. Non sono emersi, inoltre, raggruppamenti temporali o geografici per lotto, attribuibili a potenziali difetti di qualità delle singole tipologie di vaccino.

Tabella 1. Tassi di segnalazione 2021 per dosi somministrate

Tipologia di vaccino	*Tasso di segnalazione per dosi somministrate**	*Tasso di segnalazione reazioni gravi correlabili per dosi somministrate*
Tutti i vaccini	78,0	3,6
Esavalenti	429,1	10,1
Tetravalente (DTaP, IPV/TdaP, IPV)	13,7	1,8
Trivalente (DTaP/TdaP)	25,7	1,9
Antipneumococcici coniugati	291,1	5,6
Anti-rotavirus (RV)	417,5	9,8
Antimeningococco B	568,8	15,9
Antimeningococco C	641,3	33,7
Antimeningococco ACWY	46,5	5,1
MPR-MPRV-V	226,6	27,8
Anti-papillomavirus (HPV)	13,3	1,5

** indipendente dal nesso di causalità*

Rispetto al 2020, si osserva per tutti i vaccini un incremento complessivo del tasso di segnalazione per dosi somministrate. Considerato che il numero di dosi somministrate nel 2021 è paragonabile al 2020, questo incremento è verosimilmente attribuibile ai progetti di farmacovigilanza attiva che hanno avuto un notevole impatto sia sulla numerosità delle segnalazioni inserite e insorte nel periodo di riferimento, sia sul rapporto tra segnalazioni spontanee e da studio che risulta conseguentemente ribaltato (Figura 5). Confrontando i dati attuali con le evidenze relative agli anni precedenti, inoltre, si evidenzia come l'eccezionale contributo di questi studi ha aumentato prevalentemente la frazione delle

segnalazioni di eventi non gravi, laddove la proporzione fra segnalazioni spontanee non gravi e gravi rimane pressoché stabile rispetto ai periodi precedenti. Di contro, i tassi relativi alle segnalazioni gravi ritenute correlabili alla vaccinazione non subiscono sostanziali modifiche rispetto agli anni precedenti (Figura 6). Anche in presenza di una maggiore attenzione alla segnalazione, quindi, gli eventi avversi gravi - in generale e, in particolare, quelli in cui il vaccino plausibilmente gioca un ruolo causale - sono noti e rimangono costanti nel tempo.

Figura 5. Valutazione comparativa tra la frazione di segnalazioni spontanee e da studi di farmacovigilanza attiva riferite a eventi insorti nell'anno di riferimento nel periodo 2018-2021

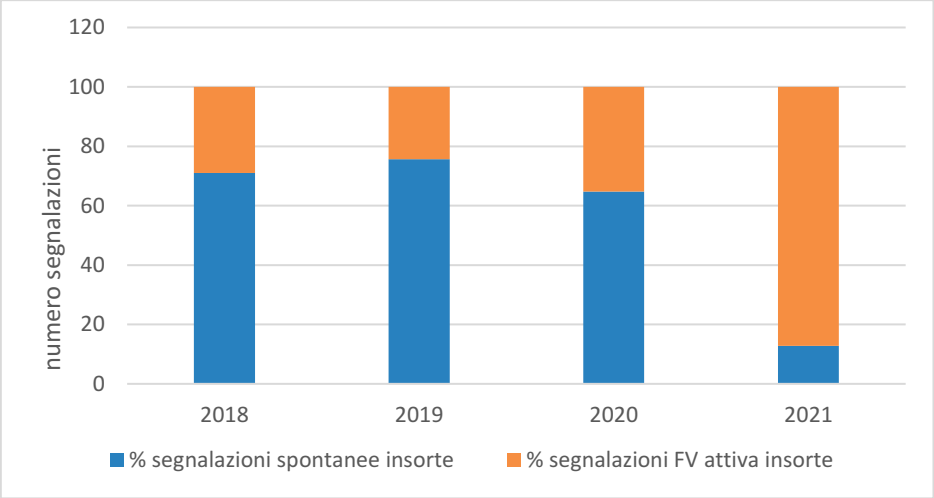


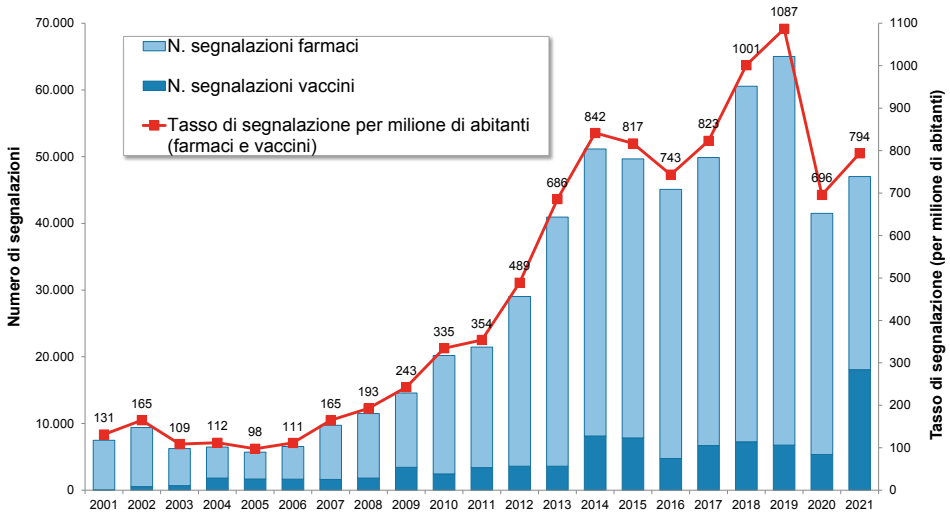
Figura 6. Valutazione comparativa tra i tassi di segnalazione per tutti i vaccini e per la frazione di segnalazioni gravi correlabili, rispetto alle dosi somministrate nel periodo 2018-2021 e da studi di farmacovigilanza attiva negli anni 2018-2021



1.2 ANDAMENTO DELLE SEGNALAZIONI DI SOSPETTI AEFI NEL 2021

Le segnalazioni di sospetti eventi avversi osservati dopo vaccinazione (AEFI) valutabili ai fini dell'analisi descrittiva generale (n. 18.060) costituiscono il 38,4% del totale delle segnalazioni a farmaci e vaccini (escluse le segnalazioni da vaccini anti-COVID-19) inserite nella RNF, con un tasso di segnalazione di 794 ogni 1.000.000 abitanti, in aumento rispetto a quello osservato nel 2020 (696) (Figura 7).

Figura 7. Segnalazioni da farmaci e vaccini per anno di inserimento (2001-2021)



È importante ricordare che dal 2020 la pandemia da COVID-19 ha avuto notevole impatto su tutti gli aspetti inerenti la salute pubblica, l'economia, l'istruzione e gli ambiti socio-culturali della nostra quotidianità. Anche l'uso dei vaccini e dei farmaci è stato fortemente influenzato dalle limitazioni d'accesso a ospedali e ambulatori e dalla conseguente forte percezione del rischio di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2, che ha ridotto notevolmente la richiesta di visite, cure e vaccinazioni da parte dei cittadini. Gli esiti di tali comportamenti si riflettono anche nella forte flessione delle segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaci e vaccini, come descritto nella Figura 7.

Le distribuzioni del tasso di segnalazione regionale complessivo e per tipologia di segnalatore per 100.000 abitanti (fonte ISTAT 2021) sono riportate, rispettivamente, nella Figura 8 e nella Tabella 2. Si osserva anche a livello regionale un aumento significativo dei tassi in confronto al 2020, determinato dall'avvio di progetti di farmacovigilanza attiva in alcune regioni. Nelle restanti regioni si osserva invece un decremento del tasso di segnalazione rispetto al 2020.

Figura 8. Tassi regionali di segnalazione 2021 per 100.000 abitanti (mappa generata tramite https://app.datawrapper.de/map)

Regione	Tasso di segnalazione per 100.000 abitanti
Piemonte	211,9
Valle d'Aosta	3,2
Lombardia	10,6
P.A. Bolzano	7,1
P.A. Trento	3,7
Veneto	28,8
Friuli V. Giulia	287,3
Liguria	10,7
Emilia Romagna	20,8
Toscana	5,3
Umbria	2,7
Marche	3,5
Lazio	1,1
Abruzzo	0,9
Molise	11,9
Campania	6,9
Puglia	23,1
Basilicata	0,4
Calabria	1,9
Sicilia	2,9
Sardegna	1,0
Totale	**30,5**
Nord	58,7
Centro	2,8
Sud e Isole	7,7

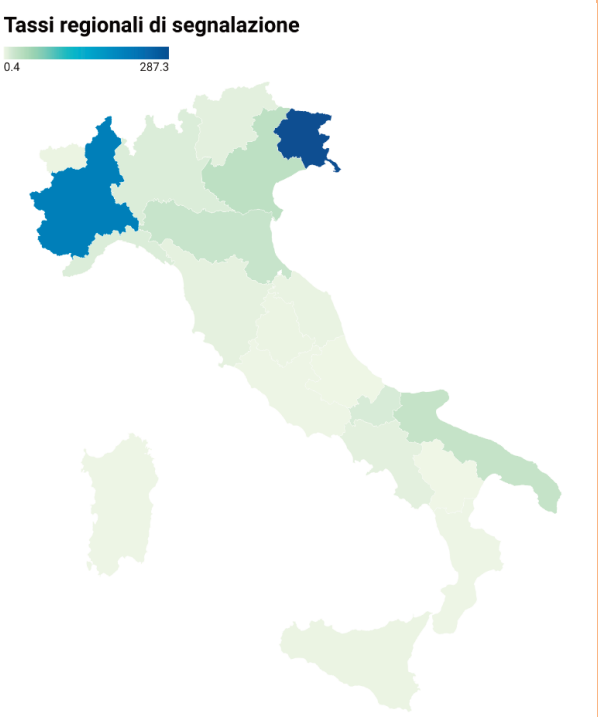


Tabella 2. Tassi regionali di segnalazione 2021 per 100.000 abitanti per tipologia di segnalatore

Regioni	Medico	Farmacista	Altro operatore sanitario	Cittadino	Totali
Piemonte	203,3	0,7	7,1	0,8	**211,9**
Valle d'Aosta	2,4	0,8			**3,2**
Lombardia	2,1	2,7	5,4	0,5	**10,7**
P.A. Bolzano	3,9		2,8	0,4	**7,1**
P.A. Trento	1,7		0,9	1,1	**3,7**
Veneto	14,5		13,6	0,7	**28,8**
Friuli V. Giulia	1,9	277,4	6,6	1,4	**287,3**
Liguria	1,6	8,4	0,1	0,6	**10,7**
Emilia Romagna	4,0	14,8	0,8	1,2	**20,8**
Toscana	4,2	0,1	0,3	0,6	**5,2**
Umbria	1,7	0,1	0,3	0,5	**2,6**
Marche	2,4		0,2	0,9	**3,5**
Lazio	0,6		0,0	0,5	**1,1**
Abruzzo	0,6		0,2	0,1	**0,9**
Molise	11,6		0,3		**11,9**
Campania	1,5	0,0	5,1	0,2	**6,8**
Puglia	2,7	20,2	0,1	0,2	**23,2**
Basilicata	0,2			0,2	**0,4**
Calabria	1,9				**1,9**
Sicilia	2,5	0,0	0,1	0,3	**2,9**
Sardegna	0,4	0,1		0,5	**1,0**
Totale*	**17,8**	**8,8**	**3,3**	**0,6**	**30,5**
Nord	35,9	16,1	6,0	0,7	**58,7**
Centro	2,0	0,0	0,2	0,6	**2,8**
Sud e Isole	2,0	4,0	1,5	0,2	**7,7**

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

Complessivamente, la maggior parte delle segnalazioni proviene da medici (58,3%), seguiti dai farmacisti (28,9%), dal personale sanitario non medico (10,9%) e dai cittadini/pazienti (1,9%). In linea con quanto già osservato nel 2020, questi dati confermano il ruolo prevalente dei professionisti sanitari nella segnalazione di sospetta reazione avversa.

Come illustrato nella Tabella 3, il 94,5% (n. 15.843) delle segnalazioni recanti informazioni su età e/o sesso ha riguardato i bambini fino a 11 anni, fascia d'età nella quale vengono somministrate la maggior parte delle vaccinazioni primarie e i successivi richiami (91,8% nella fascia di età 1 mese - 1 anno), l'1,1% gli adolescenti (n. 188), il 3,3% gli adulti (n. 552) e l'1,1% gli ultrasessantacinquenni (n. 188). In 1.324 segnalazioni, le informazioni relative a sesso e/o età non erano presenti. Questa distribuzione per età è in linea con quanto previsto dal vigente Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale.

Tabella 3. Distribuzione per fascia di età e sesso delle segnalazioni inserite nel 2021

Fascia di età	Totale^		Maschi		Femmine	
	N.	%	N.	%	N.	%
< 2 anni	15.376	91,9	8.172	93,8	7.204	89,7
2 - 11 anni	439	2,6	234	2,7	205	2,6
12 - 17 anni	186	1,1	96	1,1	90	1,1
18 - 64 anni	550	3,3	147	1,7	403	5,0
≥65 anni	187	1,1	61	0,7	126	1,6
Totale	**16.738**		**8.710**		**8.028**	

^ 1322 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Nelle fasce d'età fino a 17 anni la distribuzione delle segnalazioni rispetto al sesso dei vaccinati è pressoché uguale, mentre negli adulti la percentuale di segnalazioni osservate nelle donne è tre volte quella degli uomini (73,3% *vs* 26,7%), come osservato anche in altri Paesi e negli anni precedenti. Questo andamento è mantenuto anche negli over 65. Tale differenza è in parte attribuibile alla diversa esposizione nei due sessi per le vaccinazioni HPV e anti-influenzale, in maggior misura somministrate rispettivamente ad adolescenti e donne anziane. Tuttavia, il divario di genere non può essere spiegato solo con le differenze di esposizione ed è oggetto di approfondimento in relazione a eventuali fattori psico-sociali (maggiore predisposizione delle donne alla segnalazione) o biologici (diversa predisposizione alle reazioni avverse), già in parte osservati[12,13].

[12] Wen-Han Chang; A review of vaccine effects on women in light of the COVID-19 pandemic; Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology 59 (2020) 812e820

[13] Patricia Robin McCartney. Sex-Based Vaccine Response in the Context of COVID-19. JOGNN 2020. 49: 405–408.

Nella Tabella 4 è riportato l'andamento delle segnalazioni inserite nel 2021 per anno di insorgenza della reazione e per gravità (per la definizione di gravità ed esito vedere nota metodologica introduttiva).

Tabella 4. Distribuzione per anno di insorgenza e gravità delle segnalazioni inserite nel 2021

Anno	Non gravi	Gravi (%)	Non definite	Totale
<2010	4	10 (71,4%)	0	**14**
2010	-	2 (100%)	-	**2**
2011	-	4 (100%)	-	**4**
2012	1	2 (50%)	1	**4**
2013	1	3 (75%)	-	**4**
2014	5	2 (28,6%)	-	**7**
2015	9	3 (25%)	-	**12**
2016	14	5 (26,3%)	-	**19**
2017	15	19 (55,9%)	-	**34**
2018	15	7 (31,8%)	-	**22**
2019	18	16 (47,1%)	-	**34**
2020	477	152 (24,1%)	1	**630**
2021	15.028	950 (5,9%)	-	**15.978**
ND	1.250	46 (3,5%)	-	**1.296**
Totale	**16.837**	**1221 (6,8%)**	**2**	**18.060**

Nel complesso, indipendentemente dal nesso di causalità, il 93,2% delle segnalazioni inserite per tutti i vaccini è stato classificato come "non grave" e il 6,8% come "grave". La maggior parte delle segnalazioni di sospetta reazione avversa insorte prima del 2021 si è verificata nel 2020 (n. 630 su 786, 19,8%).

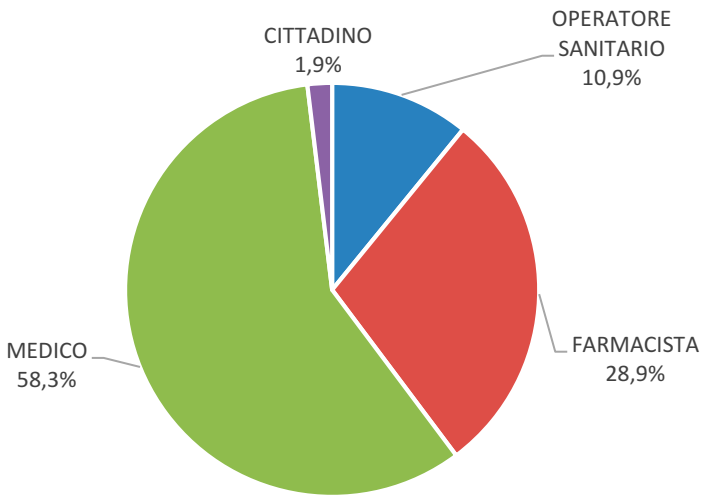
Il 19,1% delle segnalazioni di sospetta reazione avversa grave inserite nella RNF (n. 225 su 1.175 segnalazioni di cui è noto l'anno di insorgenza) si riferisce a eventi verificatisi prima del 2021. Di queste, il 32,4% riguarda sospette reazioni avverse insorte negli anni precedenti al 2020 e il 67,6% le reazioni insorte nel 2020.

Rispetto al Rapporto precedente si osserva una riduzione significativa del numero di segnalazioni inserite e riferite ad anni precedenti al periodo in esame. Va comunque ricordato che quota parte delle segnalazioni inserite in ritardo deriva da studi di promozione

e sollecitazione alla segnalazione.

Per quanto concerne la fonte delle segnalazioni, quest'anno si evidenzia un aumento delle schede pervenute da medici, farmacisti e altri operatori sanitari rispetto al 2020, e una riduzione delle segnalazioni da cittadino, nelle proporzioni indicate nella Figura 9. Questo può essere giustificato dal fatto che le segnalazioni del progetto Vigifarmacovax (oltre il 70% del totale), che hanno come segnalatori operatori sanitari, si basavano però su SMS inviati da cittadini (genitori).

Figura 9. Distribuzione per fonte della segnalazione inserite nella RNF nel 2021 (n. 18.060)



Capitolo 2

Segnalazioni di sospette reazioni avverse per tipologia di vaccino

Nella Tabella 5 è presentata la distribuzione delle segnalazioni per tipologia di vaccino e gravità. Per ogni vaccino è riportato il numero di segnalazioni inserite nel 2021 e quante di queste sono insorte nel 2021. Poiché una singola segnalazione può essere riferita a più vaccini sospetti, la somma delle segnalazioni inserite e degli eventi avversi insorti per singola tipologia di vaccino è maggiore del numero complessivo delle segnalazioni inserite e insorte nel 2021. Nei paragrafi successivi viene presentato un approfondimento per ogni singola tipologia di vaccino.

Tabella 5. Distribuzione per tipo di vaccino e gravità delle segnalazioni inserite e degli eventi avversi insorti nel 2021

Tipologia di vaccino	Non Gravi	Gravi	Decessi	Non indicato	Totale
Esavalenti (DTP, Hib, IPV, HBV)					
Inserite 2021	5.333	212	1	1	5.547
Insorte 2021	4.828	166	1	-	4.995
Pentavalenti (DTP, Hib, HBV)					
Inserite 2021	-	1	-	-	1
Insorte 2021	-	1	-	-	1
Tetravalenti (DTaP, IPV)					
Inserite 2021	113	28	-	-	141
Insorte 2021	98	25	-	-	123
Tetravalenti (DTaP, Epatite B)					
Inserite 2021	1	-	-	-	1
Insorte 2021	1	-	-	-	1
Trivalenti (DTaP)					
Inserite 2021	95	18	-	-	113
Insorte 2021	79	15	-	-	94
Bivalenti (DT)					
Inserite 2021	9	-	-	-	9
Insorte 2021	7	-	-	-	7

segue >

Monovalenti tetanici					
Inserite 2021	21	4	-	-	25
Insorte 2021	14	2	-	-	16
Monovalenti Haemophilus influenzae B					
Inserite 2021	13	1	-	-	14
Insorte 2021	9	1	-	-	10
Monovalenti epatite B					
Inserite 2021	17	15	-	-	32
Insorte 2021	14	9	-	-	23
Monovalenti epatite A					
Inserite 2021	22	9	-	-	31
Insorte 2021	21	7	-	-	28
Epatite A + epatite B					
Inserite 2021	2	1	-	-	3
Insorte 2021	1	-	-	-	1
Monovalenti IPV					
Inserite 2021	-	2	-	-	2
Insorte 2021	-	1	-	-	1
Monovalenti OPV					
Inserite 2021	1	-	-	-	1
Insorte 2021	-	-	-	-	-
MPR					
Inserite 2021	160	56	-	-	216
Insorte 2021	136	35	-	-	171
MPRV					
Inserite 2021	1.962	349	-	-	2.311
Insorte 2021	1.756	296	-	-	2.052
Monovalenti Varicella					
Inserite 2021	61	13	-	-	74
Insorte 2021	57	9	-	-	66

segue >

Monovalenti Morbillo					
Inserite 2021	-	1	-	-	1
Insorte 2021	-	1	-	-	1
Anti-pneumococcici					
Inserite 2021	5.179	172	2	1	5.354
Insorte 2021	4.679	136	1	-	4.816
Anti-meningococcici					
Inserite 2021	9.888	491	-	-	10.379
Insorte 2021	8.942	410	-	-	9.352
HPV					
Inserite 2021	141	44	-	-	185
Insorte 2021	104	26	-	-	130
Rotavirus					
Inserite 2021	3.077	119	1	-	3.197
Insorte 2021	2.801	101	1	-	2.903
Tifo					
Inserite 2021	1	-	-	-	1
Insorte 2021	-	-	-	-	-
Febbre gialla					
Inserite 2021	-	1	-	-	1
Insorte 2021	-	1	-	-	1
Rabbia					
Inserite 2021	2	-	-	-	2
Insorte 2021	2	-	-	-	2
Encefalite					
Inserite 2021	7	4	-	-	11
Insorte 2021	4	-	-	-	4
Herpes zoster					
Inserite 2021	19	3	-	-	22
Insorte 2021	13	2	-	-	15
Vaiolo					
Inserite 2021	1	-	-	-	1
Insorte 2021	-	-	-	-	-

segue >

Influenza					
Inserite 2021	329	79	7	1	416
Insorte 2021	214	41	5	-	260
Vaccini antinfluenzali pandemici					
Inserite 2021	2	2	-	-	4
Insorte 2021	1	2	-	-	3

2.1 VACCINI ESAVALENTI

Nel 2021 sono state inserite 5.547 segnalazioni di sospetta reazione avversa per questa tipologia di vaccino, di cui 4.995 (90%) riferite a eventi insorti nel 2021 e 552 (10%) a eventi insorti negli anni precedenti, in marcato aumento rispetto all'anno precedente (+943%). Tale differenza rispecchia l'andamento generale delle segnalazioni di sospetti AEFI nel 2021, attribuibile all'avvio di progetti di farmacovigilanza attiva in molte Regioni (il 92% proviene da tali progetti).

Le segnalazioni si riferiscono a tre vaccini: Hexyon (n. 4.227, 76%), Infanrix Hexa (n. 1.138, 21%) e Vaxelis (n. 108, 2%) (Tabella 6). Il nome commerciale del prodotto non è riportato in 74 segnalazioni (1%). Le differenze osservate fra i tre vaccini dipendono principalmente dalla diversa esposizione, cioè da differenze nel numero di dosi somministrate dei diversi prodotti, in linea con quanto già osservato negli anni precedenti.

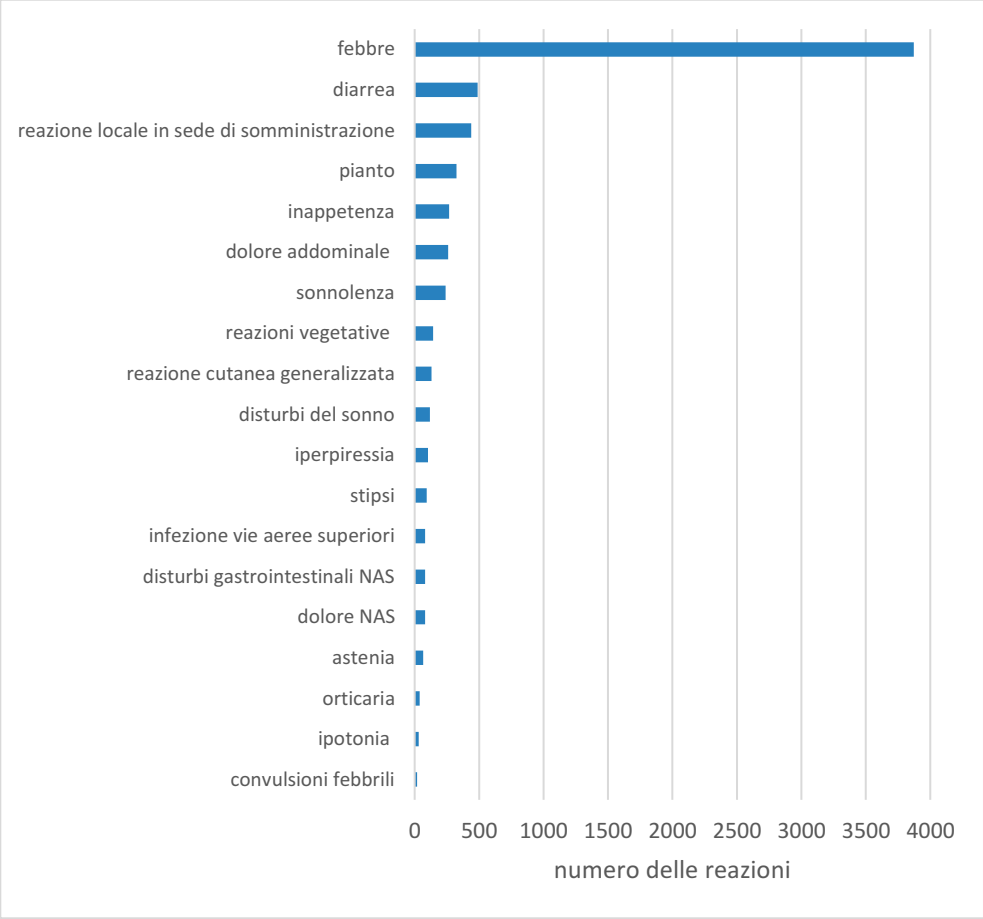
Tabella 6. Vaccini esavalenti: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2021

	N.	% gravi
Hexyon	4.227	2,8
Infanrix Hexa	1.138	4,7
Vaxelis	108	18,5
Senza nome commerciale	74	25,7
Totale	**5.547**	**3,8**

Come atteso in base al calendario vaccinale, la maggior parte delle segnalazioni si riferisce a bambini sotto i due anni (93%) e alla somministrazione contemporanea di esavalente e altri vaccini (93%, n. 5.063), in particolare il vaccino anti-pneumococco polisaccaridico coniugato (n. 5.038). In 384 segnalazioni (7%) viene riportato l'esavalente come unico vaccino sospetto. In 462 segnalazioni (8,3%) non sono riportati l'età o il sesso del paziente.

Il 96,1% (n. 5.333) delle sospette reazioni avverse inserite riporta reazioni avverse non gravi e il 3,8% (n. 212) gravi. Le sospette reazioni avverse più segnalate sono riportate nella Figura 10.

Figura 10. Vaccini esavalenti: distribuzione per segno e/o sintomo delle sospette reazioni avverse contenute nelle segnalazioni inserite nel 2021 (n. 5.547) (non riportati quelli con numero di reazioni <20)

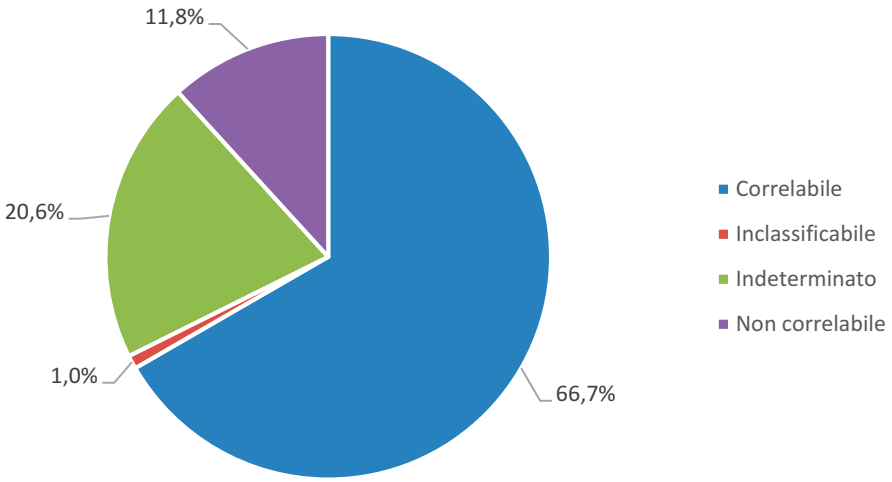


Le segnalazioni relative a eventi insorti nel 2021 sono state 4.995 (90,0%), di cui 4.828 (96,7%) definite come non gravi e 167 (3,3%) come gravi, con un tasso di segnalazione di 429,1 per 100.000 dosi somministrate (indipendentemente dalla gravità e dal ruolo causale del vaccino). Circa 14,3 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal nesso di causalità, sono relative a eventi avversi riportati come gravi. Delle rimanenti 552 segnalazioni, 94 casi (1,7%) si sono verificati negli anni precedenti e 458 (8,3%) non riportano la data della reazione avversa.

La distribuzione per nesso di causalità delle segnalazioni gravi insorte nel 2021 è riportata nella Figura 11. Sul totale di 167 reazioni gravi, 118 sono risultate correlabili alla vaccinazione (70,7%), 26 indeterminate (15,6%), 18 non correlabili (10,8%) e 5 non classificabili (3%). Il tasso di segnalazione per le reazioni gravi correlabili è stato di 10,1 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Di queste, l'82,2% riporta come esito la "risoluzione completa" dell'evento, l'11,0% "miglioramento", lo 0,8% "non ancora guarito" e il 5,9% "non disponibile".

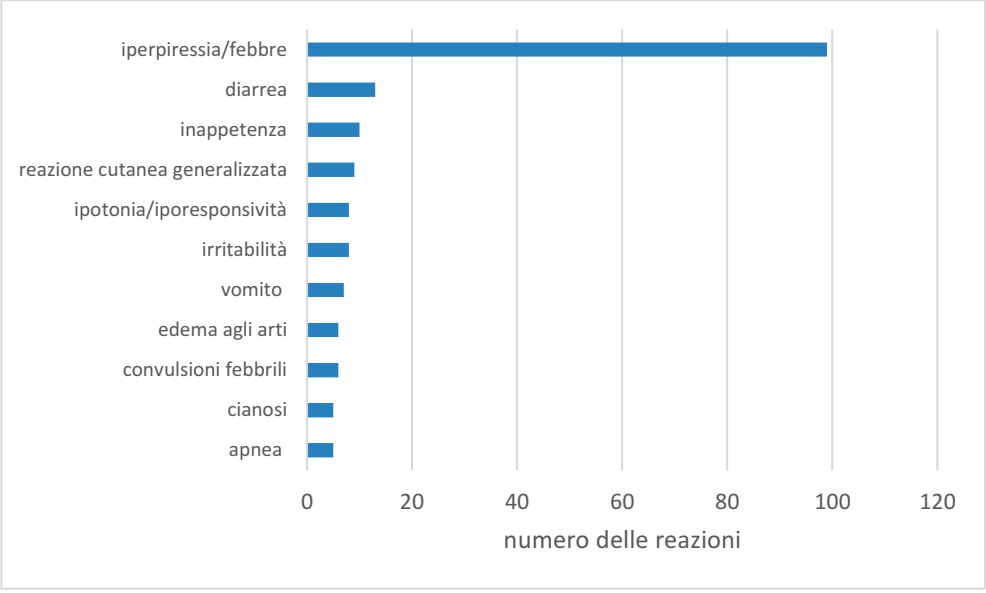
Una unica segnalazione, riferita a un evento insorto nel 2021, riporta l'esito decesso ed è relativa a un caso di arresto cardio-respiratorio, insorto durante il sonno in una bambina di 2 mesi, circa 4 giorni dopo la vaccinazione con esavalente, anti-pneumococcico coniugato e anti-rotavirus. La valutazione del nesso di causalità è risultata non correlabile per la presenza di segni di rigurgito.

Figura 11. Vaccini esavalenti: distribuzione per nesso di causalità delle segnalazioni gravi e insorte nel 2021 (n. 167)



Nella Figura 12 è riportata la distribuzione per termine preferito delle 118 segnalazioni gravi correlabili insorte nel 2021 per i vaccini esavalenti.

Figura 12. Vaccini esavalenti: distribuzione per segno e/o sintomo delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2021 (n. 118); (non riportati quelli con numero di reazioni <4)



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

Tabella 7. Vaccini esavalenti: tasso di segnalazione delle reazioni gravi correlabili, insorte e inserite nel 2021, per 100.000 dosi somministrate

Termine preferito	Tasso di segnalazione per 100.000 dosi
iperpiressia (temperatura ≥39,5°)	8,5
diarrea	1,1
inappetenza	0,8
reazione cutanea generalizzata	0,7
ipotonia/iporesponsività	0,7
irritabilità	0,7
vomito	0,6
edema agli arti	0,5
convulsion febbrili	0,5
cianosi/apnea	0,5

Tutte le reazioni avverse gravi correlabili osservate in relazione alla vaccinazione con esavalente nell'anno 2021 sono note e riportate nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto dei 3 vaccini esavalenti autorizzati.

2.2 VACCINI TRI- E TETRAVALENTI

Le segnalazioni di reazioni avverse a seguito della somministrazione di vaccini tri- e tetravalenti contro DTaP, IPV, e Hib inserite nel 2021 sono state 255 (Tabella 8). I vaccini tetravalente (DTaP-IPV) e trivalente (DTaP) sono stati quelli con maggior numero di segnalazioni (rispettivamente 141 e 113), in linea con un loro maggiore utilizzo per i richiami a 5-6 anni e a 14-15 anni o per il recupero vaccinale nei soggetti che hanno ritardato la vaccinazione.

Tabella 8. Vaccini tri- e tetravalenti con DTP e IPV: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2021

	N.	% gravi
Tetravalente (DTaP, IPV)	141	19,9
Tetravalente (DTaP, HBV)	1	-
Trivalente (DTaP)	113	15,9
Totale	**255**	**18,0**

Vaccini tetravalenti (DTaP, IPV/TdaP, IPV)

Le segnalazioni per vaccino tetravalente DTaP-IPV[14] inserite nel 2021 sono state 141, di cui 60 (42,6%) relative ai vaccini di richiamo Polioboostrix e Polioinfanrix, 79 (56,0%) al vaccino Tetravac e 2 (1,4%) relative al vaccino Triaxis polio.

La totalità delle segnalazioni si riferisce alla popolazione pediatrica, in particolare alla fascia di età tra 2 e 11 anni (n. 94, 70,1%) (Tabella 9). In 7 segnalazioni non sono riportati l'età o il sesso del paziente.

Tabella 9. Vaccini tetravalenti (DTaP, IPV): distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2021 per fascia d'età e sesso

Fascia d'età (anni)	n. segnalazioni (%)		
	Femmine	Maschi	Totale
<2	5 (8,3)	2 (2,7)	**7 (5,2)**
2-11	40 (66,7)	54 (73,0)	**94 (70,1)**
12-17	15 (25,0)	18 (24,3)	**33 (24,6)**
Totale	**60 (100)**	**74 (100)**	**134 (100)**

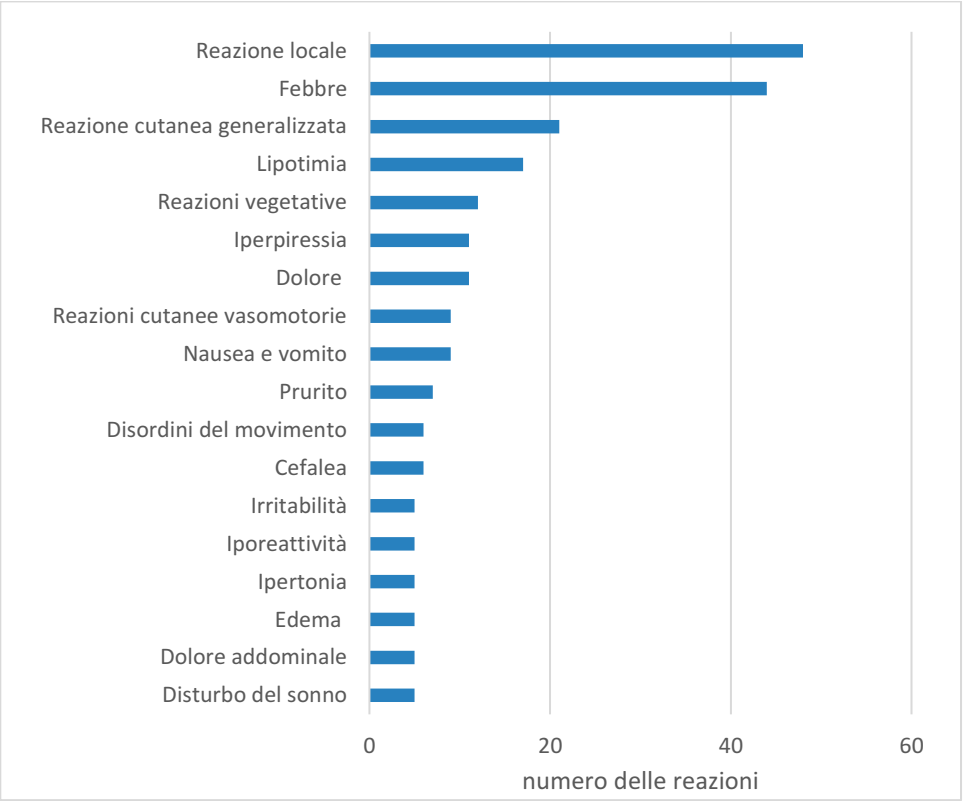
^ 7 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Le sospette reazioni avverse inserite come gravi sono state 28 (19,9%), di cui 13 (9,2%) dopo somministrazione dei vaccini di richiamo Polioboostrix e Polioinfanrix, 15 (10,6%) dopo vaccinazione con Tetravac. L'80,1% delle schede (n. 113) riporta reazioni avverse non gravi.

[14] Per brevità, quando si riporta La sola sigla DTaP riferita ai trivalenti, essa non tiene conto del contenuto antigenico, quindi comprende sia le formulazioni pediatriche (DTaP propriamente dette) che le formulazioni dell'adulto (comunemente indicate conla sigla TdaP).

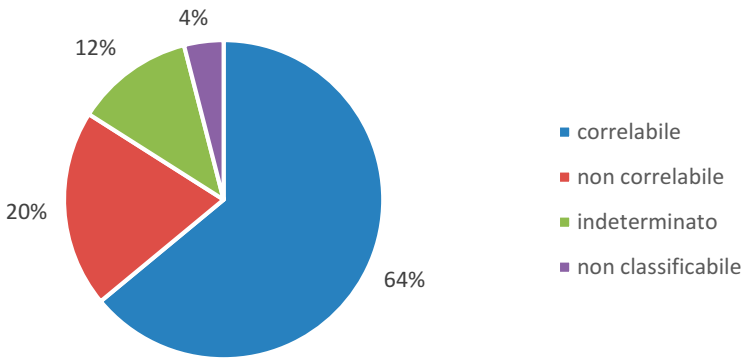
Gli eventi insorti nel 2021 sono 123 (87,2%), di cui 98 (79,7%) definiti come non gravi e 25 (20,3%) come gravi, con un tasso di segnalazione di 2,8 ogni 100.000 dosi somministrate. Nella Figura 13 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2021 per i vaccini tetravalenti DTaP-IPV per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dal nesso di causalità. La reazione più frequente è febbre, seguita da lipotimia e iperpiressia.

Figura 13. Vaccini tetravalenti (DTaP, IPV): distribuzione per segno e/o sintomo delle segnalazioni inserite nel 2021 (n. 141); (non sono riportati quelli con numero di reazioni <5)



Nella Figura 14 è riportata la distribuzione delle 25 segnalazioni di sospetti eventi avversi gravi insorti nell'anno 2021 per i vaccini tetravalenti, in base al nesso di causalità.

Figura 14. Vaccini tetravalenti (DTaP, IPV): distribuzione per nesso di causalità delle segnalazioni gravi inserite e insorte nel 2021 (n. 25)



Le segnalazioni risultate correlabili alla vaccinazione sono 16 (64%), con un tasso di segnalazione di 1,8 ogni 100.000 dosi somministrate, 5 (20%) non correlabili, 3 (12%) indeterminate e 1 non classificabile (4%). L'esito delle 16 reazioni gravi correlabili ai vaccini DTaP-IPV è "risoluzione completa" in 11 casi (68,7%), "miglioramento" in 4 casi (25%) e nel rimanente caso non è disponibile.

Nella Figura 15 è riportata la distribuzione delle 18 segnalazioni di sospetti eventi avversi gravi e correlabili inserite e insorte nel 2021 per i vaccini tetravalenti in base al sintomo e/o tipologia di evento. Gli eventi più frequenti sono rappresentati da lipotimia, con 0,8 casi ogni 100.000 dosi, febbre e iperpiressia (entrambe con 0,4 casi ogni 100.000 dosi).

Figura 15. Vaccini tetravalenti (DTaP, IPV): distribuzione per tipo di reazione delle segnalazioni gravi e correlabili inserite e insorte nel 2021, (n. 18); (non sono riportati quelle con numero di reazioni <2)



Vaccini trivalenti (DTaP/TdaP)

Le segnalazioni inserite nel 2021 per i vaccini trivalenti DTaP/TdaP sono state 113, di cui 18 gravi (15,9%) e 95 non gravi (84,1%). Il 26,5% delle segnalazioni sono riferite al vaccino Triaxis [n. 30 in totale, di cui 4 gravi (13,3%)], utilizzato nei bambini di età superiore a quattro anni, negli adolescenti e negli adulti. Un numero maggiore di schede si riferiscono al vaccino Boostrix [52 segnalazioni di cui 10 gravi (19,2%)], più utilizzato per il richiamo contro difterite, tetano e pertosse nei bambini di età superiore a quattro anni, negli adolescenti e negli adulti, mentre per Infanrix [14 segnalazioni di cui 3 gravi (21,4%)], indicato fra i 15 mesi e i 6 anni, e Tribaccine [14 segnalazioni di cui 1 grave (7,1%)] si registra un numero di segnalazioni inferiore. Il nome commerciale non è stato riportato nelle rimanenti 3 schede. Circa l'81% delle segnalazioni sono riferite all'età adulta mentre la fascia pediatrica più rappresentata è quella inferiore ai 2 anni con 13 segnalazioni (11,8%; Tabella 10).

Tabella 10. Vaccini trivalenti (DTaP/TdaP): distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2021 per fascia d'età e sesso

Fascia d'età (anni)	N. segnalazioni (%)		
	Femmine	Maschi	Totale
<2	6 (6,8)	7 (31,8)	**13 (11,8)**
2-11	2 (2,3)	1 (4,5)	**3 (2,7)**
12-17	2 (2,3)	3 (13,6)	**5 (4,5)**
≥18	78 (88,6)	11 (50,0)	**89 (80,9)**
Totale	**88 (100)**	**22 (100)**	**110 (100)**

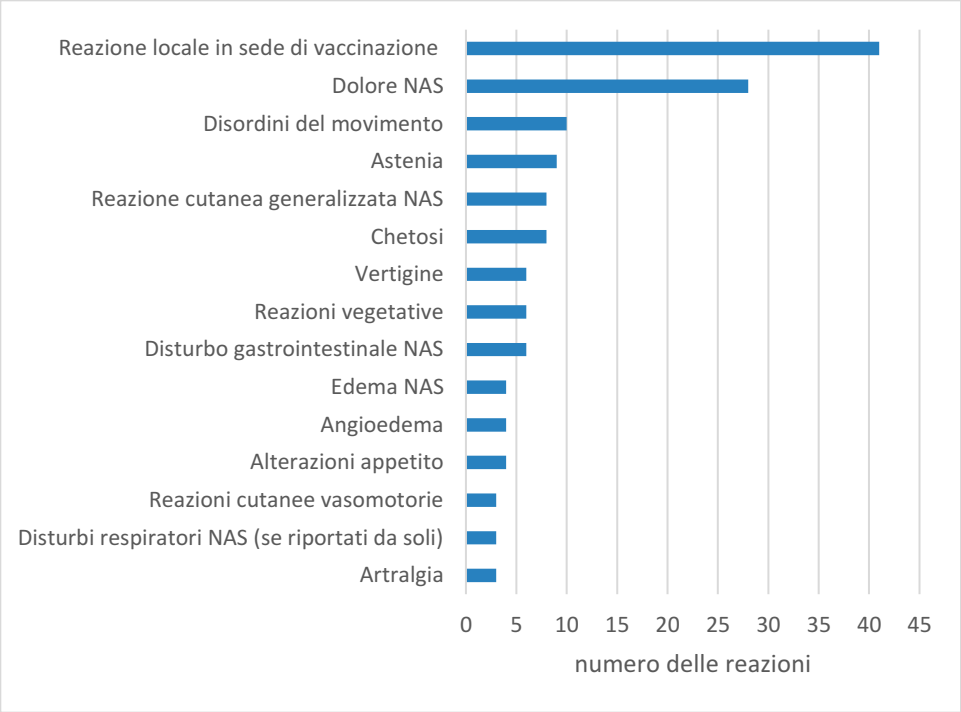
^ 3 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Nel 16,7% (n. 3) delle 18 segnalazioni gravi il vaccino trivalente è stato co-somministrato con altri vaccini.

Complessivamente, 94 segnalazioni riportano eventi insorti nel 2021 (83,2%), con un tasso di segnalazione di 25,7 ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal nesso di causalità. L'84,0% (n. 79) delle segnalazioni insorte nel 2021 sono state definite come non gravi e il 16,0% (n. 15) come gravi. Le segnalazioni che si riferiscono a eventi verificatisi negli anni precedenti sono 16 (in 3 segnalazioni non è indicata la data di reazione).

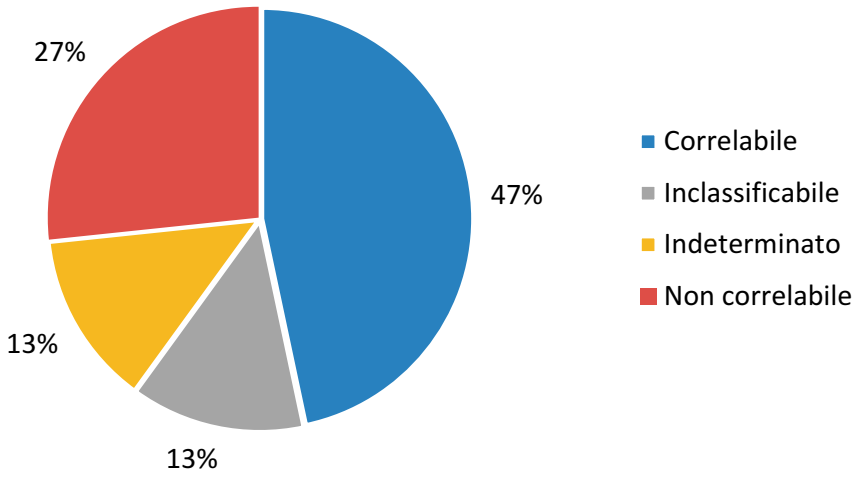
Nella Figura 16 è riportata la distribuzione per sintomo e/o tipologia di evento delle segnalazioni inserite e insorte nel 2021 per i vaccini trivalenti DTaP/TdaP, indipendentemente dal nesso di causalità.

Figura 16. Vaccini trivalenti (DTaP/TdaP): distribuzione per segno e/o sintomo delle segnalazioni inserite nel 2021 (n. 113); (non sono riportati quelli con numero di reazioni <3)



Nella Figura 17 è riportata la distribuzione delle 15 segnalazioni gravi inserite e insorte nel 2021 in base alla valutazione del nesso di causalità.

Figura 17. Vaccini trivalenti (DTaP/TdaP): distribuzione per nesso di causalità delle sospette reazioni avverse gravi, inserite e insorte nel 2021 (n. 15)



Sul totale di 15 sospette reazioni avverse gravi ai vaccini trivalenti DTaP/TdaP insorte nel 2021, 7 sono risultate correlabili alla vaccinazione (47%), con un tasso di segnalazione di 1,9 casi ogni 100.000 dosi somministrate, 4 casi sono risultati non correlabili (27%), 2 indeterminati (13%) e 2 non classificabili (13%). L'esito delle 7 reazioni gravi correlabili era risoluzione completa nel 57,1% (n=4), miglioramento nel 28,6% (n=2) e non disponibile in 1 caso. Iperpiressia e angioedema, con un tasso di 0,5 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate, sono state tra le segnalazioni più frequenti .

2.3 VACCINI ANTI-PNEUMOCOCCICI

In Italia sono disponibili due tipologie di vaccini anti-pneumococcici: i vaccini polisaccaridici coniugati (10- valente e 13-valente) e i vaccini polisaccaridici non coniugati (23-valente).
Nel 2021 sono state inserite complessivamente 5.354 segnalazioni di sospette reazioni avverse a tutti i vaccini anti-pneumococcici, il 90% (n. 4816) delle quali relative a eventi insorti nel 2021, con marcato aumento rispetto agli anni precedenti, verosimilmente in relazione ai progetti di farmacovigilanza attiva. Il vaccino anti-pneumococcico coniugato 10-valente (n. 3.101) rappresenta il 57,9% di queste segnalazioni, seguito dal vaccino anti-pneumococcico non coniugato 13-valente (n. 2.141, 40,0%) e dal 23-valente (n. 112, 2,1%) (Tabella 11).

Tabella 11. Vaccini anti-pneumococcici: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2021

		N.	% Gravi
Vaccino anti-pneumococcico coniugato	13-valente	2.141	5,3
	10-valente	3.101	1,4
Vaccino anti-pneumococcico non coniugato	23-valente	112	17,0
	Totale	**5.354**	**3,2**

Circa il 97% di tutte le segnalazioni da vaccino anti-pneumococcico riguardano bambini sotto i due anni di età e sono per la quasi totalità relative ai vaccini coniugati anti-pneumococcico 10-valente e 13-valente, con una maggiore frequenza nei maschi. Al contrario, le segnalazioni relative ai vaccini anti-pneumococcici coniugati negli adulti (2,8% del totale) sono più frequenti nelle femmine (Tabella 12). Le segnalazioni relative al vaccino anti-pneumococcico non coniugato 23-valente riguardano prevalentemente la popolazione adulta (83%) e di sesso femminile (72%). Nel dettaglio, il 50% dei pazienti coinvolti aveva un'età uguale o superiore a 65 anni. La distribuzione per età riflette la diversa raccomandazione per le due tipologie di vaccini anti-pneumococcici nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale.

Tabella 12. Vaccini anti-pneumococcici: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2021 per fascia d'età e sesso

Fascia d'età (anni)	N. segnalazioni (%)^		
	Femmine	Maschi	Totale
<2	2.230 (95,4)	2.527 (98,3)	**4.757 (96,9)**
2-11	3 (0,1)	10 (0,4)	**13 (0,3)**
≥18	104 (4,5)	35 (1,4)	**139 (2,8)**
Totale	**2.337 (100)**	**2.572 (100)**	**4.909 (100)**

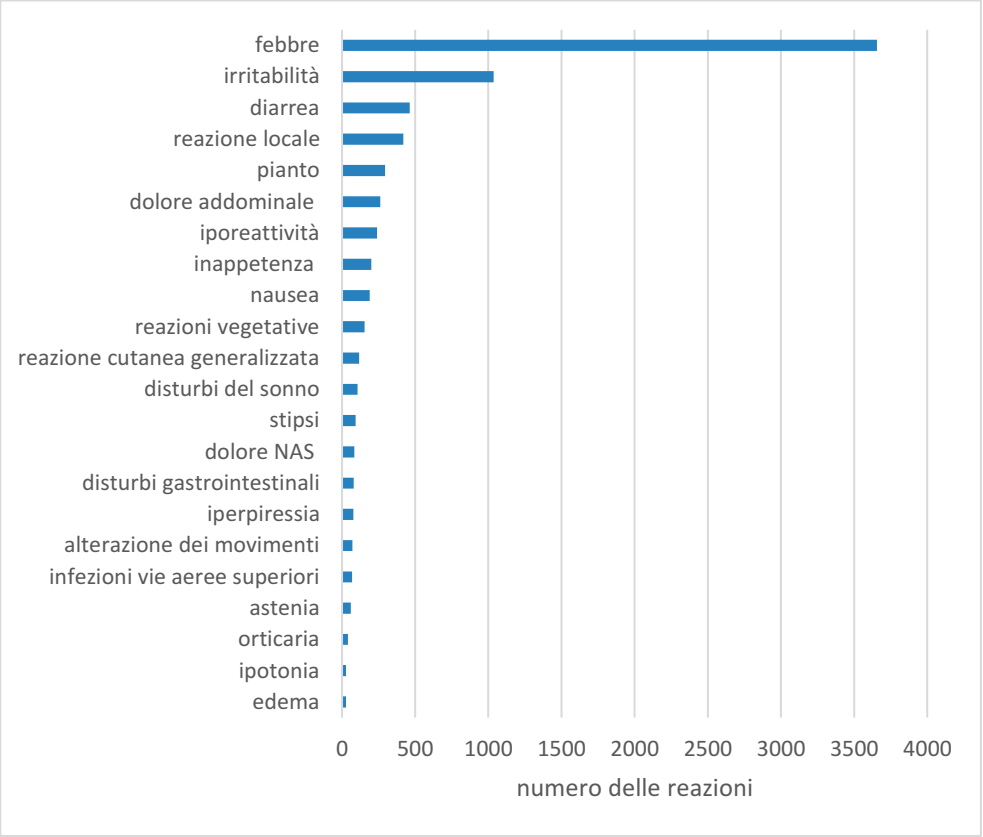
^ 445 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Vaccini coniugati

Il totale delle segnalazioni inserite nel 2021 e relative ai vaccini pneumococcici coniugati è stato pari a 5.242, di cui il 90,4% relative a bambini sotto i due anni di età e lo 0,9% relative ad adulti (il restante 8,7% si riferisce ad altre classi di età o non riporta l'informazione). Come atteso in base al calendario vaccinale, la quasi totalità delle segnalazioni (97,9%) è relativa alla somministrazione contemporanea con altri vaccini, soprattutto nei bambini (principalmente esavalente e anti-rotavirus). Il 97% (n. 5.086) delle segnalazioni riporta eventi avversi non gravi e il 3,0% (n. 155) gravi.

Nella Figura 18 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite nell'anno 2021 per i vaccini anti-pneumococcici coniugati, in base alla tipologia di evento (indipendentemente dal nesso di causalità).

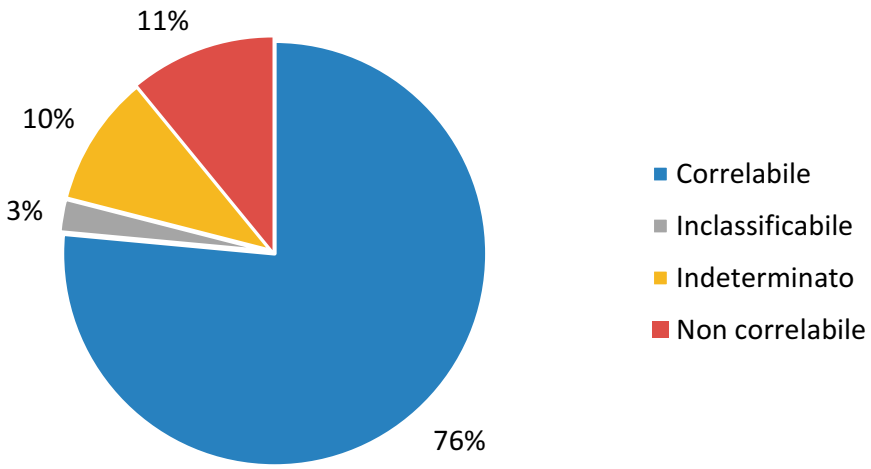
Figura 18. Vaccini anti-pneumococcici coniugati: distribuzione per segno e/o sintomo delle segnalazioni inserite nel 2021 (n. 5.242); (non sono riportati quelli con numero di reazioni <20)



È stata inserita una segnalazione riferita a un caso con esito fatale in un vaccinato di 62 anni in cui il decesso, avvenuto nel 2020, è ascrivibile a un adenocarcinoma polmonare metastatico. Pertanto l'evento segnalato è stato valutato non correlabile alla vaccinazione. Le segnalazioni relative a eventi insorti nel 2021 sono state 4.717 (90,0%), di cui 4.598 (97,5%) definite come non gravi e 119 (2,5%) come gravi, con un tasso di segnalazione complessivo di 291,1 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate e un tasso di segnalazione per le gravi di 7,3 per 100.000 dosi somministrate (indipendentemente dal ruolo causale del vaccino). L'1,6% delle segnalazioni (n. 85) si riferisce a eventi insorti negli anni precedenti mentre in 440 segnalazioni (4,4%) non è stata riportata la data della reazione avversa.

Nella Figura 19 è riportata la distribuzione in base al nesso di causalità delle 119 segnalazioni gravi ai vaccini anti-pneumococcici coniugati, insorte nel 2021.

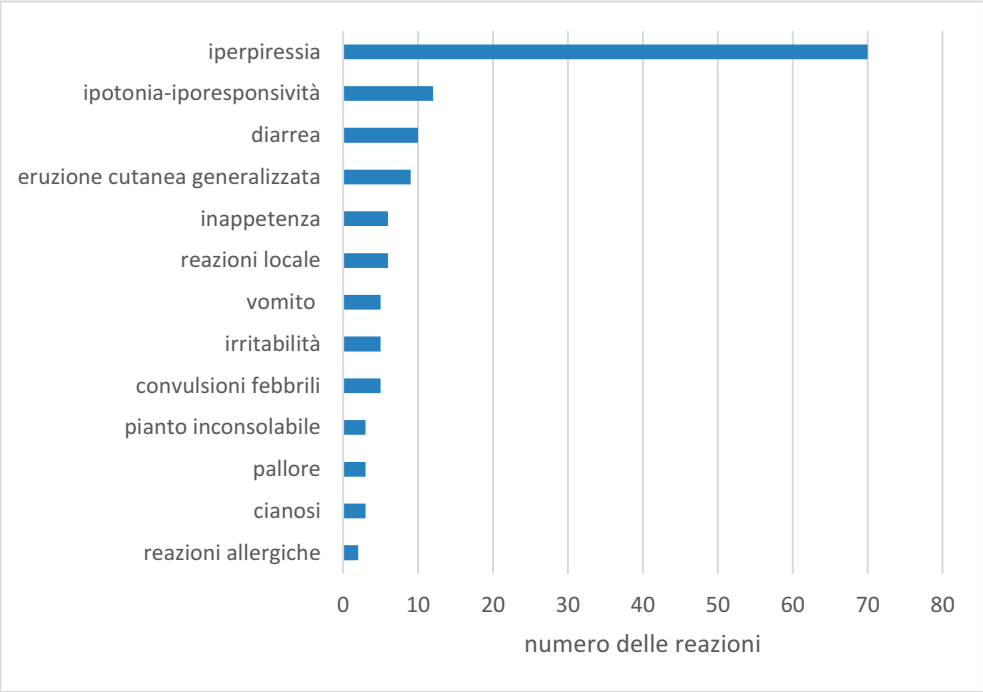
Figura 19. Vaccini pneumococcici coniugati: distribuzione per nesso di causalità delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2021 (n. 119)



Sul totale di 119 reazioni gravi, 91 (76%) sono risultate correlabili alla vaccinazione, 12 (10%) indeterminate, 13 (11%) non correlabili e 3 (3%) non classificabili, con un tasso di segnalazione per le reazioni gravi correlabili di 5,6 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Delle 91 reazioni gravi correlabili, l'86,8% riporta come esito "risoluzione completa dell'evento", il 4,4% "miglioramento", il 3,3% "non ancora guarito" e il 5,5% "non disponibile".

Nella Figura 20 è riportata la distribuzione per termine preferito delle 91 segnalazioni di eventi avversi gravi correlabili alla vaccinazione con vaccino anti-pneumococcico coniugato inserite e insorte nel 2021.

Figura 20. Vaccini anti-pneumococcici coniugati: distribuzione per segno e/o sintomo delle segnalazioni gravi correlabili inserite e insorte nel 2021 (n. 91) (non sono riportati quelli con numero di reazioni <2)



Nella Tabella 13 sono riportati i tassi di segnalazione per 100.000 dosi dei principali PT delle reazioni avverse gravi correlabili riportate con maggiore frequenza.

Tabella 13. Vaccini (anti-pneumococcici coniugati): tasso di segnalazione per 100.000 dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili a vaccini anti-pneumococcici coniugati, inserite e insorte nel 2021 (n. 91)

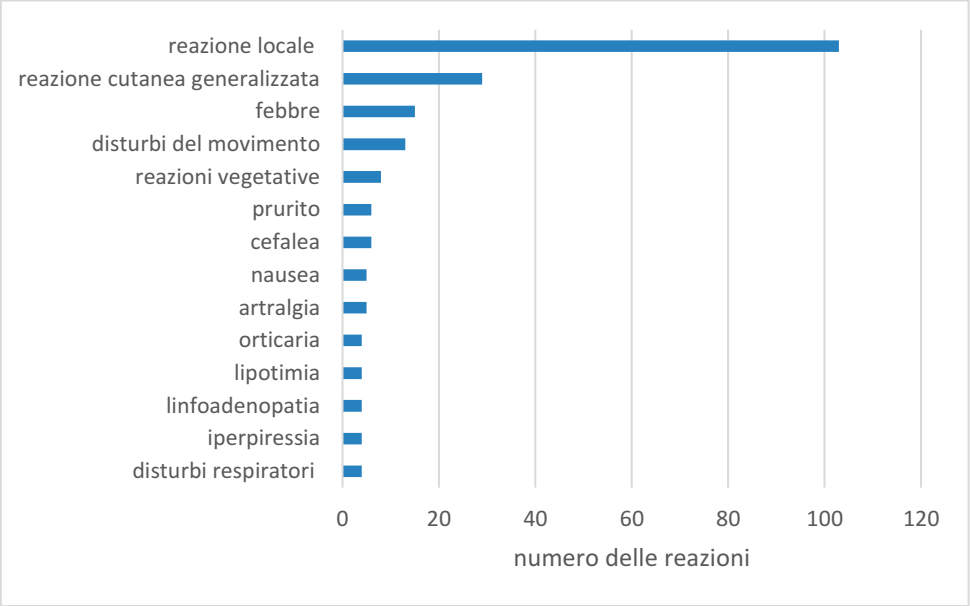
Termine preferito	Tasso di segnalazione per 100.000 dosi
iperpiressia (temperatura ≥39,5°)	4,3
episodio ipotonico/iporesponsivo	0,7
diarrea	0,6
reazione cutanea generalizzata	0,5
inappetenza	0,3
reazione locale	0,3
vomito	0,3
irritabilità	0,3
convulsioni febbrili	0,3
pianto inconsolabile	0,2
pallore	0,2
cianosi	0,2
reazione allergica	0,1

Come per altri vaccini, gli eventi avversi gravi correlabili alla vaccinazione con anti-pneumococcici coniugati sono note e descritte nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto dei vaccini appartenenti a questa classe. Si segnala un unico caso di anafilassi con un tasso di segnalazione di 0,6 casi ogni milione di dosi somministrate.

Vaccini non coniugati

Complessivamente, sono state inserite 112 segnalazioni a vaccino anti-pneumococcico non coniugato, di cui l'83% definite come non gravi (n. 93) e il 17% come gravi (n. 19).
Nella Figura 21 è riportata la distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2021 per i vaccini anti-pneumococcici non coniugati in base alla tipologia di evento (indipendentemente dal nesso di causalità).

Figura 21. Vaccini anti-pneumococcici non coniugati: distribuzione per segno e/o sintomo delle segnalazioni inserite nel 2021 (n. 112); (non riportati quelli con numero di reazioni <5)



Le segnalazioni relative a eventi insorti nel 2021 sono state 99 (88,4%), di cui 81 (81,8%) definite come non gravi e 18 (18,1%) come gravi. Indipendentemente dal nesso di causalità, il tasso di segnalazione complessivo è di 43,4 segnalazioni per 100.000 dosi somministrate e quello delle reazioni gravi è pari a 7,9 per 100.000 dosi somministrate. Undici casi si riferiscono a eventi insorti negli anni precedenti e in due casi non è stata riportata la data della reazione avversa.

Dieci segnalazioni (55,6%) gravi ai vaccini anti-pneumococcici non coniugati insorte nel 2021 risultano correlabili alla vaccinazione, con un tasso di segnalazione di 4,4 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Sette segnalazioni (38,9%) risultano indeterminate e una (5,6%) non correlabile. I termini preferiti riportati sono relativi a 6 casi di reazione locale estesa e clinicamente rilevante, 5 casi di iperpiressia (di cui 3 associati alla reazione locale) e 2 casi di reazione cutanea generalizzata con linfoadenopatia.

2.4 VACCINI ANTI-MENINGOCOCCICI

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

Nel 2021 sono state inserite 10.379 segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccini anti-meningococcici (Tabella 14). Il significativo incremento rispetto al 2020 è attribuibile anche in questo caso ai progetti di farmacovigilanza attiva. L'82,2% (n. 8.534) delle segnalazioni riguarda il tipo B, l'11,2% il tipo C (n. 1.161) e il 6,3% (n. 654) il tipo $ACW_{135}Y$. In 29 segnalazioni (0,3%) erano co-somministrati i tipi B e $ACW_{135}Y$ e i tipi B e C, mentre in una segnalazione non era riportato il tipo di vaccino.

Tabella 14. Vaccini anti-meningococcici: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2021

Vaccino	N.	% gravi
Anti-meningococco B	**8.534**	**3,7**
Bexsero	8.423	3,4
Trumenba	59	20,3
Senza nome commerciale	52	23,1
Anti-meningococco C	**1.161**	**7,2**
Menjugate	1.145	7,2
Neisvac-C	9	-
Senza nome commerciale	7	28,6
Anti-meningococco $ACW_{135}Y$	**654**	**14,1**
Nimenrix	609	14,0
Menveo	40	15,0
Mencevax ACWY	5	20,0
Anti-meningococcici cosomministrati	**29**	**6,9**
Anti-meningococco B + $ACW_{135}Y$	8	25,0
Anti-meningococco B + C	21	-
Anti-meningococco (non specificato)	**1**	**-**
Totale	**10.379**	**4,7**

Le sospette reazioni avverse inserite come gravi sono state 491 (4,7%). La percentuale di reazioni classificate come gravi varia tra le diverse tipologie di vaccino, passando dal 3,7% del tipo B al 14,1% del tipo $ACW_{135}Y$. Nel 78,9% dei casi il vaccino contro il meningococco era l'unico somministrato.

Il 98,8% delle segnalazioni di sospette reazioni avverse dopo vaccinazione contro il meningococco riguarda bambini fino a 11 anni di età e solo lo 0,3% adulti. L'età e/o il sesso non sono riportate in 787 segnalazioni (7,6%). Non si riscontrano sostanziali differenze per genere, ad eccezione della fascia di età al di sotto dei due anni, dove si osserva una maggiore prevalenza nei maschi (Tabella 15).

Tabella 15. Vaccini anti-meningococcici: distribuzione per fascia d'età e sesso delle segnalazioni inserite nel 2021

Fascia d'età (anni)	N. segnalazioni (%)^		
	Femmine	Maschi	Totale
<2	4.359 (97,7)	5.003 (97,5)	**9.362 (97,6)**
2-11	49 (1,1)	68 (1,3)	**117 (1,2)**
12-17	41 (0,9)	44 (0,9)	**85 (0,9)**
≥18	13 (0,3)	15 (0,3)	**28 (0,3)**
Totale	**4.462 (100)**	**5.130 (100)**	**9.592 (100)**

^ 787 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

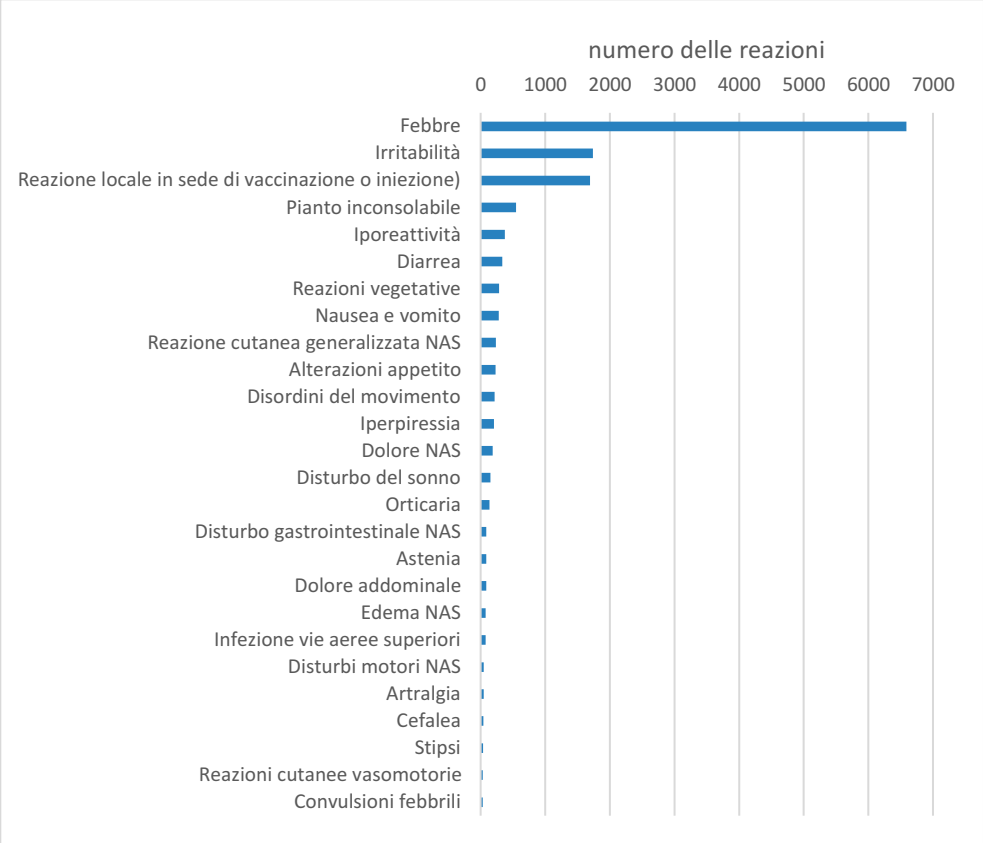
Sul totale delle segnalazioni inserite per i vaccini anti-meningococcici, 9.352 (90,1%) si riferiscono a eventi insorti nel 2021, 252 (2,4%) negli anni precedenti e 775 (7,5%) non riportano la data della reazione avversa. Delle sospette reazioni avverse inserite e insorte nel 2021, 8.942 (95,6%) sono state definite come non gravi e 410 (4,4%) come gravi.

Vaccino anti-meningococco B ricombinante DNA componente, adsorbito

Nel 2021 sono state inserite complessivamente 8.534 segnalazioni di sospetta reazione avversa per questa tipologia di vaccino, di cui 8.221 (96,3%) non gravi e 313 gravi (3,7%). Come atteso in base al calendario vaccinale, il 90,9% (n. 7.760) delle segnalazioni è riferito a bambini sotto i 2 anni.

Nella Figura 22 è riportata la distribuzione per segno e/o sintomo delle segnalazioni inserite nel 2021 per il vaccino anti-meningococco B a DNA ricombinante, indipendentemente dall'anno di insorgenza della sospetta reazione aversa al vaccino anti-meningococco B e dal nesso di causalità.

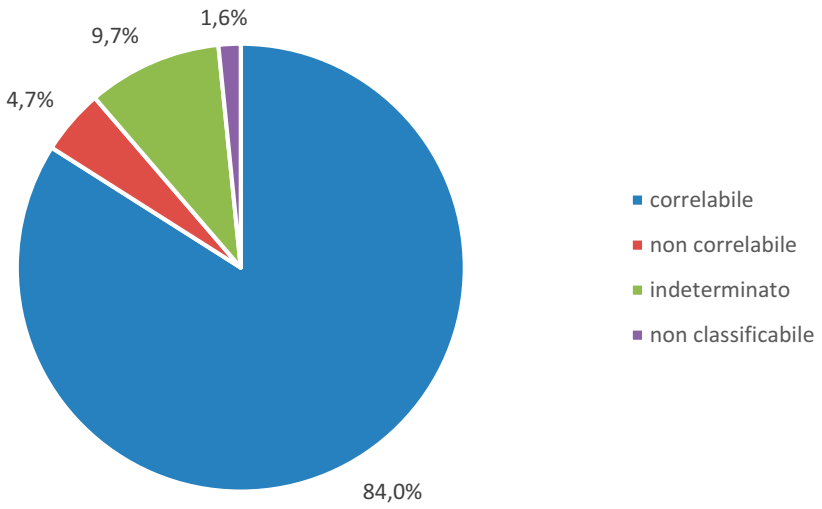
Figura 22. Vaccini anti-meningococcici B a DNA ricombinante: distribuzione per segno e/o sintomo delle segnalazioni inserite nel 2021 (n. 8.534); (non riportati quelli con numero di reazioni <20)



Le segnalazioni relative a eventi insorti nel 2021 sono state 7.690 (90,1%), di cui 7.434 definite come non gravi (96,7%) e 256 come gravi (3,3%), con un tasso di segnalazione di 568,8 segnalazioni complessive per 100.000 dosi e di 18,9 segnalazioni gravi per 100.000 dosi somministrate (indipendentemente dal ruolo causale del vaccino). I casi verificatisi negli anni precedenti sono 216 (2,5%), mentre 628 non riportano la data della reazione avversa (7,4%).

Sul totale di 256 reazioni gravi verificatesi nel 2021, 215 (84%) sono risultate correlabili alla vaccinazione con un tasso di segnalazione di 15,9 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Delle restanti segnalazioni gravi (Figura 23), 12 (4,7%) sono risultate non correlabili, 25 (9,7%) indeterminate e 4 (1,6%) non classificabili.

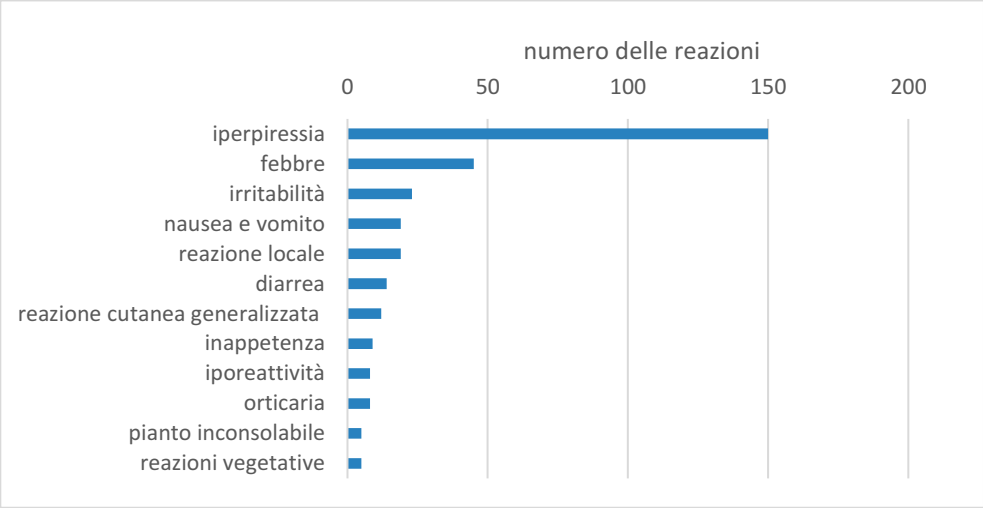
Figura 23. Vaccini anti-meningococcici B a DNA ricombinante: distribuzione per nesso di causalità delle segnalazioni gravi inserite e insorte nel 2021 (n. 256)



Le reazioni avverse gravi correlabili verificatesi nel 2021 si distribuiscono in base all'esito come segue: risoluzione completa nel 76,3% dei casi (n. 164), miglioramento nel 12,1% (n. 26), non ancora guarito nel 2,8% (n. 6) e non disponibile nel 8,8% (n. 19).

Nella Figura 24 è riportata la distribuzione per termine preferito delle 214 segnalazioni gravi correlabili per i vaccini anti-meningococcici B, inserite e insorte nel 2021.

Figura 24. Vaccini anti-meningococcici B a DNA ricombinante: distribuzione per segno e/o sintomo delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2021 (n. 215)



Nella Tabella 16 sono riportati i tassi di segnalazione per 100.000 dosi dei principali eventi avversi gravi correlabili con il vaccino anti-meningococco B.

Tabella 16. Vaccini anti-meningococcici B a DNA ricombinante: tasso di segnalazione per 100.000 dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2021

Termine preferito per 100.000 dosi	Tasso di segnalazione
iperpiressia (temperatura ≥39,5°)	11,1
febbre	3,3
irritabilità	1,7
nausea e vomito	1,4
reazione locale	1,4
diarrea	1,03
reazione cutanea generalizzata	0,9
inappetenza	0,7
iporeattività	0,6
orticaria	0,6
pianto inconsolabile	0,37
reazioni vegetative	0.37

Vaccino meningococcico ACW$_{135}$Y coniugato

Nel 2021 sono state inserite complessivamente 654 segnalazioni di sospetta reazione avversa per questa tipologia di vaccino, di cui 562 (85,9%) non gravi e 92 (14,1%) gravi.

Nella Figura 25 sono riportate le reazioni avverse al vaccino anti-meningococco ACW$_{135}$Y coniugato più frequentemente segnalate, indipendentemente dall'anno di insorgenza e dal nesso di causalità, distribuite per sintomo e/o tipologia di evento.

Figura 25. Vaccino meningococcico ACW$_{135}$Y coniugato: distribuzione per segno e/sintomo delle segnalazioni inserite nel 2021 (n. 654); (non riportati quelli con numero di reazioni <20)

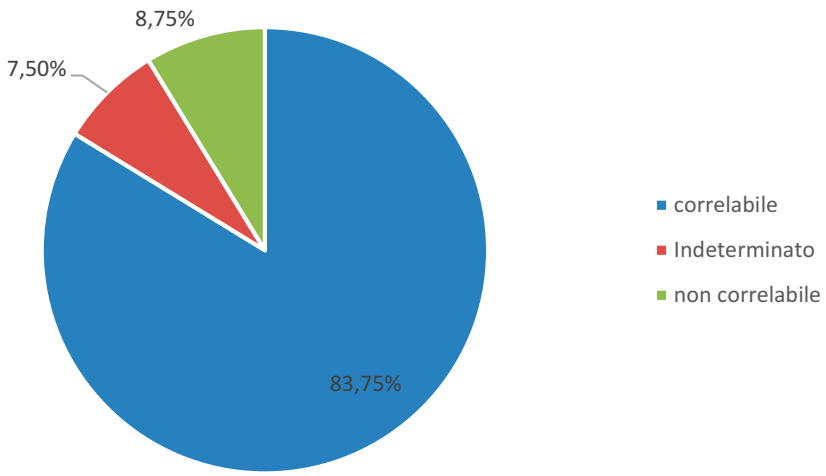


Le segnalazioni relative a eventi insorti nel 2021 sono state 609 (93,1%), 26 casi si sono verificati negli anni precedenti (4,0%) e 19 (2,9%) non riportano la data di insorgenza. Delle 609 reazioni insorte nel 2021, 529 (86,9%) sono definite come non gravi e 80 (13,1%) come gravi. Il tasso di segnalazione complessivo è di 46,5 per 100.000 dosi somministrate e quello degli eventi avversi gravi è di 6,1 per 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal ruolo causale del vaccino.

Sul totale di 80 reazioni gravi verificatesi nel 2021, 67 (83,75%) sono risultate correlabili alla vaccinazione, con un tasso di segnalazione di 5,1 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Per le restanti segnalazioni gravi, 7 (8,75%) sono risultate non correlabili e 6 indeterminate (7,5%) (Figura 26). Le reazioni avverse gravi correlabili verificatesi nel 2021 si distribuiscono

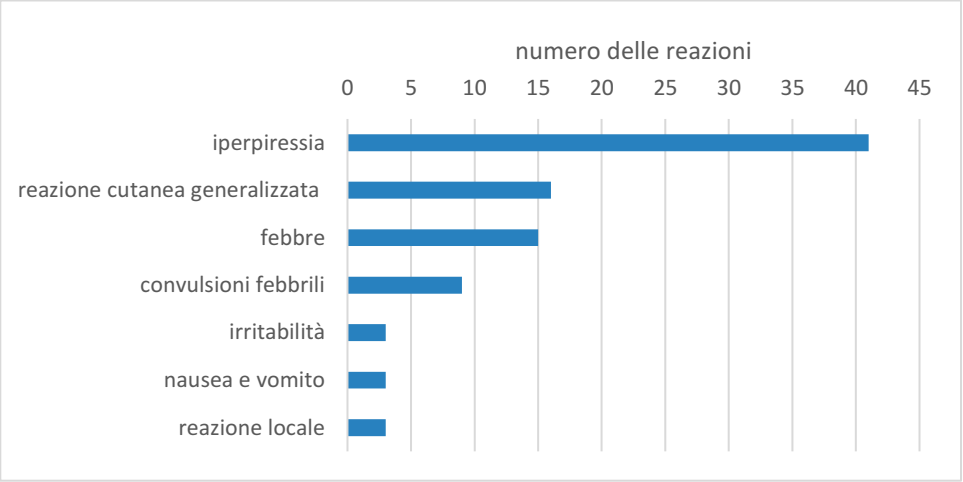
in base all'esito come segue: "risoluzione completa" nell'85,1% dei casi (n. 57), "miglioramento" nell'11,9% dei casi (n. 8), "non ancora guarito" nell'1,5% dei casi (n. 1) e "non disponibile" nell'1,5% dei casi (n. 1).

Figura 26. Vaccino meningococcico $ACW_{135}Y$ coniugato: distribuzione per nesso di causalità delle segnalazioni gravi inserite e insorte nel 2021 (n. 80)



Nella figura 27 è riportata la distribuzione per termine preferito delle 67 segnalazioni gravi correlabili per i vaccini anti-meningococco ACW$_{135}$Y, inserite e insorte nel 2021.

Figura 27. Vaccini anti-meningococcici B a DNA ricombinante: distribuzione per segno e/o sintomo delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2021 (n. 67)



Nella Tabella 17 sono riportati i tassi di segnalazione per 100.000 dosi dei principali eventi avversi gravi correlabili con il vaccino anti-meningococcico ACW$_{135}$Y.

Tabella 17. Vaccino meningococcico ACW$_{135}$Y coniugato: tasso di segnalazione per 100.000 dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2021

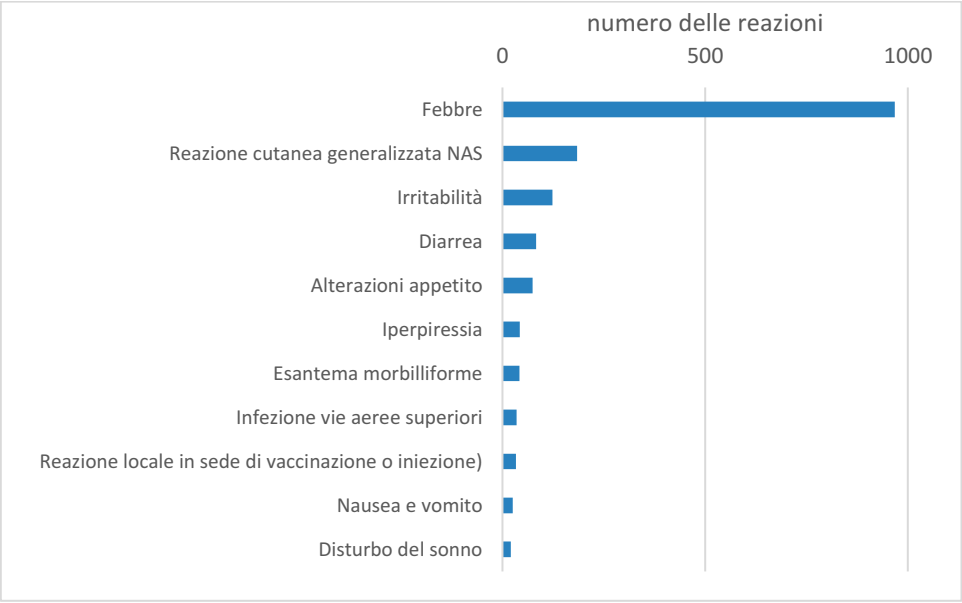
Termine preferito per 100.000 dosi	Tasso di segnalazione
iperpiressia (temperatura ≥39,5°)	3,1
reazioni cutanee generalizzate	1,2
febbre	1,1
convulsion febbrili	0,7
irritabilità	0,2
nausea e vomito	0,2
reazione locale	0,2

Vaccino meningococcico C coniugato

Nel 2021 sono state inserite complessivamente 1.161 segnalazioni di sospetta reazione avversa per questa tipologia di vaccino, di cui 1.077 (92,8%) non gravi e 84 gravi (7,2%). L'88,2% (n. 1.024) delle segnalazioni è riferita a bambini sotto i 2 anni, come atteso in base al calendario vaccinale, che prevede come principali destinatari di questa vaccinazione i bambini in tale classe d'età.

Nella Figura 28 è riportata la distribuzione delle segnalazioni di sospetti eventi avversi inserite nel 2021 per i vaccini anti-meningococcici C, per sintomo e/o tipologia di evento, definiti attraverso i termini preferiti del dizionario MedDRA, indipendentemente dal nesso di causalità.

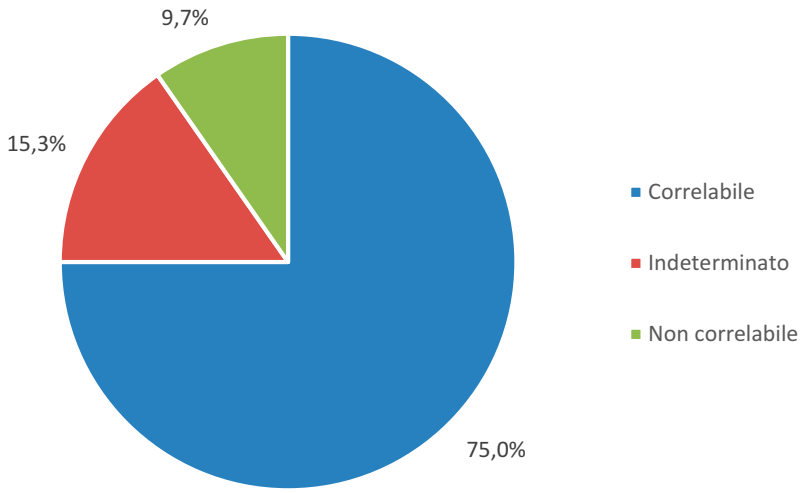
Figura 28. Vaccini anti-meningococcici C coniugati: distribuzione per termine preferito delle segnalazioni inserite nel 2021 (n. 1.161) (non riportati i termini con numero di reazioni <5)



Le segnalazioni relative a eventi insorti nel 2021 sono state 1.027 (88,5%), di cui 955 (93,0%) definite come non gravi e 72 come gravi (7,0%), con un tasso di segnalazione complessivo di 641,2 per 100.000 dosi e, per le gravi, di 45,0 casi per 100.000 dosi somministrate (indipendentemente dal ruolo causale del vaccino). Otto casi (0,7%) si sono verificati negli anni precedenti e in 126 casi (10,9%) non è stata riportata la data di insorgenza della

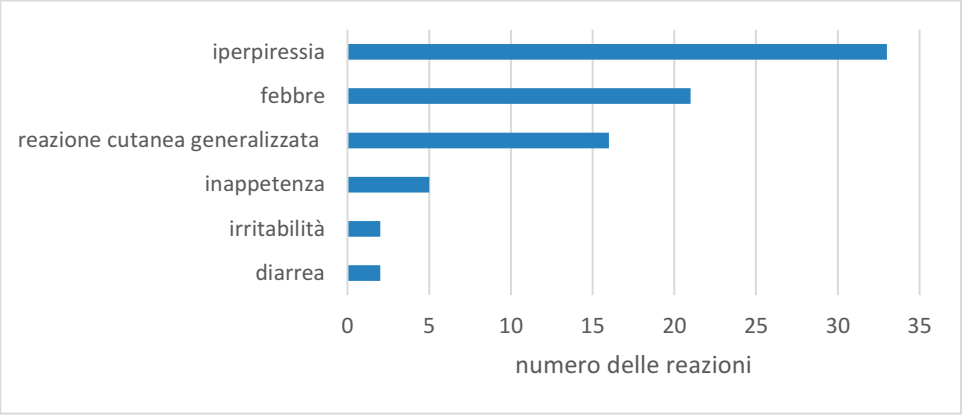
reazione. Sul totale delle 72 segnalazioni di eventi gravi verificatisi nel 2021, 54 (75,0%) sono risultati correlabili, con un tasso di segnalazione di 33,7 casi per 100.000, 7 non correlabili (9,7%) e 11 (15,3%) indeterminati, come illustrato in Figura 29. Le 54 reazioni avverse gravi correlabili verificatesi nel 2021 riportano come esito "risoluzione completa" in 30 casi (55,6%) e "non disponibile" in 24 casi (44,4%).

Figura 29. Vaccini anti-meningococcici C coniugato: distribuzione per nesso di causalità delle segnalazioni gravi inserite e insorte nel 2021 (n. 72)



La distribuzione per termine preferito delle 54 reazioni avverse gravi correlabili alla vaccinazione con anti-meningococco C è riportata nella Figura 30.

Figura 30. Vaccini anti-meningococcici C coniugati: distribuzione per segno e/o sintomo delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2021 (n. 54)



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

Tabella 18. Vaccini anti-meningococcici C coniugati: tasso di segnalazione per 100.000 dosi somministrate delle segnalazioni gravi correlabili, inserite e insorte nel 2021

Termine preferito	Tasso di segnalazione per 100.000 dosi
Iperpiressia	20,6
Febbre	13,1
Reazioni cutanee generalizzate	10
Alterazioni dell'appetito	3,1
Diarrea	1,2
Irritabilità	1,2

Vaccini anti-meningococcici co-somministrati

Ventinove segnalazioni riportano vaccini anti-meningococcici co-somministrati. Di queste, 8 riguardano i vaccini anti-meningococco B+ACW$_{135}$Y e 21 i vaccini anti-meningococco B+C. Tra le 8 schede che riportano i vaccini anti-meningococco B + ACW$_{135}$Y, 2 sono gravi - una correlabile e una indeterminata - e 6 non gravi. Sette schede si riferiscono a pazienti di sesso

maschile e 1 di sesso femminile. In cinque casi riportano un'età inferiore ai 18 anni, in un caso 37 anni e in 2 casi un'età superiore ai sessantacinque anni.

Le 21 schede che riportano entrambi i vaccini anti- meningococco B + C sono tutte non gravi. Dodici schede si riferiscono a pazienti di sesso maschile e 17 a pazienti di sesso femminile. Sedici casi (55,2%) riportano un'età inferiore ai due anni.

2.5 VACCINI CONTRO MORBILLO, PAROTITE, ROSOLIA E VARICELLA

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

Nel 2021 sono state inserite 2.564 segnalazioni complessive relative a vaccini MPR, MPRV e V, di cui il 16% gravi (n. 409). Il 90,1% delle segnalazioni riguarda il vaccino tetravalente MPRV (n. 2.311), il 7,0% i trivalenti MPR da soli (n. 179) e l'1,5% i vaccini monovalenti contro la varicella (n. 38), mentre l'1,4% riguarda i trivalenti MPR in co-somministrazione con i vaccini contro la varicella (n. 36) (Tabella 19).

Tabella 19. Vaccini contro morbillo, parotite, rosolia e varicella: distribuzione delle segnalazioni nel 2021

Tutte le segnalazioni	N.	% gravi
M-M-RVAXPRO (MPR)	101	21,8
Priorix (MPR)	66	24,2
Altri MPR	49	36,7
Proquad (MPRV)	1.964	11,1
Priorix Tetra (MPRV)	312	39,4
MPRV (senza nome commerciale)	35	22,9
Varivax (V)	46	23,9
Varilrix (V)	26	7,7
V (senza nome commerciale)	2	-
Totale	**2.564**	**16,0**

La quasi totalità (92,8%) delle segnalazioni a seguito di vaccinazione MPRV o MPR+V si riferisce a bambini sotto i 12 anni; l'1,1% delle segnalazioni MPR riguarda adolescenti e adulti mentre nel 6,1% delle segnalazioni l'età non è indicata.

Nel complesso non si osservano differenze significative di segnalazione tra maschi e femmine (Tabella 20).

Tabella 20. Vaccini contro morbillo, parotite, rosolia e varicella: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2021 per fascia d'età e sesso

Fascia d'età (anni)	N. segnalazioni (%)		
	Femmine	Maschi	Totale
<2	1.012 (93,4)	1.228 (93,3)	**2.240 (93,4)**
2-11	57 (5,3)	75 (5,7)	**132 (5,5)**
12-17	2 (0,2)	7 (0,5)	**9 (0,4)**
≥18	12 (1,1)	6 (0,5)	**18 (0,8)**
Totale	**1.083 (100)**	**1.316 (100)**	**2.399 (100)**

^ 165 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Sul totale delle segnalazioni inserite nella RNF nel 2021, 2.256 (88,0%) schede riportano eventi insorti nel 2021, con un tasso di segnalazione di 226,6 casi ogni 100.000 dosi somministrate, e 150 (5,9%) eventi insorti negli anni precedenti, mentre 158 non riportano la data.

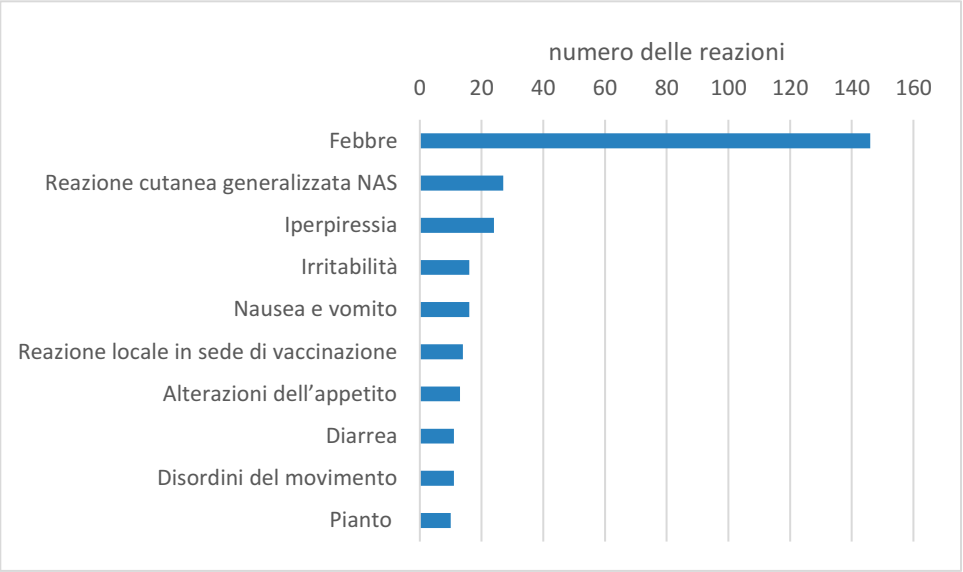
Tra le sospette reazioni avverse inserite e insorte nel 2021, 1.922 sono state definite come non gravi (85,2%), 334 come gravi (14,8%). Il tasso di segnalazione delle reazioni gravi correlabili (n. 277) per tutti i vaccini è di 33,5 ogni 100.000 dosi somministrate.

Vaccini anti-MPR

Sul totale delle 179 sospette reazioni segnalate per i vaccini MPR, 138 (77,1%) sono relative a eventi occorsi nel 2021, con un tasso di segnalazione di 61,3 schede inserite ogni 100.000 dosi somministrate. Trentacinque schede (19,6%) si riferiscono ad anni precedenti e in 6 schede (3,4%) non è stata riportata la data di insorgenza. Il 26,3% delle segnalazioni (n. 47) sono gravi e il 73,7% non gravi (n. 132).

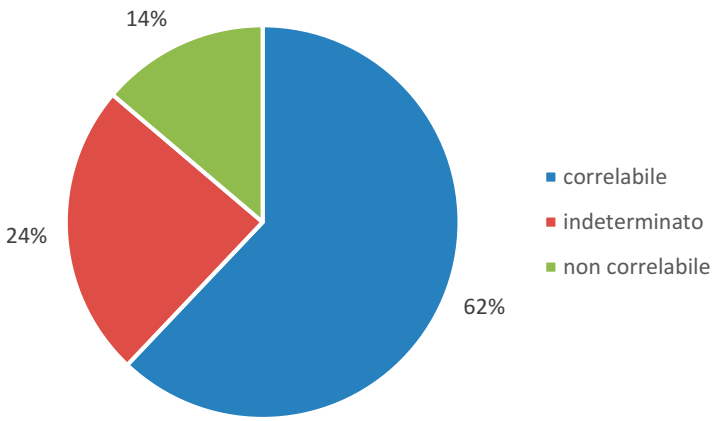
Nella Figura 31 è riportata la distribuzione per sintomo e/o tipologia di evento delle 179 segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccini anti-MPR inserite nel 2021, indipendentemente dall'anno di insorgenza e dal nesso di causalità.

Figura 31. Vaccini anti morbillo, rosolia, parotite: distribuzione per segno e/o sintomo delle segnalazioni inserite nel 2021 (n. 179); (non sono riportati quelli con numero di reazioni <10)



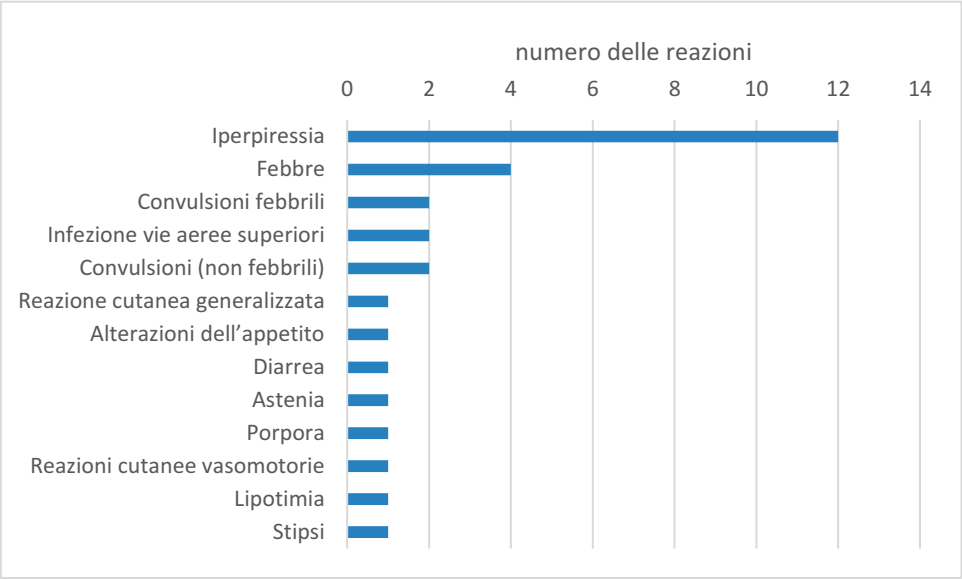
Nella Figura 32 è riportata la distribuzione delle 29 segnalazioni gravi inserite e insorte nel 2021, in base al nesso di causalità.

Figura 32. Vaccini anti-morbillo, rosolia, parotite: distribuzione per nesso di causalità delle segnalazioni gravi inserite e insorte nel 2021 (n. 29)



Sul totale delle 29 segnalazioni di reazioni avverse gravi ai vaccini trivalenti MPR inserite e insorte nel 2021, 18 (62,1%) risultano correlabili alla vaccinazione, con un tasso di segnalazione di 8,0 ogni 100.000 dosi somministrate, 4 (13,8%) non correlabili e 7 indeterminate (24,1%). Al momento della segnalazione l'esito delle 18 sospette reazioni avverse gravi correlabili era la risoluzione completa in 10 casi (55,6%), il miglioramento in 7 (38,9%) e non ancora guarito in 1 caso (5,5%). Nella Figura 33 è riportata la loro distribuzione per sintomo e/o tipologia di evento.

Figura 33. Vaccini anti morbillo, rosolia, parotite: distribuzione per sintomo e/o tipologia di evento delle segnalazioni gravi correlabili inserite e insorte nel 2021 (n. 18)



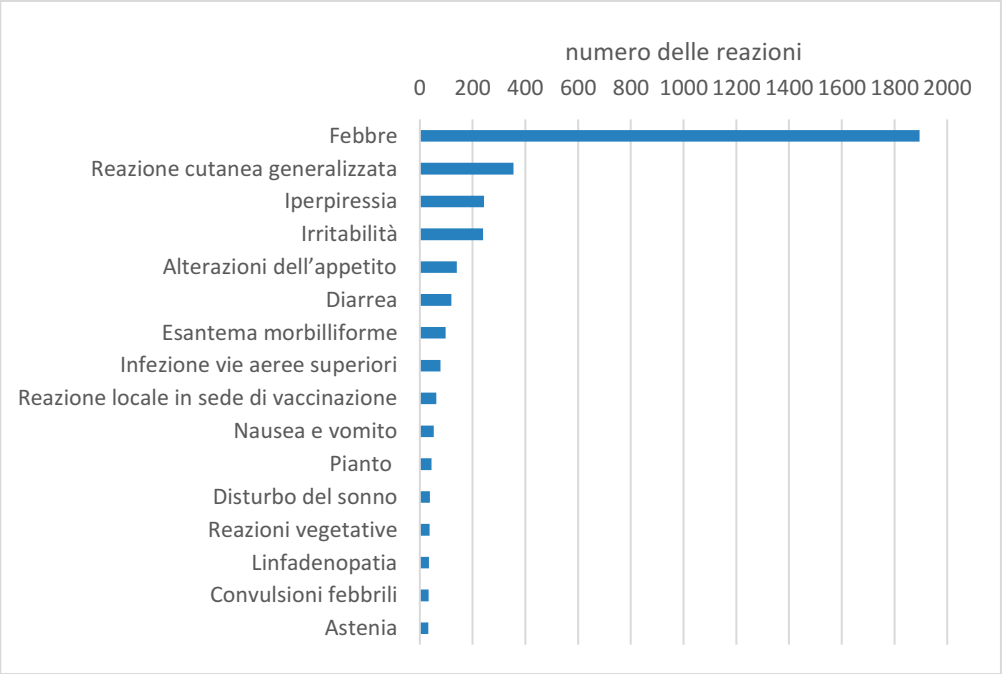
La principale reazione avversa grave correlabile è l'iperpiressia (temperatura corporea ≥39,5°C), osservata in 5,3 casi ogni 100.000 dosi somministrate, seguita dalla febbre, segnalata in 1,8 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Le convulsioni febbrili e non febbrili, così come le infezioni alle vie aeree superiori, si sono manifestate in 0,9 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Più raramente sono state osservate alterazioni dell'appetito, diarrea, stipsi, astenia, pallore/rossore, lipotimia e porpora, tutte con un tasso di segnalazione di 0,4 casi ogni 100.000 dosi somministrate.

Vaccini MPRV

Sul totale delle 2.311 reazioni segnalate per vaccini tetravalenti MPRV, 2.052 (88,8%) si riferiscono a eventi occorsi nel 2021, con un tasso di segnalazione di 328,4 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate. In 152 schede (6,6%) non è riportata la data della sospetta reazione avversa, mentre le rimanenti 107 (4,6%) si riferiscono ad anni precedenti.

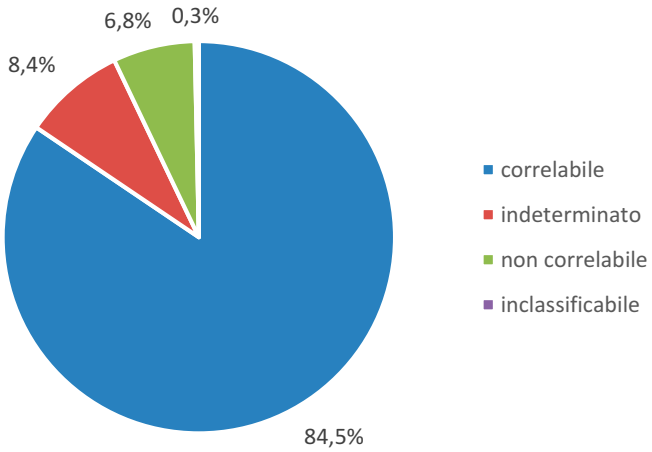
Nella Figura 34 è riportata la distribuzione per sintomo e/o tipologia di evento delle 2.311 segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccini anti-MPRV inserite nel 2021, indipendentemente dall'anno di insorgenza e dal nesso di causalità.

Figura 34. Vaccini anti morbillo, rosolia, parotite, varicella: distribuzione per segno e/o sintomo delle segnalazioni inserite nel 2021 (n. 2.311); (non sono riportati quelli con numero di reazioni <30)



Nella Figura 35 è riportata la distribuzione delle 296 segnalazioni gravi inserite e insorte nel 2021 in base al nesso di causalità.

Figura 35. Vaccini anti-morbillo, parotite, rosolia e varicella: distribuzione per nesso di causalità delle segnalazioni gravi, inserite e insorte nel 2021 (n. 296)

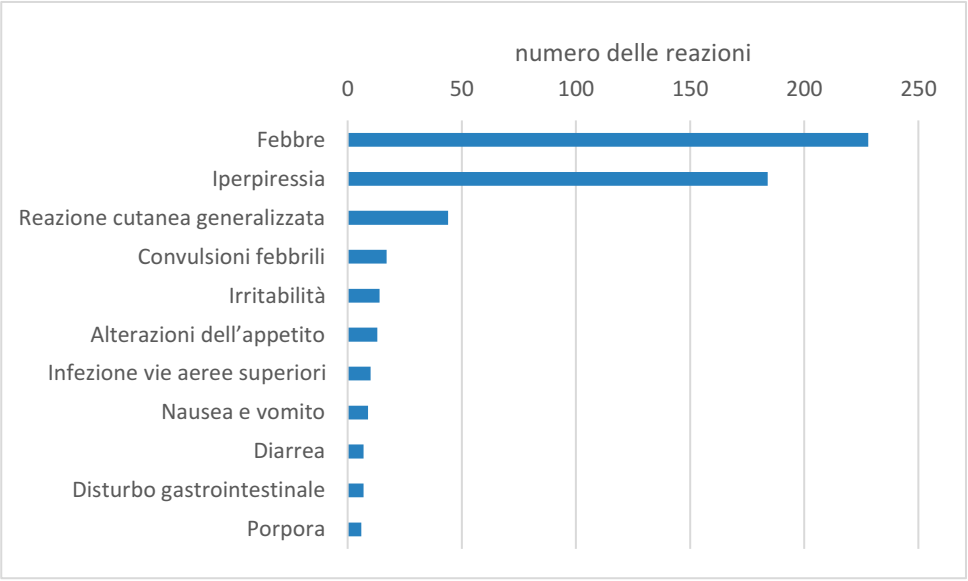


Sul totale delle 296 reazioni avverse gravi ai vaccini tetravalenti MPRV inserite e insorte nel 2021, 250 risultano correlabili alla vaccinazione (84,5%), con un tasso di segnalazione di 40,0 ogni 100.000 dosi somministrate, 20 non correlabili (6,8%), 25 indeterminate (8,4%) e 1 inclassificabile (0,3%).

L'esito delle segnalazioni gravi correlabili a vaccini MPRV (n. 250) al momento della segnalazione è la risoluzione completa in 199 casi (79,6%), il miglioramento in 25 casi (10,0%), non ancora guarito in 3 casi (1,2%), mentre nei rimanenti 23 casi (9,2%) tale informazione non era disponibile.

Nella Figura 36 è riportata la distribuzione per sintomo e/o tipologia di evento delle 250 segnalazioni gravi correlabili a vaccini anti-MPRV, inserite e insorte nel 2021.

Figura 36. Vaccini anti-morbillo, rosolia, parotite e varicella: distribuzione per segno e/o sintomo (> 5) delle segnalazioni gravi correlabili inserite e insorte nel 2021 (n. 250)



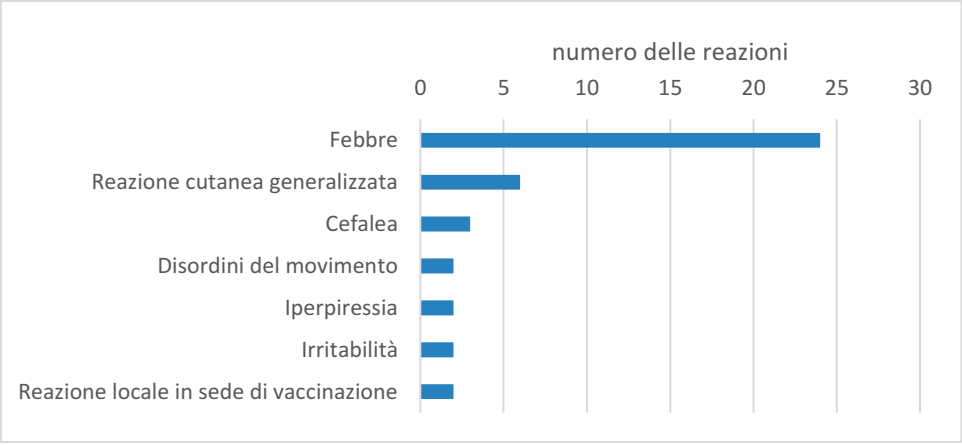
Le sospette reazioni avverse gravi correlabili riportate più frequentemente sono la febbre e l'iperpiressia, che si presentano rispettivamente in 36,5 e 29,4 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Meno comunemente si osservano reazioni cutanee generalizzate, in 7 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Più raramente sono state osservate convulsioni febbrili, e irritabilità e alterazioni dell'appetito, rispettivamente in 2,7 e 2,1 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Ancor più raramente, sono state osservate infezioni delle vie aeree superiori, nausea/vomito, diarrea, disturbi gastrointestinali e porpora, in circa 1 caso ogni 100.000 dosi somministrate.

Vaccini monovalenti antivaricella

Le segnalazioni relative al monovalente anti-varicella come unico vaccino sospetto inserite nel 2021 sono 38, 34 delle quali riportano reazioni non gravi e 4 reazioni gravi (10,5%). Le segnalazioni riferite a eventi insorti nel 2021 sono 33 (86,8%), ma non è possibile calcolare il tasso dei vaccini varicella usati non in associazione a vaccino MPR, in quanto le dosi di vaccino della varicella utilizzate sono complessive (vaccino V co-somministrato con vaccino MPR e da solo). Cinque schede (13,2%) si riferiscono a reazioni insorte in anni precedenti.

Nella Figura 37 è riportata la distribuzione per sintomo e/o tipologia di evento delle 38 segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccini anti-varicella (non in associazione a MPR) inserite nel 2021, indipendentemente dall'anno di insorgenza e dal nesso di causalità.

Figura 37. Vaccini anti varicella: distribuzione per segno e/o sintomo delle segnalazioni inserite nel 2021 (n. 38); (non sono riportati quelli con numero di reazioni <2)



La reazione più frequentemente riportata è stata la febbre e, a seguire, la reazione cutanea generalizzata. Più raramente sono state segnalati cefalea, disturbi del movimento, iperpiressia, irritabilità e reazioni in sede di vaccinazione.

Le 3 segnalazioni con sospette reazioni avverse gravi inserite e insorte nel 2021 si riferiscono tutte al solo vaccino anti-varicella, senza altri vaccini concomitanti, e riportavano gli eventi iperpiressia in due casi ed Herpes Zoster in un altro. Tutte e tre le segnalazioni sono state valutate come correlabili alla vaccinazione.

Al momento della segnalazione l'esito delle reazioni gravi correlabili era la risoluzione completa in tutti i casi.

Vaccinazioni concomitanti monovalenti antivaricella e anti-MPR

Sono state inserite 36 segnalazioni riferite a vaccinazioni concomitanti anti-varicella e anti-MPR, 33 delle quali riferite a eventi verificatisi nel 2021. Non si riportano i relativi tassi di segnalazione in quanto i sospetti eventi avversi osservati sono riferiti a una piccola frazione delle somministrazioni effettuate per i vaccini V e MPR e non è nota la frazione di vaccinati che hanno effettuato le co-somministrazioni; pertanto la valutazione statistica dei tassi effettuata usando al denominatore il totale delle dosi somministrazioni delle due tipologie di vaccino non sarebbe rappresentativa della popolazione in esame.

Nella Figura 38 è riportata la distribuzione per sintomo e/o tipologia di evento delle 36 segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccini anti-varicella in associazione a MPR inserite nel 2021, indipendentemente dall'anno di insorgenza e dal nesso di causalità.

Figura 38. Vaccini anti-varicella + anti-MPR: distribuzione per segno e/o sintomo delle segnalazioni inserite nel 2021 (n. 36); (non sono riportati quelli con numero di reazioni <2).



Le reazioni più frequentemente riportate sono in linea con quanto osservato per i singoli vaccini anti-varicella e anti-MPR. Le segnalazioni riferite a eventi gravi insorti nel 2021 sono 6, tutte riferite a iperpiressia, in un caso accompagnata da eruzione cutanea, e tutte ritenute correlabili alla vaccinazione e risolte completamente.

2.6 VACCINI ANTI-HPV

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

Nel 2021 le segnalazioni riguardanti la vaccinazione anti-HPV sono state 185, di cui 141 non gravi (76,2%) e 44 gravi (23,8%). La distribuzione per singolo vaccino, correlata a una diversa esposizione, è riportata nella Tabella 21. L'82,7% delle segnalazioni riguarda il vaccino 9-valente Gardasil 9, il più utilizzato nelle somministrazioni.

Tabella 21. Vaccini anti-HPV: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2021

Vaccino	N.	Età media	% gravi
Gardasil 9	153	19,5	18,3
Gardasil	27	21,8	40,7
Cervarix	5	12,4	100,0
Totale	**185**	**19,7**	**23,8**

Come atteso, il maggior numero di segnalazioni si è osservato nelle classi di età nelle quali la vaccinazione è raccomandata, mentre il 35,8% si riferiva a giovani adulti; 56 segnalazioni si riferiscono a soggetti di sesso maschile, di cui 44 riferite a bambini e ragazzi sotto i 18 anni (78,6%) (40 vaccinati con Gardasil 9 e 4 con Gardasil) (Tabella 22).

Sul totale delle segnalazioni, 130 schede riportano eventi insorti nel 2021 (70,3%), con un tasso di segnalazione di 13,3 per 100.000 dosi somministrate e 49 eventi insorti negli anni precedenti (27,0%), mentre in 6 schede non è riportata la data della reazione avversa (1,6%).

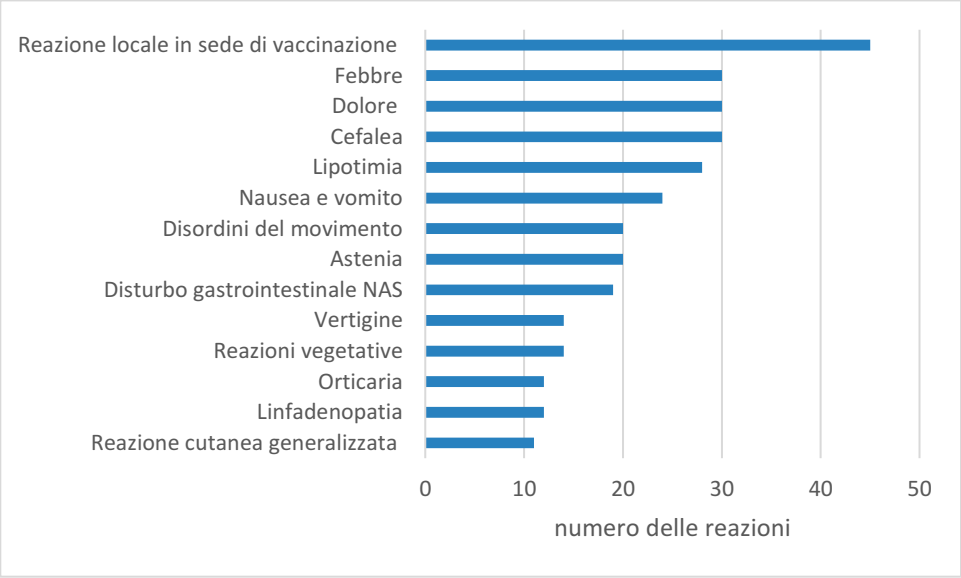
Tabella 22. Vaccini anti-HPV: distribuzione per fascia d'età e sesso delle segnalazioni inserite nel 2021

	N. segnalazioni (%)^		
Fascia di età	**Femmine**	**Maschi**	**Totale**
2-11	26 (21,3)	20 (35,7)	**46 (25,8)**
12-17	45 (36,9)	24 (42,9)	**69 (38,8)**
≥18	51 (41,8)	12 (21,4)	**63 (35,4)**
Totale	**122 (100)**	**56 (100)**	**178 (100)**

^ 7 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

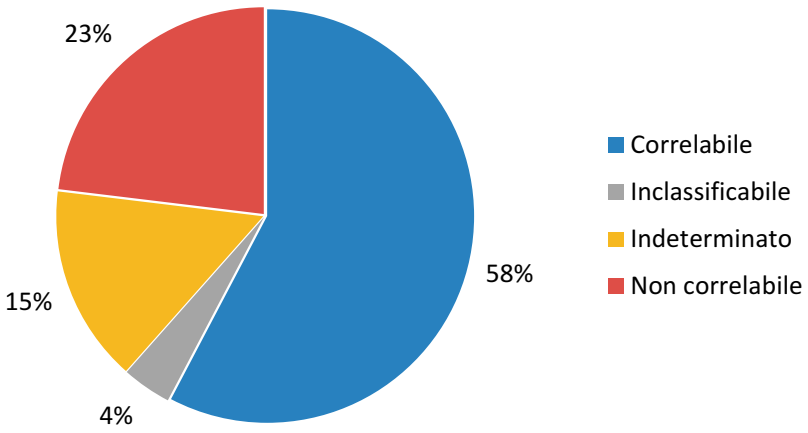
Nella Figura 39 è riportata la distribuzione per sintomo e/o tipologia di evento delle 130 segnalazioni relative a vaccini anti-HPV inserite nel 2021, indipendentemente dall'anno di insorgenza della sospetta reazione avversa e dal nesso di causalità.

Figura 39. Vaccini anti-HPV: distribuzione per segno e/o sintomo delle segnalazioni inserite nel 2021 (n. 130); (non sono riportati quelli con numero di reazioni <10)



Nella Figura 40 è riportata la distribuzione delle 26 segnalazioni gravi inserite e insorte nel 2021, in base al nesso di causalità valutato tramite l'algoritmo per i vaccini dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Figura 40. Vaccini anti-HPV: distribuzione per nesso di causalità delle segnalazioni gravi inserite e insorte nel 2021 (n. 26)



Sul totale delle 26 reazioni avverse gravi ai vaccini anti-HPV, 15 (57,7%) risultano correlabili alla vaccinazione, con un tasso di segnalazione di 1,5 ogni 100.000 dosi somministrate. Il nesso di causalità delle rimanenti segnalazioni gravi è indeterminato in 4 casi (15,4%), non correlabile in 6 casi (23,1%) e inclassificabile in 1 caso (3,8%).

Le reazioni gravi correlabili segnalate più frequentemente nel 2021 (n. 6) sono: lipotimia in 0,6 casi ogni 100.000 dosi somministrate,; cefalea, ipertonia e nausea/vomito in 0,4 casi ogni 100.000 dosi somministrate; convulsioni non febbrili e vertigini in 0,3 casi ogni 100.000 dosi somministrate.

Le rimanenti segnalazioni gravi ritenute correlabili con la vaccinazione sono legate a febbre e iperpiressia, disordini del movimento e reazioni cutanee vasomotorie.

2.7 VACCINI CONTRO EPATITE A E CONTRO EPATITE B

Nel 2021 sono state inserite 63 segnalazioni di reazioni avverse dopo somministrazione di vaccini anti-epatite, di cui 31 riferite a vaccini contro epatite A (49,2% gravi) e 32 a vaccini contro epatite B (50,8% gravi) (Tabella 23). Havrix (HAV) e Engerix B (HBV) sono stati i vaccini con più segnalazioni (rispettivamente n. 23 e n. 21) in relazione all'esposizione.

Tabella 23. Vaccini contro epatite A e epatite B: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2021

	N.	Età media	% gravi
HAV	31	6 anni	29,0
HBV	32	25 anni	46,9
Totale	**63**	**15 anni**	**38,1**

Il 55% delle segnalazioni relative ai vaccini contro l'epatite A o B si riferiscono a bambini con età inferiore ai 12 anni, con una maggiore frequenza del genere femminile (63,6%), mentre negli adulti non vi sono marcate differenze di genere (Tabella 24).

Tabella 24. Vaccini contro epatite A e epatite B: distribuzione per fascia d'età e sesso delle segnalazioni inserite nel 2021

Fascia d'età	N. segnalazioni (%)^		
(anni)	Femmine	Maschi	Totale
<2	20 (55,6)	10 (41,7)	**30 (50,0)**
2-11	1 (2,8)	2 (8,3)	**3 (5,0)**
12-17	2 (5,6)	2 (8,3)	**4 (6,7)**
≥18	13 (36,1)	10 (41,7)	**23 (38,3)**
Totale	**36 (100)**	**24 (100)**	**60 (100)**

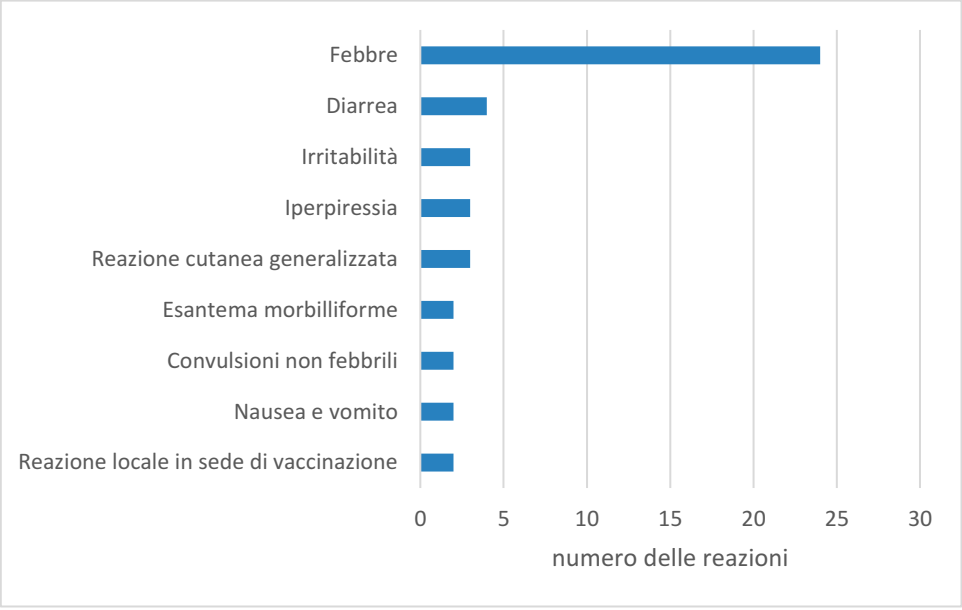
^ 3 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Monovalenti anti-epatite A (HAV)

Sul totale delle 31 segnalazioni inserite nella RNF per i vaccini anti-epatite A, 28 (90,3%) schede riportano eventi insorti nel 2021, 2 eventi sono insorti negli anni precedenti (6,5%) e in una scheda non è stata riportata la data di reazione (3,2%). Tra le sospette reazioni avverse insorte nel 2021, 21 sono state definite come non gravi (75,0%) e 7 come gravi (25,0%).

Nella Figura 41 è descritta la distribuzione per sintomo e/o tipologia delle segnalazioni a vaccini anti-epatite A inserite nel 2021, indipendentemente dal nesso di causalità.

Figura 41. Distribuzione per segno e/o sintomo delle segnalazioni per i vaccini contro epatite A inserite nel 2021 (n. 31); (non riportati quelli con numero di reazioni <2)



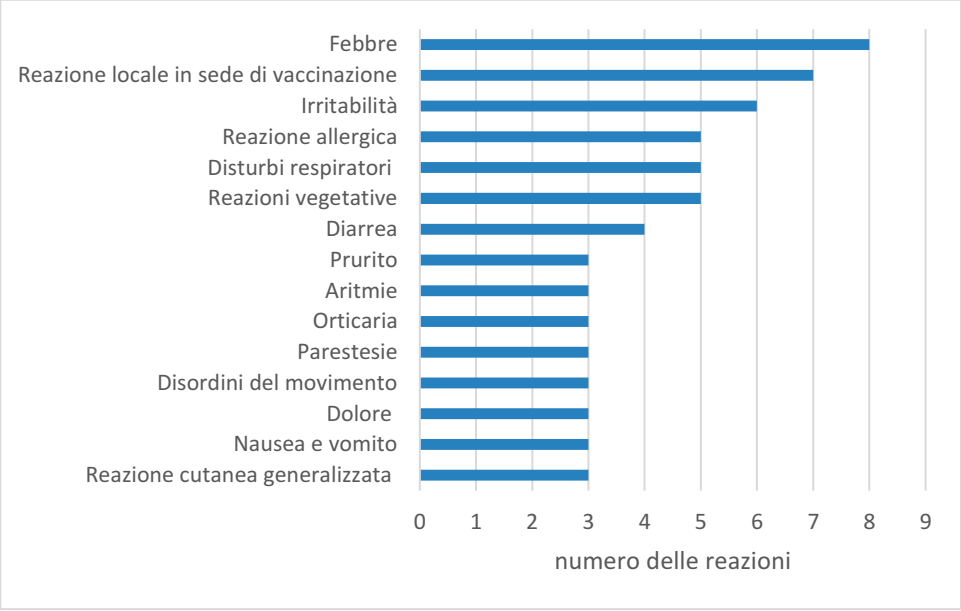
Il nesso di causalità delle 7 schede gravi inserite e insorte nel 2021 risulta correlabile in 5 casi (71,4%), con un tasso di segnalazione di 4,5 casi ogni 100.000 dosi somministrate, indeterminato in un caso e inclassificabile in un altro. Le reazioni correlabili sono iperpiressia in tre segnalazioni, un caso di perdita di coscienza con ipertonia e un caso di vomito con crisi di assenza, in presenza di vaccino MPRV come co-sospetto, in un bambino di 13 mesi, reazione che si è risolta completamente.

Monovalenti anti-epatite B (HBV)

Nel 2021 sono state inserite complessivamente 32 segnalazioni a vaccino monovalente HBV (17 non gravi, 53,1% e 15 gravi, 46,9%), di cui 23 (14 non gravi, 71,9% e 9 gravi, 39,1%) insorte nell'anno in esame. Di queste segnalazioni, 11 sono relative a soggetti fino a 16 anni di età (adempimento agli obblighi di legge). In 25 (78,1%) delle 32 segnalazioni l'HBV era l'unico vaccino somministrato.

Nella Figura 42 è riportata la distribuzione per sintomo e/o tipologia di evento, definiti per termine preferito, delle segnalazioni per i vaccini contro epatite B inserite nel 2021, indipendentemente dal nesso di causalità.

Figura 42. Vaccini contro epatite B: distribuzione per segno e/o sintomo delle segnalazioni inserite nel 2021 (n. 32); (non riportati quelli con numero di reazioni <3)



Il nesso di causalità delle 9 schede gravi inserite e insorte nel 2021 risulta correlabile in 6 casi, con un tasso di segnalazione di 6,5 casi per 100.000 dosi somministrate, indeterminato in 2 casi e non correlabile in 1 caso. Tra le reazioni presenti nelle segnalazioni correlabili: dispnea, iperpiressia e reazioni locali.

2.8 VACCINI CONTRO IL ROTAVIRUS

I vaccini anti-rotavirus (Rotarix e RotaTeq) si utilizzano per la prevenzione della gastroenterite (diarrea e vomito) causata da infezioni da rotavirus e sono indicati nella popolazione pediatrica (fino alla ventiquattresima settimana di età il Rotarix e fino alla trentaduesima settimana di età il RotaTeq). Il vaccino anti-rotavirus rientra tra i vaccini raccomandati previsti dalla Legge 119/2017.

Complessivamente nel 2021 sono state inserite 3.197 segnalazioni (120 gravi, 3,8%), di cui 2.782 relative a Rotarix (2,8% gravi), 385 a Rotateq (8,8% gravi) e 30 inserite con il nome del principio attivo (30,0% gravi) (Tabella 25).

Tabella 25. Vaccini contro il rotavirus: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2021

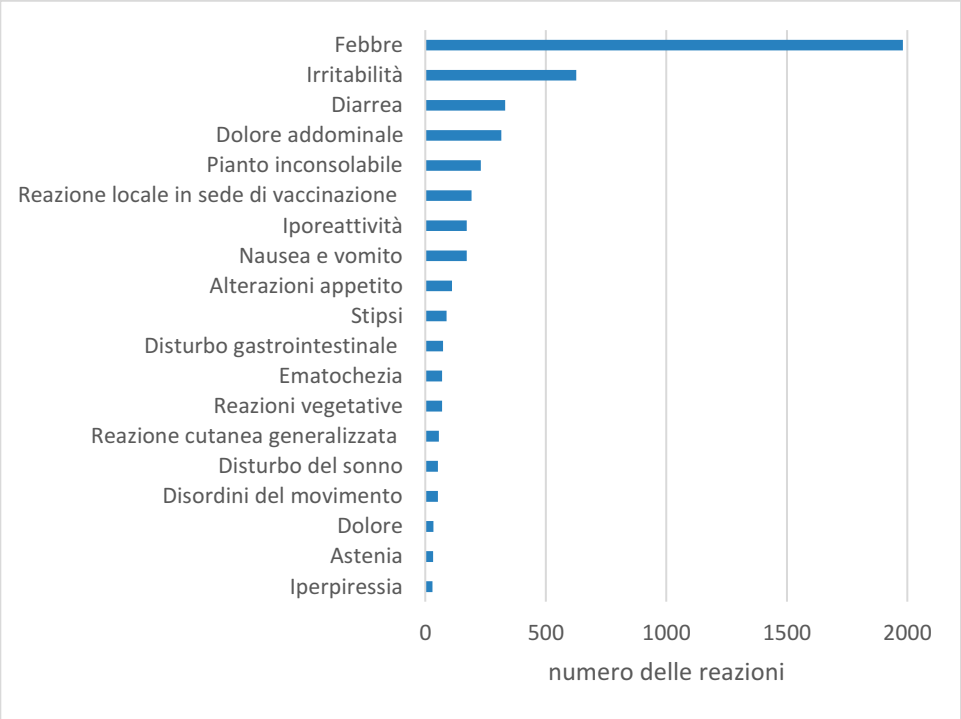
Vaccino	N.	% gravi
Rotarix	2.782	2,8
Rotateq	385	8,8
Non definito	30	30,0
Totale	**3.197**	**3,8**

Non sono riportate segnalazioni in bambini di età superiore ai 6 mesi, né specifiche differenze di genere: 1.502 (47,0%) casi segnalati nel sesso femminile e 1.693 (53,0%) nel sesso maschile (in 2 segnalazioni non è riportata l'informazione su sesso e in 247 quella sull'età). Questa distribuzione è compatibile con l'indicazione di entrambi i vaccini. Il vaccino contro il rotavirus risulta essere l'unico somministrato in 195 casi (6,1%), mentre in 2.570 segnalazioni (80,4%) è stato co-somministrato con il vaccino esavalente e con quello anti-pneumococco e in 378 segnalazioni (11,8%) con il vaccino anti-meningococco.

Sul totale delle segnalazioni inserite nella RNF per i vaccini anti-rotavirus, 2.903 schede riportano eventi insorti nel 2021 (90,8%), di cui 102 sospette reazioni avverse gravi, con un tasso di segnalazione di 14,7 ogni 100.000 dosi somministrate; 47 eventi (1,5%) inseriti sono insorti negli anni precedenti e 247 (7,7%) non riportano la data della reazione avversa.

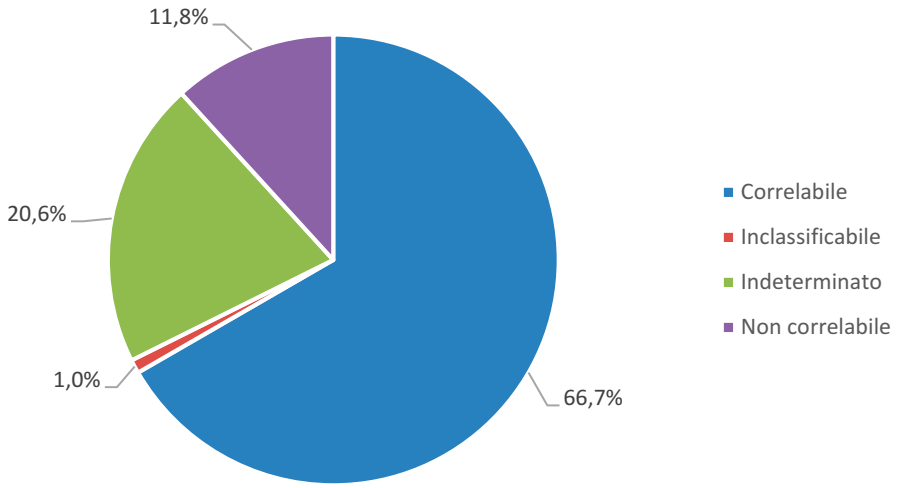
Nella Figura 43 è riportata la distribuzione per sintomo e/o tipologia di evento, definiti attraverso i PT del dizionario MedDRA, delle segnalazioni per i vaccini anti-rotavirus inserite nel 2021, indipendentemente dal nesso di causalità.

Figura 43. Vaccini contro il rotavirus: distribuzione per segno e/o sintomo delle segnalazioni inserite nel 2021 (n. 3.197); (non sono riportati quelli con numero di reazioni <30)



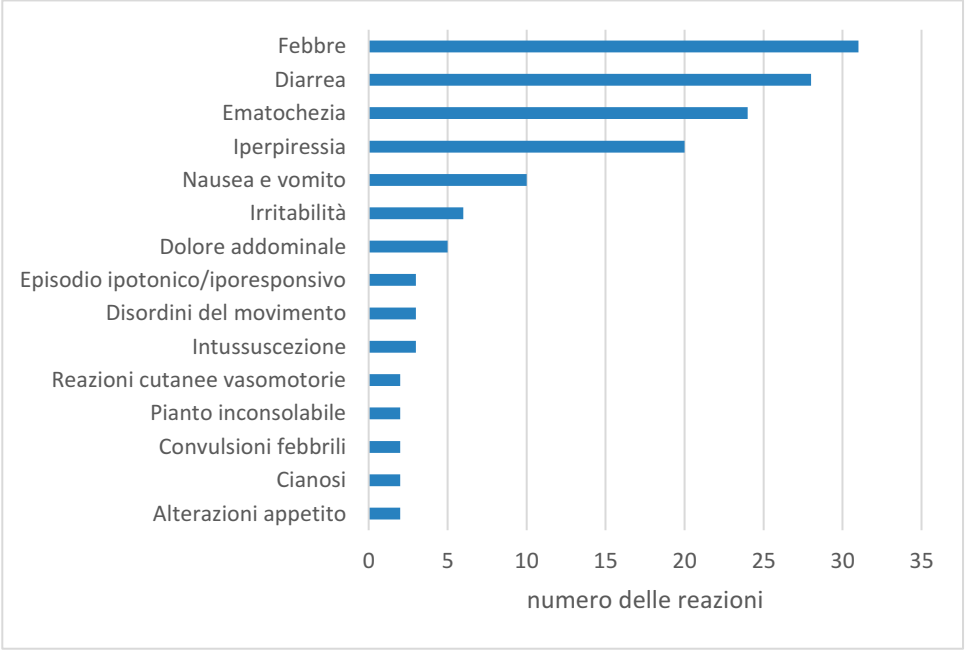
Sul totale di 102 sospette reazioni avverse gravi ai vaccini anti-rotavirus inserite e insorte nel 2021 (Figura 44), 68 sono risultate correlabili alla vaccinazione (66,7%), con un tasso di segnalazione di 9,8 ogni 100.000 dosi somministrate, 12 non correlabili (11,8%), 21 indeterminate (20,6%) e 1 inclassificabile (1,0%). Il 76,9% delle reazioni avverse gravi risultate correlabili ai vaccini anti-rotavirus riporta come esito la risoluzione completa dell'evento (50 casi), il 13,8% il miglioramento (9 casi) e in 1 caso (1,5%) risoluzione con postumi. In 1 caso l'esito è non ancora guarito (1,5%) e in 4 casi non disponibile (6,2%).

Figura 44. Vaccini contro il rotavirus: distribuzione per nesso di causalità delle segnalazioni gravi inserite e insorte nel 2021, (n. 102)



Nella Figura 45 è riportata la distribuzione per termine preferito delle 102 sospette reazioni avverse gravi correlabili ai vaccini anti-rotavirus.

Figura 45. Vaccini contro il rotavirus: distribuzione per segno e/o sintomo delle segnalazioni gravi e correlabili insorte nel 2021 (n. 102); (non sono riportati quelli con numero di reazioni <2)



Le reazioni gravi correlabili più frequentemente osservate sono febbre e diarrea, con un tasso di segnalazione, rispettivamente, di 4,4 e 4,0 ogni 100.000 dosi somministrate. Meno frequentemente si osserva ematochezia, con 3,4 casi ogni 100.000 dosi, iperpiressia con 2,9 casi ogni 100.000 dosi, nausea e vomito con 1,4 casi ogni 100.000 dosi e irritabilità con 0,9 casi ogni 100.000 dosi. Tra gli eventi segnalati più raramente: reazioni cutanee vasomotorie, pianto inconsolabile, convulsioni febbrili, cianosi e alterazioni dell'appetito, con 0,3 casi ogni 100.000 dosi. Delle 9 segnalazione di sospetta intussuscezione inserite nel 2021, 4 sono riferite al 2020, mentre in un caso non è noto l'anno di insorgenza. Le segnalazioni gravi correlabili di invaginazione intestinale insorte nel 2021 sono 3, corrispondenti a un tasso di 0,4 ogni 100.000 dosi.

Tra le reazioni riportate si segnala un caso di shock anafilattico bifasico, in una neonata di 2 mesi, piccola per l'età. Dopo vaccinazione con prima dose di Prevenar 13, Rotarix e Hexyon la neonata appare pallida, sonnolenta, con sguardo fisso e subito dopo nuovamente rosea. Dopo 30 minuti il fenomeno si ripresenta. Al Pronto soccorso viene somministrata adrenalina e , dopo due giorni in osservazione in pediatria la bambina viene dimessa per risoluzione completa. Come condizione concomitante/predisponente, la neonata era piccola per l'età. È stato inoltre segnalato un caso ad esito fatale in un neonato vaccinato con Rotarix, Prevenar 13 e Hexyon, già descritto nella sezione degli esavalenti, dove la reazione avversa è stata valutata come non correlabile con la vaccinazione.

2.9 ALTRI VACCINI

Nella Tabella 26 è riportato il numero delle segnalazioni inserite nella RNF nel 2021 per gli altri vaccini autorizzati e commercializzati in Italia non presentati nei precedenti paragrafi.

Tabella 26. Altri vaccini: distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2021

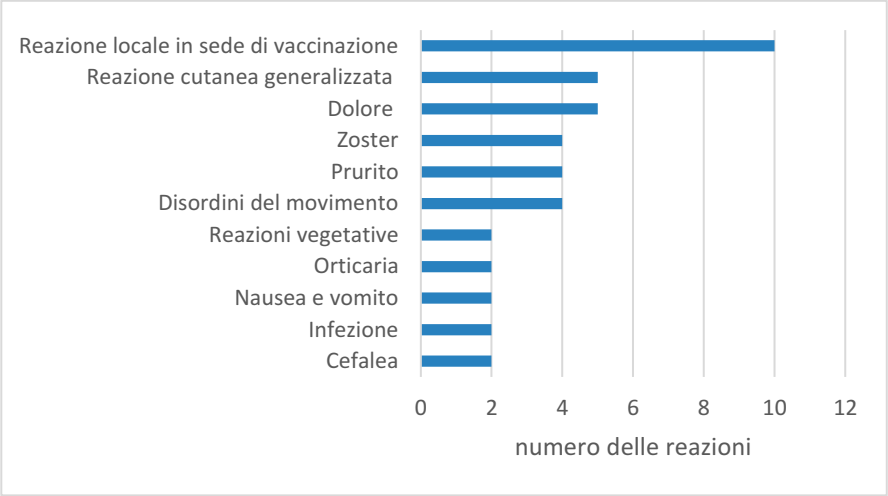
Vaccini	Totale	% Gravi
Herpes Zoster	22	13,6
Tetanici	25	16,0
HiB	14	7,1
Encefalite	11	36,4
Difto-tetanici	9	0
Anti-polio	3	66,7
Anti-rabbici	2	-
Tifoideo	1	-
Febbre Gialla	1	100,0

Vaccini anti-Herpes Zoster

Nel 2021 sono state riportate 22 segnalazioni, di cui 3 gravi (13,6%), relative a vaccini contro l'Herpes Zoster, il 63,6% provenienti dalla regione Veneto (n. 14). La maggior parte delle segnalazioni sono riferite al vaccino vivo attenuato e solo due al vaccino inattivato. Le segnalazioni si riferiscono a soggetti di età compresa fra i 52 e i 80 anni.

Quindici casi (68,2%) sono relativi a eventi verificatisi nel 2021 e sono illustrati nella Figura 46.

Figura 46. Vaccini anti-Herpes Zoster: distribuzione per segno e/o sintomo delle segnalazioni inserite nel 2021 (n. 22); (non sono riportati quelli con numero di reazioni <2)



Le reazioni più frequentemente segnalate sono le reazioni locali in sede di vaccinazione, reazione cutanea generalizzata e dolore. Dei 3 casi gravi inseriti nel 2021, 2 sono insorti nell'anno e una segnalazione è riferita all'anno precedente. Il risultato del nesso di causalità è in un caso non correlabile e in due casi indeterminato.

Vaccini anti-Haemophilus Influenzae di tipo B

Nel 2021 sono state riportate 14 segnalazioni relative a vaccini Hib, 4 delle quali (28,8%) in soggetti di età inferiore a un anno. In 12 casi (85,7%) il vaccino sospetto è stato ActHib e in 2 casi Hiberix. Tredici segnalazioni sono non gravi (92,9%) e una grave, riferita all'anno 2021, con esito "risoluzione completa".

Vaccini contro l'encefalite da zecche

Sono state riportate 11 segnalazioni a vaccini contro l'encefalite da zecche, di cui 7 non gravi (63,6%) e 4 gravi (36,4%) (Tabella 26). Nell'81,8% dei casi si è verificato in soggetti di età superiore a 17 anni (n. 9), con una maggiore prevalenza del genere femminile (n. 8, 88,8%).

Tutte le segnalazioni, ad eccezione di una inserita in Piemonte e una nella PA di Trento, sono provenienti dal Friuli Venezia Giulia (n. 3) e dal Veneto (n. 5), in linea con l'uso predominante in queste regioni. Quattro segnalazioni (36,4%) facevano riferimento a eventi insorti nel 2021.

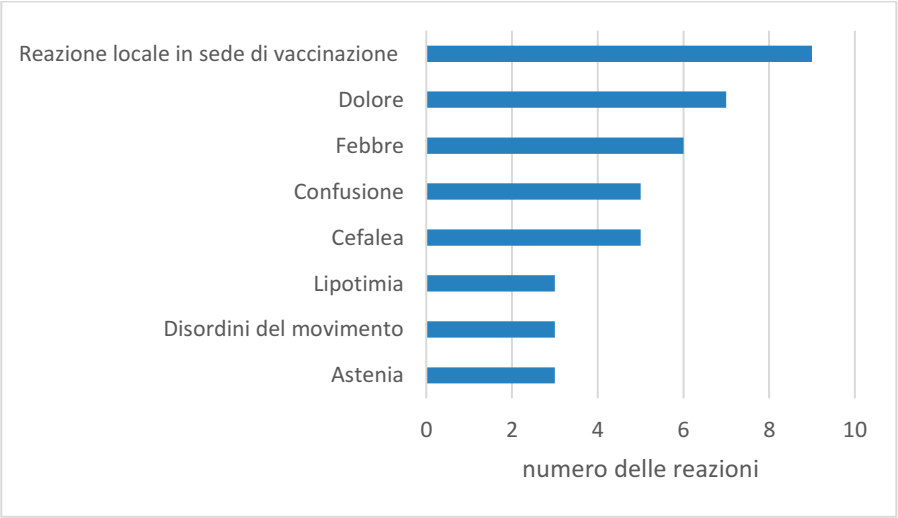
Vaccini difto-tetanici e tetanici

Sono state riportate 9 segnalazioni dopo vaccinazione bivalente difto-tetanica, 7 (77,8%) delle quali insorte nel 2021 (Tabella 26). In tutti casi è stato indicato come vaccino sospetto Diftetall. Tutte le segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccini bivalenti per difterite e tetano (DT), ad eccezione di una insorta nel 2021 in un ragazzo di 12 anni, hanno riguardato soggetti adulti (età 26-74 anni). Tutte le segnalazioni sono non gravi.

Nel 2021 sono state riportate 25 segnalazioni di eventi indesiderati dopo vaccinazione contro il tetano, di cui 16 (64,0%) insorti nell'anno, il 16,0% classificati gravi. Il vaccino per il quale sono state inserite nella RNF più segnalazioni è stato l'Imovax Tetano (n. 15), seguito da Anatetall (n. 10).

La reazione più frequente segnalata è reazione locale in sede di vaccinazione, seguita da dolore e febbre, come illustrato in Figura 47.

Figura 47. Vaccini anti tetanici: distribuzione per segno e/o sintomo delle segnalazioni inserite nel 2021 (n. 25); (non sono riportati quelli con numero di reazioni <3)



Dei 16 casi di sospetta reazione avversa a vaccini monovalenti anti-tetano (T) insorti nel 2021, 14 segnalazioni si riferiscono a reazioni avverse non gravi (87,5%) e 2 a reazioni avverse gravi (12,5%); in entrambi i casi è stato riportato l'esito "risoluzione completa". Le reazioni riportate nelle due segnalazioni gravi sono: sincope convulsiva in un ragazzo di 14 anni e diarrea con iperpiressia in un bambino di 2 anni. In entrambi i casi il nesso di causalità è stato considerato correlabile.

Vaccini anti-poliomelitici

Nel 2021 è stata riportata una segnalazione ai vaccini anti-poliomelitici monovalenti OPV avvenuta nel 1995 e 2 segnalazioni a monovalenti IPV, di cui solo una occorsa nel 2021, entrambe gravi, di cui una non correlabile e una correlabile, avvenuta nel 2021, che ha riguardato un bambino di 7 mesi. L'esito della reazione è stato "risoluzione completa".

Vaccini contro la febbre tifoide

Nel 2021 è stata riportata una sola segnalazione da vaccini tifoidi, insorta nel 2012 e classificata come non grave, con risoluzione completa. La segnalazione si riferisce a un maschio di 25 anni che ha presentato diarrea e dolore addominale transitori.

Vaccini contro febbre gialla

È stata riportata una sola segnalazione contro la febbre gialla, grave e correlabile alla vaccinazione, che riguarda una donna di 29 anni con sintomi di ipotensione, dispnea e bradicardia insorti a breve distanza della vaccinazione e compatibili con reazione di tipo anafilattoide. La reazione avversa è regredita completamente con idonea terapia.

2.10 SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE DOPO VACCINAZIONE ANTI-INFLUENZALE STAGIONALE 2021-2022

Durante la stagione influenzale 2020/2021 è stata osservata una drastica riduzione dei casi di sindrome simil-influenzale, la cui ridotta trasmissione può essere stata condizionata dalle misure di prevenzione in vigore per COVID-19 o dalla limitata introduzione di virus influenzali nei paesi a causa delle restrizioni di viaggio e chiusura delle frontiere. Tuttavia, in considerazione dell'allentamento di tali misure verificatosi nella stagione 2021/2022, il rischio di una maggiore circolazione virale e una potenziale co-circolazione di virus influenzali e SARS-CoV-2 era atteso, con un maggiore impatto sulle popolazioni vulnerabili e sui sistemi sanitari[15]. Infatti, come descritto nel rapporto dell'ECDC[16], nella stagione influenzale 2021-2022 si è assistito a un aumento dei casi rispetto alla precedente stagione (circa il 10% di positività tra i campioni sentinella), con circolazione prevalente del virus A(H3N2).

Diversamente dalle altre classi vaccinali, per questo paragrafo sono state considerate le segnalazioni di sospette reazioni avverse inserite nella RNF tra il 01/08/2021 e il 28/04/2022, relative alla campagna di vaccinazione anti-influenzale 2021-2022 e alle dosi somministrate comunicate dal Ministero della Salute[17].

Per la stagione 2021-2022, l'OMS ha indicato la seguente composizione del vaccino per l'emisfero settentrionale:

Vaccini ottenuti in uova embrionate di pollo:

- A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09-like virus
- A/Cambodia/ e0826360/2020 (H3N2)-like virus
- B/Washington/02/2019-like virus (lineaggio B/Victoria)
- B/Phuket/3073/2013-like virus (lineaggio B/Yamagata)

Vaccini ottenuti su colture cellulari:

- A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)pdm09-like virus

[15] https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=79647&parte=1%20&serie=null
[16] https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/influenza-virus-characterization-summary-europe-july-2022
[17] https://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=679&area=influenza&menu=vuoto

- A/Cambodia/ e0826360/2020 (H3N2)-like virus
- B/Washington/02/2019-like virus (lineaggio B/Victoria)
- B/Phuket/3073/2013-like virus (lineaggio B/Yamagata)

Nel caso dei vaccini trivalenti, l'OMS raccomanda l'inserimento del ceppo B/Washington/02/2019-like virus (lineaggio B/Victoria), in aggiunta ai due ceppi di tipo A sopramenzionati[18].

Sulla base delle indicazioni fornite dall'OMS, sono stati autorizzati in Italia per la stagione 2021-2022, con Determina del 1 settembre 2021[19], 11 vaccini anti-influenzali di cui 8 con procedura decentrata/mutuo riconoscimento e 3 con procedura centralizzata (i nomi commerciali e le tipologie di vaccino, non tutti commercializzati, sono indicati nella Tabella 28).

Tabella 28. Vaccini anti-influenzali autorizzati in Italia per la stagione 2021/2022

Nome vaccino	Tipologia	
Agrippal S1	trivalente	subunità
Efluelda	tetravalente	split
Fluad	trivalente	adiuvato
Fluad Tetra	tetravalente	adiuvato
Fluarix Tetra	tetravalente	split
Flucelvax Tetra	tetravalente	subunità
Fluenz Tetra	tetravalente	vivo attenuato
Influpozzi subunità	trivalente	subunità
Influvac S	trivalente	subunità
Influvac S Tetra	tetravalente	subunità
Vaxigrip Tetra	tetravalente	split

[18] EMA/CHMP/BWP/80561/2021 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) BWP Ad hoc Influenza Working Group Amended EU recommendations for the seasonal influenza vaccine composition for the season 2021/2022.

[19] https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1563396/Determinazione_AIFA_654-2021_GU.pdf

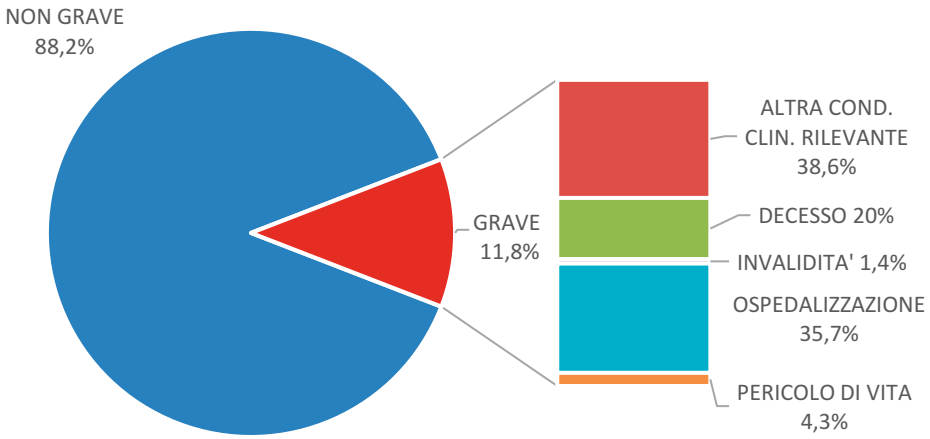
Complessivamente, nel periodo considerato, sono state inserite 618 segnalazioni, di cui 595 riferite alla stagione influenzale 2021-2022, pari a un tasso di segnalazione di 4,9 per 100.000 dosi somministrate. Nel complesso sono state somministrate circa 12 milioni di dosi nel periodo della campagna, con una minore copertura rispetto alla scorsa stagione.
Nella Tabella 29 è riportata la distribuzione per età e sesso e la gravità delle segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccini anti-influenzali della stagione 2021-2022 (n. 595).

Tabella 29. Vaccini anti-influenzali stagionali: distribuzione per età e sesso delle segnalazioni di sospette reazioni avverse, stagione influenzale 2021-2022

Fascia d'età (anni)	N. Femmine (%)	N. Maschi (%)	Sesso non indicato (%)	N. totale (%)	Gravi (%)
<18	17 (4,6)	18 (8,4)	1 (14,3)	36 (6,1)	13,9
18-59	247 (66,2)	116 (54)	3 (42,9)	366 (61,5)	5,5
60-64	33 (8,8)	36 (16,7)	2 (28,6)	71 (11,9)	4,2
≥65	76 (20,4)	42 (19,5)	1 (14,3)	119 (20,0)	35,3
Età non nota	-	3 (1,4)	-	3 (0,5)	0,0
Totale	373 (100)	215 (100)	7 (100)	595 (100)	11,8

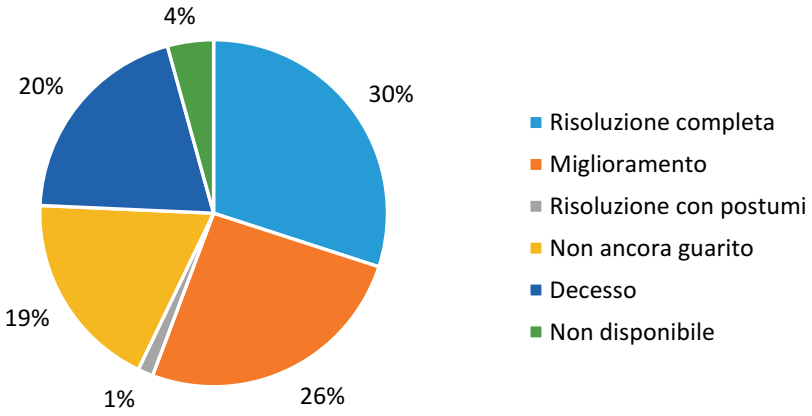
Circa tre quarti delle segnalazioni ha riguardato la popolazione con età compresa fra i 18 e i 64 anni (73,4%), seguita dalla classe di età degli over 65 (20,0% delle segnalazioni) mentre il 6,1% ha interessato soggetti con età inferiore ai 18 anni. Nel complesso, circa il 63% delle segnalazioni riguarda soggetti di sesso femminile, il 36% il sesso maschile e nell'1% dei casi il sesso non è riportato. L'88,2% (n. 525) delle segnalazioni è stato classificato come non grave e l'11,8% (n. 70) come grave, prevalentemente nella fascia d'età ≥65 anni, con il dettaglio del criterio indicato dal segnalatore nella Figura 48.
Nella stagione attuale è stata osservata una marcata riduzione delle reazioni gravi, passate dal 20% nella stagione 2020-2021 al 11,8% della stagione 2021-2022, a fronte di un tasso di segnalazione simile.

Figura 48. Distribuzione in base al criterio di gravità delle segnalazioni, stagione influenzale 2021-2022



La suddivisione in base all'esito delle 70 segnalazioni di sospetta reazione avversa grave è riportata nella Figura 49. Il 30% riporta come esito al momento della segnalazione la risoluzione completa, mentre il 26% un miglioramento.

Figura 49. Distribuzione in base all'esito delle segnalazioni gravi (n. 70), stagione influenzale 2021-2022



Si sono verificati 14 casi di reazione avversa grave con esito decesso a seguito di somministrazione di vaccino anti-influenzale nella stagione di riferimento (età media 87 anni, range 76-97 anni). Le segnalazioni erano riferite a soggetti anziani affetti da pluripatologie. In 6 casi il decesso è attribuibile ad altre cause note, non correlate alla vaccinazione sulla base delle informazioni disponibili; in altri 7 casi le informazioni presenti non erano sufficienti ad attribuire il nesso di causalità (indeterminato), mentre il restante caso non era valutabile (inclassificabile).

Complessivamente sono state osservate 19 segnalazioni gravi correlabili, pari al 27,1% di tutte le segnalazioni di sospetta reazione avversa grave, con un tasso di segnalazione di 0,2 ogni 100.000 dosi somministrate.

I termini preferiti relativi all'aumento della temperatura corporea e alla cefalea sono quelli riportati più frequentemente nelle reazioni gravi segnalate, in più del 25% delle segnalazioni (febbre, piressia, iperpiressia e aumento della temperatura), seguiti dalle reazioni al sito di iniezione (20% dei casi).

Capitolo 3

Focus

3.1 LE VACCINAZIONI NELLE POPOLAZIONI FRAGILI

La fragilità è una condizione medica che può interessare persone di tutte le età ma riguarda in particolar modo gli anziani, che presentano spesso alcune comorbilità, a causa di malattie frequentemente croniche, e hanno dunque la necessità di somministrazione di diverse terapie farmacologiche (politerapie). Rientrano nell'ambito dei pazienti fragili anche le persone di ogni età affette da malattie subacute e croniche che determinano sostanzialmente una instabilità clinica e una riduzione della risposta a stimoli fisiologici e patologici, come per esempio i pazienti oncologici, i pazienti con malattie ematologiche o neurologiche croniche e più in generale le persone affette da condizioni che alterano quantitativamente o qualitativamente il sistema immunitario. Questa tipologia di pazienti è più soggetta a frequenti ricoveri ospedalieri, aggravamenti o complicazioni delle proprie condizioni cliniche, a causa della loro minor resistenza ai fattori in grado di scatenare uno stato di malattia (stressors)[20].

I pazienti fragili che vivono questa condizione sono più vulnerabili alla perdita, totale o parziale, di funzioni di base dell'organismo e quindi più a rischio di disabilità o morte[21].

Nonostante la mancanza di criteri chiari per la definizione di fragilità, la popolazione fragile è in continua crescita a causa dell'invecchiamento della popolazione e l'identificazione (attraverso programmi di screening e di prevenzione) e la gestione di questi pazienti è una sfida nuova e complessa per la sanità pubblica[22].

Nelle persone anziane o con patologie concomitanti gravi è inoltre più difficile gestire o trattare le infezioni, in quanto con l'avanzare dell'età il sistema immunitario, sia innato che adattativo, è meno efficace a rispondere alle infezioni (senescente) e la somministrazione di più farmaci può aumentare il rischio di reazioni avverse, di interazioni farmacologiche o di antibiotico-resistenze[23]. Uno dei fattori fondamentali per la protezione dei soggetti fragili

[20] Dent E et al. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. Lancet 2019; 394 (10206): 1376-1386.
[21] Hoogendijk EO et al. Frailty: implications for clinical practice and public health. Lancet 2019; 394 (10206): 1365-1375.
[22] Bianchi FP et al. Vaccination of Elderly People Affected by Chronic Diseases: A Challenge for public Health. Vaccines, 2022; (10): 641.
[23] https://www.epicentro.iss.it/vaccini/GruppiRischio

(es. pazienti con patologie cardiovascolari, respiratorie, metaboliche, soggetti immunodepressi, ecc.) è pertanto la vaccinazione[24].

La somministrazione di vaccini è una strategia primaria per la tutela della salute pubblica, ai fini della protezione dell'anziano e/o del soggetto fragile, da infezioni virali (influenza, Herpes Zoster, COVID-19) o batteriche (per esempio, polmoniti e infezioni da pneumococco e meningiti)[25].

Vaccinazione anti-influenzale

Annualmente, dopo un'attenta revisione dei dati epidemiologici, di sicurezza e di efficacia dei vaccini, il Ministero della Salute emana una circolare con le raccomandazioni per mettere in atto misure di controllo e prevenzione, al fine di ridurre le complicazioni che l'influenza comporta[26], con ripercussioni anche in termini economici. Il vaccino anti-influenzale viene somministrato annualmente, nel periodo di ottobre-dicembre, in quanto i virus che provocano la malattia subiscono dei cambiamenti (mutazioni) che rendono inefficaci le vaccinazioni precedenti.

Il vaccino viene quindi modificato sulla base dei ceppi virali circolanti più comuni in Italia e in Europa, in modo da assicurare la massima protezione possibile.

I vaccini anti-influenzali disponibili sono:

- Vaccini inattivati (VII)
- Vaccino inattivato adiuvato (VIIa)
- Vaccino vivo attenuato intranasale
- Vaccino quadrivalente su colture cellulare (VIQCC)
- Vaccino ad alto dosaggio (HD)

I vaccini stagionali adiuvati sono autorizzati in Italia per l'immunizzazione dei soggetti di età > 64 anni, in quanto l'adiuvante permette di ottenere una risposta immunitaria potenziata da parte di un sistema immunitario senescente con ridotta risposta a stimoli antigenici.

[24] https://www.epicentro.iss.it/vaccini/anziani
[25] MorganScott M et al. Infections in Older Adults. Emergency Medicine Clinics of North America, 2021; 39 (2): 379-394
[26] https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2022&codLeg=87997&parte=1%20&serie=null

Il vaccino antinfluenzale è raccomandato per tutti i soggetti a partire dai 6 mesi di età che non hanno controindicazioni al vaccino. Le persone a maggior rischio di complicanze correlate all'influenza sono gli adulti e i bambini con co-morbidità. Gruppi a rischio da vaccinare con la massima priorità sono principalmente adulti anziani, donne in gravidanza, persone con patologie di base e bambini.

Vaccinazione anti-Herpes Zoster

L'Herpes Zoster (HZ) o fuoco di sant'Antonio è una malattia debilitante causata dalla riattivazione del virus varicella-zoster, lo stesso che provoca la varicella, dalla sua fase latente in un ganglio del sistema nervoso.

L'infezione da Herpes Zoster si manifesta comunemente con dolore lungo il dermatomero interessato e la comparsa dopo 2-3 giorni di una placca infiammatoria ricoperta di vescicole di forma allungata che interessa metà parte del corpo.

La presenza di patologie o condizioni debilitanti il sistema immunitario come l'infezione da HIV, l'immunocompromissione, terapie chemio o radioterapiche o l'età avanzata, possono aumentare il rischio d'insorgenza della patologia o aggravarne il quadro clinico del paziente[27]. Dopo la pandemia da COVID-19 è stato osservato un aumento dei casi d'infezione da HZ. Tale affermazione è stata confermata da uno studio dell'University of California, da cui è emerso che la prevalenza del virus dell'HZ in pazienti affetti da COVID-19 era dell'1,8% rispetto allo 0,43% dei ricoverati in ospedale (odd ratio del 5.26)[28].

Esistono due diversi vaccini anti-Herpes Zoster:

- Vaccino vivo attenuato
- Vaccino ricombinante adiuvato

La vaccinazione contro l'Herpes Zoster Virus è offerta gratuitamente a tutti i soggetti a partire dai 65 anni di età e alle persone a rischio per patologia, come specificato nel Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale 2017-2019, prorogato al 31 dicembre 2021.

[27] Algaadi SA. Herpes zoster and COVID-19 infection: a coincidence or a causal relationship? Infection, 2022; 50: 289–293.

[28] Katz J et al. Herpes simplex and herpes zoster viruses in COVID-19 patients. Irish Journal of Medical Science, 2022; 191: 1093–1097.

Gli anziani hanno un maggior rischio di complicazioni da HZ e una maggiore incidenza di neuralgia post-erpetica (15%) e herpes oftalmico (7%)[29].

Sia l'HZ che la neuralgia post-erpetica possono influenzare negativamente la qualità della vita degli anziani. Diversi studi clinici hanno dimostrato che, il rischio d'incidenza di queste complicazioni si riduce con la vaccinazione del 51% per l'HZ e del 67% per quando riguarda la neuralgia post-erpetica[30].

Vaccino anti-varicella

La varicella è una malattia altamente infettiva causata dal Varicella-Zoster virus (VZV), il quale non viene eliminato dall'organismo ma rimane latente nei gangli delle radici nervose spinali. Si stima che negli USA il virus sia presente nel 98% della popolazione[31].

A distanza di anni o decenni, solitamente dopo che il paziente ha superato i 50 anni, nel 10-20% dei casi il virus si risveglia sviluppando l'infezione da Herpes Zoster. Generalmente, la varicella è una malattia benigna che guarisce nel giro di 7-10 giorni, ma tende ad avere un decorso più aggressivo nell'adolescente e nell'adulto[32]. Nelle persone immunodepresse (HIV positivi, pazienti in terapia chemioterapica, ecc.), la varicella può sviluppare complicazioni anche gravi come: superinfezioni batteriche nelle lesioni cutanee, trombocitopenia, glomerulonefrite, polmonite, atassia cerebellare e artrite. Negli adulti la complicazione più frequente è la polmonite. Dal 1995 è disponibile un vaccino, costituito da virus vivo attenuato.

La vaccinazione può essere controindicata in alcuni soggetti, per esempio nelle persone che hanno avuto una reazione allergica grave ad una precedente dose o a componenti del vaccino, nelle persone con un deficit grave del sistema immunitario, ma può essere considerata in pazienti con immunodeficienze selezionate, laddove i benefici superano i

[29] Lang PO et al. Herpes zoster and post-herpetic neuralgia in older adults. Rev Med Suisse 2008; 4 (178): 2398-402.
[30] García-González AI et al. Herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the elderly: Particularities in prevention, diagnosis, and treatment. Gac Med Mex 2017; 153 (1): 92-101.
[31] Schmid DS et al. Impact of varicella vaccine on varicella-zoster virus dynamics. Clin Microbiol Rev. 2010; 23 (1): 202–17.
[32] Marcus G. Chickenpox in an elderly man. Can Fam Physician, 2020; 66 (8): e213–e215.

rischi (es. pazienti affetti da HIV asintomatico, neutropenia congenita, patologie da deficit del complemento, malattia granulomatosa cronica).

Pazienti immunocompromessi che non hanno alcuna controindicazione per questa vaccinazione possono non rispondere come i pazienti immunocompetenti; pertanto, alcuni di questi pazienti possono contrarre il morbillo, la parotite, la rosolia o la varicella in caso di contatto, nonostante un'appropriata somministrazione del vaccino. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati per identificare i sintomi di morbillo, parotite, rosolia e varicella[33].

Trattandosi di vaccini vivi attenuati la vaccinazione non è indicata nelle donne in gravidanza e le donne in età fertile dovrebbero evitare una gravidanza nel primo mese successivo alla vaccinazione. La vaccinazione è inoltre consigliata nei soggetti che non sono mai stati vaccinati e che non hanno contratto la malattia, in particolare nei soggetti che per motivi professionali hanno un maggior rischio di acquisire l'infezione (come il personale scolastico) o trasmetterla a persone ad alto rischio di complicanze gravi (come gli operatori sanitari), e nelle donne in età fertile che non hanno già avuto la malattia, per evitare un'eventuale infezione in gravidanza ed eventuali danni al bambino.

In Canada, i programmi di vaccinazione nella popolazione pediatrica in tutte le province e i territori, tra il 2000 e il 2007 hanno portato ad una riduzione sostanziale dell'incidenza dei casi di Varicella[34].

Vaccinazione anti-pneumococco

La vaccinazione pneumococcica è una strategia utile per la prevenzione di patologie come la polmonite, l'artrite settica, meningite o di altre patologie, il cui agente responsabile è lo Streptococcus pneumoniae.

Lo S. pneumoniae è un patogeno in grado di invadere aree normalmente sterili dell'organismo e sviluppare malattie gravi, in particolare nei bambini, pazienti con

[33] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/proquad-epar-product-information_it.pdf
[34] https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/vaccine-preventable-disease-surveillance-report-december-31-2015.html#a73. Accessed 2020 Jun 15.

alterazioni (fumatori) o patologie del sistema respiratorio (asma), adulti di età > 65 anni o pazienti immunodepressi[35]. Le patologie cosiddette pneumococciche sono principalmente: polmonite, meningite, artrite settica, batteriemia, otite acuta e altre, che rappresentano una significativa problematica di salute pubblica e sono conseguenti a un'infezione batterica. Nell'adulto, ma soprattutto nell'anziano, la manifestazione più frequente dell'infezione è la polmonite, la cui letalità rappresenta il 10-30% dei casi negli adulti[37].

Attualmente sono disponibili due tipi di vaccino antipneumococcico, un vaccino polisaccaridico e uno coniugato, entrambi ben tollerati e con caratteristiche differenti[36]. Come disposto dal piano nazionale della Prevenzione vaccinale 2019-2021[37], andrà valutata la possibilità di somministrare una prima dose con vaccino coniugato, seguita ad almeno 2 mesi di distanza da una dose di vaccino polisaccaridico. Inoltre, la vaccinazione pneumococcica può essere somministrata contemporaneamente alla vaccinazione anti-influenzale, ma può anche essere somministrata indipendentemente e in qualsiasi stagione dell'anno. Ai fini della riduzione dell'ospedalizzazione e della mortalità associate alla polmonite batterica, l'associazione della vaccinazione anti-influenzale con la vaccinazione anti-pneumococcica è molto efficacie, in particolare nei pazienti residenti nelle residenze sanitarie assistenziali.

Vaccino anti-morbillo-parotite-rosolia

Il morbillo e la rosolia sono malattie esantematiche virali altamente contagiose, prevenibile con la vaccinazione.

Dal 1° gennaio al 31 dicembre 2021, in Italia, sono stati segnalati 9 casi di morbillo, con un'incidenza di 0,15 casi per milione di abitanti, di cui cinque confermati in laboratorio e quattro classificati come casi possibili.

[35] Franco E et al. La vaccinazione anti-pneumococcica sequenziale nell'adulto. Rivista Società Italiana di Medicina Generale. 2017; 24: 96-103

[36] Rossi A. et al. Vaccinazioni per l'età adulta: ragioni, opportunità e prospettive. SIMG. Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie. 2017; 24: 43-52.

[37] Piano nazionale prevenzione vaccinale 2017 – 2019 (PNPV) - approvato in Conferenza Stato-Regioni il 19 gennaio 2017 e pubblicato in Gazzetta Ufficiale il 18 febbraio 2017

Otto casi erano non vaccinati al momento del contagio, mentre un caso (33 anni) era vaccinato con una sola dose vaccinale. In tre casi vi è stata l'ospedalizzazione del paziente[38].
Nel nostro paese per queste malattie esiste un Piano di eradicazione: Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita. Oltre a specifici sistemi di sorveglianza per l'individuazione tempestiva di casi sporadici e di focolai, per l'individuazione di gruppi a rischio e i motivi della trasmissione, vi sono misure atte a incrementare le coperture vaccinali per due dosi del vaccino trivalente contro morbillo, parotite e rosolia (MPR). Il vaccino del morbillo appartiene ai vaccini vivi attenuati ed esiste sotto forma di un complesso vaccinale contro il morbillo, la parotite e la rosolia.
La prima dose di vaccino MPR viene consigliata prima del 24° mese di vita, preferibilmente al 12-15° mese, con un richiamo verso 5-6 anni o 11-12 anni. Come per tutti i vaccini vivi attenuati, la vaccinazione non viene somministrata negli individui con deficit immunitario o in terapia immunosoppressiva (corticoidi, antineoplastici, farmaci antirigetto), e neanche alle donne in gravidanza o che desiderano esserlo nel mese successivo. Il vaccino è consigliato alle persone infette da HIV che non hanno ancora sviluppato l'AIDS.

Vaccino anti-Epatite B ed Anti-Epatite A

Le risposte anticorpali ai vaccini contro l'epatite A e B sono già ridotte negli adulti di mezza età rispetto ai gruppi di età più giovani[39] e la percentuale di pazienti con insufficiente concentrazione di anticorpi protettivi contro l'epatite B aumenta con l'età[40].
Il Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale 2019-2021 ha sottolineato la necessità di vaccinare soggetti a rischio, che non hanno mai ricevuta la vaccinazione contro l'infezione da virus dell'epatite B ed A.

[38] Morbillo & Rosolia news rapporto n° 65 – giugno 2022 - Istituto Superiore di Sanità
[39] Stoffel M et al. Immunogenicity of Twinrix in older adults: a critical analysis. Expert Rev Vaccines. 2003; 2: 9–14.
[40] Fisman DN et al. The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2002; 35: 1368–75

Vaccinazione epatite A

L'epatite A è provocata dal virus dell'epatite A (HAV) un picornavirus, il cui periodo di incubazione va da 15 a 50 giorni, con un decorso generalmente autolimitante e benigno. Tuttavia, si possono sviluppare forme fulminanti letali.
La malattia è letale nello 0,1 – 0,3 % dei casi, ma può arrivare all'1,8% dei casi nei soggetti di età > ai 50 anni.
In Italia sono disponibili due vaccini (entrambi a virus inattivato) contro l'epatite A: il vaccino monovalente, in formulazione pediatrica e per adulti, e il vaccino combinato (associato al vaccino anti epatite B).
Il ciclo vaccinale per l'epatite A consiste nella somministrazione di 2 dosi a distanza di 6 mesi l'una dall'altra, ed è raccomandata nelle categorie di soggetti a rischio: affetti da epatopatia cronica (in quanto più suscettibili alle forme fulminanti), affetti da coagulopatie in terapia con emoderivati, tossicodipendenti e persone a rischio per soggiorni in aree endemiche.

Vaccinazione epatite B

L'epatite B è causata da un virus a DNA che è spesso trasmesso per via parenterale e provoca sintomi tipici dell'epatite virale, come inappetenza, malessere e ittero.
In alcuni casi possono verificarsi epatite fulminante e morte, in particolare negli anziani, nei quali la mortalità può raggiungere il 10-15%, mentre l'infezione cronica può portare a cirrosi, che può evolvere in carcinoma epatocellulare. La vaccinazione per l'epatite B, oltre a tutti i nuovi nati, viene raccomandata a tutti gli adulti non precedentemente vaccinati e appartenenti a categorie a rischio, in particolare in pazienti politrasfusi ed emofiliaci, emodializzati e uremici cronici di cui si prevede l'ingresso in dialisi, affetti da lesioni eczematose croniche o psoriasiche alle mani, con infezione da HIV, affetti da epatopatia cronica, soprattutto se correlata ad epatite C (infezione da HCV), tossicodipendenti, soggetti istituzionalizzati in centri per persone con disabilità fisiche o mentali e a conviventi di pazienti presentanti una delle condizioni sopraelencate[41].

[41] https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html

Il vaccino contro l'epatite B è efficace dall'80 al 100% nel prevenire il contagio o l'infezione da epatite B nelle persone che completano il ciclo vaccinale.

Uno studio sull'impatto clinico ed economico sulle vaccinazioni universali di bambini ed adolescenti contro l'epatite B nei 20 dopo la sua introduzione, ha evidenziato che nel periodo in esame sono state evitate 127.000 infezioni, 14.600 casi di epatite acuta, 4.100 casi di epatite cronica, 70 cirrosi compensate, 5 cirrosi scompensate, 64 epatocarcinomi primitivi e 17 trapianti di fegato[42]. È necessario considerare che la valutazione dell'impatto della vaccinazione deve considerare la natura dell'infezione dell'epatite B, da cui la cirrosi si sviluppa diversi anni dopo l'infezione stessa.

Vaccino per il Meningococco B e ACW$_{135}$Y

Il sierogruppo più aggressivo è il meningococco C che, insieme al B, è il più frequente in Italia e in Europa[43]. Secondo l'ISS, in Italia, i casi segnalati di malattia invasiva da meningococco sono 74 nel 2020, 190 nel 2019 e 170 nel 2018, con una incidenza rispettivamente di 0,12 casi/100.000 abitanti, 0,32 casi/100.000 abitanti e 0,28 casi/100.000 abitanti. Nel 2020 l'incidenza (x 100.000 abitanti) della malattia invasiva da meningococco è risultata maggiore nei neonati <1 anno (3,13), facendo registrare un incremento rispetto agli anni precedenti. In tutte le altre fasce di età l'incidenza nel 2020 è diminuita[44].

I vaccini contro il meningococco costituiscono la principale difesa verso la meningite provocata dalla Neisseria meningitidis. I vaccini sono composti da elementi della capsula dei vari tipi di meningococco (polisaccaridi o glicoproteine) sintetizzati in laboratorio e legati a una proteina che ne aumenta l'efficacia.

Esistono tre tipi di vaccino anti-meningococco:

- il vaccino coniugato contro il meningococco di sierogruppo C (MenC): è il più frequentemente utilizzato, e protegge solo dal sierotipo C;
- il vaccino coniugato tetravalente, che protegge dai sierogruppi A, C, W e Y;

[42] Boccalini S et al. Sero-epidemiology of hepatitis B markers in the population of Tuscany, Central Italy, 20 years after the implementation of universal vaccination" Human vaccines immunotherapy, 2012; 9 (3): 636-641
[43] https://www.ecdc.europa.eu/en/meningococcal-disease
[44] https://www.epicentro.iss.it/meningite/epidemiologia-italia

- il vaccino contro il meningococco di tipo B: protegge esclusivamente contro questo sierogruppo.

I soggetti affetti da determinate patologie sono esposti a un incrementato rischio di infezione meningococcica invasiva, per il quale viene consigliata la vaccinazione con vaccino anti-meningococco coniugato.

In particolare, la vaccinazione è consigliata nei seguenti soggetti affetti da condizioni patologiche quali: talassemia (anemia mediterranea), asplenia funzionale o anatomica (assenza della milza), anemia falciforme, diabete tipo 1, insufficienza renale, malattie del fegato e perdita di liquido cerebro-spinale.

3.2 LA VACCINAZIONE CONTRO IL PAPILLOMA VIRUS E I PROGRAMMI DI SCREENING DELLE LESIONI HPV CORRELATE

Introduzione

Il Papillomavirus umano (Human Papilloma Virus - HPV) è un virus a DNA, di cui ne sono stati identificati oltre 100 tipi geneticamente distinti e, tra questi, più di 40 tipi sono capaci di infettare il tratto genitale sia femminile sia maschile[45].

La maggior parte delle infezioni da HPV è transitoria, perché il virus viene eliminato dal sistema immunitario prima di sviluppare un effetto patogeno.

L'infezione da HPV è una condizione di rischio significativo per lo sviluppo della neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN: CIN1, displasia cervicale lieve; CIN2, displasia moderata; CIN3, displasia grave e carcinoma in situ), descritta anche come lesione intraepiteliale squamosa di basso grado e alto grado; una percentuale relativamente piccola di donne con l'infezione svilupperà CIN grave o il carcinoma cervicale invasivo.

Diversi fattori determinano se l'infezione progredirà verso CIN o il carcinoma: il più rilevante è il genotipo del virus HPV che causa l'infezione; un altro fattore critico nello sviluppo della CIN e del carcinoma è la persistenza del virus nei tessuti; altri fattori che sembrano

[45] Munoz N, et al; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003; 348: 518-27

aumentare il rischio che l'infezione diventi persistente, provochi una lesione precancerosa ed evolva in tumore invasivo sono l'utilizzo prolungato di contraccettivi orali, l'infezione da altri virus e l'abitudine al fumo di sigaretta[46, 47, 48].

I sottotipi di HPV sono distinti[49, 50] in 2 tipologie:

- ad alto rischio oncogeno, in quanto - sulla base di criteri epidemiologici - sono più frequentemente isolati in caso di neoplasia cervicale (genotipi: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82);
- a basso rischio di trasformazione neoplastica, più frequentemente legati a displasie di basso grado, rilevate nel corso di screening e alle lesioni condilomatose (genotipi: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108).

Per i restanti genotipi mancano dati sufficienti per permetterne una classificazione certa.

L'HPV16 è il genotipo più frequentemente isolato nelle lesioni tumorali (55-60% dei tumori cervicali in tutto il mondo); l'HPV 18 è il secondo più cancerogeno (10-15% dei carcinomi cervicali). Il tempo che intercorre tra l'infezione e l'insorgenza delle lesioni precancerose è di circa 5 anni, mentre la latenza per l'insorgenza del carcinoma cervicale può essere di decenni (20-40 anni)[51].

In Italia, il carcinoma della cervice uterina rappresenta il quinto tumore per frequenza nelle donne sotto i 50 anni di età e complessivamente l'1,3% di tutti quelli diagnosticati[52]. La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di tumore del collo dell'utero in Italia è pari a circa il 68%[53].

L'infezione da Papillomavirus è la più frequente infezione sessualmente trasmessa.

[46] Mello V, Sundstrom RK. Cervical Intraepithelial Neoplasia. [Updated 2021 Nov 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544371/

[47] Chelimo C, Wouldes TA, Cameron LD, Elwood JM. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. Journal of Infection (2013) 66, 207e217

[48] Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJ et al. Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. Pediatr Infect Dis J 2006;25:S65-81

[49] https://www.saperidoc.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/766

[50] www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/tumore-alla-cervice-uterina

[51] https://www.epicentro.iss.it/hpv/

[52] Fondazione AIOM- I numeri del cancro in Italia 2020

[53] Fondazione AIOM- I numeri del cancro in Italia 2021

Si stima che circa 8 persone su 10 entrino a contatto con un virus di questa famiglia nel corso della vita, sia uomini sia donne e l'assenza di sintomi ne favorisce la diffusione (l'infezione decorre in maniera asintomatica nel'80% dei casi). La trasmissione del virus HPV avviene attraverso il contatto diretto con cute o mucose ed è favorita dai microtraumi che avvengono durante i rapporti sessuali. L'utilizzo del profilattico riduce il rischio di infezione, ma non lo elimina totalmente in quanto il virus può infettare anche la cute non protetta; pertanto, la trasmissione del virus può avvenire anche attraverso contatti genitali non penetrativi. Anche il sesso orale può costituire una via di trasmissione del virus dovuta al contatto tra la mucosa orale e i genitali, in questo caso può dare origine a infezioni orofaringee anche gravi.

Tra i fattori di rischio della trasmissione dell'infezione più rilevanti si annoverano il numero dei partner sessuali e la giovane età al momento del primo rapporto sessuale; l'infezione può anche essere contratta in alcuni luoghi promiscui tramite il contatto con superfici in precedenza utilizzate da portatori dell'infezione[54, 55, 56].

La Vaccinazione anti-HPV

Il tumore della cervice uterina è la prima neoplasia a essere riconosciuta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come totalmente riconducibile a una infezione e, quindi, prevenibile attraverso un'efficace strategia basata sulle vaccinazioni e sulla diagnosi precoce.

Nel 2020 l'OMS ha promosso una strategia globale per accelerare l'eliminazione del carcinoma del collo dell'utero con l'obiettivo di raggiungere un'incidenza del tumore inferiore a 4 casi su 100.000 donne in tutti i Paesi del mondo[57].

La vaccinazione, inizialmente raccomandata solo nelle bambine e nelle adolescenti, oggi in Italia è estesa anche ai maschi e non ha vincoli di età.

[54] https://www.salute.gov.it/portale/malattieInfettive
[55] https://www.airc.it/news/hpv-e-cancro-un-problema-non-solo-femminile
[56] https://www.superabile.it/cs/superabile/salute-e-ricerca/20211015-nf-papilloma-virus-.html (INAIL)
[57] https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer

L'estensione dell'offerta vaccinale nel sesso maschile trova giustificazione nel fatto che anche nell'uomo l'HPV comporta, anche se con incidenza inferiore rispetto al sesso femminile, alcuni rischi da non sottovalutare. Importanti benefici legati alla vaccinazione nel genere maschile includono la protezione contro i tumori anali, quelli più rari del pene e del cavo orale, i più frequenti casi di condilomatosi florida nonché la protezione indiretta del partner, impedendo la diffusione dei principali tipi di HPV ad alto rischio oncogeno e contribuendo così all'immunità di gregge.

Inoltre, nonostante la vaccinazione contro l'HPV sia raccomandata prima dell'inizio dell'attività sessuale e quindi in età adolescenziale (minore probabilità che il paziente abbia già contratto il virus), la vaccinazione è consigliata anche in età adulta e a chi abbia avuto rapporti sessuali, in quanto utile a prevenire le infezioni legate ad altri tipi di HPV con i quali il paziente non è ancora venuto a contatto e per rinforzare le difese immunitarie verso i tipi di HPV eventualmente già presenti.

La campagna vaccinale HPV è iniziata in tutte le Regioni italiane nel 2008 con l'obiettivo, definito nell'Intesa Stato-Regioni del 20 dicembre 2007, di raggiungere una copertura vaccinale pari al 95% in 5 anni.

La campagna riguardava inizialmente l'offerta gratuita della vaccinazione anti HPV alle ragazze nel dodicesimo anno di età e successivamente anche ai ragazzi di dodici anni a partire da quelli nati nel 2006. In seguito, l'offerta è stata ampliata, in alcune Regioni, a tutte le donne maggiorenni fino ai 26 anni di età.

Genericamente il ciclo vaccinale consta di 2 dosi per via intramuscolare nei ragazzi fino a 13-14 anni, preferibilmente a 11 anni, a distanza di 6-12 mesi l'una dall'altra, e di 3 dosi nei ragazzi più grandi e negli adulti.

Nei soggetti immunocompromessi la vaccinazione consta di 3 dosi a qualunque età.

Inoltre, in alcune Regioni, la vaccinazione viene offerta gratuitamente alle donne che hanno subito da meno di un anno trattamenti per lesioni HPV correlate e alle persone con fattori di rischio, a soggetti a rischio elevato di infezioni che si rivolgono agli ambulatori delle Infezioni Sessualmente Trasmissibili (ad esempio, soggetti con numerosi partner sessuali) e a persone HIV positive.

I vaccini anti-papilloma autorizzati in Italia sono 3, come riportato nella sottostante tabella:

Vaccini anti-Papillomavirus umano	*Cervarix*	*Gardasil*	*Gardasil9*
Tipi HPV target	HPV 16-18 Bivalente	HPV 6-11-16-18 Tetravalente	HPV 6-11-16-18-31-33-45-52-58 Nonavalente
Composizione qualitativa	Ricombinante, adiuvato, adsorbito	Ricombinante, adsorbito	Ricombinante, adsorbito
Via di somministrazione	IM- regione deltoidea	IM- regione deltoidea o anterolaterale superiore coscia	IM- regione deltoidea o anterolaterale superiore coscia
Vaccinazione in base all'età	Vaccinazione nelle femmine e nei maschi, con numero di dosi dipendente dall'età: o 2 dosi per adolescenti fino a 13-14 anni (preferibilmente nel corso del 12° anno); o 3 dosi a partire dai 14-15 anni e nei soggetti immunocompromessi a qualsiasi età		
Obbligatorietà	Raccomandata		

Efficacia della vaccinazione

Nelle ragazze tra 15 e 26 anni, i 3 vaccini per l'HPV attualmente in uso hanno dimostrato un'elevata efficacia nel prevenire le neoplasie cervicali intraepiteliali di grado 2 o 3 (CIN2 e CIN3) e l'adenocarcinoma in situ.

Inoltre, i vaccini tetravalente e nonavalente si sono dimostrati efficaci nel ridurre l'incidenza di neoplasie vulvari intraepiteliali (VIN 2-3) e di neoplasie vaginali intraepiteliali di alto grado (VaIN 2-3).

Il vaccino tetravalente è efficace nel prevenire i condilomi acuminati che, come sopra anticipato, sono causati principalmente dai tipi 6 ed 11 dell'HPV; è verosimile che il vaccino nonavalente abbia un'efficacia analoga, in quanto anch'esso contiene gli antigeni di questi due tipi di HPV.

Negli studi clinici controllati e randomizzati (Randomized Controlled Trials, RCT), l'efficacia nel prevenire le CIN di grado 2 o 3 è risultata significativamente più elevata nella popolazione che non era ancora venuta a contatto con il virus (97-99% verso 44-60% nella popolazione generale); questo dato è confermato dalla minore efficacia riscontrata nelle

donne di età superiore a 25 anni, pari a circa il 20% se si considera la popolazione generale, ma analoga a quella nelle donne più giovani se si considera solo la popolazione non ancora venuta a contatto con il virus.

Questi risultati supportano la raccomandazione di effettuare la vaccinazione prima dell'inizio dell'attività sessuale; la vaccinazione resta comunque consigliata anche in soggetti già venuti a contatto con il virus, sia per prevenire le infezioni legate ad altri tipi di HPV, sia per stimolare le difese immunitarie eventualmente già presenti[58, 59].

I risultati degli RCT sono stati confermati da studi osservazionali di grandi dimensioni, nei quali è stata riscontrata una diminuzione dell'incidenza delle patologie della cervice a seguito dell'implementazione di programmi vaccinali a livello nazionale; questa diminuzione è risultata maggiore nei Paesi con tasso di adesione alla vaccinazione più elevato e nelle ragazze vaccinate precocemente.

La dimostrazione dell'efficacia della vaccinazione nel prevenire il carcinoma della cervice uterina, e non solo le lesioni precancerose, ha richiesto la realizzazione di studi con un follow up molto lungo, che si sono conclusi solo recentemente:

1) in uno studio svedese su 1 milione e 600 mila ragazze e donne di età compresa tra 10 e 30 anni, l'incidenza cumulativa di carcinoma della cervice uterina è stata di 47 casi su 100.000 nelle vaccinate (vaccino tetravalente) e di 94 casi su 100.000 nelle non vaccinate; dopo aver aggiustato per tutte le variabili, il rapporto tra le incidenze è stato di 0,37 (95% IC: 0,21 - 0,57)[60];
2) dall'analisi dei dati ricavati dal registro tumori britannico è risultata una riduzione del tumore della cervice del 34% nelle ragazze vaccinate (vaccino bivalente) tra 16 e 18 anni, del 62% in quelle vaccinate tra 14 e 16 anni e del 87% nelle bambine vaccinate tra 12 e 13 anni[61].

[58] Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, Gardasil 9

[59] UpToDate. Human papillomavirus vaccination (consultato il 16 agosto 2022)

[60] Lei J et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. N Engl J Med 2020; 383: 1340-1348

[61] Falcaro M et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. Lancet 2021; 398 (10316): 2084-2092,

Sicurezza della vaccinazione

Negli RCT sono stati registrati prevalentemente eventi di intensità lieve o moderata: le reazioni più comuni sono state quelle nel sito di iniezione (85% dei vaccinati entro 5 giorni dalla vaccinazione) e cefalea (13,2% dei vaccinati entro 15 giorni).

Tra gli eventi più rilevanti sono stati osservati alcuni rari casi di reazioni allergiche gravi; come tutti i vaccini, anche quelli per l'HPV sono controindicati in soggetti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

La vaccinazione non è raccomandata durante la gravidanza, poiché i dati sulla sicurezza sono limitati. Nonostante le informazioni disponibili non indichino rischi di malformazione o tossicità fetale/neonatale, nel caso in cui venga riscontrata la gravidanza dopo l'inizio del ciclo vaccinale è opportuno non proseguire la somministrazione del vaccino.

Per i primi due vaccini introdotti (bi e tetravalente) una revisione sistematica del 2011 degli RCT disponibili non ha evidenziato differenze di rischio di eventi avversi ed eventi avversi gravi tra vaccinati e controlli[62].

Gli studi post-marketing hanno confermato il profilo di sicurezza favorevole emerso negli RCT ed hanno escluso la relazione tra la somministrazione del vaccino tetravalente e le patologie demielinizzanti, le sindromi dolorose regionali complesse e la tachicardia ortostatica[63, 64, 65].

In Italia, dopo l'introduzione della vaccinazione è stato attivato uno studio di sorveglianza attiva coordinato dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), a cui hanno aderito 35 Aziende Sanitarie Locali (ASL) di 10 Regioni italiane nel periodo 2009-2012.

[62] Lu B, Kumar A, Castellsagué X, Giuliano AR. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. BMC Infect Dis. 2011 Jan 12;11:13.
[63] Labadie J. Postlicensure safety evaluation of human papilloma virus vaccines. Int J Risk Saf Med. 2011;23(2):103-12.
[64] Scheller NM, Svanström H, Pasternak B, Arnheim-Dahlström L, Sundström K, Fink K, Hviid A. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. JAMA. 2015 Jan 6;313(1):54-61.
[65] EMA. https://www.ema.europa.eu/en/news/hpv-vaccines-ema-confirms-evidence-does-not-support-they-cause-crps-pots

Lo studio ha analizzato gli eventi avversi dei vaccini bivalente e tetravalente, per un totale di 33.331 dosi di vaccino: la maggior parte degli eventi avversi è risultata di lieve o moderata rilevanza clinica ed il profilo di sicurezza è risultato in linea con quanto già emerso in fase pre-marketing[66].

Le reazioni principali evidenziate dallo studio, in ordine di frequenza, sono state:

- reazioni locali
- mal di testa
- dolori muscolari
- sintomi gastrointestinali
- dolori articolari
- dolori mestruali
- reazioni cutanee
- febbre 38°C
- infezione delle alte vie respiratorie
- malore
- episodi lipotimici

La sicurezza dei vaccini per l'HPV è stata inoltre confermata dalle analisi delle segnalazioni spontanee, sia nella rete statunitense (*Vaccine Adverse Event Reporting System* - VAERS) che in quella europea (Eudravigilance) e dai sistemi di sorveglianza attiva sui vaccini (es. Vaccine Safety Datalink)[67, 68, 69, 70].

[66] Gianfredi V, Paoloni MC, Villarini M, Moretti M. [Active surveillance evaluation of anti-HPV vaccine adverse events in Umbria region]. Clin Ter. 2017 Sep-Oct;168(5):e327-e332. Italian

[67] Gee J, Naleway A, Shui I, Baggs J, Yin R, Li R, Kulldorff M, Lewis E, Fireman B, Daley MF, Klein NP, Weintraub ES. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. Vaccine. 2011 Oct 26;29(46):8279-84.

[68] Suragh TA, Lewis P, Arana J, Mba-Jonas A, Li R, Stewart B, Shimabukuro TT, Cano M. Safety of bivalent human papillomavirus vaccine in the US vaccine adverse event reporting system (VAERS), 2009-2017. Br J Clin Pharmacol. 2018 Dec;84(12):2928-2932

[69] Shimabukuro TT, Su JR, Marquez PL, Mba-Jonas A, Arana JE, Cano MV. Safety of the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine. Pediatrics. 2019 Dec;144(6):e20191791.

[70] Donahue JG, Kieke BA, Lewis EM, Weintraub ES, Hanson KE, McClure DL, Vickers ER, Gee J, Daley MF, DeStefano F, Hechter RC, Jackson LA, Klein NP, Naleway AL, Nelson JC, Belongia EA. Near Real-Time Surveillance to Assess the Safety of the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine. Pediatrics. 2019 Dec;144(6):e20191808.

Tra i diversi vaccini in commercio non sono state evidenziate differenze significative in termini di sicurezza; il vaccino nonavalente presenta una frequenza lievemente maggiore di reazioni in sede di iniezione, rispetto al tetravalente.

Nonostante i dati accumulati negli anni abbiano confermato l'elevata efficacia e sicurezza dei vaccini per l'HPV, la copertura vaccinale è molto lontana dai livelli ottimali in moltissimi Paesi, compresa l'Italia.

Verosimilmente la diffusione della vaccinazione per l'infezione da HPV è stata limitata da informazioni distorte, come confermato da un recente studio condotto negli Stati Uniti, che ha evidenziato come, paradossalmente, negli ultimi anni le preoccupazioni sulla sicurezza dei vaccini siano aumentate, anziché diminuire[71].

Adesione alla vaccinazione

I dati relativi alle coperture vaccinali rappresentano l'indicatore per eccellenza, poiché forniscono informazioni in merito alla reale diffusione delle vaccinazioni sul territorio e sull'efficienza complessiva del sistema[72].

Per il vaccino anti-HPV il Ministero della Salute fornisce annualmente i dati relativi alla copertura a livello nazionale; al momento della stesura del presente documento sono disponibili i dati per l'anno 2020 sulle coorti di nascita 1996-2008. Le coperture vaccinali (ciclo completo), per le femmine e per i maschi nate/i nel 2008, mostrano un significativo calo rispetto a quelle riferite nel 2019. Il decremento delle coperture può essere spiegabile per le difficoltà organizzative legate alla gestione della pandemia da COVID-19.

La copertura per ciclo completo per le ragazze undicenni (coorte 2008 nel 2020) mostra una diminuzione rispetto alle coperture per il ciclo completo delle undicenni dell'anno precedente (30,3% vs 41,6%).

La copertura vaccinale media per HPV nelle ragazze è al di sotto della soglia ottimale prevista dal Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (95% nel dodicesimo anno di vita).

[71] Sonawane K, Lin Y, Damgacioglu H, et al. Trends in Human Papillomavirus Vaccine Safety Concerns and Adverse Event Reporting in the United States. JAMA Netw Open. 2021;4(9):e2124502.

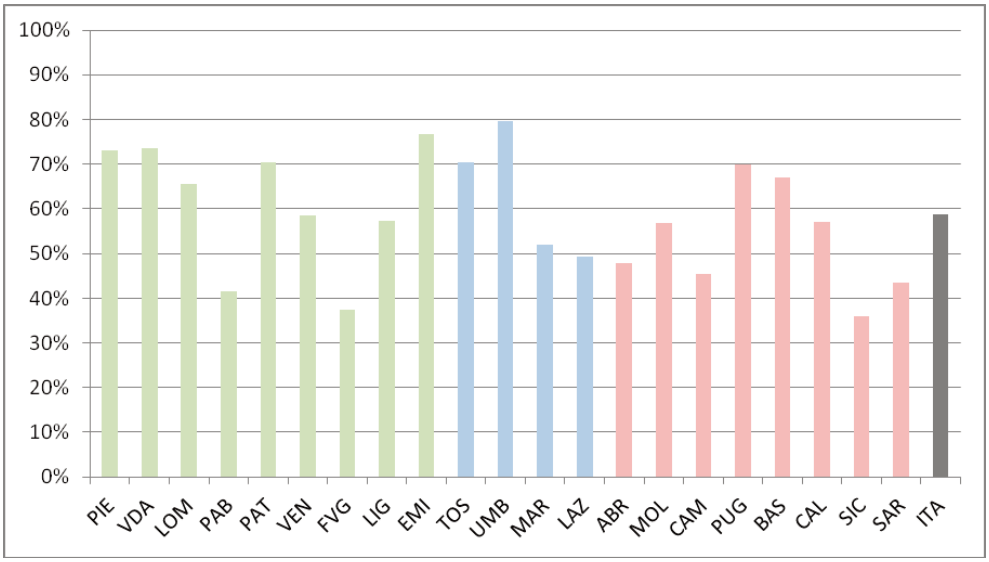
[72] https://www.osservatorionazionalescreening.it/content/rapporto

Anche a livello regionale, nessuna Regione/PP.AA. raggiunge il 95% in nessuna delle coorti prese in esame.

Per i ragazzi la copertura vaccinale media per HPV è lontana dagli obiettivi previsti dal Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019 (95% nel 2019) e anche in questo caso risulta in diminuzione rispetto all'anno precedente per quanto riguarda il ciclo completo per la corte degli undicenni (24,2% nel 2020 rispetto al 32,3% nel 2019).

Nella Figura 3.2-A si riporta la copertura vaccinale al 31/12/20 nella coorte delle femmine nate nel 2007 (corte che è stata vaccinata a partire dall'anno pre-pandemico). La Figura 3.2-A è in grado di evidenziare l'elevata eterogeneità che si riscontra a livello regionale nella copertura vaccinale con un lieve gradiente Nord-Sud. Interventi mirati sarebbero necessari, soprattutto in specifici contesti geografici, tenendo presente che la vaccinazione anti-HPV, pur non rientrando tra quelle obbligatorie secondo la Legge 119/2017, è un Livello Essenziale di Assistenza.

Figura 3.2-A. Coorte di nascita 2007: % vaccinate (sesso: F) con ciclo completo per HPV per Regione al 31/12/2020



Lo screening per il tumore della cervice uterina in Italia

In Italia sono attivi programmi di screening che hanno consentito negli anni di ridurre fortemente l'incidenza del tumore della cervice uterina e la relativa mortalità.

I test per lo screening attualmente disponibili sono:

- il Pap-test che evidenzia le alterazioni cellulari ed eventuali lesioni pre-tumorali;
- l'HPV-DNA test che permette di rilevare la presenza di DNA di ceppi di HPV ad alto-medio rischio e quindi a rilevanza clinica, prima ancora che le cellule del collo dell'utero presentino alterazioni riscontrabili con il Pap-test.

Il programma di screening nazionale (Piano Nazionale Prevenzione del Ministero della Salute; "Documento di indirizzo sull'utilizzo del test HPV_DNA come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero[73]) è rivolto a tutte le donne nella fascia di età 25-64 anni, prevede l'invito attivo ed è tanto più efficace quanto maggiore è l'adesione delle donne:

[73] https://www.gisci.it/documenti/altri_documenti/documento-ministero-HPV-prostata-Polmone.pdf)

- le donne di età compresa fra 25 e 29-34 anni continuano ad essere invitate ad eseguire il Pap-test ogni 3 anni;
- le donne di età compresa fra 30-35 e 64 anni sono invitate ad eseguire il HPV-DNA test ogni 5 anni.

Lo screening con HPV-DNA test è raccomandato a partire dai 30-35 anni, poiché nelle donne più giovani le infezioni da HPV, sebbene molto frequenti, regrediscono spontaneamente nella maggior parte dei casi; pertanto, l'HPV-DNA test proposto a donne di età inferiore a 30-35 anni potrebbe evidenziare e, di conseguenza, portare al trattamento di lesioni che regredirebbero in maniera spontanea.

Non tutte le Regioni al momento eseguono l'HPV-DNA test per lo screening alla stessa età, in quanto le indicazioni ministeriali hanno lasciato libertà di scelta per l'età d'inizio nella fascia compresa tra i 30 e i 35 anni.

Adesione allo screening cervicale[74]

La copertura: caratteristiche, distribuzione geografica e trend temporale

Dai dati PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia) 2020-2021 risulta che in Italia il 77% delle donne fra i 25 e i 64 anni di età si sottopone allo screening cervicale (Pap-test o HPV test) a scopo preventivo, all'interno di programmi organizzati o per iniziativa personale, secondo quanto raccomandato dalle linee guida nazionali (ossia che le donne di 25-64 anni effettuino lo screening per la diagnosi precoce del tumore della cervice uterina ogni tre anni).

La quota di donne che si sottopone allo screening cervicale è maggiore fra quelle socio-economicamente più avvantaggiate (per condizioni economiche o istruzione), fra le cittadine italiane rispetto alle straniere, e fra le coniugate o conviventi.

La copertura dello screening cervicale disegna un netto gradiente geografico Nord-Sud che divide l'Italia in due, con coperture mediamente pari all'85% nelle Regioni del Nord e Centro Italia (91% nella P.A. di Bolzano) e 69% nelle Regioni del Sud (con coperture minime per alcune Regioni come il Molise, 63%, o la Campania e la Calabria, 65%).

[74] https://www.osservatorionazionalescreening.it/content/lo-screening-cervicale-visto-da-passi

Nel tempo si registra un incremento statisticamente significativo della popolazione femminile che fa prevenzione, determinato da un aumento dell'offerta e adesione ai programmi di screening organizzati, e di contro si riduce il ricorso allo screening su iniziativa spontanea. Tuttavia l'emergenza sanitaria per la gestione della pandemia di COVID-19 si è tradotta, da un parte, in un ritardo e sostanziale riduzione dell'offerta dei programmi di screening organizzati da parte delle ASL (che solo in parte il ricorso allo screening su iniziativa spontanea è riuscito a compensare) e, dall'altra, in una riduzione di adesione da parte della popolazione, con il risultato che nel 2020 la copertura dello screening cervicale (come accade per gli altri screening oncologici) subisce una significativa riduzione. Nel 2021 c'è un segnale di ripresa, tuttavia, la copertura dello screening è ancora lontano dai valori pre-pandemia.

Una quota non trascurabile di donne 25-64enni intervistate riferisce di non essersi mai sottoposta allo screening cervicale (12%) o di averlo fatto da più di tre anni (12%). La motivazione più frequentemente addotta dalle donne intervistate per la mancata esecuzione dello screening è quella di "non averne bisogno".

Screening organizzato o iniziativa spontanea[75]

L'adesione allo screening cervicale a scopo preventivo è maggiore nell'ambito di programmi organizzati dalle ASL (46%), mentre una quota inferiore, ma consistente, di donne (31%) fa prevenzione su iniziativa personale, sostenendo del tutto o in parte il costo dell'esame.

La geografia della copertura dello screening in regime organizzato riflette quella dell'offerta dei programmi stessi: nelle Regioni in cui c'è una maggiore offerta, o l'offerta dei programmi è più efficace (prevalentemente al Nord e al Centro Italia), il numero di donne che aderiscono ai programmi organizzati è maggiore di quello delle donne che fanno prevenzione su base spontanea. Di contro, nelle Regioni (in prevalenza quelle meridionali) in cui l'offerta di programmi organizzati non è ancora sufficiente o non raggiunge efficacemente la popolazione target la situazione si inverte e nonostante talvolta la quota dello screening spontaneo sia maggiore, o comunque rilevante, non riesce comunque a

[75] Sorveglianza PASSI, Lo screening cervicale, https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/ScreeningCervicale

compensare la mancanza di offerta dei programmi (o la scarsa adesione a questi), con il risultato che il numero totale di donne che fa prevenzione (dentro o fuori i programmi organizzati) resta comunque sotto i valori raggiunti nel resto del Paese.

Lo screening organizzato, offerto dalla ASL, si conferma uno strumento di riduzione delle disuguaglianze sociali di accesso alla prevenzione, in quanto rappresenta l'unica modalità per la gran parte delle donne meno istruite, con maggiori difficoltà economiche o straniere, di fare prevenzione attraverso la diagnosi precoce del tumore della cervice.

Per quanto riguarda gli interventi per migliorare l'adesione allo screening, quello più efficace sembrerebbe essere l'invito da parte della ASL, associato al consiglio ricevuto del proprio medico di fiducia o da un operatore sanitario.

Elenco delle pubblicazioni edite nel corso del 2021

Rapporto Vaccini 2021

Per identificare gli articoli pubblicati da autori/gruppi italiani nel corso dell'anno 2021 è stata condotta una ricerca su PubMed ed Embase, identificando gli studi che hanno valutato la sicurezza, l'efficacia, le politiche sanitarie e l'impatto economico delle vaccinazioni. Sono state escluse le review, gli editoriali e gli studi su vaccini non autorizzati o su vaccini terapeutici.

Sono stati identificati 36 articoli, circa il 25% del totale riguardano la vaccinazione antinfluenzale, il 17% la vaccinazione anti HPV, seguiti dalla vaccinazione contro l'epatite B e da quella anti-meningococco B. Sono relativi a studi descrittivi 23 articoli, 7 a studi osservazionali, 3 a revisioni sistematiche, 2 a survey e uno studio cost-effectiveness. L'elenco completo delle pubblicazioni selezionate è riportato di seguito.

1. Acuti Martellucci C, Nomura S, Yoneoka D, Ueda P, Brotherton J, Canfell K, Palmer M, Manzoli L, Giorgi Rossi P, De Togni A, Palmonari C, Califano A, Saito E, Hashizume M, Shibuya K. Human papillomavirus vaccine effectiveness within a cervical cancer screening programme: cohort study. BJOG. 2021 Feb; 128: 532-539.
2. Barchitta M, Maugeri A, Lio RMS, Rosa MCL, Mastra CL, Favara G, Giunta G, Cianci A, Agodi A. Vaccination status of mothers and children from the 'mamma & bambino' cohort. Vaccines (2021) Feb 17; 9 (2): 168.
3. Boccalini S, Bechini A, Moscadelli A, Paoli S, Schirripa A, Bonanni P. Cost-effectiveness of childhood influenza vaccination in Europe: results from a systematic review. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2021 Oct; 21: 911-922.
4. Bonaldo G, Montanaro N, Vaccheri A, Motola D. Human papilloma virus vaccination in males: A pharmacovigilance study on the Vaccine Adverse Event Reporting System. Br J Clin Pharmacol. 2021 Apr; 87: 1912-1917.
5. Bordin P, Melot B, Tralli V, Bertoni C, Moretti F, Siddu A, Baldo V, Bonanni P, Castiglia P, Majori S, Ferro A. Six years of activity of the Italian vaccine portal "VaccinarSì": a web traffic evaluation using Google Analytics. Ann Ig. 2021 Mar-Apr; 33: 109-122.
6. Brunelli L, Bravo G, Romanese F, Righini M, Lesa L, De Odorico A, Bastiani E, Pascut S, Miceli S, Brusaferro S. Beliefs about HPV vaccination and awareness of vaccination status: gender differences among Northern Italy adolescents. Preventive Medicine Reports (2021) Sep 24; 24: 101570.

7. Costantino C, Mazzucco W, Bonaccorso N, Cimino L, Conforto A, Sciortino M, Catalano G, D'anna MR, Maiorana A, Venezia R, Corsello G, Vitale F. Educational interventions on pregnancy vaccinations during childbirth classes improves vaccine coverages among pregnant women in Palermo's province. Vaccines (2021) Dec 8; 9 (12): 1455.
8. Craiu D, Rener Primec Z, Lagae L, Vigevano F, Trinka E, Specchio N, Bakhtadze S, Cazacu C, Golli T, Zuberi SM. Vaccination and childhood epilepsies. Eur J Paediatr Neurol. 2022 Jan; 36: 57-68.
9. Crescioli G, Boscia E, Bettiol A, Pagani S, Spada G, Vighi G.V, Bonaiuti R, Venegoni M, Vighi GD, Vannacci A, Lombardi N. Risk of hospitalization for adverse drug events in women and men: A post hoc analysis of an active pharmacovigilance study in italian emergency departments. Pharmaceuticals (2021) Jul 15; 14 (7): 678.
10. D'Avino A, Aloi G, Argo G, Bozza L, Canale P, Carlomagno F, Carpino A, Castaldo E, Castiglione O, Chianese P, Cioffi L, Coppola G, Costigliola C, D'Onofrio A, de Franchis R, De Giovanni M, De Magistris T, De Prosperis A, Ercolini P, Esposito A, Federico A, Gasparini N, Granata M, Iasevoli S, Losco R, Maiello R, Russo S, Sassi R, Vascone A, Vallefuoco G. Family Pediatrician and Public Health collaboration, an alliance to increase vaccination coverage: an experience with MenB vaccination in Italy. Ann Ig. 2022 Jul-Aug; 34: 415-420.
11. Del Mistro A, Battagello J, Weis L, Bressan V, Selle V, Ramigni M, Dal Zotto A, Maggiolo A, Gori S, Frayle H, Zappa M, Zorzi M, The Consensus Study Veneto Working Group. A Retrospective Cohort Study of Young Women Spontaneously Choosing to Be Vaccinated against HPV: Outcomes from Their First Cervical Cancer Screening Test. Viruses. 2021 Mar 16; 13: 486.
12. Dettori M, Arghittu A, Deiana G, Azara A, Masia M.D, Palmieri A, Spano A.L, Serra A, Castiglia P. Influenza vaccination strategies in healthcare workers: A cohort study (2018–2021) in an Italian university hospital. Vaccines (2021) Aug 30; 9 (9): 971.
13. Di Lorenzo A, Bianchi F.P, Martinelli A, Lattanzio S, Carbonara A, Diella G, Tafuri S, Stefanizzi P. Safety profile of recommended vaccinations in adolescents: data from surveillance of adverse events following immunization in Puglia (Italy), 2016–2020. Vaccines (2021) Nov; 9 (11): 1302.

14. Di Mauro A, Di Mauro F, Greco C, Giannico OV, Grosso FM, Baldassarre ME, Capozza M, Schettini F, Stefanizzi P, Laforgia N. In-hospital and web-based intervention to counteract vaccine hesitancy in very preterm infants' families: a NICU experience. Ital J Pediatr. 2021 Sep 16; 47: 190.
15. Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Nov 22;11:CD004407.
16. Gavaruzzi T, Caserotti M, Leo I, Tasso A, Speri L, Ferro A, Fretti E, Sannino A, Rubaltelli E, Lotto L. The role of emotional competences in parents' vaccine hesitancy. Vaccines (2021) Mar 22; 9 (3): 298.
17. Gentile L, Cuda A, Dallagiacoma G, Provenzano S, Santangelo OE, Navaro M, D'Aloisio F, Gianfredi V. Opinion, knowledge and attitude of public health residents towards the new mandatory vaccination law in Italy. Journal of Public Health (Germany) (2021); 29 (3): 659-669.
18. Lupi S, Stefanati A, Califano A, DE Togni A, Cosenza G, Gabutti G. Trends in influenza coverage rates in five consecutive immunisation seasons in the Local Health Unit of Ferrara (North Italy). J Prev Med Hyg. 2021 Sep 15; 62: E644-E652.
19. Marano G, Boracchi P, Luconi E, Pariani E, Pellegrinelli L, Galli C, Gandolfi CE, Magoni M, Piro A, Scarcella C, Castaldi S, Biganzoli EM. Evaluation of influenza vaccination efficacy in reducing influenza-related complications and excess mortality in Northern Italy (2014-2017). Expert Rev Vaccines. 2021 Jan; 20: 73-81.
20. Marcellusi A, Mennini FS, Sciattella P, Favato G. Human papillomavirus in Italy: retrospective cohort analysis and preliminary vaccination effect from real-world data. Eur J Health Econ. 2021 Dec; 22: 1371-1379.
21. Marchetti F, Vilca LM, Cetin I. Insights and expectations for Tdap vaccination of pregnant women in Italy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2021 Jul; 34 (13): 2132-2139.
22. Mazzitelli M, Greco G, Serapide F, Scaglione V, Morrone H, Marascio N, Giancotti A, Liberto M, Matera G, Trecarichi E, Torti C. Outcome of HBV screening and vaccination in a migrant population in southern Italy. Infez Med. 2021 Jun 1; 29: 236-241.

23. Napolitano F, Pelullo CP, Polla GD, Angelillo IF. HPV vaccination attitudes and behaviors among general practitioners in italy. Vaccines (2021) Jan 19; 9 (1): 63.
24. Odone A, Gianfredi V, Sorbello S, Capraro M, Frascella B, Vigezzi GP, Signorelli C. The use of digital technologies to support vaccination programmes in europe: state of the art and best practices from experts' interviews. Vaccines (2021) Oct 3; 9 (10): 1126.
25. Perego G, Vigezzi G.P, Cocciolo G, Chiappa F, Salvati S, Balzarini F, Odone A, Signorelli C, Gianfredi V. Safety and efficacy of spray intranasal live attenuated influenza vaccine: Systematic review and meta-analysis. Vaccines (2021) Sept 7; 9 (9): 998.
26. Sabbatucci M, Odone A, Signorelli C, Siddu A, Maraglino F, Rezza G. Improved temporal trends of vaccination coverage rates in childhood after the mandatory vaccination act, italy 2014–2019. Journal of Clinical Medicine (2021) jun 8; 10 (12): 2540.
27. Santangelo OE, Provenzano S, Grigis D, Migliore CB, Firenze A. Adverse events following immunization and vaccine perception in nursing students. Ann Ig. 2021 Mar-Apr; 33: 123-130.
28. Scatigna M, Appetiti A, Pasanisi M, D'Eugenio S, Fabiani L, Giuliani AR. Experience and attitudes on vaccinations recommended during pregnancy: survey on an Italian sample of women and consultant gynecologists. Hum Vaccin Immunother. 2022 Dec 31; 18: 1-8.
29. Stefanizzi P, Bianchi FP, Spinelli G, Amoruso F, Ancona D, Stella P, Tafuri S. Postmarketing surveillance of adverse events following meningococcal B vaccination: data from Apulia Region, 2014-19. Hum Vaccin Immunother. 2022 Dec 31; 18: 1-6.
30. Stefanizzi P, De Nitto S, Spinelli G, Lattanzio S, Stella P, Ancona D, Dell'Aera M, Padovano M, Soldano S, Tafuri S, Bianchi F.P. Post-marketing active surveillance of adverse reactions following influenza cell-based quadrivalent vaccine: An Italian prospective observational study. Vaccines (2021) May 4; 9 (5): 456.
31. Stroffolini T, Lombardi A, Ciancio A, Fontana R, Colloredo G, Marignani M, Vinci M, Morisco F, Babudieri S, Ferrigno L, Sagnelli E. Hepatitis B vaccine coverage and risk factors for lack of vaccination in subjects with HBsAg negative liver cirrhosis in Italy: still, much work should be done. Dig Liver Dis. 2021 Oct; 53: 1315-1319.
32. Stuurman AL, Ciampini S, Vannacci A, Bella A, Rizzo C, Muñoz-Quiles C, Pandolfi E, Liyanage H, Haag M, Redlberger-Fritz M, Bonaiuti R, Beutels P. Factors driving choices

between types and brands of influenza vaccines in general practice in Austria, Italy, Spain and the UK. PLoS One. 2021 Jun 15; 16: e0252836.

33. Stuurman AL, Rizzo C, Haag M. Investigating the procurement system for understanding seasonal influenza vaccine brand availability in Europe. PLoS One. 2021 Apr 8; 16: e0248943.
34. Vilca LM, Sarno L, Cesari E, Vidiri A, Antonazzo P, Ravennati F, Cavaliere AF, Guida M, Cetin I. Differences between influenza and pertussis vaccination uptake in pregnancy: a multi-center survey study in Italy. Eur J Public Health. 2021 Dec 1; 31: 1150-1157.
35. Wasserman MD, Perdrizet J, Grant L, Hayford K, Singh S, Saharia P, Horn E.K, Farkouh RA. Clinical and Economic Burden of Pneumococcal Disease Due to Serotypes Contained in Current and Investigational Pneumococcal Conjugate Vaccines in Children Under Five Years of Age. Infectious Diseases and Therapy (2021); 10 (4): 2701-2720.
36. Wolff E, Widgren K, Scalia Tomba G, Roth A, Lep T, Andersson S. Cost-effectiveness of varicella and herpes zoster vaccination in Sweden: An economic evaluation using a dynamic transmission model. PLoS One. 2021 May 13; 16: e0251644.

Appendice 1

Aggiornamento dati relativi al 2020

Rapporto Vaccini 2021

Nel precedente "Rapporto Vaccini 2020: la sorveglianza post-marketing in Italia", l'analisi delle sospette reazioni avverse è stata effettuata per data di insorgenza, considerando tutte le segnalazioni inserite al 31/12/2020 descrivendo l'andamento e le caratteristiche delle stesse.

La data di estrazione dei dati è stata scelta per rispondere all'esigenza della tempestività della pubblicazione del Rapporto e della consistenza con gli altri dati resi disponibili da AIFA.

Il criterio della "data di insorgenza" è stato invece applicato al fine di rapportare le reazioni osservate nel 2020 al numero di dosi effettivamente somministrate nell'anno e quindi, di stimare i tassi di segnalazione.

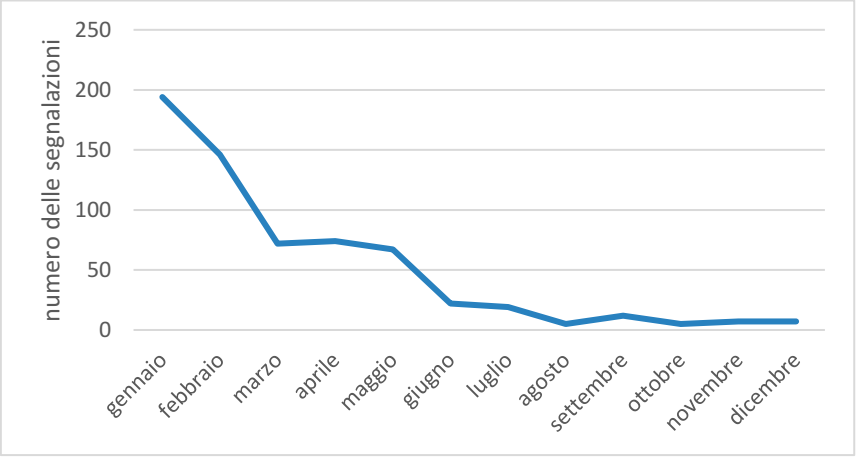
Il principale vantaggio di questa metodologia è quello di fornire una fotografia delle reazioni avverse rispetto all'esposizione reale ai vaccini e di evitare di sovrastimare i dati, non prendendo in esame le segnalazioni riferite ad eventi insorti negli anni precedenti e quindi, non riconducibili ai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

Al fine di non tralasciare questa informazione e di valutare il reale impatto di tale ritardo, sono state analizzate tutte le segnalazioni inserite fra il 01/01/2021 e il 31/12/2021, riferite a reazioni avverse insorte nel 2020.

Andamento delle segnalazioni

Complessivamente, nel 2021 sono state inserite 786 segnalazioni riferite a anni precedenti e 1.296 in cui non è stato possibile risalire alla data di reazione. Le segnalazioni insorte nel 2020 sono 630 che si vanno a sommare alle 3.681 (totale 4.311) riportate nel Rapporto vaccini 2020, insorte nel 2020. Tra le segnalazioni inserite in ritardo, 485 (77,0%) sono spontanee, 142(22,5%) da studio non interventistico e 3 (0,5%) classificate come altro. Più della metà delle segnalazioni in ritardo sono state inserite nei primi 2 mesi del 2021 (Figura A).

Figura A. Andamento mensile delle segnalazioni relative al 2020 inserite nel 2021

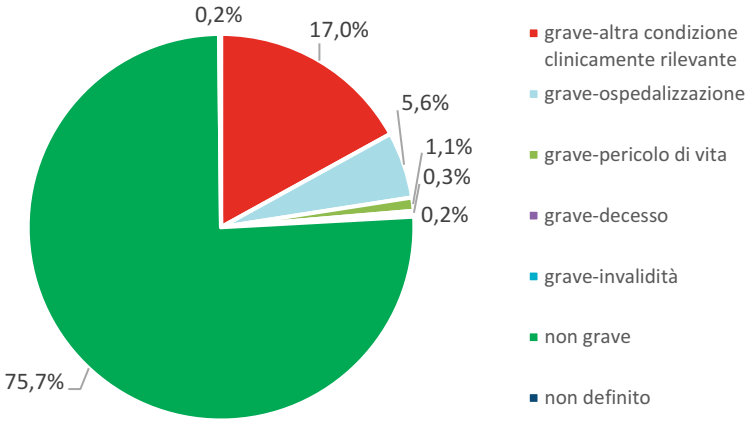


Il 78,1% delle segnalazioni inserite in ritardo nel primo trimestre 2020 sono relative a reazioni avverse insorte nell'ultimo trimestre del 2020 (ottobre-dicembre).

Gravità ed esito

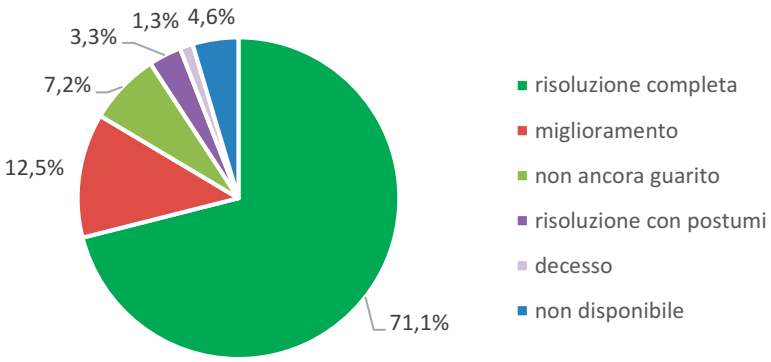
La maggior parte delle segnalazioni inserite in ritardo riporta reazioni avverse non gravi (76,0%). Nello 0,2% delle segnalazioni il criterio di gravità non è definito. La distribuzione per gravità è riportata nella Figura B. La distribuzione per esito delle reazioni avverse gravi è riportata nella Figura C.

Figura B. Distribuzione per gravità delle segnalazioni insorte nel 2020 e inserite nel 2021



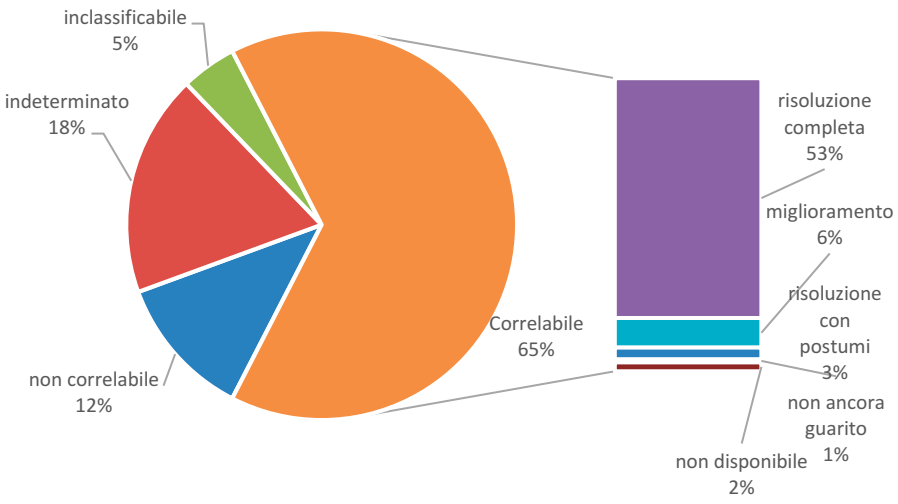
Complessivamente, il 79,5% di queste segnalazioni gravi ha avuto come esito una risoluzione completa della reazione avversa e il 10,0% un miglioramento.

Figura C. Distribuzione per esito delle segnalazioni gravi insorte nel 2020 e inserite nel 2021



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

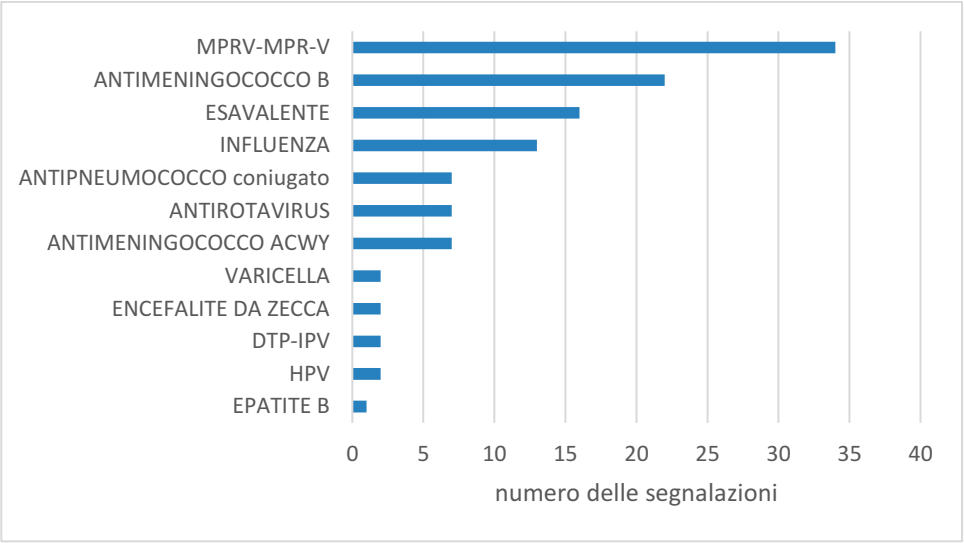
Figura D. Distribuzione per nesso di causalità ed esito delle segnalazioni gravi insorte nel 2020 e inserite nel 2021



L'81,9%% delle segnalazioni gravi correlabili inserite in ritardo ha avuto come esito una risoluzione completa della reazione avversa, il 10,1% un miglioramento, il 4,0% risoluzione con postumi e l'1,0% non era ancora guarito al momento della segnalazione (nel restante 3,0% dei casi, l'esito non è disponibile).

La distribuzione per tipologia di vaccino delle segnalazioni gravi correlabili inserite in ritardo è riportata nella Figura E.

Figura E. Distribuzione per tipologia di vaccino delle segnalazioni gravi correlabili insorte nel 2020 e inserite nel 2021



In base ai valori osservati per le segnalazioni relative al 2020 e inserite in ritardo, sono stati ricalcolati i tassi di segnalazione per dosi somministrate (indipendentemente dal nesso di causalità) e i tassi di segnalazione delle reazioni gravi correlabili per dosi somministrate (Tabella 1).

Tabella 1. Tassi di segnalazioni per dosi somministrate

Tipologia di vaccino	Tasso di segnalazione per dosi somministrate* Rapporto Vaccini 2020	Tasso di segnalazione per dosi somministrate* Aggiornamento 2021	Tasso di segnalazione reazioni gravi correlabili per dosi somministrate Rapporto Vaccini 2020	Tasso di segnalazione reazioni gravi correlabili per dosi somministrate Aggiornamento 2021
Tutti i vaccini	17,9	20,9	1,9	2,4
Esavalenti	23,4	27,5	3,1	4,1
Tetravalente (DTaP, IPV)	18,6	19,8	2,1	2,3
Trivalente (DTaP/TdaP)	17,4	13,2	1,0	1,0
Antipneumococcici coniugati	19,7	22,9	2,1	2,5
Anti-rotavirus (RV)	49,7	56,2	5,8	6,8
Antimeningococco B	117,6	130,9	7,3	8,9
Antimeningococco C	15,1	16,1	3,0	3,0
Antimeningococco ACWY	16,8	19,8	2,6	3,5
MPR-MPRV-V	48,2	60,4	12,4	15,8
Anti-papillomavirus (HPV)	14,3	18,6	1,7	2,0

* indipendente dal nesso di causalità

L'aumento del numero delle segnalazioni totali rapportato al numero di dosi somministrate (rimasto costante rispetto ai calcoli del rapporto vaccini 2019) implica un aumento del tasso complessivo di segnalazione per dosi somministrate, indipendente dal nesso di causalità, di circa 3,0 punti mentre il tasso complessivo di segnalazione per dosi somministrate delle reazioni gravi correlabili aumenta di circa 0,5 punti, con un minimo di 0 punti per i vaccini trivalenti DTaP/TdaP e Antimeningococco C ed un massimo di 3,4 punti per i vaccini MPR-MPRV-V.

Appendice 2

Glossario

Rapporto
Vaccini
2021

AEFI: Adverse Events Following Immunization è qualsiasi evento di natura medica che si verifica dopo una vaccinazione, indipendentemente dal nesso di causalità, che richiede ulteriori approfondimenti

AESI: Adverse event of special interest un evento preidentificato e predefinito dal punto di vista medico che ha il potenziale per essere associato in modo causale a un vaccino che deve essere attentamente monitorato e confermato da ulteriori studi specifici

AIC: Autorizzazione all'Immissione in Commercio rilasciata a seguito di una valutazione scientifica dei requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale

ALGORITMO WHO: strumento che stima la plausibilità che un sospetto evento avverso possa essere correlato alla somministrazione del medicinale

ASSOCIAZIONE CAUSALE: una relazione di causa ed effetto tra un fattore causale e una malattia senza che altri fattori intervengano nel processo

BCG: Brighton Collaboration Group è un gruppo di esperti scientifici che hanno avviato una collaborazione internazionale volontaria, lanciata nel 2000. Facilita lo sviluppo, la valutazione e la diffusione di informazioni di alta qualità sulla sicurezza dei vaccini umani

CRFV: Centro Regionale di Farmacovigilanza

EFFETTO INDESIDERATO: è un effetto non intenzionale connesso alle proprietà del farmaco o del vaccino, che non è necessariamente nocivo ed è stato osservato in un certo numero di persone. Si tratta quindi di un possibile effetto noto, verificatosi nel corso del tempo e considerato accettabile

ESITO: qualsiasi informazione circa il recupero ed eventuali conseguenze ad una reazione avversa

EUDRAVIGILANCE: database europeo di raccolta delle segnalazioni di sospetta reazione avversa

EVENTO AVVERSO: è un qualsiasi episodio sfavorevole che si verifica dopo la somministrazione di un farmaco o di un vaccino, ma che non è necessariamente causato dall'assunzione del farmaco o dall'aver ricevuto la vaccinazione

FARMACOVIGILANZA: scienza e attività relative all'individuazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti avversi o di qualsiasi altro problema correlato alla medicina

FARMACOEPIDEMIOLOGIA: quella branca dell'epidemiologia che si occupa della valutazione dell'efficacia e della sicurezza dell'uso dei farmaci nella pratica clinica

GRAVITÀ: un evento è considerato sempre grave se comporta ospedalizzazione, ricorso al pronto soccorso, pericolo immediato di vita, invalidità, anomalie congenite, decesso, altra condizione clinicamente rilevante. Alcuni eventi avversi, inoltre, vengono considerati gravi a prescindere dalle conseguenze cliniche se presenti in una lista pubblicata e periodicamente aggiornata dall'Agenzia Europea per i Medicinali, sotto il nome di IME list (Important Medical Events). Sulla base di questi criteri, può essere considerata grave p. es. una febbre ≥39° che può richiedere la somministrazione di un farmaco

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, dizionario contenenti i concetti medici unici (segni, sintomi, malattie, diagnosi, indicazioni terapeutiche, ecc.) come termini preferiti, successivamente raggruppati secondo relazioni di equivalenza (termini sinonimi) e di gerarchia. Il livello più elevato di organizzazione è rappresentato dalle classi sistemico organiche (SOC), che raggruppa gli eventi per cause (eziologia, p. es.: infezioni e infestazioni), organo o G 107 apparato interessato (sede di manifestazione, p. es. patologie gastrointestinali) e scopo (p. es.: procedure mediche e chirurgiche)

NESSO DI CAUSALITÀ: stima della probabilità che l'evento segnalato possa essere correlato o meno con la vaccinazione, attraverso un algoritmo standardizzato e condiviso a livello globale che prende in considerazione vari fattori: l'intervallo tra somministrazione del vaccino e la sospetta reazione rispetto a una finestra temporale di riferimento, la plausibilità biologica, la frequenza dell'evento nella popolazione generale, la presenza di altre condizioni cliniche o terapie farmacologiche che possano determinare o concorrere all'insorgenza della reazione e le evidenze della letteratura scientifica

PRAC: Il PRAC è il Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza ed è incaricato di valutare tutti gli aspetti della gestione del rischio dei medicinali per uso umano. L'abbreviazione PRAC sta per Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

PT (TERMINE PREFERITO): termine del dizionario MedDRA che si riferisce a un singolo sintomo, un segno, una diagnosi di malattia, un'indicazione terapeutica, un'indagine, una procedura chirurgica o medica e una caratteristica della storia medica, sociale o familiare

REAZIONE AVVERSA: risposta nociva e non intenzionale a un farmaco o a una vaccinazione per la quale è possibile stabilire una relazione causale con il farmaco o la vaccinazione stessa. Per distinguere, quindi, se siamo di fronte a un evento avverso o a una reazione avversa, dobbiamo valutare se è possibile risalire a una causa legata al prodotto medicinale. Non è sufficiente che l'evento si sia verificato a breve distanza dalla vaccinazione o dall'assunzione del farmaco

RESPONSABILI LOCALI DI FARMACOVIGILANZA: i Responsabili di Farmacovigilanza, attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza, operano nelle diverse regioni italiane per assicurare il continuo monitoraggio delle segnalazioni delle reazioni avverse ai farmaci garantendo la sicurezza dei medicinali in commercio

RMP: Risk Management Plan, documento che spiega le attività che il Titolare AIC utilizza per identificare, caratterizzare, prevenire o ridurre al minimo i rischi relativi ai medicinali

RNF: Rete Nazionale di Farmacovigilanza, database nazionale di raccolta delle segnalazioni di sospetta reazione avversa

SEGNALE DI SICUREZZA: informazioni (da una o più fonti) che suggeriscono una nuova e potenziale associazione causale, o un nuovo aspetto di un'associazione nota, tra un medicinale e un evento o insieme di eventi correlati, negativi o positivi, che si ritiene abbia una probabilità sufficiente per giustificare un'azione di verifica

SMQ: Standardized MedDRA Query, uno strumento sviluppato per facilitare l'interrogazione dei database di farmacovigilanza e il recupero dei dati, attraverso un raggruppamento predeterminato e convalidato di termini sinonimi e non, compatibili con uno o più segni e sintomi di una determinata condizione. Questi termini vengono raggruppati dopo approfondite revisioni, test, analisi e discussioni di esperti

SOC: Classe Sistemico Organica che raggruppa gli eventi per cause (eziologia, p. es.: infezioni e infestazioni), organo o apparato interessato (sede di manifestazione, p. es. patologie gastrointestinali) e scopo (p. es.: procedure mediche e chirurgiche)

SOTTOSEGNALAZIONE: basso numero di segnalazioni spontanee rispetto agli eventi osservati, dovuta a scarsa sensibilità di operatori sanitari e non operatori sanitari o all'accessibilità dei sistemi di segnalazione

TASSO DI SEGNALAZIONE: rapporto fra il numero di segnalazioni inserite nel sistema di Farmacovigilanza rispetto al numero di dosi somministrate, al momento dell'estrazione dei dati. Questo valore viene riportato come numero di segnalazioni che si osservano ogni 100.000 dosi somministrate, in maniera tale da ottenere una misura standardizzata e confrontabile del funzionamento del sistema

VIGIBASE: database del WHO di raccolta delle segnalazioni di sospetta reazione avversa WHO/OMS: World Health Organization/Organizzazione Mondiale della Sanità

Appendice 3

Gruppo di lavoro sull'analisi dei segnali dei vaccini

Rapporto Vaccini 2021

Regione	Responsabile CRFV	Referente gruppo di lavoro indicato dal CRFV (se diverso dal responsabile del centro)	Referente gruppo di lavoro indicato dalla Prevenzione
ABRUZZO	**Ilenia Senesi** Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Abruzzo	**Francesca Sanità** UOSD Farmacia Territoriale ASL Pescara	**Patrizia Marani Toro** UOC Igiene Epidemiologia e Sanità Pubblica ASL Pescara
BASILICATA	**Maria Rosaria Puzo** Ufficio prestazioni Assistenziali e Farmaceutico, Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Basilicata		**Ernesto Esposito** Dipartimento Politiche della Persona Direzione Generale
CALABRIA	**Brunella Piro** Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Calabria		**Sandro Giuffrida** ASP Reggio Calabria U.O.C. Igiene e Sanità Pubblica
CAMPANIA	**Annalisa Capuano** CRFV Campania - Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"		**Francesca Futura Bernardi** UOD 06 Politica del Farmaco e dispositivi Regione Campania
EMILIA ROMAGNA	**Ester Sapigni** Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare Regione Emilia Romagna Servizio Assistenza Territoriale		**Giulio Matteo** Servizio regionale Prevenzione collettiva e sanità pubblica Regione Emilia Romagna
FRIULI VENEZIA GIULIA	**Paola Rossi** Direzione centrale salute integrazione sociosanitaria, politiche sociali e famiglia, Area Servizi assistenza primaria, Servizio farmaceutico - Regione FVG		**Cristina Zappetti** Servizio prevenzione, sicurezza alimentare e sanità pubblica veterinaria - Regione FVG
LAZIO	**Lorella Lombardozzi** Area Farmaci e dispositivi - Regione Lazio	**Nadia Mores** Gruppo Analisi dei Segnali Farmacovigilanza, Lazio	**Maria Gabriella Calenda** UOS Coord.nto Attività Vaccinale ASL Frosinone
LIGURIA	**Maria Caterina Merlano** A.Li.Sa. Regione Liguria, Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Liguria		**Giorgio Zoppi** ASL 4, Sistema Sanitario Regione Liguria, Dipartimento di Prevenzione
LOMBARDIA	**Ida Fortino** Direzione generale WELFARE Regione Lombardia	**Olivia Leoni** Centro Regionale Farmacovigilanza Direzione generale WELFARE Regione Lombardia	**Giuseppe Monaco** Centro Regionale Farmacovigilanza Direzione generale WELFARE Regione Lombardia
MARCHE	**Antea Maria Pia Mangano** Centro Regionale Farmacovigilanza - Marche		**Augusto Liverani** ASUR Marche Area Vasta 1
MOLISE	**Claudio Russo** Università degli Studi del Molise		**Michele Colitti** Servizio Prevenzione, Veterinaria e Sicurezza alimentare
PA BOLZANO	**Verena Moser** Provincia Autonoma di Bolzano Ripartizione Salute (FINO A MAGGIO 2021) **Horand Meier** Ripartizione Salute Ufficio Governo sanitario Unitá operativa governo clinico Bolzano (DA OTTOBRE 2021)		**Ciro Onza** Azienda Sanitaria dell'Alto Adige Comprensorio sanitario di Bolzano
PA TRENTO	**Marina Ferri** Azienda Sanitaria per i Servizi Sanitari Trento		**Alessandra Zanin** Dipartimento Prevenzione U.O. Igiene e Sanità Pubblica Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia autonoma di Trento
PIEMONTE	**Eleonora Marrazzo** Centro Regionale di Documentazione sul Farmaco ASL TO2		**Lorenza Ferrara** SeREMI-ASL AL
PUGLIA	**Domenica Ancona** Dipartimento Farmaceutico ASL BAT		**Silvio Tafuri** Dip. Scienze Biomediche ed Oncologia Umana Università degli Studi di Bari A. Moro
SARDEGNA	**Maria Erminia Stochino** Centro Reg. di Farmacovigilanza Reg. Sardegna, Unità Complessa di Farmacologia Clinica Az. Ospedaliero-Universitaria Cagliari		

segue >

Regione	Responsabile CRFV	Referente gruppo di lavoro indicato dal CRFV (se diverso dal responsabile del centro)	Referente gruppo di lavoro indicato dalla Prevenzione
SICILIA	**Edoardo Spina** Centro Referente per la segnalazione spontanea – AOU Policlinico G. Martino, Messina	**Claudia Minore** Centro Reg. di Coord. di Farmacovigilanza e Vaccinovigilanza. Servizio Farmaceutico, Assessorato della Salute, Palermo	**Franco Belbruno** Azienda Sanitaria Provinciale di Enna Dipartimento di Prevenzione, Enna
TOSCANA	**Maria Parrilli** Centro Reg. Toscano di Farmacovigilanza III Livello - Settore Politiche del Farmaco, Innovazione e Appropriatezza - Regione Toscana		
UMBRIA	**Giampaolo Bucaneve** Azienda Ospedaliera di Perugia	**Rosalba Elisabetta Rocchi** Centro Regionale di Farmacovigilanza presso Direzione Regionale Salute e Welfare Regione Umbria	**Anna Tosti** Servizio Prevenzione Sanità Veterinaria e Sicurezza Alimentare Sezione Prevenzione Regione Umbria
VALLE D'AOSTA	**Jacopo Luboz** Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Valle d'Aosta		**Salvatore Bongiorno** Dipartimento di prevenzione dell'Azienda USL della Valle d'Aosta
VENETO	**Ugo Moretti** Az. Osp. Universitaria integrata di Verona		**Giovanna Zanoni** UOC di Immunologia - Progr. Reg. Canale verde Az. Osp. Universitaria integrata di Verona
MINSAL	**Patrizia Parodi, Andrea Siddu** (DA DICEMBRE 2021) Ufficio V - malattie infettive e profilassi internazionale direzione generale prevenzione sanitaria		
ISS	**Francesca Menniti Ippolito, Stefania Spila-Alegiani, Roberto Da Cas** Unità di Farmacoepidemiologia - Centro Nazionale per la ricerca e la valutazione preclinica e clinica dei farmaci **Maria Cristina Rota** Dipartimento Malattie Infettive		
AIFA	**Anna Rosa Marra, Pasquale Marchione, Patrizia Felicetti, Marialessia Marvulli** Ufficio Gestione dei Segnali **Fiorella Petronzelli** Ufficio di Farmacovigilanza		

Si ringrazia per il contributo ad alcune sezioni dei Focus:

Ester Sapigni	Veronica Canal
Giulio Matteo	Luca Leonardi
Maria Giulia Gatti	Claudia Minore
Gian Luigi Belloli	Franco Belbruno
Nazanin Mogheiseh	Alessandro Oteri
Victoria Nikitina	Marco Tuccori
Anna Maria Potenza	Maria Parrilli
Rita Ricciardelli	Sarah Samez
Marina Ferri	Cristina Zappetti
Pirous Fatehmoghadam	Paola Rossi

e per i commenti al manoscritto, i CRFV e le Prevenzioni delle seguenti Regioni:

Regione Abruzzo	Regione Piemonte
Regione Campania	Regione Veneto
Regione Lombardia	

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

CAMPANIA:	Concetta Rafaniello	PIEMONTE:	Elisabetta Geninatti
Liguria:	Elisabetta Costa	Puglia:	Pasquale Stefanizzi
MARCHE:	Margherita Lalli	SARDEGNA:	Arianna Deidda
P.A. Trento:	Veronica Canal	VENETO:	Laura Augusta Gonella


AIFA
AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO