



RAPPORTI ISTISAN 17|19

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Vaccino antinfluenzale stagionale in Italia: misurare l'efficacia sul campo e la sicurezza. Stagione 2015-2016

S. Spila Alegiani, V. Alfonsi, A. Bella, S. Giannitelli, P. Ruggeri,
A. Ranghiasi, E.C. Appelgren, E. Tavella, C. Rizzo
e il Gruppo di Lavoro I-MOVE e SVEVA



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Vaccino antinfluenzale stagionale in Italia:
misurare l'efficacia sul campo e la sicurezza.
Stagione 2015-2016**

Stefania Spila Alegiani (a), Valeria Alfonsi (b),
Antonino Bella (b), Stefania Giannitelli (b), Paola Ruggeri (a),
Alessia Ranghiasi (c), Eva Charlotte Appelgren (b),
Enrica Tavella (a), Caterina Rizzo (b) e il Gruppo di lavoro I-MOVE e SVEVA

(a) Centro Nazionale Ricerca e Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci

(b) Dipartimento Malattie Infettive

(c) Centro Nazionale Salute Globale

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Rapporti ISTISAN
17/19

Istituto Superiore di Sanità

Vaccino antinfluenzale stagionale in Italia: misurare l'efficacia sul campo e la sicurezza. Stagione 2015-2016.

Stefania Spila Alegiani, Valeria Alfonsi, Antonino Bella, Stefania Giannitelli, Paola Ruggeri, Alessia Ranghiasi, Eva Charlotte Appelgren, Enrica Tavella, Caterina Rizzo e il Gruppo di lavoro I-MOVE e SVEVA
2017, iii, 80 p. Rapporti ISTISAN 17/19

In Italia, nella stagione influenzale 2015-2016 sono stati condotti dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), con il supporto dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), due studi al fine di stimare l'efficacia sul campo (I-MOVE, *Influenza - Monitoring Vaccine Effectiveness*) e valutare la sicurezza (SVEVA, Studio sulla Valutazione degli Eventi dopo Vaccinazione Antinfluenzale) del vaccino antinfluenzale. Nel complesso hanno aderito 8 Regioni che corrispondono a oltre metà della popolazione italiana nel 2015 (non tutte le Regioni hanno aderito a entrambi gli obiettivi di studio). Nello studio I-MOVE sono stati reclutati 1.094 casi di ILI (*Influenza-Like Illness*), dai 64 medici di medicina generale e pediatri di libera scelta partecipanti (506 casi e 498 controlli). I risultati suggeriscono che il vaccino ha conferito una protezione moderata nei confronti del tipo virale A(H1N1)pdm09 e molto bassa per A(H3N2) e B a causa del sostanziale grado di *mismatch* antigenico osservato, rispetto al ceppo vaccinale. Nello studio SVEVA sono stati monitorati 3.213 soggetti vaccinati e rilevati 854 (26%) eventi dopo 7 giorni dalla vaccinazione, la maggior parte dei quali di lieve entità. Al fine di ottenere stime di efficacia più solide e descrivere eventi avversi rari, è necessario tuttavia raggiungere una numerosità campionaria maggiore.

Parole chiave: Vaccinazione antinfluenzale stagionale; Efficacia; Sicurezza; Farmacoepidemiologia

Istituto Superiore di Sanità

Seasonal influenza vaccines in Italy: assessing effectiveness and safety. Season 2015-2016.

Stefania Spila Alegiani, Valeria Alfonsi, Antonino Bella, Stefania Giannitelli, Paola Ruggeri, Alessia Ranghiasi, Eva Charlotte Appelgren, Enrica Tavella, Caterina Rizzo and the Working group I-MOVE and SVEVA
2017, iii, 80 p. Rapporti ISTISAN 17/19 (in Italian)

In Italy, during the 2015/2016 flu season, the National Institute of Health (ISS), with the support of the Italian Drug Agency (AIFA), conducted two studies to estimate vaccine effectiveness (I-MOVE) and evaluate safety (SVEVA) of the flu vaccine. A total of 8 regions, among 21, participated to the study which can correspond to more than 50% of the Italian population in 2015 (not all regions participated to both objectives of the study). For the I-MOVE study, 1094 cases of ILI (506 cases and 498 controls) were recruited by 64 general practitioners and pediatricians. The results indicate that the vaccine gave moderate protection against the virus type A (H1N1) pdm09 and very low protection for A (H3N2) and B due to the antigenic mismatch that was observed, compared to the vaccine strain. For SVEVA study, 3213 vaccinated cases were monitored and 854 (26%) side effects were notified after 7 days of vaccination, the major part were mild. In order to obtain more solid data regarding vaccine effectiveness, and to describe rare adverse events, it is necessary to increase the sample size of both studies.

Key words: Influenza vaccine; Effectiveness; Safety; Pharmacoepidemiology

Per informazioni su questo documento scrivere a: caterina.rizzo@iss.it; stefania.spila@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Spila Alegiani S, Alfonsi V, Bella A, Giannitelli S, Ruggeri P, Ranghiasi A, Appelgren EC, Tavella E, Rizzo C, e il Gruppo di lavoro I-MOVE e SVEVA. *Vaccino antinfluenzale stagionale in Italia: misurare l'efficacia sul campo e la sicurezza. Stagione 2015-2016*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2017. (Rapporti ISTISAN 17/19).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Gualtiero Ricciardi*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Paola De Castro e Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.



GRUPPO DI LAVORO I-MOVE e SVEVA

Gruppo di coordinamento

Istituto Superiore di Sanità

Centro Nazionale per la ricerca e la valutazione preclinica e clinica dei farmaci
Stefania Spila Alegiani, Paola Ruggeri, Enrica Tavella

Dipartimento Malattie Infettive

Valeria Alfonsi, Antonino Bella, Stefania Giannitelli, Eva Charlotte Appelgren, Caterina Rizzo

Centro Nazionale Salute Globale

Alessia Ranghiasi

Agenzia Italiana del Farmaco

Area vigilanza post-marketing

Patrizia Felicetti, Pasquale Marchione, Giuseppe Pimpinella

Segreteria Tecnica Istituzionale della Direzione Generale

Antonella Biasiotta

Centri partecipanti (Studio I-MOVE)

Piemonte: Donatella Tiberti e Valeria Ghisetti (referenti); Elisabetta Palumeri, Giovanna Bottero, Mohamed Hassan Hussein

Lombardia: Elena Pariani e Alessandra Piatti (referenti); Gian Luca Bettini, Maria Pia Battilana, Fabio Cocconi, Tiziana Danini, Daniele De Angeli, Albino Galbiati, Alessandro Guerroni, Mario Marone, Giorgio Priori, Aurelio Sessa, Chiara Ticozzi

Friuli-Venezia Giulia: Pierlanfranco D'Agaro e Tolinda Gallo (referenti); Paolo Cedaro, Guido de Paoli, Paolo Lubrano, Mariagrazia Pizzul, Marino Sodde, Massimo Toffolo, Lucia Zaramella

Emilia-Romagna: Maria Grazia Pascucci, Paola Affanni, Maria Eugenia Colucci e Roberto Rangoni (referenti); Elena Bergamini, Federica Bettelli, Carla Cafaro, Angelo Cantarelli, Licia Gaggioli, Anna Giovannini, Giuseppe Gregori, Vincenzo Immordino, Monica Malventano, Giuseppe Montanari, Roberto Sacchetti

Umbria: Barbara Camilloni (referente); Mario Berardi, Maurizio Morlupo, Gennaro Troianiello

Puglia: Maria Chironna e Cinzia Germinario (referenti); Mauro Alba, Filippo Anelli, Viviana Balena, Francesco Paolo Bianchi, Daniele Casulli, Emanuele Cavone, Giorgio Ciccarelli, Gaetano D'ambrosio, Daniela Damiani, Laura Dell'Edera, Sara de Nitto, Annalisa De Robertis, Vito De Robertis, Milena Di Lonardo, Luigi Donvito, Daniela Frisenna, Maria Antonia Gargano, Luana Gualtieri, Anna Giusti, Francesco Lampugnani, Daniela Loconsole, Lallo Madami, Francesco Mariani, Carmen Martino, Angela Metallo, Ernesto Mola, Ruggiero Piazzolla, Alessandro Santoro, Marco Silvestro, Fiorenza Tota

Centri partecipanti (Studio SVEVA)

Piemonte: Lorenza Ferrara (referente)

Friuli-Venezia Giulia: Tolinda Gallo (referente); Alessandro Cuccu, Giulia Degani, Daniela Gnesutta, Stefano Miceli, Giovanni Pilutti, Alice Pischiutti, Cristina Uliana

Liguria: Cristiano Alicino (referente); Pierclaudio Brasesco, Valeria Faccio, Giancarlo Icardi, Sergio Schiaffino

Emilia-Romagna: Maria Grazia Pascucci (referente); Marisa Cova, Sara Ferioli, Licia Maniscalco, Monica Mascellani, Alma Nieddu, Roberto Rangoni

Lazio: Silvia Aquilani (referente ASL Viterbo), Antonietta Spadea (referente ASL RMA); Alessandro Bevilacqua, Patrizia Carpentieri, Anna Maria Casciani, Simonetta Casini, Emanuela Conversi, Anna Maria D'Amici, Marco Dari, Silvia Dari, Emanuele Di Cosimo, Lucia Donno, Eugenio Epifanio, Anna Rita Ferrero, Fabio Forleo, Gabriella Gozzi, Orazio Grimaldi, Fiammetta Iometti, Domenica Ludovici, Anna Maria Matarrese, Patrizia Operamolla, Daniele Piras, Sergio Rogai, Fannina Scipione, Anna Valentini, Carmen Vinci

Puglia: Silvio Tafuri (referente); Antonella Anaclerio, Viviana Balena, Monica Boffi, Maria Campolungo, Teresa Cazzato, Gaetano D'Ambrosio, Daniela Damiani, Mario Domenico Dell'Orco, Mario Lucio Dell'Orco, Bartolomeo Fanizza, Vincenzo Frappampina, Maria Filomena Gallone, Maria Serena Gallone, Cinzia Germinario, Francesco Mariani, Carmen Martino, Tecla Mastronuzzi, Ermanno Praitano, Michele Quarto, Angela Tricarico

INDICE

Introduzione	1
Studio I-MOVE: stimare l'efficacia sul campo dei vaccini antinfluenzali, stagione 2015-2016	3
Metodi	3
Analisi dei dati	3
Risultati	4
Epidemiologia delle sindromi influenzali nella stagione 2015-2016.....	4
Sindromi influenzali reclutate nella stagione 2015-2016.....	5
Confronto fra i casi ed i controlli	7
Copertura vaccinale di casi e controlli	8
Efficacia vaccinale sul campo	9
Discussione	11
Studio SVEVA: valutare la sicurezza dei vaccini antinfluenzali in uso in Italia, stagione 2015-2016	13
Metodi	13
Eventi in studio	14
Analisi statistica	14
Risultati	15
Discussione	20
Bibliografia	22
Appendice A	
Protocollo degli studi I-MOVE e SVEVA per la stagione influenzale 2015-2016.....	25
Appendice B	
Approvazione del Comitato Etico.....	53
Appendice C	
Studio I-MOVE: rapporti periodici.....	57
Appendice D	
Studio SVEVA: rapporti regionali	65

INTRODUZIONE

I virus influenzali stagionali sono caratterizzati da continui cambiamenti, più o meno rilevanti, a causa dei quali ogni anno si rende necessaria la riformulazione dei vaccini antinfluenzali. Tale situazione rende impossibile l'utilizzo delle stime di efficacia vaccinale e di sicurezza da un anno all'altro.

L'efficacia e la sicurezza del vaccino antinfluenzale (o la sua capacità di prevenire l'influenza) possono peraltro variare notevolmente da stagione a stagione, considerando in particolare le caratteristiche dei soggetti vaccinati.

In particolare per l'efficacia, almeno due fattori giocano un ruolo importante nel determinare la probabilità che il vaccino antinfluenzale protegga una persona dall'influenza: le caratteristiche della persona vaccinata (età e stato di salute), e la somiglianza o "match" tra i virus contenuti nel vaccino e quelli circolanti. Negli anni in cui vi è una buona corrispondenza tra il vaccino contro l'influenza ed i virus circolanti, è possibile misurare i benefici sostanziali della vaccinazione in termini di prevenzione dell'influenza. Tuttavia, anche negli anni in cui l'efficacia del vaccino è ottimale, i benefici della vaccinazione variano nella popolazione, a seconda delle caratteristiche delle persone vaccinate.

Nell'aprile 2014, l'Agenzia Europea del Farmaco (*European Medicines Agency*, EMA) ha pubblicato le nuove linee guida per le procedure per l'esecuzione della sorveglianza attiva degli eventi indesiderati in seguito a vaccinazione (*Interim Guidance on enhanced safety surveillance for seasonal influenza vaccines in the EU*) (1) con le relative note esplicative che evidenziano l'importanza di monitorare l'efficacia sul campo (Efficacia Vaccinale, EV) e la sicurezza dei vaccini disponibili.

Inoltre a luglio dello stesso anno, sono state presentate le nuove linee guida per i vaccini antinfluenzali (*Guideline on influenza vaccines*) (2) in cui vengono descritti i requisiti per la messa a punto dei nuovi vaccini. In linea di principio, non vi è necessità di fornire dati clinici attraverso studi per supportare l'aggiornamento stagionale dei ceppi vaccinali. Per stabilire quanto bene lavorino i vaccini antinfluenzali, al fine di misurarne la reale potenza nel prevenire le sindromi influenzali, e quindi ottimizzarne le strategie di utilizzo, la prestazione del vaccino deve essere monitorata annualmente per mezzo di studi osservazionali di efficacia di campo e di sicurezza specifici per prodotto.

Per quanto riguarda la sicurezza, la sorveglianza *pre-marketing*, cioè quella che precede l'autorizzazione all'immissione in commercio e il rilascio del lotto, prevede controlli di qualità volti alla verifica degli standard previsti dalle autorità nazionali e internazionali (Organizzazione Mondiale della Sanità ed EMA) infatti, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) cura l'attività di gestione dei Certificati di controllo di stato e dei relativi casi di non conformità dei lotti sottoposti al controllo. Inoltre, i vaccini immessi sul mercato vengono sottoposti a un controllo *post-marketing*, che verifica i requisiti di Farmacopea posseduti al momento del rilascio, e monitora le segnalazioni relative a difetti di qualità, effetti collaterali, reazioni ed eventi avversi.

Tuttavia, nonostante sia attivo il sistema di segnalazione spontanea organizzato dalla Farmacovigilanza Nazionale (3), solo attraverso tale sistema non è possibile effettuare valutazioni prodotto specifiche e, considerati la mancanza di denominatori e il fenomeno dell'*under reporting*, non è possibile effettuare valutazioni comparative di sicurezza dei singoli vaccini antinfluenzali, durante le diverse stagioni sui soggetti appartenenti ai gruppi *target* dell'offerta vaccinale (Appendice A).

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha coordinato, dal 1990 ad oggi, diversi studi di efficacia sul campo e di sorveglianza attiva sui vaccini antinfluenzali, attraverso il coinvolgimento di ASL (Aziende Sanitarie Locali), servizi vaccinali, medici di medicina generali e pediatri di libera scelta, utilizzando strumenti informatici messi a punto *ad hoc* (4-7).

Sono stati condotti due studi:

1. Studio I-MOVE (*Influenza - Monitoring Vaccine Effectiveness*)
per stimare l'efficacia clinica dei vaccini antinfluenzali in commercio per la stagione 2015-2016.
2. Studio SVEVA (Studio sulla Valutazione degli Eventi dopo Vaccinazione Antinfluenzale)
per valutare la reattogenicità dei diversi vaccini antinfluenzali in uso in Italia durante la campagna vaccinale 2015-2016 attraverso una sorveglianza attiva.

Sono state invitate a partecipare allo studio tutte le Regioni e Province Autonome, hanno aderito in totale 8 Regioni (Piemonte, Lombardia, Friuli-Venezia Giulia, Liguria, Emilia-Romagna, Umbria, Lazio, Puglia), che corrispondono a oltre metà della popolazione italiana nel 2015. Non tutte le Regioni hanno aderito a entrambe le indagini.

Gli studi sono stati approvati dal Comitato Etico dell'ISS (Prot PRE-C-317/15 del 12/5/2015) (Appendice B).

Nella presente relazione sono riportati i risultati finali relativi all'efficacia sul campo e alla sicurezza del vaccino antinfluenzale per la stagione 2015-2016.

STUDIO I-MOVE: STIMARE L'EFFICACIA SUL CAMPO DEI VACCINI ANTINFLUENZALI, STAGIONE 2015-2016

Metodi

Hanno aderito allo studio 6 Regioni: Piemonte, Lombardia, Friuli-Venezia Giulia, Emilia-Romagna, Umbria, Puglia. Lo studio si configura come caso-controllo in cui i casi di influenza confermata e i controlli vengono identificati come tali successivamente all'esecuzione del test di laboratorio per la ricerca dei virus influenzali. Lo studio pertanto è innestato nelle attività della sorveglianza sentinella dell'influenza (Influnet) (8) che prevede che un campione di Medici di Medicina Generale (MMG) e Pediatri di Libera Scelta (PLS) (medici sentinella) per ogni regione partecipante eseguano dei tamponi faringei per la conferma dei casi di sindrome simil-influenzale (*Influenza-Like Illness*, ILI). Un caso di influenza è definito come un individuo di età ≥ 6 mesi che risponde alla definizione clinica di caso di ILI (Appendice A1.1) e che è positivo al tampone faringeo per almeno uno dei virus influenzali circolanti. Un controllo è definito come un individuo di età ≥ 6 mesi che risponde alla definizione clinica di caso di ILI e che è negativo al tampone faringeo per tutti i virus influenzali circolanti. Un soggetto è definito vaccinato contro l'influenza stagionale se ha ricevuto il vaccino antinfluenzale per la stagione in corso, almeno 14 giorni prima la data inizio sintomi.

Sono stati reclutati tutti i soggetti di età ≥ 6 mesi inclusi negli elenchi assistiti dei medici di medicina generale e pediatri di libera scelta (medici sentinella) partecipanti alla sorveglianza Influnet e che sono arrivate all'attenzione del medico per ILI.

Per ogni caso e controllo reclutato, è stato utilizzato un questionario per raccogliere informazioni utili per definire i possibili fattori confondenti e di rischio. Il questionario è stato somministrato dai medici sentinella partecipanti allo studio ai soggetti arruolati al momento dell'effettuazione del tampone faringeo. I dati raccolti sono stati inseriti in un database online appositamente costruito (<https://www.iss.it/site/rmi/imove/>) attraverso credenziali (*username* e *password*) specifiche per ogni utente. I dati inseriti sul sito web dal medico sentinella sono completamente anonimi. Il caso o il controllo è identificato da un identificativo alfanumerico (ID) generato automaticamente dalla procedura web.

Per ogni soggetto arruolato il medico ha effettuato un tampone naso-faringeo che è stato inviato al Laboratorio di Riferimento regionale accompagnato dalla scheda dati generata automaticamente dal sistema Web una volta inserito il questionario.

Per monitorare l'andamento dello studio e per verificare la completezza delle informazioni inserite, è stato condotto un doppio controllo dei dati: sia tramite un sistema di campi obbligatori per l'inserimento dei dati all'interno del sistema online, che attraverso un sistema automatico di analisi settimanale sul database. Ciò ha permesso di evidenziare, per tempo, eventuali dati incoerenti o la mancanza di informazioni nelle schede e di inviare ai MMG/PLS le richieste di correzione o completamento dei dati.

Analisi dei dati

I dati raccolti sono stati analizzati presso l'ISS alla fine della stagione influenzale. L'esito primario di interesse, necessario per stimare l'EV, è rappresentato dall'influenza (da virus

A/H1N1, A/H3N2 e B) confermata in laboratorio. L'efficacia del vaccino è stata calcolata con la formula $VE = 1 - OR$ (*Odds Ratio*) accompagnata dal relativo Intervallo di Confidenza al 95% (IC 95%).

I soggetti partecipanti allo studio sono stati descritti per le loro caratteristiche di base in termini di mediana e range interquartile (*InterQuartile Range*, IQR) o in termini di frequenze assolute e percentuali.

Le differenze delle caratteristiche di base tra casi e controlli sono state valutate mediante il test del χ^2 o di Fisher e il test t di student o con il test U di Mann-Whitney. L'associazione tra stato vaccinale e caratteristiche di base è stata determinata sia per i casi sia per i controlli.

È stata inoltre effettuata un'analisi stratificata per fascia di età (<65 anni vs ≥65 anni) e per assenza o presenza di condizioni di rischio.

Per stimare l'EV aggiustata, per la presenza di fattori confondenti e modificatori di effetto, è stato utilizzato un modello di regressione logistica multivariata. A tale scopo nel modello multivariato sono state considerate le seguenti variabili: la vaccinazione antinfluenzale nella stagione 2015-2016, la vaccinazione antinfluenzale nelle stagioni precedenti, la presenza di malattie croniche di base e condizioni di rischio, l'appartenza ad una delle categorie target per la vaccinazione, l'età, il sesso, lo stato funzionale, l'aver effettuato almeno una visita dal MMG/PLS nei 12 mesi precedenti e il mese di inizio sintomi. Tali variabili sono state inserite nei vari modelli di regressione logistica qualora risultate significative o borderline nell'analisi univariata. Quando la numerosità del campione lo permetteva, le analisi sono state ripetute per ogni sottotipo virale.

L'analisi statistica è stata effettuata con il Software statistico STATA versione 11.2.

Risultati

Epidemiologia delle sindromi influenzali nella stagione 2015-2016

Nella stagione influenzale 2015-2016 la circolazione virale è iniziata più tardi rispetto alle precedenti stagioni influenzali e di conseguenza il picco d'incidenza delle ILI è stato raggiunto nella seconda settimana di febbraio, due settimane dopo rispetto alle precedenti stagioni. Il periodo epidemico ha avuto una durata di dodici settimane (dalla settimana 2016-02 alla 2016-13) e la curva epidemica ha raggiunto il picco con un livello di incidenza pari a circa 6 casi per mille assistiti, molto inferiore rispetto a quello raggiunto la stagione 2014-2015 (11 casi per mille assistiti). Il picco epidemico è stato uno dei più bassi delle ultime stagioni influenzali e l'influenza ha colpito circa l'8% degli italiani, per un totale di circa 4.900.000 casi dall'inizio della stagione. Questo valore colloca la stagione appena trascorsa a un basso livello di intensità. Il minimo storico dell'incidenza è stato osservato nella stagione 2005-2006 con 4% di casi nella popolazione, mentre nella stagione 2004-2005 l'incidenza, pari al 12%, ha raggiunto il livello massimo dall'avvio della sorveglianza Influnet (Figura 1).

Come di consueto l'influenza ha colpito maggiormente la popolazione suscettibile appartenente soprattutto alle classi di età pediatrica. L'incidenza cumulativa decresce all'aumentare dell'età ed è stata pari a 22,7% nella classe 0-4 anni, a 16,5% nella classe 5-14 anni, a 7% nei giovani adulti della classe 15-64 anni e ha raggiunto il valore minimo negli anziani con un'incidenza pari al 2,9%.

Dal punto di vista virologico, come evidenziato nel report dell'ultima settimana (16-2016) della sorveglianza virologica (9), la stagione è stata caratterizzata dalla co-circolazione dei virus influenzali di tipo A (43% dei campioni risultati positivi) e del tipo B (57% dei campioni positivi).

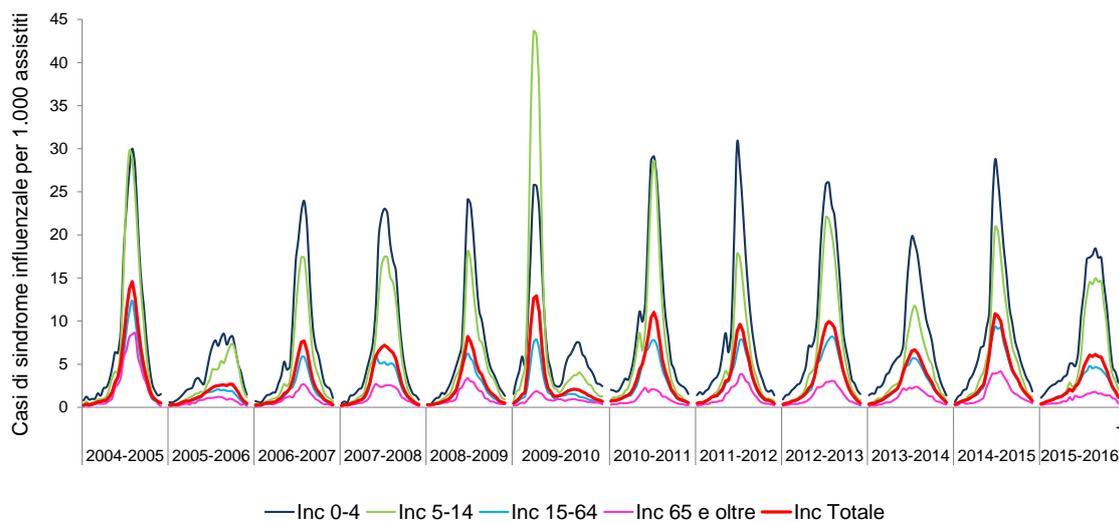


Figura 1. Incidenza delle sindromi influenzali per fascia di età in Italia per stagione influenzale (2004-2016)

Tra i virus di tipo A ha maggiormente circolato il sottotipo A(H3N2) (62%) rispetto al sottotipo A(H1N1)pdm2009 (38%).

Sindromi influenzali reclutate nella stagione 2015-2016

In totale nelle Regioni partecipanti hanno aderito allo studio 99 medici sentinella, 64 dei quali (65%) ha reclutato almeno un paziente con ILI (Figura 2).

Nel periodo di studio, ovvero a partire dalla 47^a settimana 2015 (16-22 novembre 2015) fino alla 15^a settimana 2016 (11-17 aprile 2016), sono stati reclutati complessivamente 1.094 casi di ILI. Di questi: 305 (28%) dalla Lombardia, 70 (6,4%) dal Piemonte, 148 (13,5%) dal Friuli-Venezia Giulia, 281 (25,7%) dall'Emilia-Romagna, 177 (16,1%) dall'Umbria e 113 (10,3%) dalla Puglia (Figura 3).

Applicando i criteri d'inclusione ed esclusione definiti nel protocollo (Appendice A), 90 casi di ILI, tra i controlli, sono stati esclusi in quanto reclutati prima della conferma del primo caso di influenza o dopo l'ultimo. Il primo caso di influenza confermato, nell'ambito dello studio ha avuto insorgenza dei sintomi il 21 dicembre 2015 (settimana 52-2015). Di conseguenza sono stati considerati per l'analisi dei dati 1.004 casi di ILI, di cui 506 risultati positivi ai virus influenzali (casi) e 498 negativi (controlli) agli esami di laboratorio (Figura 3).

La maggior parte delle ILI è stata reclutata dalla settimana 4-2016 alla settimana 10-2016. Il numero maggiore di ILI si è osservato nella settimana 8-2016 (63 tamponi positivi) e il maggiore tasso di positivi (numero di tamponi positivi/numero di tamponi testati) è stato osservato nella settimana 14-2016 (76%; 111 tamponi positivi su 161 testati) (Figura 4).

Dei 506 casi di influenza, 34 (6,7%) erano positivi per influenza A(H1N1)pdm09, 73 (14,4%) per A(H3N2) e 390 (77,1%) per influenza B; per 9 casi sono stati isolati virus di tipo A non sottotipizzabili che sono stati esclusi dall'analisi. In questa stagione i virus B sono stati predominanti rispetto agli altri virus (Figura 5).

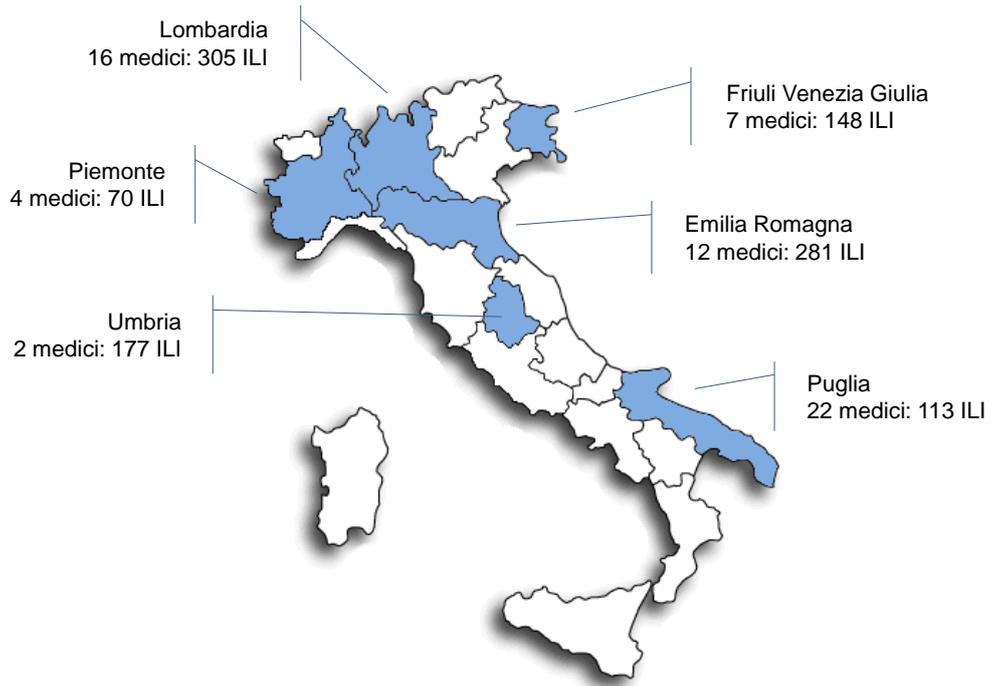


Figura 2. Distribuzione geografica dei medici partecipanti allo studio I-MOVE, stagione 2015-2016

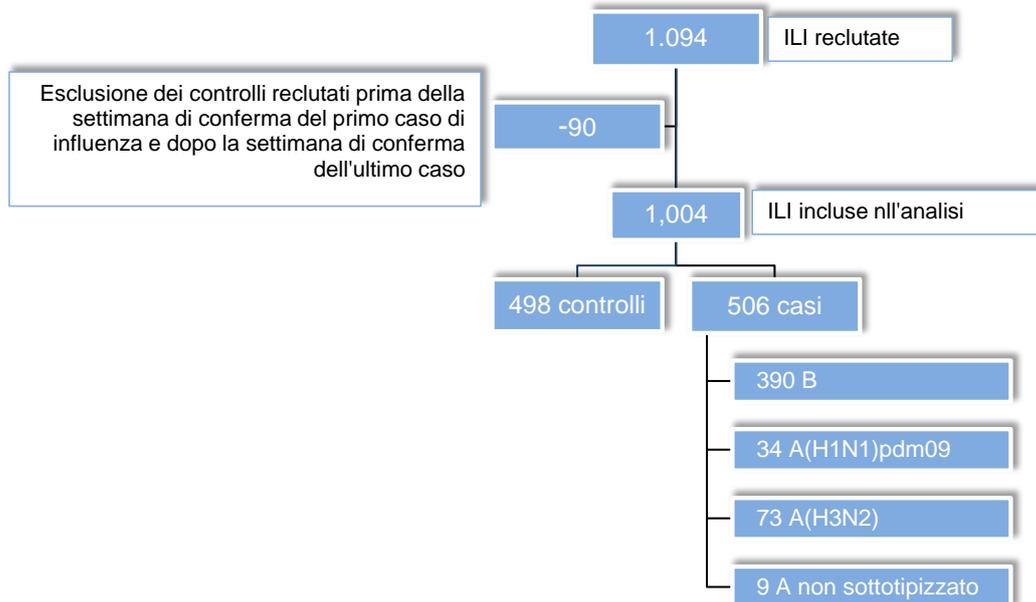


Figura 3. Flowchart dello studio I-MOVE, stagione 2015-2016

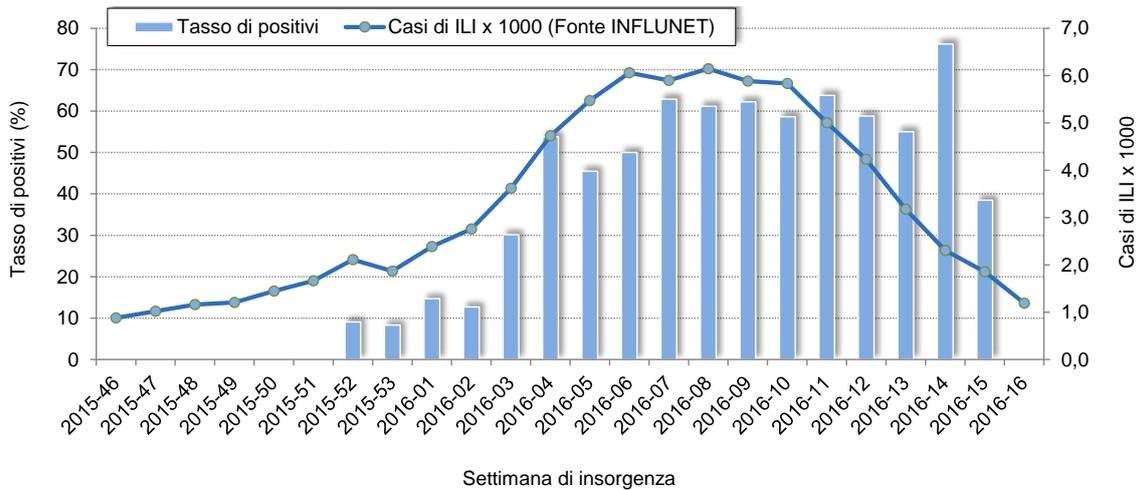


Figura 4. ILI positive per settimana di insorgenza dei sintomi. Studio I-MOVE, stagione 2015-2016

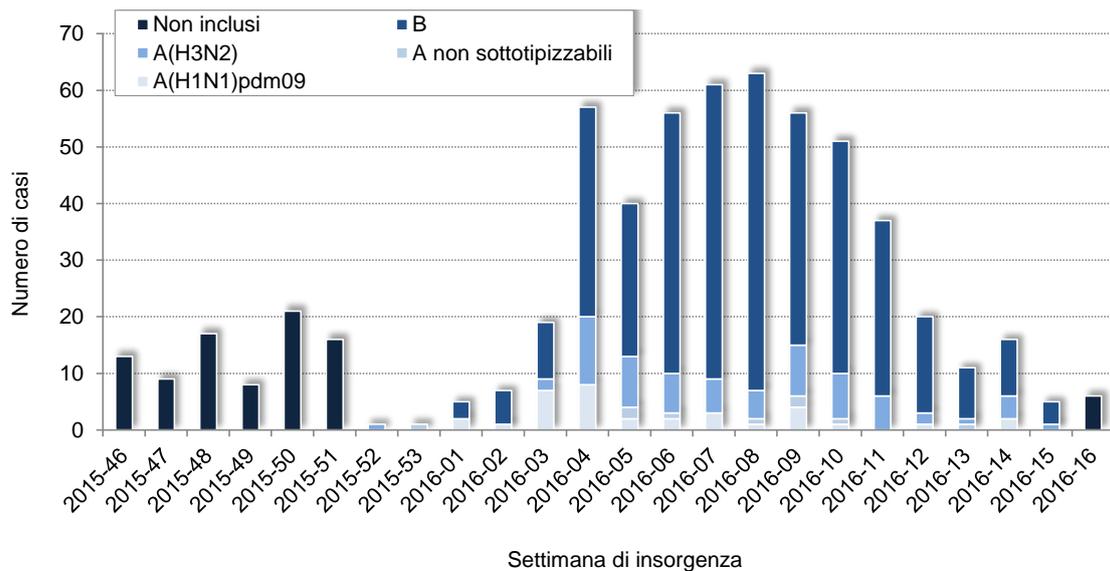


Figura 5. Casi confermati di influenza (503) per settimana di insorgenza dei sintomi e sottotipo virale. Studio I-MOVE, stagione 2015-2016

Confronto fra i casi ed i controlli

Per la maggior parte, i casi di ILI avevano un'età inferiore a 64 anni ($p \leq 0,001$) e il tampone faringeo è stato effettuato 2-4 giorni dopo l'inizio dei sintomi, mentre i controlli sono stati testati entro le due giornate successive all'inizio dei sintomi ($p \leq 0,0001$). Inoltre i controlli

presentavano più spesso malattie croniche ($p=0,017$), rientravano nelle categorie target per la vaccinazione ($p\leq 0,0001$) e necessitavano di aiuto per camminare e lavarsi ($p=0,026$) più frequentemente rispetto ai casi (Tabella 1).

Tabella 1. Caratteristiche di casi (per sottotipo virale) e controlli. Studio I-MOVE, stagione 2015-2016

Caratteristiche	Controlli (tot. 498) n. (%)	Casi* (tot. 506)			p-value**
		Influenza B (tot. 390) n. (%)	Influenza A(H1N1)pdm09 (tot. 34) n. (%)	Influenza A(H3N2) (tot. 73) n. (%)	
Gruppi d'età (anni)					
<64	453 (48,6)	382 (41,0)	33 (3,5)	64 (6,9)	<0,0001
≥65	45 (71,4)	8 (12,7)	1 (1,6)	9 (14,3)	
Sesso					
Femmina	228 (49,2)	181 (39,1)	16 (3,5)	38 (8,2)	0,558
Maschio	270 (50,7)	209 (39,3)	18 (3,4)	35 (6,6)	
Condizioni Croniche					
No	424 (48,6)	364 (41,7)	24 (2,8)	60 (6,9)	0,017
Sì	74 (60,2)	26 (21,1)	10 (8,1)	13 (10,6)	
Intervallo fra data inizio sintomi e tampone (giorni)					
0-1	219 (59,5)	113 (30,7)	15 (4,0)	21 (5,8)	<0,0001
2-4	266 (45,5)	251 (42,9)	17 (2,9)	51 (8,7)	
5-7	13 (30,9)	26 (61,9)	2 (4,8)	1 (2,4)	
Stato vaccinale					
<i>stagione 2015-2016</i>					
Non vaccinato	445 (50,0)	350 (39,3)	32 (3,6)	63 (7,1)	0,850
Vaccinato	53 (50,5)	40 (38,1)	2 (1,9)	10 (9,5)	
<i>stagione 2013-2014</i>					
Non vaccinato	451 (50,2)	351 (39,1)	32 (3,6)	64 (7,1)	0,732
Vaccinato	47 (48,5)	39 (40,2)	2 (2,1)	9 (9,3)	
<i>stagione 2012-2013</i>					
Non vaccinato	447 (49,7)	356 (39,5)	32 (3,5)	65 (7,3)	0,397
Vaccinato	51 (53,7)	34 (35,8)	2 (2,1)	8 (8,4)	
Target group per vaccinazione					
No	324 (49,3)	258 (39,3)	21 (3,2)	45 (6,8)	<0,0001
Sì	85 (64,4)	24 (18,2)	10 (7,6)	13 (9,8)	
Missing	92 (42,8)	105 (48,8)	3 (1,4)	15 (7,0)	
Iperensione e ipercolesterolemia					
No	354 (50,9)	261 (37,6)	24 (3,5)	49 (7,1)	0,052
Sì	48 (63,2)	11 (14,5)	7 (9,2)	9 (11,8)	
Missing	99 (42,7)	115 (49,6)	3 (1,3)	15 (6,5)	
Fumo					
No	336 (51,1)	250 (38,0)	22 (3,3)	50 (7,6)	0,100
Sì	25 (64,1)	7 (17,9)	6 (15,4)	1 (2,6)	
Missing	140 (46,8)	131 (43,8)	6 (2,0)	22 (7,4)	
Status funzionale (aiuto per camminare e lavarsi)					
No	345 (50,7)	245 (36,0)	29 (4,3)	53 (7,8)	0,005
Sì	11 (68,8)	3 (18,8)	0 (0,0)	2 (12,5)	
Missing	145 (50,7)	139 (45,1)	5 (1,6)	19 (6,2)	

* 9 casi di influenza A non tipizzati ** Controlli rispetto a tutti i casi da qualsiasi virus influenza

Copertura vaccinale di casi e controlli

Un totale di 105 pazienti con ILI (52 casi and 53 controlli) ha ricevuto il vaccino antinfluenzale. Il primo vaccino è stato somministrato nella settimana 44-2015, l'ultimo nella

settimana 04-2016. Complessivamente è stato somministrato il vaccino almeno 15 giorni prima l'inizio della sintomatologia influenzale a 103 pazienti con ILI; per due casi invece, sono trascorsi meno di 14 giorni fra la vaccinazione e l'inizio dei sintomi (10 giorni).

Nel campione in studio, la copertura vaccinale aumenta significativamente con l'età: 6,1% nei soggetti di età inferiore ai 15 anni, 7,7% fra i 15 e i 64 anni e 69,8% negli ultrasessantacinquenni ($p < 0,001$) (Tabella 2).

Tabella 2. Copertura vaccinale per vaccino antinfluenzale per fascia di età. Studio I-MOVE, stagione 2015-2016

Età	Vaccinazione antinfluenzale				Totale
	No		Si		
	n.	%	n.	%	
<15	664	93,9	43	6,1	707
15-64	216	92,3	18	7,7	234
≥65	19	30,1	44	69,8	63
Totale	899	89,5	105	10,5	1.004

La maggior parte dei soggetti reclutati è stato vaccinato con Vaxigrip (54/105) seguito da Agrippal s1 (22/105), Fluad (12/105), Influvac s (8/105), Intanza (6/105) e Fluarix-tetra (1/105). I vaccini Fluad, Fluarix tetra e Intanza sono stati somministrati in soggetti di età ≥ 65 anni. Nella Tabella 3 sono riportati il tipo di vaccino somministrato per regione partecipante.

Tabella 3. Soggetti (n.) reclutati vaccinati per tipo di vaccino* e Regione. Studio I-MOVE, stagione 2015-2016

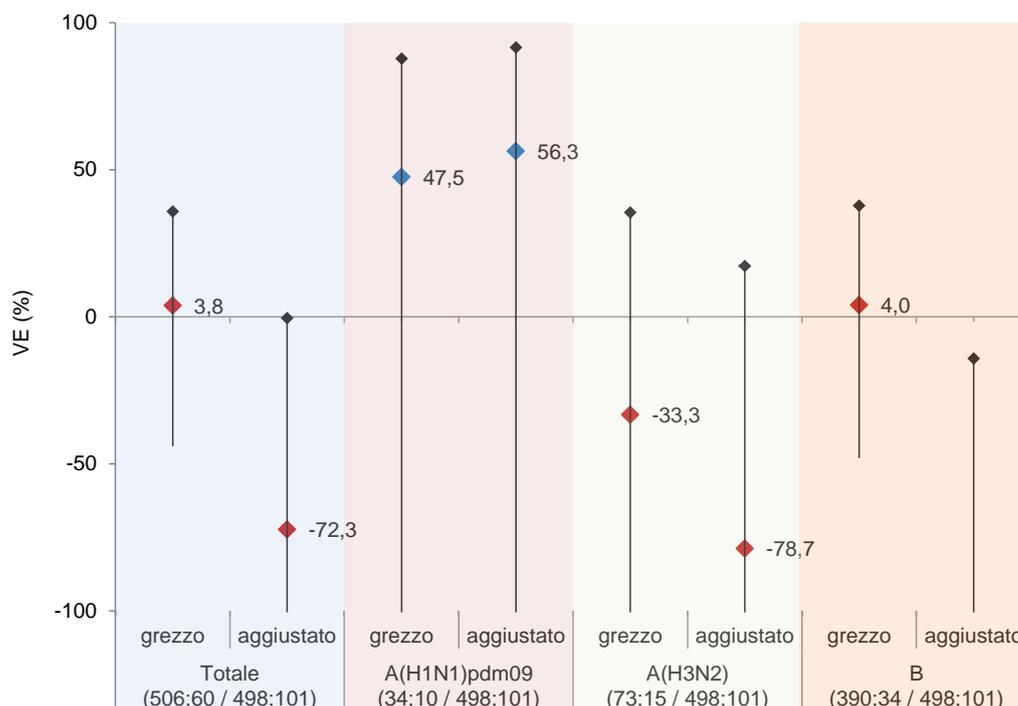
Vaccini	FVG	PIE	EMI	PUG	Totale
Agrippal	1	7	14		22
Fluad		6	3	3	12
Fluarix tetra				1	1
Influvac s				8	8
Intanza 15	1	5			6
Vaxigrip	33		21		54
Totale	35	18	38	12	103

* per due casi non era disponibile la tipologia di vaccino somministrato

FVG: Friuli-Venezia Giulia; PIE: Piemonte; LIG: Liguria; EMI: Emilia-Romagna; LAZ: Lazio; PUG: Puglia

Efficacia vaccinale sul campo

L'efficacia vaccinale grezza è risultata pari al 3,8% (IC 95%: -44,1-35,8%) nel prevenire le sindromi ad eziologia influenzale causate da tutti i virus influenzali, 47,5% (IC 95%: -125,2-87,8%) nei confronti del virus A(H1N1)pdm09, -33,3% (IC 95%: -175,3-35,50%) per A(H3N2), e 4,0% (IC 95%: -48,1-37,8%) per B (Figura 6). L'analisi stratificata suggerisce che età, presenza di almeno una malattia cronica, aver effettuato almeno una visita dal MMG nei 12 mesi precedenti, appartenere alle categorie target per la vaccinazione e aver bisogno di aiuto per camminare e lavarsi sono tutti fattori confondenti per la stima di EV. Dopo aver aggiustato per i fattori confondenti sopra riportati, la stima dell'EV è risultata pari a -72,3% (IC 95%: -195,5 - -0,5). La Figura 6 mostra l'EV grezza e aggiustata per sottotipo virale.



EV aggiustata per età, presenza di almeno una malattia cronica, aver effettuato almeno una visita dal MMG nei 12 mesi precedenti, appartenere alle categorie target e aver bisogno di aiuto per camminare e lavarsi

Figura 6. Efficacia vaccinale grezza e aggiustata del vaccino antinfluenzale. Studio I-MOVE, stagione 2015-2016

L'EV grezza e aggiustata nel prevenire le forme di influenza causate da qualsiasi virus influenzale – A(H1N1)pdm09, A(H3N2), o B – per fascia d'età è riportata in Tabella 4.

Tabella 4. Efficacia sul campo del vaccino EV per fascia di età. Studio I-MOVE, stagione 2015-2016

Età	EV grezza	IC 95%	EV aggiustata*	IC 95%
Tutti i virus influenzali (tot. 506)				
<64 anni	-57,9	-286,7 – 52,1	-62,6 *	-187,7 – 8,1
≥65 anni	-75,0	-21,3 – 95,1	-94,7 *	-756,4 – -55,7
Influenza A(H1N1)pdm09 (tot. 34)				
<64 anni	41,6	-71,4 – 81,6	72,0 **	-130,4 – 96,6
≥65 anni	NA		NA	
Influenza A(H3N2) (tot. 73)				
<64 anni	8,1	-270,7 – 53,9	-11,6 *	-292,8 – 68,3
≥65 anni	-75,0	-238,1 – 36,2	-314,1 *	-2823,5 – 41,3
Influenza B (tot. 390)				
<64 anni	-82,7	-286,7 – 52,1	-91,0 *	-244,4 – -5,9
≥65 anni	-50,0	-21,3 – 95,1	-37,2 *	-805,4 – 79,2

IC: intervallo di confidenza; EV: efficacia sul campo del vaccino; NA: non applicabile

* aggiustato per età, presenza di almeno una malattia cronica, aver effettuato almeno una visita dal MMG nei 12 mesi precedenti, appartenere alle categorie target e aver bisogno di aiuto per camminare e lavarsi

** aggiustato per aver effettuato almeno una visita dal MMG nei 12 mesi precedenti, mese di insorgenza e presenza di almeno una condizione cronica

Sono stati prodotti e inviati alle Regioni partecipanti 5 report relativi alle attività di reclutamento dei casi e controlli da parte dei MMG/PLS partecipanti e allo stato dell'arte del progetto (Appendice C).

Discussione

I risultati della nostra analisi suggeriscono che il vaccino antinfluenzale per la stagione 2015-2016 ha conferito una protezione moderata nei confronti di infezioni da virus A(H1N1)pdm09, mentre è stata osservata una protezione nulla nei confronti delle infezioni da virus influenzali A(H3N2) e B confermate in laboratorio. Questi risultati sono conseguenza della predominante circolazione del ceppo virale B/Victoria, non incluso però nella composizione del vaccino trivalente.

In Italia infatti la stagione influenzale 2015-2016, è stata caratterizzata da una prevalente circolazione di virus influenzale B (57,3%), tra i quali, si è osservata quest'anno una predominante circolazione di ceppi appartenenti al lineaggio B/Victoria/2/87 e, in particolare, al clade 1A, rappresentato dal ceppo di riferimento B/Brisbane/60/2008 incluso nella nuova composizione del vaccino trivalente per la stagione 2016-2017 nel nostro emisfero (9).

I risultati ottenuti sono in linea con le stime di EV 2015-2016 nella popolazione generale pubblicate in Canada e Regno Unito, che indicano una significativa protezione del vaccino nei confronti dei virus A(H1N1)pdm09 (10, 11). Risultati simili sono stati ottenuti in uno studio caso-controllo condotto in Danimarca, che riporta stime nella popolazione anziana (12).

In questi ultimi anni l'ISS ha svolto numerosi studi per valutare l'efficacia sul campo dei vaccini antinfluenzali (4, 5, 6) e anche durante la stagione 2015-2016 è stata confermata la fattibilità dello studio e le competenze scientifiche acquisite nel tempo per svolgere questi studi.

Tuttavia, nell'interpretazione dei nostri risultati, è necessario considerare che la popolazione alla quale è raccomandata la vaccinazione include individui vaccinati in stagioni successive, risultanti in gruppi più omogenei in termini di potenziali fattori confondenti. Infatti, non sono state rilevate differenze fra casi e controlli in termini di salute e ospedalizzazioni per malattie croniche negli anni precedenti.

Inoltre c'è da considerare che la dimensione campionaria è ridotta e l'analisi multivariata è basata su strati molto piccoli.

Non è stato possibile, con i dati disponibili, effettuare stime di EV per tipo di vaccino o per specifiche fasce di età, essendo il numero dei vaccinati non sufficiente per ottenere stime solide. La dimensione del campione è fondamentale per ottenere stime robuste e può essere risolta solo attraverso analisi aggregate e aumentando la dimensione campionaria. Tuttavia, va considerato che la stagione 2015-2016 in Italia è stata caratterizzata da una bassa incidenza rispetto alle stagioni influenzali precedenti, come riportato dal Sistema di sorveglianza Influnet, con il raggiungimento del picco epidemico (metà febbraio) con due settimane di ritardo rispetto all'atteso (8).

L'analisi condotta ha considerato tutti i principali fattori di confondimento descritti in letteratura che sono risultati: la classe di età, la presenza di almeno una malattia cronica, la visita del medico di famiglia nei 12 mesi precedenti, appartenere alle categorie target per la vaccinazione antinfluenzale e aver bisogno di aiuto per camminare e lavarsi.

Tuttavia, per ottenere stime di EV più precise e stime specifiche per classi di età, tipo di virus e tipo di vaccino è fondamentale raggiungere dimensioni campionarie maggiori attraverso la partecipazione allo studio di un numero maggiore di Regioni e di conseguenza di medici sentinella anche attraverso l'integrazione dei dati epidemiologici e virologici.

La prossima stagione lo studio si concentrerà sull'aumento della dimensione del campione al fine di ottenere stime più precise, per ottenere stime specifiche per età e tipo di vaccino e sull'integrazione della sorveglianza.

Nonostante i risultati dello studio mostrino che i vaccini disponibili non hanno fornito una protezione ottimale, a causa del sostanziale grado di mismatch antigenico osservato rispetto al virus B contenuto nel vaccino, rimangono, fino a quando strumenti più efficaci non saranno disponibili, la misura più efficace per prevenire l'influenza e le sue complicanze.

STUDIO SVEVA: VALUTARE LA SICUREZZA DEI VACCINI ANTINFLUENZALI IN USO IN ITALIA, STAGIONE 2015-2016

Metodi

Allo studio SVEVA hanno partecipato ASL, distretti vaccinali, medici di medicina generale, pediatri di libera scelta e ospedali, di seguito denominati Centri, identificati dalle 6 Regioni che hanno aderito allo studio: Piemonte, Friuli-Venezia Giulia, Liguria, Emilia-Romagna, Lazio e Puglia (Figura 7).

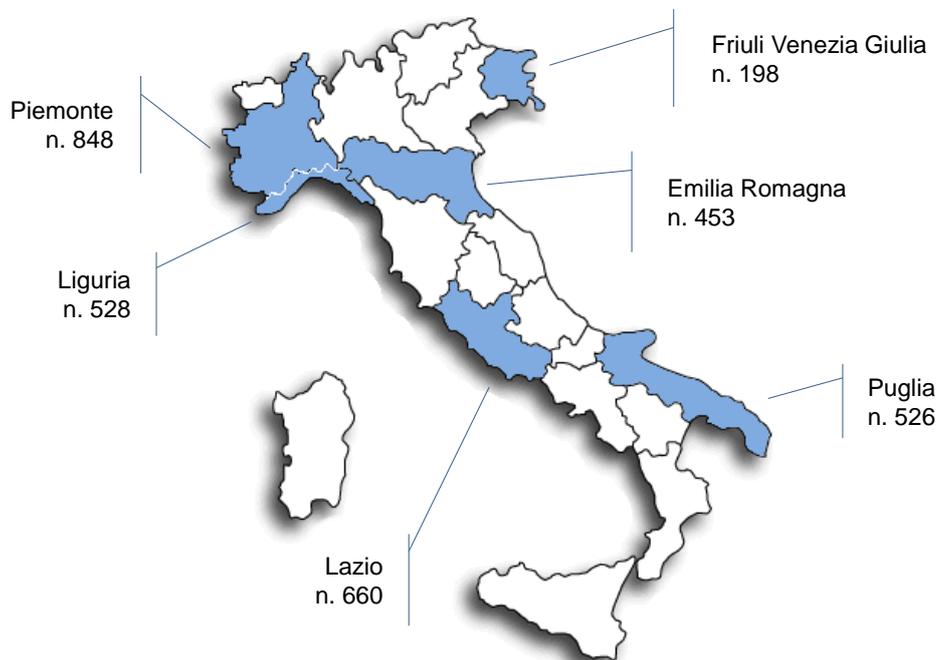


Figura 7. Regioni partecipanti allo studio SVEVA, stagione 2015-2016

Sono stati reclutati i soggetti al di sopra dei 6 mesi di età che si sono presentati nei Centri per effettuare la vaccinazione antinfluenzale stagionale. È stato richiesto il consenso informato agli individui di età superiore di 18 anni e ai genitori dei minori per la partecipazione alla sorveglianza e per permettere di effettuare il follow-up degli eventi insorti dopo 7 giorni dalla vaccinazione e del loro decorso a 60 giorni.

I dati relativi alla somministrazione del vaccino antinfluenzale e al follow-up dei soggetti vaccinati nella campagna vaccinale 2015-2016 sono stati inseriti online dai Centri attraverso una piattaforma web dedicata allo studio (disponibile all'indirizzo www.sicurezzaflu.mpasol.it), secondo un formato standard (Appendice A - Protocollo).

Attraverso l'utilizzo di strumenti standardizzati di raccolta dei dati (CRF, *Case Report Form* ovvero schede e questionari) e della piattaforma web sono state raccolte le informazioni generali

riguardanti il vaccinato. Ogni Centro ha avuto accesso ai propri dati; le ASL ai dati relativi ai Centri e le Regioni ai dati relativi alle ASL e ai Centri. Successivamente, sono stati raccolti i dati relativi degli eventi insorti a distanza di 7 giorni dalla vaccinazione (tramite contatto telefonico da parte di un operatore del Centro o per coloro che avevano ricevuto le credenziali di accesso direttamente sulla piattaforma web dedicata). Inoltre, per tutti gli eventi identificati a 7 giorni, è stato effettuato il follow-up telefonico a 60 giorni per monitorare il decorso dell'evento.

Eventi in studio

Gli eventi di interesse sono stati i seguenti: reazioni nel punto di inoculo del vaccino (incluso la severità e la durata); febbre; perdita dell'appetito; cefalea; vomito; nausea; malessere generalizzato; artralgie; mialgie; eventi indicativi di reazione allergica o ipersensibilità (inclusi i sintomi oculari). Per i bambini al di sotto dei 5 anni di età, considerando la difficoltà di comunicare i sintomi, sono stati valutati anche sintomi come irritabilità e pianto. È stata inoltre valutata la severità degli eventi riportati. Sono stati classificati come eventi avversi severi tutti i casi che riportano uno dei seguenti eventi, sintomi o segni: convulsioni (sia febbrili che non); cianosi generalizzata; apnea; episodio di ipotonia-iporesponsività; collasso (con perdita di coscienza) o sincope; encefalite o encefalopatia; altra manifestazione neurologica (epilessia, paresi, parestesie, paralisi flaccida, deficit dei nervi cranici); manifestazione di ipersensibilità immediata che ha richiesto un intervento farmacologico (shock anafilattico, anafilassi, angioedema, broncospasmo, asma); sindrome di Guillain Barrè; trombocitopenia; anemia emolitica autoimmune; vasculite; sepsi o altra malattia batterica invasiva; decesso. Sono stati considerati come eventi avversi severi tutti i ricoveri (anche in day-hospital) o tutti gli accessi al pronto soccorso.

Tramite la piattaforma web, è stato condotto un controllo periodico dell'arruolamento dei soggetti vaccinati e dell'inserimento dei dati di follow-up dopo la somministrazione di ogni dose. Ciò ha permesso di evidenziare, per tempo, eventuali errori o la mancanza delle informazioni più rilevanti nelle schede (come per esempio data vaccinazione, nome vaccino, follow-up a 7 e 60 giorni) e di inviare ai Centri le richieste di correzione o completamento dei dati. Inoltre, il controllo periodico degli eventi riportati nei 7 giorni successivi la vaccinazione ha permesso di evidenziare possibili segnali, consentendo ai Centri di darne tempestiva comunicazione all'AIFA attraverso la Scheda di segnalazione inserita nella piattaforma.

Analisi statistica

L'analisi delle caratteristiche dei vaccinati è stata effettuata per area geografica e tipologia di vaccino, i dati sono presentati come mediana nel caso di variabili continue e come percentuali (%) nel caso di variabili categoriche. La frequenza di eventi a 7 giorni è stata calcolata come rapporto tra i vaccinati che avevano riportato almeno un evento nei 7 giorni successivi la vaccinazione e il totale dei vaccinati. È stata calcolata la distribuzione di tale frequenza per giorno di insorgenza, tipologia di vaccino, area geografica, sesso, età, vaccinazioni precedenti, categoria di rischio e malattie croniche. Le eventuali differenze osservate sono state valutate mediante il test del χ^2 e il test di Mann-Whitney. Per l'analisi dei dati è stato utilizzato il *package SPSS* (versione 22).

Risultati

Durante il periodo ottobre-marzo 2016 (Figura 8) sono stati registrati nella piattaforma dedicata allo studio 3.213 soggetti vaccinati con la prima dose, 73 dei quali hanno ricevuto anche la seconda dose.

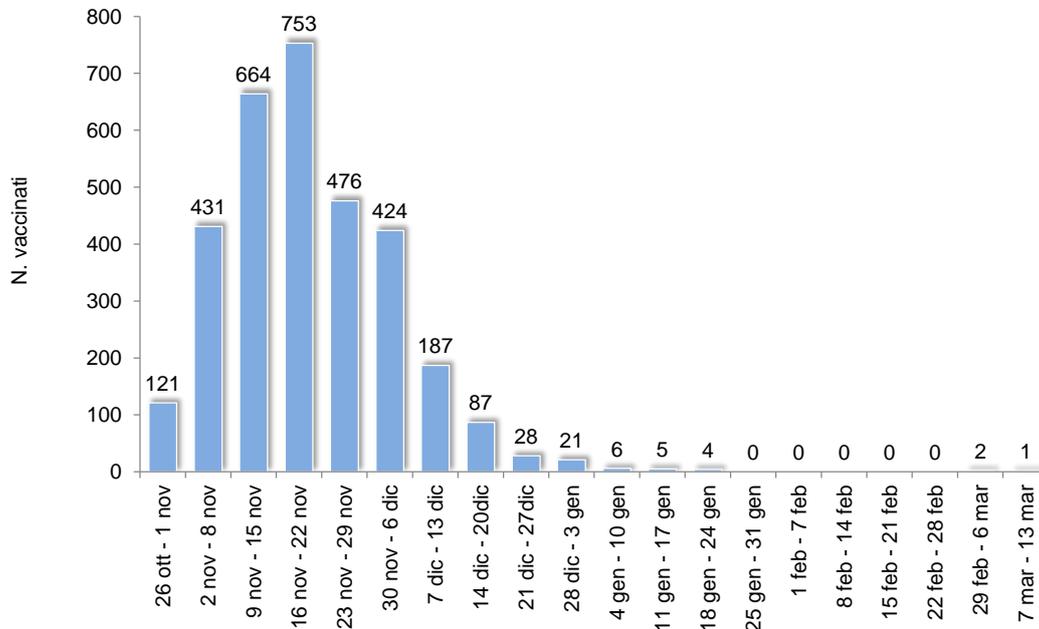


Figura 8. Andamento settimanale delle vaccinazioni incluse nello studio SVEVA, stagione 2015-2016

Nella Figura 9 è riportata la distribuzione per età e sesso dei 3.213 soggetti con età mediana di 58 anni (range 8 mesi – 100 anni), il 21% con età inferiore a 18 anni e 38% con età superiore a 65 anni (per 11 soggetti l'informazione era mancante). Il rapporto maschi/femmine è pari a 1 (1.614 maschi e 1.599 femmine).

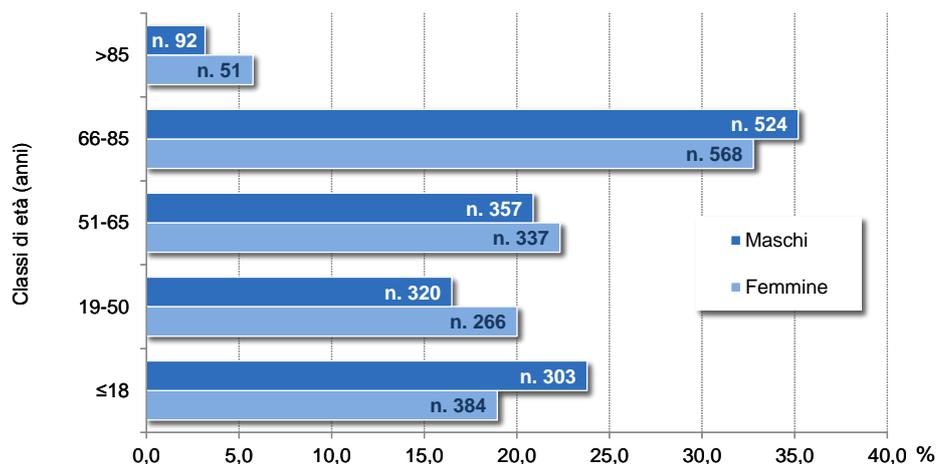


Figura 9. Soggetti vaccinati per età e sesso. Studio SVEVA, stagione 2015-2016

Nella Tabella 5 e nella Figura 10 è riportato l'andamento della vaccinazione nelle 6 Regioni partecipanti e nei Centri identificati dalle Regioni stesse. Il numero di soggetti in studio per Regione varia da 198 soggetti nel Friuli-Venezia Giulia a 848 soggetti nel Piemonte. Dopo una settimana dalla somministrazione del vaccino (I e II dose) sono state effettuate 3.152 interviste telefoniche, mentre per 49 vaccinati i dati sono stati inseriti direttamente in piattaforma. Il follow-up a 7 giorni è risultato quindi completo nel 97% dei vaccinati.

Tabella 5. Andamento della vaccinazione e del follow-up a 7 giorni per Regione. Studio SVEVA, stagione 2015-2016

Regione	Numero di dosi di vaccino somministrate (CV%*)	Data prima vaccinazione	Studio SVEVA			
			Soggetti vaccinati		Follow-up 7 giorni	
			I dose n.	II dose n.	I dose n. (%)	II dose n. (%)
Friuli-Venezia Giulia	192.026 (15,6)	04/11/2015	198	-	168 (84,8)	-
Piemonte	603.519 (13,6)	30/10/2015	848	62	831 (98,0)	61 (98,4)
Liguria	254.455 (16,1)	26/10/2015	528	-	528 (100,0)	-
Emilia-Romagna	690.672 (15,5)	06/11/2015	453	-	439 (96,9)	-
Lazio	841.811 (14,3)	02/11/2016	660	-	650 (98,5)	-
Puglia	609.728 (14,9)	30/10/2015	526	11	516 (98,1)	8 (72,7)
Totale			3.213	73	3.132 (97,5)	69 (94,5)

* Copertura Vaccinale nella popolazione generale (≥ 6 mesi) Fonte: Ministero della Salute e ISS

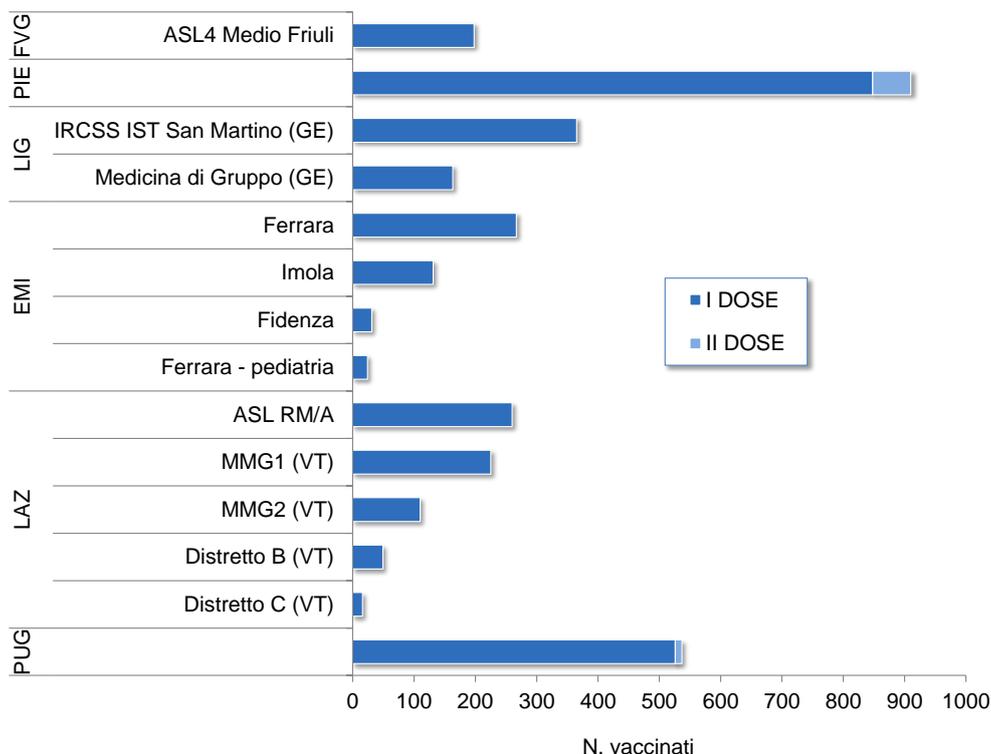


Figura 10. Andamento della vaccinazione (I e II dose) per Regione e/o ASL, distretti vaccinali, MMG, PLS e ospedali. Studio SVEVA, stagione 2015-2016

Nella Tabella 6 sono riportati i vaccini utilizzati in ogni Regione in studio. Sono stati somministrati 4 tipologie di vaccino: subunità (Influvac s, Agrippal; n. 1.636), split (Fluarix tetra, Vaxigrip, Optaflu; n. 660), adiuvato con MF59 (Fluad; n. 526) e intradermico (Intanza 15; n. 391). I vaccini adiuvati con MF59 e intradermici sono stati somministrati a soggetti più anziani (età mediana 74 anni). Il 68% dei soggetti vaccinati appartiene a una delle categorie a rischio per le quali è consigliata la vaccinazione (Tabella 7). Nel complesso sono stati rilevati 854 eventi, 845 eventi (26%) dopo la somministrazione della I dose (n. 3.213) e 9 (12,3%) dopo la II dose (n. 73) (Tabella 8).

Tabella 6. Soggetti vaccinati per tipo di vaccino e Regione. Studio SVEVA, stagione 2015-2016

Tipo di vaccino	FVG	PIE	LIG	EMI	LAZ	PUG	Totale
Subunità	99	769	191	268	6	303	1.636
Split	11		113		390	146	660
Adiuvato con MF59				185	264	77	526
Intradermico	88	79	224				391
Totale	198	848	528	453	660	526	3.213

FVG: Friuli-Venezia Giulia; PIE: Piemonte; LIG: Liguria; EMI: Emilia-Romagna; LAZ: Lazio; PUG: Puglia

Tabella 7. Caratteristiche dei soggetti vaccinati per tipo di vaccino. Studio SVEVA, stagione 2015-2016

Tipo di vaccino	N.	Età mediana*	M/F	Appartenenti a categorie a rischio**	
				n.	%
Subunità	1.636	38	809/827	1.072	65,5
Split	660	55	332/328	325	49,2
Adiuvato con MF59	526	74	278/248	417	79,3
Intradermico	391	74	195/196	363	92,8
Totale	3.213	58	1.614/1.599	2.177	67,8

* per 11 soggetti informazione mancante; ** per 450 soggetti informazione mancante

Tabella 8. Soggetti vaccinati con almeno un evento riferito nei 7 giorni dopo la somministrazione della I o II dose per tipo di vaccino. Studio SVEVA, stagione 2015-2016

Tipo di vaccino	Eventi I dose		Eventi II dose	
	n.	%	n.	%
Subunità	444	27,1	9	12,3
Split	138	20,9	-	-
Adiuvato con MF59	114	21,7	-	-
Intradermico	149	38,1	-	-
Totale	845	26,3	9	12,3

La maggior parte degli eventi ha un esordio acuto, circa il 35% degli eventi si presenta entro 48 ore dalla vaccinazione (Figura 11).

La proporzione di eventi dopo la I dose di vaccino mostra delle differenze per Regione, sesso, età, e condizioni iniziali del vaccinato (Tabella 9). La proporzione di eventi è più alta nei soggetti più giovani, nelle donne, tra chi non ha effettuato la vaccinazione antinfluenzale precedentemente e tra coloro che non appartengono a categorie a rischio per le quali la vaccinazione è consigliata. Tali differenze potrebbero però essere influenzate dalla diversa reattogenicità dei vaccini (*vedi* Tabella 8, $p < 0,01$) che sono stati somministrati in maniera differente sia per Regione che per caratteristiche dei vaccinati (*vedi* Tabelle 6-9).

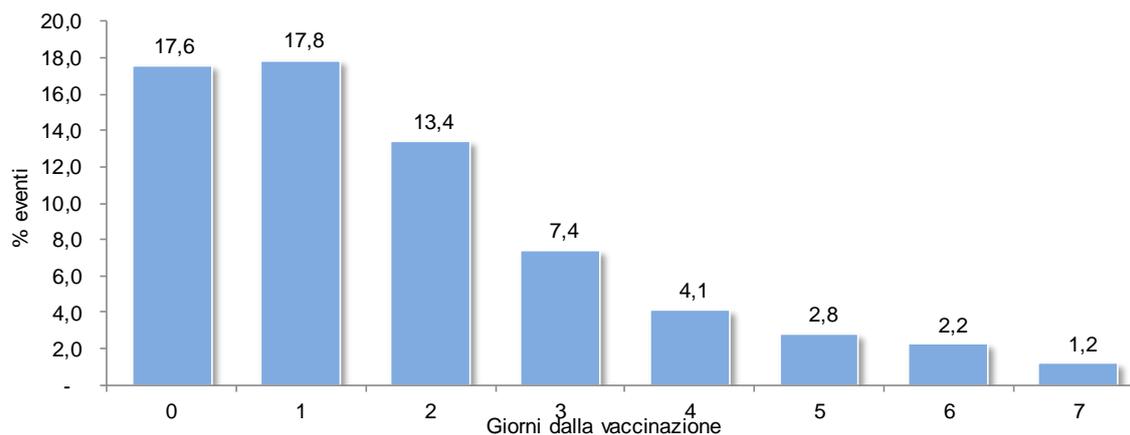


Figura 11. Soggetti vaccinati con almeno un evento dopo la vaccinazione per giorno di insorgenza dell'evento. Studio SVEVA, stagione 2015-2016

Tabella 9. Soggetti vaccinati con almeno un evento riferito nei 7 giorni dopo la somministrazione della I dose eventi per regione, sesso, età, vaccinazioni precedenti, categorie di rischio e malattie croniche. Studio SVEVA, stagione 2015-2016

Caratteristiche	N. vaccinati	Eventi I dose	
		n.	%
Regione			
Friuli-Venezia Giulia	198	69	34,8
Piemonte	848	176	20,8
Liguria	528	176	33,3
Emilia-Romagna	453	134	29,6
Lazio	660	89	13,5
Puglia	526	201	38,2
Sesso			
Maschi	1.614	373	23,1
Femmine	1.599	472	29,5
Età*			
<65	1.913	574	30,0
≥65	1.289	270	20,9
Vaccinazioni precedenti[^]			
Sì	1.958	490	25,0
No	805	241	29,9
Categorie a rischio[^]			
Sì	2.177	560	25,7
No	586	171	29,2
Malattie croniche[^]			
Sì	1.328	356	26,8
No	1.434	375	26,2

* per 11 soggetti informazione mancante; [^] per 451 soggetti informazione mancante

Gli eventi riportati nei 7 giorni successivi alla vaccinazione sono risultati tutti di lieve entità, ad eccezione di due eventi insorti dopo la somministrazione della I dose di un vaccino split classificati come severi dopo la rivalutazione di tutti gli eventi da parte dei Centri (2 decessi: un uomo di 76 anni, deceduto 3 giorni dopo la vaccinazione, e una donna di 87 anni ricoverata in ospedale 3 giorni dopo la vaccinazione e dopo 7 giorni deceduta). Entrambi gli eventi severi

segnalati si sono verificati in soggetti con gravi patologie croniche preesistenti. Gli eventi di lieve entità verificatisi dopo la somministrazione della prima dose, hanno riguardato principalmente sintomi locali (dolore, rossore, gonfiore e indurimento sul sito di iniezione), malessere generalizzato, febbre e cefalea (Tabella 10).

Tabella 10. Eventi riportati nei 7 giorni successivi la somministrazione della I dose di vaccino. Studio SVEVA, stagione 2015-2016

Tipo di evento	N. di vaccinati*				Totale
	Subunità	Split	Adiuvato MF59	Intradermico	
Dolore locale	242	97	67	40	446
Rossore locale	81	22	13	106	222
Gonfiore locale	93	26	15	75	209
Indurimento locale	84	19	14	57	174
Malessere generalizzato	64	15	23	20	122
Febbre	48	12	8	7	75
Cefalea	53	6	7	6	72
Artralgia	20	5	10	7	42
Vomito e nausea	20	6	4	6	36
Mialgia	14	15	6	3	28
Perdita di appetito	15	6	1	3	25
Prurito generalizzato	11	1	1	8	21
Irritabilità	13	0	0	0	13
Dispnea	5	2	0	3	10
Congiuntivite	2	1	3	1	7
Rash cutaneo	3	0	0	2	5
Pianto persistente	1	0	0	0	1
Orticaria	0	0	0	0	1
Altro	44	4	10	25	83

* La somma è superiore al numero dei vaccinati perché un vaccinato può riportare più eventi

Il follow-up a 60 giorni degli 854 vaccinati con eventi successivi alla I o II dose di vaccino, è stato completato per 829 vaccinati (97%). Tra i 25 soggetti non rintracciati 11 erano soggetti trasferiti in altre Regioni, 2 deceduti e i rimanenti 12 non erano raggiungibili dopo vari tentativi di contatto telefonico. A 60 giorni dalla vaccinazione 4 soggetti non avevano ancora risolto completamente la sintomatologia dell'evento insorto dopo la vaccinazione, mentre 25 soggetti (2,9%), tutti vaccinati con la I dose, hanno riportato nuovi eventi, la maggior parte dei quali di natura respiratoria (Tabella 11).

Tabella 11. Follow-up a 60 giorni dei soggetti vaccinati che avevano riportato almeno 1 evento entro 7 giorni dalla vaccinazione. Studio SVEVA, stagione 2015-2016

Sintomi	Totale n. vaccinati
Tosse	8
Sindrome influenzale	6
Gastrointestinale	5
Rinite, sinusite	4
Tonsillite	4
Raffreddore	3
Febbre	3
Malessere	2
Mal di testa	1
Bronchite catarrale	1

A conclusione della sorveglianza sono stati prodotti e inviati alle Regioni e/o ai Centri partecipanti dei report con la sintesi dei principali risultati (Appendice D).

Discussione

Questo studio è stato finalizzato alla valutazione della sicurezza dei vaccini antinfluenzali, il cui protocollo è stato stilato seguendo le nuove procedure per l'esecuzione di una sorveglianza attiva degli eventi indesiderati in seguito a vaccinazione (1, 2), adottate dall'EMA.

Sono stati arruolati più di 3.200 i soggetti che si sono presentati spontaneamente ai Centri identificati dalle Regioni o ASL e che hanno aderito allo studio. La partecipazione da parte dei soggetti vaccinati ai quali è stata offerta la partecipazione allo studio è stata molto elevata. La variabilità per Regione nel numero di soggetti vaccinati osservata può dipendere da molteplici fattori, quali la popolazione residente nella Regione, la copertura vaccinale e soprattutto il numero e la tipologia dei Centri che hanno partecipato allo studio.

La frequenza di eventi insorti a distanza di 7 giorni dalla somministrazione del vaccino antinfluenzale (26%) rilevata nel corso dello studio è risultata sovrapponibile a quella evidenziata da una sorveglianza condotta in Istituto su popolazioni anziane (7). Gli eventi riportati nei 7 giorni successivi la vaccinazione sono risultati tutti di lieve entità, ad eccezione di due decessi dopo somministrazione della I dose di Fluarix tetra, in soggetti con gravi patologie croniche preesistenti, per i quali i medici vaccinatori hanno escluso il legame con la vaccinazione.

L'analisi stratificata ha mostrato una discreta variabilità nella frequenza di eventi lievi per tipologia di vaccino, Regione e caratteristiche dei soggetti vaccinati.

La sorveglianza a distanza di 60 giorni dalla vaccinazione degli 854 soggetti che avevano riportato almeno un evento avverso ha registrato una bassa frequenza di nuovi sintomi (3%) riportati, la maggior parte dei quali di natura respiratoria o gastrointestinale. In 4 casi, invece, i sintomi insorti nei 7 giorni successivi la vaccinazione continuavano a persistere.

Lo studio prevedeva due diverse modalità di registrazione degli eventi rilevati attraverso il diario vaccinale, la prima attraverso l'intervista telefonica da parte di un operatore del Centro e la seconda direttamente da parte del soggetto vaccinato (del genitore in caso di vaccinato minore) all'interno del sito web con credenziali per l'accesso. La seconda modalità era stata sperimentata precedentemente in una sorveglianza della vaccinazione antinfluenzale in età pediatrica, permettendo così di alleggerire il carico di lavoro dei Centri. In questa indagine, però si è riscontrato uno scarso utilizzo di tale modalità, infatti meno del 2% dei vaccinati ha dato la propria disponibilità ad accedere alla piattaforma web per l'inserimento dei dati, questo potrebbe essere dovuto sia alla scarsa manualità con gli strumenti informatici dei cittadini over 65enni che sono il 40% nella popolazione in studio che alla mancanza di tempo da parte degli operatori sanitari durante le sedute vaccinali necessario per spiegare e far comprendere questa modalità di inserimento dei dati.

Considerando l'accettazione dello studio da parte dei Centri partecipanti ed i risultati ottenuti che confermano il dato relativo alla sicurezza del vaccino antinfluenzale stagionale sia in Italia che al livello internazionale, lo Studio ha mostrato un buon livello di fattibilità. I Centri partecipanti hanno avuto facile accesso alla piattaforma web per l'inserimento dei dati e non sono stati segnalati particolari disagi a causa del lavoro aggiuntivo che il protocollo ha richiesto, anche tra i soggetti vaccinati è stata registrata una buona *compliance*.

Nonostante le informazioni da richiedere al momento della vaccinazione siano state il più possibile limitate a quelle necessarie per la fattibilità dello studio, si è osservata una quota di dati mancanti (14%) in particolare per alcune informazioni (vaccinazioni precedenti, allergie

precedenti; malattie croniche e condizioni di rischio). Considerando che queste informazioni vengono raccolte routinariamente al momento della vaccinazione, l'utilizzo di sistemi informativi dai quali prelevare in automatico tali informazioni porterebbe sia alla riduzione del carico di lavoro da parte degli operatori che al miglioramento della qualità dei dati raccolti (13).

Tuttavia va sottolineato che, nonostante abbiano partecipato 6 Regioni, che rappresentano quasi il 40% della popolazione italiana, lo studio è stato condotto con il contributo di realtà circoscritte del territorio (ASL, distretti, ospedali, MMG, PLS) e questo ha portato ad una numerosità molto inferiore rispetto all'atteso. Infatti il numero totale di soggetti reclutati nello studio (3.213), rispetto al totale dei vaccinati nelle Regioni partecipanti allo studio (3.192.211), fa supporre che sia necessario un maggiore sforzo, anche attraverso l'utilizzo delle anagrafi vaccinali, per riuscire a ottenere numerosità sufficienti a descrivere eventi avversi rari alla vaccinazione antinfluenzale stagionale.

La sorveglianza attiva della vaccinazione antinfluenzale permette di monitorare in tempo reale il profilo di sicurezza dei vaccini influenzali che hanno la caratteristica, diversa dagli altri vaccini di essere somministrati in grandi quantità in un periodo di tempo ben definito.

BIBLIOGRAFIA

1. European Medicine Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). *Interim guidance on enhanced safety surveillance for seasonal influenza vaccines in the EU*. London: EMA; 2014. (EMA/PRAC/222346/2014). Disponibile all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/04/WC500165492.pdf; ultima consultazione 18/1/17.
2. European Medicine Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. *Guideline on influenza vaccines*. London: EMA; 2014. (EMA/CHMP/VWP/457259/2014). Disponibile all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/07/WC500170300.pdf; ultima consultazione 18/1/17.
3. Santuccio C, Trotta F, Felicetti P, Bonetto C, Da Cas R, Menniti Ippolito F, Spila Alegiani S. *Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia. Anno 2013*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2015. Disponibile all'indirizzo: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/RapportoVaccini2013_0.pdf; ultima consultazione 18/1/17.
4. Valenciano M, Kissling E, Ciancio BC, Moren A. Study designs for timely estimation of influenza vaccine effectiveness using European sentinel practitioner networks. *Vaccine* 2010;28(46):7381-8.
5. Seyler T, Bella A, Puzelli S, Donatelli I, Rizzo C. Estimating pandemic vaccine effectiveness in two Italian regions using the screening method, 2009-2010. *Vaccine* 2012;30(2):109-11.
6. Rizzo C, Bella A, Alfonsi V, Puzelli S, Palmieri AP, Chironna M, Pariani E, Piatti A, Tiberti D, Ghisetti V, Rangoni R, Colucci ME, Affanni P, Germinario C, Castrucci MR. Influenza vaccine effectiveness in Italy: Age, subtype-specific and vaccine type estimates 2014/15 season. *Vaccine* 2016;34(27):3102-8.
7. Spila-Alegiani S, Salmaso S, Rota MC, Tozzi AE, Raschetti R. Reactogenicity in the elderly of nine commercial influenza vaccines: results from the Italian SVEVA study. Study for the evaluation of adverse events of influenza vaccination. *Vaccine* 1999;17(15-16):1898-904.
8. Istituto Superiore di Sanità. *InfluNet: Rete Italiana Sorveglianza Influenza. Stagione influenzale 2015-2016. Sorveglianza Epidemiologica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. Disponibile all'indirizzo: http://www.iss.it/binary/iflu/cont/Influnet_stagione_2015_2016.pdf; ultima consultazione 20/3/17.
9. Istituto Superiore di Sanità. *Sorveglianza virologica dell'influenza. Rapporto N. 24, 27 aprile 2016. Settimana 16/2016*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. Disponibile all'indirizzo: http://www.iss.it/binary/flu/cont/Agg.Vir_27_4_16_sett16_MODIFICATO.pdf; ultima consultazione 20/3/17.
10. Chambers C, Skowronski DM, Sabaiduc S, Winter AL, Dickinson JA, De Serres G, Gubbay JB, Drews SJ, Martineau C, Eshaghi A, Krajden M, Bastien N, Li Y. Interim estimates of 2015-2016 vaccine effectiveness against influenza A(H1N1) pdm09, Canada, February 2016. *Eurosurveillance* 2016;21(11).
11. Pebody R, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Potts A, Cottrell S, Johnston J, Reynolds A, Gunson R, Thompson C, Galiano M, Robertson C, Mullett D, Gallagher N, Sinnathamby M, Yonova I, Moore C, McMenamin J, de Lusignan S, Zambon M. Effectiveness of seasonal influenza vaccine in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2015-2016 mid-season results. *Euro Surveill* 2016;21(13).
12. Emborg HD, Krause TG, Nielsen L, Thomsen MK, Christiansen CB, Skov MN, Nielsen XC, Weinreich LS, Fischer TK, Rønn J, Trebbien R. Influenza vaccine effectiveness in adults 65 years

and older, Denmark, 2015-2016 - a rapid epidemiological and virological assessment. *Euro Surveill* 2016;21(14).

13. Westphal DW, Williams SA, Leeb A, Effler PV. Continuous active surveillance of adverse events following immunisation using SMS technology. *Vaccine* 2016;34(29):3350-5.

APPENDICE A
Protocollo degli studi I-MOVE e SVEVA
per la stagione influenzale 2015-2016

Introduzione

Nell'aprile 2014, l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha pubblicato le nuove linee guida per le procedure per l'esecuzione di una sorveglianza attiva degli eventi indesiderati in seguito a vaccinazione (*Interim Guidance on enhanced safety surveillance for seasonal influenza vaccines in the EU*, EMA/PRAC/222346/2014) con le relative note esplicative che evidenziano l'importanza di monitorare l'efficacia sul campo e la sicurezza dei vaccini disponibili.

I virus influenzali stagionali sono caratterizzati da continui cambiamenti, più o meno rilevanti, che determinano ogni anno la riformulazione dei vaccini anti-influenzali. Tale situazione rende impossibile l'utilizzo delle stime di efficacia vaccinale del vaccino anti-influenzale da un anno all'altro.

Nonostante sia attivo il sistema di segnalazione spontanea organizzato dalla Farmacovigilanza Nazionale, solo attraverso tale sistema non è possibile effettuare valutazioni prodotte specifiche di efficacia e, considerati la mancanza di denominatori e il fenomeno dell'*under reporting* non è possibile effettuare valutazioni comparative di sicurezza dei singoli vaccini antinfluenzali, durante le diverse stagioni sui soggetti appartenenti ai gruppi target dell'offerta vaccinale (Tabella A1).

Tabella A1. Elenco delle categorie per le quali la vaccinazione stagionale è raccomandata

Categoria	Dettaglio
1 Soggetti di età pari o superiore a 65 anni	
2 Bambini di età superiore ai 6 mesi, ragazzi e adulti fino a 65 anni di età affetti da patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza	<ul style="list-style-type: none"> a) malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa l'asma grave, la displasia broncopolmonare, la fibrosi cistica e la broncopatia cronico ostruttiva-BPCO) b) malattie dell'apparato cardio-circolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite c) diabete mellito e altre malattie metaboliche (inclusi gli obesi con BMI >30 e gravi patologie concomitanti) d) insufficienza renale cronica e) malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie f) tumori g) malattie congenite o acquisite che comportino carenza di produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV h) malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinale i) patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici j) patologie associate a un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie (ad es. malattie neuromuscolari) k) epatopatie croniche
3 Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale.	
4 Donne che all'inizio della stagione epidemica si trovino nel secondo e terzo trimestre di gravidanza.	
5 Individui di qualunque età ricoverati presso strutture per lungodegenti.	
6 Medici e personale sanitario di assistenza.	
7 Familiari e contatti di soggetti ad alto rischio.	
8 Soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori	<ul style="list-style-type: none"> l) forze di polizia m) vigili del fuoco n) altre categorie socialmente utili potrebbero avvantaggiarsi della vaccinazione, per motivi vincolati allo svolgimento della loro attività lavorativa; a tale riguardo, è facoltà delle Regioni/PP.AA. definire i principi e le modalità dell'offerta a tali categorie o) infine, è pratica internazionalmente diffusa l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antinfluenzale da parte dei datori di lavoro ai lavoratori particolarmente esposti per attività svolta e al fine di contenere ricadute negative sulla produttività
9 Personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani	<ul style="list-style-type: none"> p) allevatori q) addetti all'attività di allevamento r) addetti al trasporto di animali vivi s) macellatori e vaccinatori t) veterinari pubblici e libero-professionisti

Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), ha coordinato diversi studi di efficacia sul campo e di sorveglianza attiva sui vaccini antinfluenzali, attraverso il coinvolgimento di ASL, medici di medicina generali e pediatri di libera scelta, utilizzando strumenti informatici messi a punto *ad hoc* (1-14). Tuttavia questi studi non hanno permesso di formulare ipotesi conclusive su efficacia sul campo e sicurezza per le diverse tipologie di vaccini disponibili in commercio e per le diverse fasce di età.

Obiettivi

Stimare l'efficacia clinica dei vaccini antinfluenzali messi a punto per la stagione 2015-2016 per fascia di età e tipo di vaccino.

Condurre una sorveglianza attiva per valutare la reattogenicità dei diversi vaccini antinfluenzali in uso in Italia durante la campagna vaccinale 2015-2016.

Coordinamento scientifico

Il coordinamento scientifico dello studio sarà svolto da ricercatori del reparto Reparto di Epidemiologia Malattie Infettive e del reparto di Farmacoepidemiologia del Centro Nazionale di Epidemiologia dell'ISS e da dirigenti dell'Ufficio di Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

A1. Studio I-MOVE

Obiettivo

Stimare l'efficacia sul campo dei vaccini antinfluenzali per fascia di età e per tipo di vaccino.

Periodo

Dalla settimana 47-2015 alla settimana 15-2016.

Popolazione

Persone di età ≥ 6 mesi: che sono incluse negli elenchi assistiti dei medici di medicina generale e pediatri di libera scelta (medici sentinella) partecipanti alla sorveglianza INFLUNET e che arrivano all'attenzione del medico per sindrome simil influenzale (ILI).

Disegno dello studio

Lo studio si configura come uno studio osservazionale caso controllo in cui i casi di influenza confermata ed i controlli verranno identificati come tali successivamente all'esecuzione del test di laboratorio. Lo studio pertanto può essere innestato nelle attività della sorveglianza sentinella dell'influenza (INFLUNET), che prevede che, ad un campione dei medici sentinella (sia medici di medicina generale che pediatri di libera scelta), per ogni regione venga richiesta la disponibilità ad effettuare dei tamponi faringei per la conferma dei casi di ILI. Verranno invitate a partecipare le 21 regioni e Province Autonome del territorio nazionale e le attività di laboratorio verranno svolte dai relativi laboratori INFLUNET di riferimento delle regioni che aderiranno allo studio.

Calcolo del campione

Per il calcolo del campione necessario alla stima dell'efficacia sul campo dei vaccini antinfluenzali stagionali è stata presa in considerazione la copertura vaccinale relativa alla stagione 2013/2014 (l'ultima disponibile), pari al 5% dei soggetti di età compresa fra 6 mesi e 64 anni e 55% negli ultrasessantatrenni. Pertanto, per i soggetti di età compresa fra 6 mesi e 64 anni, considerando una copertura vaccinale del 5% per ottenere un OR di 0,4 o meno (pari a un'efficacia vaccinale del 60% o più) con una potenza dello studio dell'80% ed un IC 95% è necessario un campione di almeno 685 casi e 685 controlli. Per ottenere una stima dell'efficacia sul campo dei vaccini antinfluenzali negli ultrasessantatrenni, considerando una copertura vaccinale del 55%, per ottenere un OR di 0,5 o meno (pari a un'efficacia vaccinale del 50% o più) con una potenza dello studio dell'80% ed un intervallo di confidenza al 95% (IC 95%) sarebbe necessario un campione di almeno 145 casi e 145 controlli. Tuttavia, dato l'esiguo numero di casi di ILI nei soggetti di età > 65 anni, è necessario effettuare il tampone naso-faringeo a tutti gli ultrasessantatrenni che si presentano all'attenzione del medico partecipante con i sintomi di ILI (secondo la Definizione di caso riportata nell'Allegato A1.1). Pertanto sarà necessario un campione totale di 1.660 soggetti (casi+controlli) al livello nazionale per ottenere una stima di efficacia sul campo dei vaccini antinfluenzali per fascia di età. Considerando che nella scorsa stagione circa il 25% dei campioni testati nell'ambito della sorveglianza virologica è risultato positivo per virus influenzali, per ottenere un numero di casi necessari al raggiungimento della numerosità sopra riportata, è necessario reclutare un maggior numero di soggetti con ILI (circa 3.300).

Definizione di caso di influenza stagionale

Un caso di influenza è definito come un individuo di età ≥ 6 mesi che risponde alla definizione clinica di caso di ILI (vedi Allegato A1.1) e che è positivo al tampone faringeo per almeno uno dei virus influenzali circolanti.

Definizione di controllo di un caso di influenza stagionale

Un controllo di un caso di influenza stagionale è definito come un individuo di età ≥ 6 mesi che risponde alla definizione clinica di caso di ILI (*vedi* Allegato A1.1) e che è negativo al tampone faringeo per tutti i virus influenzali circolanti.

Stato vaccinale

Per definire un soggetto vaccinato contro l'influenza stagionale è molto importante conoscere la data di somministrazione del vaccino, il nome commerciale del vaccino (o il tipo) e la data di inizio dei sintomi. Nel caso in cui il soggetto non sia stato vaccinato direttamente dal suo medico di medicina generale, ma riporti semplicemente al medico di essersi vaccinato per la stagione corrente, tale individuo può essere considerato vaccinato contro l'influenza stagionale, se è in grado di riferire la data di vaccinazione e la tipologia del vaccino.

Fattori di rischio e confondimento

Considerato che l'efficacia vaccinale sul campo può essere influenzata dalla presenza di alcune patologie croniche di base, è importante che lo studio caso-controllo tenga conto di queste condizioni. Pertanto, per ogni caso di ILI arruolato nello studio, devono essere raccolte informazioni su alcune condizioni di rischio.

Raccolta dei dati

Per ogni caso e controllo reclutato, verrà utilizzato un questionario (Allegato A1.2) per raccogliere informazioni utili per definire i possibili fattori confondenti e di rischio. Il questionario sarà somministrato dai medici sentinella partecipanti allo studio al momento dell'effettuazione del tampone faringeo. Il questionario potrà essere inserito online accedendo al sito <https://www.iss.it/site/rmi/imove/> e inserendo username e password che saranno inviate ai medici partecipanti dall'ISS. Il medico dovrà conservare una copia dei questionari compilati in forma cartacea per rispondere ad eventuali quesiti specifici. I dati inseriti sul sito web dal medico sentinella sono completamente anonimi. Il caso o il controllo verrà identificato attraverso un ID generato automaticamente dalla procedura Web e i dati verranno analizzati presso l'ISS. Successivamente gli stessi dati saranno inviati all'ECDC che provvederà ad aggregarli con i dati provenienti da studi simili condotti in altri paesi europei per effettuare una stima europea di efficacia vaccinale sul campo. Per ogni soggetto arruolato il medico dovrà effettuare un tampone naso-faringeo che dovrà essere inviato al Laboratorio di Riferimento accompagnato dalla scheda dati (Allegato A1.3) generata automaticamente dal sistema web una volta inserito il questionario.

Raccolta dei campioni

Medici di medicina generale

Affinché la selezione dei soggetti con ILI da sottoporre a tamponi sia sistematica, riducendo la possibilità di bias di selezione, è necessario che il medico sentinella effettui ogni settimana i tamponi ai primi pazienti con ILI che arrivano alla sua attenzione (sia se il soggetto si reca dal medico che nel caso di visite domiciliari) che appartengano alla fascia di età 14 -64 anni. Se non dovessero presentarsi nell'arco della settimana casi di ILI, la settimana successiva dovranno essere effettuati anche i tamponi della settimana precedente, in modo da ottenere una distribuzione del numero di soggetti con ILI arruolati uniforme nel tempo e sufficiente per il raggiungimento della numerosità campionaria complessiva. Inoltre, è necessario effettuare i tamponi faringei a tutti i soggetti di età ≥ 65 anni con ILI in quanto durante le stagioni influenzali l'incidenza di malattia in questa fascia di età è molto bassa. Il tampone naso-faringeo, nei soggetti con ILI, deve essere tassativamente effettuato entro 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi.

N.B. Il tampone dovrà essere conservato in frigorifero fino al momento della consegna al Laboratorio di riferimento. Il tampone dovrà essere accompagnato dalla scheda di raccolta dati stampata attraverso il sistema web (Allegato A1.3).

La diagnosi virologica è fortemente condizionata dalla rapidità di invio del campione raccolto al laboratorio. E' importante, dunque, che il medico trasmetta i tamponi tempestivamente (entro 48 ore) dall'avvenuto prelievo al laboratorio di riferimento.

Pediatri di libera scelta

Affinché la selezione dei soggetti con ILI da sottoporre a tamponi sia sistematica, è necessario che il PLS effettui i tamponi richiesti ai primi pazienti con ILI nella fascia di età 6 mesi - 14 anni che arrivano alla sua attenzione (sia se il soggetto si reca dal medico che nel caso di visite domiciliari) ogni settimana. Se non dovessero presentarsi nell'arco della settimana casi di ILI, la settimana successiva dovranno essere effettuati anche i tamponi della settimana precedente, in modo da ottenere una distribuzione del numero di soggetti con ILI arruolati uniforme nel tempo e sufficiente per il raggiungimento della numerosità campionaria complessiva.

Laboratori di riferimento

Presso i Laboratori di riferimento verranno condotti i test per discriminare i diversi tipi e sottotipi di virus influenzali e valutare, in un sottocampione, l'omologia antigenica tra ceppi isolati dai casi e ceppi vaccinali, attraverso analisi sierologiche e molecolari. Il Laboratorio di riferimento provvederà alla raccolta ed inserimento dei dati (incluso il Codice Identificativo IMOVE) sulla piattaforma web della sorveglianza virologica Influnet disponibile all'indirizzo <https://www.iss.it/site/fluvir/login.aspx>. Al fine di poter legare le informazioni contenute nel questionario IMOVE con i risultati di Laboratorio. Le modalità di raccolta dati sono definite nelle Procedure operative allegate al presente protocollo.

Criteri di inclusione ed esclusione dei pazienti

Criteri d'inclusione dei pazienti

- Il paziente ha un'età ≥ 6 mesi
- Il paziente è affetto da sindrome simil influenzale (*Influenza Like Illness*, ILI)
- Il tampone viene eseguito entro 7 giorni dall'inizio dei sintomi

Tutti e tre i criteri sopra riportati devono essere rispettati.

Criteri d'esclusione dei pazienti

- Il paziente ha un'età < 6 mesi
- Il tampone viene eseguito dopo 7 giorni dall'inizio dei sintomi
- Il paziente ha già avuto una diagnosi confermata di influenza durante la stagione 2014/2015.
- Il paziente non accetta di partecipare allo studio
- Il paziente è istituzionalizzato
- Il paziente ha una contro-indicazione alla vaccinazione stagionale antinfluenzale

Se presente almeno uno dei criteri sopra riportati il soggetto deve essere escluso.

Controlli di qualità e Monitoraggio dello studio

Lo studio prevede l'adozione di modalità di controllo della completezza e qualità delle informazioni raccolte. Queste attività saranno effettuate al livello centrale ed al livello dei medici sentinella partecipanti attraverso un *check* settimanale dei dati ed una valutazione delle incongruenze (ad esempio, data del prelievo precedente alla data inizio sintomi, mancanza di informazioni sul vaccino, ecc).

Ritorno dell'informazione

Il rapporto finale con i principali risultati sarà inviato a tutti i partecipanti allo studio.

Approvazione del Comitato Etico

Verrà richiesto il parere del Comitato Etico dell'Istituto Superiore di Sanità.

Tempistica dello studio

I primi mesi saranno dedicati all'organizzazione dello studio: verrà richiesto il parere del Comitato Etico dell'Iss (mese 1-2); saranno predisposte procedure operative standard (SOP) del progetto, e sarà predisposta la piattaforma web dedicata allo studio (mese 1-5); saranno identificati (mese 1-3) e nominati (mese 4-5) i referenti delle Regioni partecipanti e dei relativi medici sentinella.

Nei mesi successivi (mese 6-7), sarà inviato e distribuito ai medici sentinella e regioni partecipanti tutto il materiale necessario per la conduzione dello studio e le credenziali di accesso alla piattaforma. L'inserimento dei dati avverrà nel corso dei 6 mesi della stagione influenzale 2015-2016 (mesi 8-12). È prevista una analisi ad interim dei dati per valutare l'efficacia del vaccino stagionale antinfluenzale a metà febbraio del 2016. Gli ultimi 3 mesi dello studio (mesi 13-15) saranno utilizzati per effettuare le analisi statistiche e per redigere la relazione finale dello studio.

Allegato A1.1

Definizione di caso di sindrome influenzale

La definizione clinica di sindrome simil-influenzale (*influenza-like-illness*, ILI) utilizzata è quella adottata in Europa dall'ECDC (Decisione della Commissione Europea del 28/IV/2008). **Definizioni di caso EU/ECDC Decisione 28/IV/2008)**

Per garantire la massima omogeneità di rilevazione, è fornita una definizione clinica di ILI che include le manifestazioni acute con sintomi generali e respiratori.

Pertanto, un caso di ILI è definito come:

Qualsiasi soggetto che presenti improvviso e rapido insorgere di:

almeno uno tra i seguenti **sintomi generali**:

- febbre o febbricola;
- malessere/spossatezza;
- mal di testa;
- dolori muscolari;

e, almeno uno tra i seguenti **sintomi respiratori**:

- tosse;
- mal di gola;
- respiro affannoso.

Allegato A1.2.

Questionario

Data della visita: |__|_|_|

Cognome e Nome del Medico: |_____|

SEZIONE A: Dati del Paziente

Il paziente è affetto da una sindrome simil-influenzale (ILI) come da definizione di caso? Sì No*

Cognome : |_____| Nome : |_____|

Sesso : F M

Il paziente è istituzionalizzato? Sì* No

Data inizio sintomi : |__|_|_| (se iniziati da più di sette giorni, NON arruolabile)

Data di nascita : |__|_|_| (se minore di sei mesi, NON arruolabile)

SEZIONE B: Controindicazione al vaccino stagionale

Il paziente ha una controindicazione per il vaccino antinfluenzale? Sì* No

Il paziente ha già avuto una diagnosi confermata di influenza durante questa stagione? Sì* No

SEZIONE C: Malattie croniche

Malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio¹ : Sì No

Malattie dell'apparato cardiovascolare²: Sì No

Diabete mellito e altre malattie metaboliche: Sì No

Malattie renali con insufficienza renale: Sì No

Malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie: Sì No

Neoplasie: Sì No

Gravi epatopatie e cirrosi epatica: Sì No

Malattie congenite ed acquisite che comportino produzione di anticorpi: Sì No

Immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV: Sì No

Malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinale: Sì No

Patologie associate ad un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie³: Sì No

Obesità con indice di massa corporea (BMI) >30 e gravi patologie concomitanti: Sì No

SEZIONE D: Condizioni di rischio

Il bambino frequenta l'asilo nido: Sì No

Il paziente è un contatto stretto di soggetti ad alto rischio che non possono essere vaccinati?: Sì No

Il paziente appartiene ad una categoria professionale per la quale la vaccinazione è raccomandata?⁴ Sì No

La paziente è in stato di gravidanza o ha partorito da meno di 6 mesi?⁵ Sì No

Se è in stato di gravidanza, indicare la settimana di gestazione: |____| settimana
(se < 12 settimane, NON arruolabile)

* non arruolabile

¹ inclusa asma, displasia broncopulmonare, fibrosi cistica e BPCO.

² incluse le cardiopatie congenite ed acquisite.

³ ad esempio le malattie neuromuscolari.

⁴ personale sanitario di assistenza, addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo, ecc.

⁵ solo per le donne.

SEZIONE E: Altre condizioni di rischio

Il paziente presenta ipertensione o ipercolesterolemia in trattamento? Sì No Non sa
 Quante volte il paziente è stato ricoverato per malattie croniche l'anno scorso?6
 (indicare 0 se nessuna)
 Quante volte il paziente è stato visitato dal MMG/PLS durante l'anno 2015? (indicare 0 se nessuna)
 Solitamente, il paziente ha bisogno di aiuto per camminare? Sì No Non sa
 Solitamente, il paziente ha bisogno di aiuto per lavarsi?7 Sì No Non sa
 Il paziente fuma? Mai Ex Sì Non sa

SEZIONE F: Appartenenza ad una categoria target per la vaccinazione

Il paziente appartiene ad una categoria target per la vaccinazione?: Sì No

SEZIONE G: Sintomi

Esordio brusco dei sintomi: Sì No
 Febbre o Febricola: Sì No
 Malessere/spossatezza: Sì No
 Mal di testa: Sì No
 Dolori Muscolari: Sì No
 Tosse: Sì No
 Mal di gola: Sì No
 Respiro affannoso: Sì No

SEZIONE H: Vaccinazione

Chi fornisce informazioni sullo stato vaccinale del paziente? Il paziente Il medico La ASL
 Il paziente è stato vaccinato contro l'influenza stagionale nel 2015-16? Sì No Non sa
 Se sì, data di vaccinazione:
 Se sì, nome commerciale:
 Il paziente è stato vaccinato contro l'influenza stagionale nel 2015-16? Sì No Non sa
 Il paziente è stato vaccinato contro l'influenza stagionale nel 2014-15? Sì No Non sa

Tampone faringeo

Data di prelievo:
 Codice identificativo generato dal sistema Web8: - - -
numero progressivo codice region iniziali paziente data prelievo

6 descritte nella Sezione C "Malattie croniche".

7 solo per i pazienti adulti.

8 numero progressivo + codice Istat della Regione + iniziali del paziente + data del prelievo del tampone faringeo.

Allegato A1.3

Scheda dati del paziente sottoposto a tampone per la conferma di laboratorio

FACSIMILE NON COMPILABILE A MANO
Le informazioni saranno generate automaticamente dal sistema web

Regione:

Medico che ha effettuato il tampone:

Dati del Paziente

Codice identificativo I-MOVE:

Iniziali del Cognome e del Nome:

Sesso:

Data di nascita:

Data inizio sintomi:

Patologie concomitanti:

 Malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio:

 Malattie dell'apparato cardiovascolare:

 Immunosoppressione:

 Malattie metaboliche:

Vaccinato per la stagione 2015-16:

Data vaccino:

Tipo di vaccino:

Terapia antivirale: **Oseltamivir**|__| **Zanamivir**|__|

Dati del Tampone

Data del prelievo del tampone:

Il Laboratorio di Riferimento, una volta processato il campione, dovrà inserire i risultati di laboratorio nella scheda online della sorveglianza virologica InFluNet raggiungibile con il seguente indirizzo Internet:

<https://www.iss.it/site/fluvir/login.aspx>

A2. Studio SVEVA

Obiettivo

Condurre una sorveglianza attiva per valutare la reattogenicità dei diversi vaccini antinfluenzali in uso in Italia durante la campagna vaccinale 2015-2016.

Periodo

Marzo 2015 – maggio 2016.

Setting

Lo studio sarà condotto nei servizi di vaccinazione delle ASL, negli ospedali e presso gli studi dei medici di medicina generale (MMG) e dei pediatri di libera scelta (PLS), di seguito nominati “Centri”, di alcune Regioni italiane.

Disegno dello studio

Prospettico multicentrico, con arruolamento durante la campagna di vaccinazione 2015-2016.

Vaccini in studio

Verrà incluso qualsiasi vaccino anti-influenzale somministrato alla popolazione in studio nei Centri in studio.

Popolazione

Parteciperanno allo studio tutti i soggetti che si presenteranno per eseguire la vaccinazione antinfluenzale di seguito nominati “vaccinati”.

Selezione dei soggetti

Tutti i soggetti al di sopra dei 6 mesi di età. Suddivisi nelle seguenti fasce di età: 6-60 mesi; 6-12 anni; 13-17 anni; 18-65; >65. Per ogni fascia di età dovranno essere inclusi almeno 100 vaccinati. Sarà richiesto il consenso informato agli individui di età superiore di 18 anni e ai genitori dei minori per la partecipazione alla sorveglianza e per permettere di effettuare il follow-up dopo la vaccinazione (a una settimana e a 2 mesi).

Metodi

Organizzazione dello studio

Lo studio sarà coordinato da un Gruppo di Coordinamento composto da ricercatori del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell’Istituto Superiore di Sanità e dell’AIFA. Lo studio è uno studio multicentrico, il coordinamento a livello locale sarà affidato alle Regioni o alle ASL direttamente. La Regione dovrà coordinare le ASL partecipanti del suo territorio, che a loro volta dovranno coordinare gli ospedali, i centri vaccinali, i MMG e i PLS. Le ASL dovranno inoltre monitorare i dati di rilevazione degli ospedali, dei centri vaccinali, dei MMG e dei PLS; rilevare i dati di follow-up (eventi) attraverso contatti telefonici con i vaccinati, e monitorare i dati inseriti direttamente dai vaccinati in piattaforma, inviando per mail o per sms avvisi per l’inserimento dei dati.

Eventi in studio

Gli eventi di interesse, secondo quanto riportato nelle procedure per l’esecuzione di una sorveglianza attiva degli eventi indesiderati in seguito a vaccinazione (*Interim Guidance on enhanced safety surveillance for seasonal influenza vaccines in the EU*, EMA/PRAC/222346/2014) saranno i seguenti: reazioni nel punto di inoculo del vaccino (incluso la severità e la durata); febbre; perdita dell’appetito; cefalea; vomito; nausea; malessere generalizzato; artralgie; mialgie; eventi indicativi di reazione allergica o ipersensibilità (inclusi i sintomi oculari). Per i bambini al di sotto dei 5 anni di età,

considerando la difficoltà di comunicare i sintomi, dovranno essere valutati anche sintomi come irritabilità e pianto. Sarà inoltre valutata la severità degli eventi riportati. Saranno classificati come eventi avversi severi tutti i casi che riportano uno dei seguenti eventi, sintomi o segni: convulsioni (sia febbrili che non); cianosi generalizzata; apnea; episodio di ipotonia-iporesponsività; collasso (con perdita di coscienza) o sincope; encefalite o encefalopatia; altra manifestazione neurologica (epilessia, paresi, parestesie, paralisi flaccida, deficit dei nervi cranici); manifestazione di ipersensibilità immediata che ha richiesto un intervento farmacologico (*shock* anafilattico, anafilassi, angioedema, dispnea, broncospasma, asma); sindrome di Guillain Barré; trombocitopenia; anemia emolitica autoimmune; vasculite; sepsi o altra malattia batterica invasiva; decesso. Vengono considerati come eventi avversi severi tutti i ricoveri (anche in *day-hospital*) o tutti gli accessi al pronto soccorso

Strumenti

Saranno utilizzati strumenti standardizzati di raccolta dei dati (Allegato A2.1) e una piattaforma web. La piattaforma web dedicata allo studio nella quale sarà possibile registrare i dati dello studio sarà protetta sotto il profilo della riservatezza nell'accesso. Potranno accedere alla piattaforma gli operatori dei Centri, il referente della ASL/Regione, i referenti del progetto, che riceveranno per e-mail le credenziali (*username* e *password*) per l'accesso. I vaccinati e, in caso di minori, i genitori dei bambini vaccinati che acconsentiranno all'inserimento dei dati direttamente nella piattaforma web riceveranno le credenziali (*username* e *password*) al momento della vaccinazione. Ogni Centro potrà accedere ai propri dati; le ASL ai dati relativi ai centri e le Regioni ai dati relativi alle ASL e ai centri.

Rilevazione dei dati di vaccinazione e degli eventi avversi (follow-up)

Lo studio verrà condotto in due fasi:

Prima fase. Costruzione della coorte e sorveglianza attiva della reattogenicità e sicurezza. Al momento della somministrazione del vaccino (arruolamento del vaccinato), il medico vaccinatore illustrerà e spiegherà il razionale dello studio al vaccinato, richiederà la partecipazione allo studio e raccoglierà il Consenso Informato. Prima della somministrazione del vaccino saranno raccolte le informazioni generali riguardanti il vaccinato, una breve anamnesi, con particolare riguardo alle condizioni di rischio che hanno portato alla vaccinazione antinfluenzale, e le modalità di somministrazione del vaccino. Sarà quindi consegnato il diario vaccinale dove riportare i sintomi eventualmente comparsi dopo la vaccinazione. Nel caso il vaccinato acconsentirà all'inserimento dei dati attraverso la piattaforma web dello studio, verranno consegnate le credenziali di accesso. A distanza di almeno 7 giorni dalla vaccinazione (follow-up), i vaccinati, che hanno ricevuto le credenziali di accesso alla piattaforma, potranno trasmettere i dati riportati nel diario sulla piattaforma web. Coloro che non compileranno il diario via web saranno contattati telefonicamente da un operatore del Centro per raccogliere le informazioni riportate nel diario.

Seconda fase. Follow-up degli eventi e raccolta dei dati di ospedalizzazione e delle prestazioni ambulatoriali e/o farmaceutiche. Dopo almeno 60 giorni dall'insorgenza sarà condotto il follow-up telefonico di tutti gli eventi identificati nella prima fase dello studio.

Controlli di qualità e Monitoraggio dello studio

Lo studio prevede l'adozione di modalità di controllo della completezza e qualità delle informazioni raccolte. Queste attività saranno effettuate sia a livello locale, dai Centri, che a livello centrale, dalle ASL/Regioni.

Analisi dei dati

Ogni Centro partecipante dovrà provvedere all'inserimento dei dati di tutti i vaccinati e inclusi nello studio nella piattaforma web dedicata. L'analisi dei dati sarà condotta presso il CNESPS dell'ISS.

Segnalazione alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza

Tutte le sospette reazioni avverse rilevate durante lo studio dovranno seguire la normale procedura di segnalazione delle reazioni avverse a vaccini. È naturale però che durante un progetto di sorveglianza attiva si possa osservare un incremento di eventi da segnalare alla rete nazionale della farmacovigilanza (FV). La piattaforma web prevede per ogni sospetta reazione avversa la possibilità

di stampare la scheda di segnalazione di reazione avversa in formato “pdf” che potrà essere inviata dai Centri partecipanti al responsabile di FV della ASL di appartenenza.

Trattamento dei dati

Il presente studio viene svolto nell’ambito della convenzione scientifica tra l’Istituto Superiore di Sanità e l’AIFA. Le operazioni di record-linkage tra le diverse fonti dei dati utilizzate nello studio saranno effettuate tramite codici individuali anonimizzati dal personale delle Regioni e ASL partecipanti e pertanto non sarà possibile risalire, in modo diretto o indiretto, al soggetto stesso (Art.3, D.lgs. 196/2003). I dati provenienti dalle Regioni e dalle ASL partecipanti saranno presentati esclusivamente in forma aggregata e le analisi finali saranno condotte dall’ISS.

Approvazione del Comitato Etico

Il protocollo dello studio sarà sottoposto all’approvazione del Comitato Etico dell’Istituto Superiore di Sanità.

Tempistica dello studio

Costruzione della coorte e sorveglianza attiva della reattogenicità e sicurezza: questa fase avrà durata di 15 mesi (marzo 2015 - maggio 2016). I primi mesi saranno dedicati all’organizzazione dello studio: verrà richiesto il parere del Comitato Etico dell’Iss (mese 1-2); saranno predisposte le schede di rilevazione di registrazione dei dati, e le relative procedure operative standard (SOP), e sarà predisposta la piattaforma web dedicata allo studio (mese 1-5); saranno identificati (mese 1-3) e nominati (mese 4-5) i referenti delle Regioni partecipanti e dei relativi Centri (Distretti vaccinali e studi di medici di medicina generale e pediatri di libera scelta). Nei mesi successivi (mese 6-7), sarà inviato e distribuito ai Centri partecipanti tutto il materiale necessario per la conduzione dello studio e le credenziali di accesso alla piattaforma. L’inserimento dei dati di vaccinazione e dei diari vaccinali in piattaforma, avverrà nel corso dei 5 mesi della campagna di vaccinazione 2015-2016 (mesi 8-12). Gli ultimi 3 mesi dello studio (mesi 13-15) saranno utilizzati per effettuare le analisi statistiche e per redigere la relazione finale dello studio.

SCHEDA 2: SOMMINISTRAZIONE DEL VACCINO

Codice Identificativo |__|__|__|__|__|__|

Somministrazione 1° doseSono emerse controindicazioni alla vaccinazioni? Si No Data e sede vaccinazione |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_| deltoide coscia gluteo

Nome commerciale vaccino: _____

Lotto _____ Scadenza |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|

Nome della persona che ha somministrato il vaccino _____

E' stato consegnato il diario vaccinale della 1^ dose? Si No E' stata consegnata la password? Si No **Somministrazione 2° dose**Sono emerse controindicazioni alla vaccinazioni? Si No Data e sede vaccinazione |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_| deltoide coscia gluteo

Nome commerciale vaccino: _____

Lotto _____ Scadenza |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|

Nome della persona che ha somministrato il vaccino _____

E' stato consegnato il diario vaccinale della 2^ dose? Si No E' stata consegnata la password? Si No **Rilevazione eventi avversi in caso di interruzione ciclo vaccinale (solo per chi effettua la 2° dose)***(Contatto telefonico 15 giorni dopo il mancato appuntamento per l'eventuale seconda dose)*

Data contatto telefonico |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|

Motivo interruzione: Trasferimento Rifiuto a continuare Reazione avversa al vaccino

Descrizione _____

Data |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|

Gravità (decesso; ospedalizzazione; invalidità; pericolo di vita; non grave; non disponibile)

 Altro (specificare) _____

Nome della persona che ha effettuato la telefonata _____

Il vaccinato ha assunto farmaci? No Si

Se sì, quali e quando? _____

Il vaccinato è stato visitato dal medico? No Si

Se sì, dove? Casa Studio medico Ospedale Pronto soccorso

Specificare il motivo della visita: _____

Il vaccinato è stato ospedalizzato a causa dei sintomi sopra riportati? No Si

Se sì, specificare Data di ricovero Durata degenza (giorni)

Specificare il motivo del ricovero: _____

Specificare la diagnosi di dimissione: _____

Tipo di evento Non Severo Severo Non valutabile

Nome dell'intervistatore: _____

Per **giorno 0** si intende il giorno in cui è stato somministrato il vaccino.

- 1 Annotare **Piccolo**, se come una moneta da 50 cent (2,5 cm); **Grande**, se compreso tra 2,5 cm e 5 cm di diametro
- 2 Per indurimento si intende ispessimento, compattezza e indurimento dei tessuti intorno al sito di inoculo del vaccino.
- 3 Riportare il valore della temperatura (in gradi centigradi) più elevato della giornata indipendentemente dal metodo utilizzato per la rilevazione.
- 4 Per pianto prolungato si definisce un pianto continuativo ed inconsolabile in assenza di altre cause, riportare la durata del pianto in minuti o ore.
- 5 Annotare **No** oppure **specificare** in Note qualunque altro sintomo insorto in questo periodo.

SCHEDA 3: INTERVISTA TELEFONICA DOPO 7 GIORNI DALLA VACCINAZIONE

Codice Identificativo |__|__|__|__|__|__|

Il vaccinato (o il genitore del bambino in caso di minori) è stato rintracciato? Si No

In caso di mancato contatto, se ne è noto il motivo, riportarlo qui di seguito _____

Se minore:

Genitore che risponde Madre Padre Altro (specificare _____)

Data dell'intervista telefonica |__|__| |__|__| |__|__|__|__|

Somministrazione 1° Dose 2° Dose

Nome del vaccino _____

Data somministrazione |__|__| |__|__| |__|__|__|__|

Informazioni ottenute durante l'intervista telefonica

Condizioni generali del vaccinato _____

Dati del diario vaccinale

Nessun dato da segnalare

SI	NO	Sintomi	0	1	2	3	4	5	6
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Rossore locale ¹ piccolo <input type="checkbox"/> grande <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gonfiore locale ¹ piccolo <input type="checkbox"/> grande <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Indurimento locale ²	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Dolore locale	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Febbre ³ Temperatura max __ __ , __	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Inappetenza o perdita di appetito	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Convulsioni febbrili	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cefalea	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vomito e nausea	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Malessere generalizzato	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Artralgie	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mialgie	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Dispnea, asma, broncospasmo	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Rash	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Prurito generalizzato	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Congiuntivite	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Orticaria	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Irritabilità (solo per i bambini al di sotto dei 5 anni)	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pianto persistente ⁴ Durata __ __ (minuti o ore) (solo per i bambini al di sotto dei 5 anni)	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Altro ⁵ _____	<input type="checkbox"/>						

NOTE _____

SCHEDA 4: INTERVISTA TELEFONICA DOPO 60 GIORNI DALLA COMPARSA DI UN EVENTO

Codice Identificativo |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Il vaccinato (o il genitore del bambino in caso di minore) è stato rintracciato? Si No

In caso di mancato contatto, se ne è noto il motivo, riportarlo qui di seguito _____

Data dell'intervista telefonica |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|

In caso di minore:

Genitore che risponde Madre Padre Altro (specificare _____)

Somministrazione 1° Dose 2° Dose

Nome del vaccino _____

Data somministrazione |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|

Descrizione dell'evento insorto nei 7 giorni dopo la vaccinazione _____

Data insorgenza evento |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|

Informazioni sullo stati di salute del vaccinato nei 60 giorni successivi la comparsa dell'evento

Condizioni generali Guarito senza esiti Ancora sintomatico
 Guarito con esiti (specificare _____)

Ha presentato altri sintomi o eventi nei 60 giorni successivi la vaccinazione? Si No

Se sì, specificare per ogni ulteriore evento:

1. Data di insorgenza dell'evento |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_| Durata dei sintomi (giorni) |_|_|_|_|

Descrizione dell'evento _____

2. Data di insorgenza dell'evento |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_| Durata dei sintomi (giorni) |_|_|_|_|

Descrizione dell'evento _____

3. Data di insorgenza dell'evento |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_| Durata dei sintomi (giorni) |_|_|_|_|

Descrizione dell'evento _____

Il vaccinato ha assunto farmaci a causa dell'evento/i sopra riportato/i? No Si

Se sì, quali e quando? _____

Il vaccinato è stato visitato dal medico a causa dell'evento/i sopra riportato/i? No Si

Se sì, dove? Casa Studio medico Ospedale Pronto soccorso

Specificare il motivo della visita: _____

Il vaccinato è stato ospedalizzato a causa dell'evento/i sopra riportato/i? No Si

Se sì, specificare Data di ricovero Durata degenza (giorni)

Specificare il motivo del ricovero: _____

Specificare la diagnosi di dimissione: _____

Nome dell'intervistatore: _____

DIARIO DEL VACCINATO

La ringraziamo per la partecipazione allo Studio Nazionale SvevaPlus sulla campagna di vaccinazione antinfluenzale 2015-16.

La invitiamo a voler prendere nota su questo diario di tutti gli eventi che si sono verificati e che hanno destato la sua attenzione nell'arco di 7 giorni dalla vaccinazione. Se lei ha accettato di inserire i dati direttamente sulla piattaforma web potrà riportare alla fine dei 7 giorni tutte le informazioni che avrà scritto sul diario. In caso contrario, sarà contattato telefonicamente da un operatore specializzato che raccoglierà tutte le informazioni da lei riportate nel diario.

Codice Identificativo |__|__|__|__|__|__|

Cognome _____

Nome _____

Somministrazione 1° Dose 2° Dose

Nome del vaccino _____

Data somministrazione |__|__|__|__|__|__|

Nessun dato da segnalare

SI	NO	Sintomi	0	1	2	3	4	5	6
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Rossore locale ¹ piccolo <input type="checkbox"/> grande <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gonfiore locale ¹ piccolo <input type="checkbox"/> grande <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Indurimento locale ²	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Dolore locale	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Febbre ³ Temperatura max __ __ , __	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Inappetenza o perdita di appetito	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Convulsioni febbrili	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cefalea	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vomito e nausea	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Malessere generalizzato	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Artralgie	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mialgie	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Dispnea, asma, broncospasmo	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Rash	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Prurito generalizzato	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Congiuntivite	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Orticaria	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Irritabilità (solo per i bambini al di sotto dei 5 anni)	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pianto persistente ⁴ Durata __ __ (minuti o ore) (solo per i bambini al di sotto dei 5 anni)	<input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Altro ⁵ _____	<input type="checkbox"/>						

NOTE _____

Durante i 7 giorni successivi alla vaccinazione, il vaccinato ha assunto farmaci? No Sì
 Se sì, quali e quando? _____

Durante i 7 giorni successivi alla vaccinazione, il vaccinato è stato visitato dal medico? No Sì
 Se sì, dove? Casa Studio medico Ospedale Pronto soccorso
 Specificare il motivo della visita: _____

Durante i 7 giorni successivi alla vaccinazione, il vaccinato è stato ospedalizzato a causa dei sintomi sopra riportati? No Sì
 Se sì, specificare Data di ricovero Durata degenza (giorni)
 Specificare il motivo del ricovero: _____

 Specificare la diagnosi di dimissione: _____

GUIDA ALLA COMPILAZIONE DEL DIARIO VACCINALE

La invitiamo a volere prendere nota su questo diario di tutti gli eventi che hanno destato la sua attenzione nell'arco dei 7 giorni successivi alla vaccinazione in lei o nel suo bambino (in caso di minore vaccinato).

Per **giorno 0** si intende il giorno in cui è stato somministrato il vaccino.

E' importante, pertanto, annotare ogni segno o sintomo comparsi nei 7 giorni successivi alla somministrazione del vaccino.

Devono essere annotati i sintomi che insorgono a partire dal momento della vaccinazione. Nella casella corrispondente al sintomo insorto deve essere annotato il giorno il sintomo è insorto.

- 1 Annotare **Piccolo**, se come una moneta da 50 cent (2,5 cm); **Grande**, se compreso tra 2,5 cm e 5 cm di diametro
- 2 Per indurimento si intende ispessimento, compattezza e indurimento dei tessuti intorno al sito di inoculo del vaccino.
- 3 Riportare il valore della temperatura (in gradi centigradi) più elevato della giornata indipendentemente dal metodo utilizzato per la rilevazione.
- 4 Per pianto prolungato si definisce un pianto continuativo ed inconsolabile in assenza di altre cause, riportare la durata del pianto in minuti o ore.
- 5 Annotare **No** oppure **specificare** in Note qualunque altro sintomo insorto in questo periodo.

A3. BIBLIOGRAFIA

1. Kissling E, Valenciano M, Buchholz U, Larrauri A, Cohen JM, Nunes B, Rogalska, J, Pitigoi D, Paradowska-Stankiewicz I, Reuss A, Jiménez-Jorge S, Daviaud I, Guiomar R, O'Donnell J, Necula G, Gluchowska M, Moren A. Influenza vaccine effectiveness estimates in Europe in a season with three influenza type/subtypes circulating: the I-MOVE multicentre case-control study, influenza season 2012/13. *Euro Surveill.* 2014 Feb 13;19(6). pii: 20701. PubMed PMID: 24556348.
2. Valenciano M, Kissling E; I-MOVE Case-Control Study Team. Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness in Europe: results from the I-MOVE multicentre case-control study, 2012/13. *Euro Surveill.* 2013 Feb 14;18(7):3. PubMed PMID: 23449183.
3. Kissling E, Valenciano M, Larrauri A, Oroszi B, Cohen JM, Nunes B, Pitigoi D, Rizzo C, Rebolledo J, Paradowska-Stankiewicz I, Jiménez-Jorge S, Horváth JK, Daviaud I, Guiomar R, Necula G, Bella A, O'Donnell J, Gluchowska M, Ciancio BC, Nicoll A, Moren A. Low and decreasing vaccine effectiveness against influenza A(H3) in 2011/12 among vaccination target groups in Europe: results from the I-MOVE multicentre case-control study. *Euro Surveill.* 2013 Jan 31;18(5). pii: 20390. PubMed PMID: 23399425.
4. Valenciano M, Ciancio B; I-MOVE study team. I-MOVE: a European network to measure the effectiveness of influenza vaccines. *Euro Surveill.* 2012 Sep 27;17(39). pii: 20281. PubMed PMID: 23041022.
5. Kissling E, Valenciano M; I-MOVE Case-Control Studies Team. Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness in Europe among target groups for vaccination: results from the I-MOVE multicentre case-control study, 2011/12. *Euro Surveill.* 2012 Apr 12;17(15). pii: 20146. PubMed PMID: 22516046.
6. Kissling E, Valenciano M, Cohen JM, Oroszi B, Barret AS, Rizzo C, Stefanoff P, Nunes B, Pitigoi D, Larrauri A, Daviaud I, Horvath JK, O'Donnell J, Seyler T, Paradowska-Stankiewicz IA, Pechirra P, Ivanciu AE, Jiménez-Jorge S, Savulescu C, Ciancio BC, Moren A. I-MOVE multi-centre case control study 2010-11: overall and stratified estimates of influenza vaccine effectiveness in Europe. *PLoS One.* 2011;6(11):e27622. doi: 10.1371/journal.pone.0027622. Epub 2011 Nov 15. PubMed PMID: 22110695; PubMed Central PMCID: PMC3216983.
7. Kissling E, Valenciano M; I-MOVE case-control studies team. Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness in Europe, 2010/11: I-MOVE, a multicentre case-control study. *Euro Surveill.* 2011 Mar 17;16(11). pii: 19818. PubMed PMID: 21435329.
8. Valenciano M, Kissling E, Cohen JM, Oroszi B, Barret AS, Rizzo C, Nunes B, Pitigoi D, Larrauri Cámara A, Mosnier A, Horvath JK, O'Donnell J, Bella A, Guiomar R, Lupulescu E, Savulescu C, Ciancio BC, Kramarz P, Moren A. Estimates of pandemic influenza vaccine effectiveness in Europe, 2009-2010: results of Influenza Monitoring Vaccine Effectiveness in Europe (I-MOVE) multicentre case-control study. *PLoS Med.* 2011 Jan;8(1):e1000388. doi: 10.1371/journal.pmed.1000388. Epub 2011 Jan 11. PubMed PMID: 21379316; PubMed Central PMCID: PMC3019108.
9. Valenciano M, Kissling E, Ciancio BC, Moren A. Study designs for timely estimation of influenza vaccine effectiveness using European sentinel practitioner networks. *Vaccine.* 2010 Oct 28;28(46):7381-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.09.010. Epub 2010 Sep 17. PubMed PMID: 20851086.
10. Savulescu C, Valenciano M, de Mateo S, Larrauri A; cycEVA Study Team. Estimating the influenza vaccine effectiveness in elderly on a yearly basis using the Spanish influenza surveillance network--pilot case-control studies using different control groups, 2008-2009 season, Spain. *Vaccine.* 2010 Apr 1;28(16):2903-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.01.054. Epub 2010 Feb 11. PubMed PMID: 20153351.
11. Kissling E, Valenciano M, Falcao J, Larrauri A, Widgren K, Pitigoi D, Oroszi B, Nunes B, Savulescu C, Mazick A, Lupulescu E, Ciancio B, Moren A. "I-MOVE" towards monitoring seasonal and pandemic influenza vaccine effectiveness: lessons learnt from a pilot multi-centric case-control study in Europe, 2008-9. *Euro Surveill.* 2009 Nov 5;14(44). pii: 19388. Erratum in: *Euro Surveill.* 2009;14(45) pii: 19399. PubMed PMID: 19941774.
12. Seyler T, Bella A, Puzelli S, Donatelli I, Rizzo C; screening method working group. Estimating pandemic vaccine effectiveness in two Italian regions using the screening method, 2009-2010. *Vaccine.* 2012 Jan 5;30(2):109-11. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.11.013.
13. Valenciano M, Ciancio B, Moren A; Influenza Vaccine Effectiveness Working Group. First steps in the design of a system to monitor vaccine effectiveness during seasonal and pandemic influenza in EU/EEA Member States. *Euro Surveill.* 2008 Oct 23;13(43). pii: 19015. PubMed PMID: 18947520.
14. Spila-Alegiani S, Salmaso S, Rota MC, Tozzi AE, Raschetti R. Reactogenicity in the elderly of nine commercial influenza vaccines: results from the Italian SVEVA study. Study for the evaluation of adverse events of influenza vaccination. *Vaccine.* 1999 Apr 9;17(15-16):1898-904.

APPENDICE B
Approvazione del Comitato Etico



Istituto Superiore di Sanità
Comitato Etico
Viale Regina Elena 299 - 00161 Roma

Prot. PRE-C-317/15

Commissario
Prof. Walter Ricciardi
Istituto Superiore di Sanità
Sede

Dott.ssa Caterina Rizzo
CNE
Sede

Oggetto: Valutazione del Progetto "Studio efficacia e sicurezza del vaccino antinfluenzale in Italia, 2015-16". Responsabile Dr.ssa Caterina Rizzo.

Lo studio, di natura osservazionale, si propone di stimare: 1) l'efficacia clinica dei vaccini antinfluenzali messi a punto per la stagione 2015; 2) di condurre una sorveglianza attiva per valutare la sicurezza dei diversi vaccini antinfluenzali durante la campagna vaccinale 2015/16. Per quanto riguarda l'Obiettivo 1, lo studio si configura come studio caso controllo che include una popolazione rappresentata da persone di età ≥ 6 mesi incluse negli elenchi assistiti dei medici di medicina generale e pediatri di libera scelta (medici sentinella) partecipanti alla sorveglianza INFLUNET e che arrivano all'attenzione del medico per sindrome simil influenzale (ILI).

Per l'Obiettivo 2, è prevista la realizzazione di una sorveglianza attiva nei servizi di vaccinazione delle ASL, negli ospedali e presso gli studi dei medici di medicina generale (MMG) e dei pediatri di libera scelta (PLS) di alcune Regioni italiane. Per entrambi gli obiettivi, lo studio sarà coordinato da un Gruppo di Coordinamento composto da ricercatori del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità e dell'AIFA.

Lo studio non presenta criticità ed è approvato.

Si segnala allo sperimentatore di esplicitare nel consenso informato (sia per gli adulti, sia per i bambini) che saranno effettuati tamponi faringei. Far pervenire al CE il consenso informato modificato.

Roma, 12 maggio 2015

Al Presidente
del Comitato etico dell'ISS

APPENDICE C
Studio I-MOVE: rapporti periodici



Rapporto 1 (settimane 46/2015 - 1/2016)

Stima dell'efficacia sul campo del vaccino antinfluenzale

Al fine di stimare l'efficacia dei vaccini antinfluenzali per la stagione 2015-2016, per fascia di età e per tipo di vaccino, l'Istituto Superiore di Sanità, con il supporto delle Regioni e dei Laboratori di riferimento regionali InluNet, coordina uno studio osservazionale caso-controllo per stimare l'efficacia sul campo dei vaccini antinfluenzali, attraverso il coinvolgimento di medici di medicina generali e pediatri di libera scelta.

Il progetto è finanziato dall'ECDC e l'Italia insieme ad altri 10 Paesi EU/EEA contribuisce con i suoi dati alla stima europea dell'efficacia sul campo del vaccino antinfluenzale.

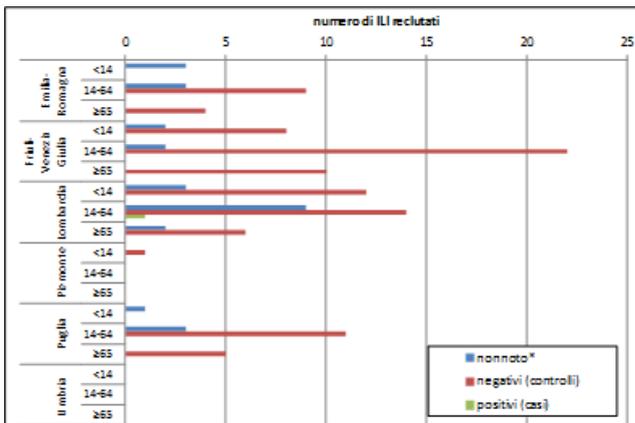
Partecipano allo studio 6 Regioni e i relativi laboratori di riferimento: Piemonte, Lombardia, Emilia-Romagna, Umbria, Puglia, e Friuli-Venezia Giulia

L'influenza in Italia

- Secondo i risultati della [sorveglianza epidemiologica](#) InluNet, il livello di incidenza nella settimana 1/2016 è pari a 2,00 casi per mille assistiti. Il numero di casi stimato dall'inizio della sorveglianza, è di circa 2.073 su un totale di 1.038.313 assistiti.
- Alla settimana 1/2016 la [sorveglianza virologica](#) ha raccolto dai diversi laboratori afferenti alla rete InluNet un totale di 1601 campioni clinici di cui 47 sono risultati positivi al virus influenzale. In particolare, 40 sono risultati di tipo A (17 di sottotipo A/H1N1pdm09, 15 di sottotipo A/H3N2 e 8 A non sotto tipizzato) e 7 di tipo B.



Figura 2. Distribuzione dei casi di ILI reclutati per Regione e fascia di



* in attesa di aggiornamento del risultato di laboratorio

Andamento dei casi e dei controlli reclutati dalle regioni partecipanti nel progetto I-MOVE

Dalla settimana **47/2015** alla settimana **1/2016** sono stati reclutati 131 soggetti con ILI, dei quali solo uno confermato in laboratorio come caso di influenza; 102 sono risultati negativi; 28 campioni sono in attesa di aggiornamento del risultato di laboratorio (Figura 2).

La tabella sottostante mostra il numero di segnalazioni per ogni medico partecipante allo studio, per Regione.

Tabella. Numero di segnalazioni per medico partecipante e Regione.

Regione	Numero di MMG/PLS che hanno aderito allo studio	Numero di MMG/PLS che hanno reclutato casi di ILI	MMG/PLS che hanno segnalato almeno 1 caso di ILI	MMG/PLS che hanno segnalato più di due casi di ILI
Emilia - Romagna	19	4	4	3
Friuli-Venezia Giulia	10	6	6	6
Lombardia	17	6	6	6
Piemonte	5	1	1	0
Puglia	45	10	10	3
Umbria	3	0	0	0

L'elaborazione dei dati e la realizzazione del rapporto sono a cura di: Dr V. Alfonsi (valeria.alfonsi@iss.it), Dr A. Bella (antonino.bella@iss.it), S. Giannitelli (stefania.giannitelli@iss.it), Dr C. Rizzo (caterina.rizzo@iss.it) del Reparto Epidemiologia delle Malattie Infettive CNESPS (Tel: 06/49904260) e Dr M.R. Castrucci (mariorita.castrucci@iss.it), Dr S. Puzelli (simona.puzelli@iss.it), Dr AP Palmieri (annapina.palmieri@iss.it) del Centro Nazionale Influenza/NIC, Dipartimento MIPi (Tel: 06/49906135 – 06/49903257).

Si ringraziano i Medici di Medicina Generale, i Pediatri di Libera Scelta, i referenti presso le Asl e le Regioni per il prezioso contributo al progetto FLU I-MOVE

Per ulteriori informazioni consultare il sito: <http://www.iss.it/Site/rmi/IMOVE>



Rapporto 2 (settimane 46/2015 - 4/2016)

Stima dell'efficacia sul campo del vaccino antinfluenzale

Al fine di stimare l'efficacia dei vaccini antinfluenzali per la stagione 2015-2016, per fascia di età e per tipo di vaccino, l'Istituto Superiore di Sanità, con il supporto delle Regioni e dei Laboratori di riferimento regionali InFluNet, coordina uno studio osservazionale caso-controllo per stimare l'efficacia sul campo dei vaccini antinfluenzali, attraverso il coinvolgimento di medici di medicina generali e pediatri di libera scelta.

Il progetto è finanziato dall'ECDC e l'Italia insieme ad altri 10 Paesi EU/EEA contribuisce con i suoi dati alla stima europea dell'efficacia sul campo del vaccino antinfluenzale.

Partecipano allo studio 6 Regioni e i relativi laboratori di riferimento:
Piemonte, Lombardia, Emilia-Romagna, Umbria, Puglia, e Friuli-Venezia Giulia.

L'influenza in Italia

•Secondo i risultati della sorveglianza epidemiologica InFluNet, alla settimana 4/2016 la curva epidemica delle sindromi influenzali continua a crescere e il livello di incidenza continua la sua ascesa arrivando a 4,74 casi per mille assistiti nella popolazione generale. Il numero di casi stimato dall'inizio della sorveglianza è di circa 288.000 su un totale di 1.642.000 assistiti.

•Alla settimana 4/2016 la sorveglianza virologica ha raccolto dai diversi laboratori afferenti alla rete InFluNet un totale di 2.792 campioni clinici di cui 299 sono risultati positivi al virus influenzale. In particolare, 163 sono risultati di tipo A (64 di sottotipo A/H1N1pdm09, 71 di sottotipo A/H3N2 e 28 A non sotto tipizzato) e 136 di tipo B.

Andamento dello studio I-MOVE europeo

Partecipano allo studio, 10 Paesi EU/EEA. Alla settimana 4/2016 sono stati complessivamente reclutati in Europa 1.933 soggetti con sindromi simil influenzali (ILI) di cui 348 confermati in laboratorio come influenza.

Nella stagione in corso si evidenziano livelli di incidenza di lieve entità. La dimensione del campione, quindi, risulta al momento bassa e la precisione delle stime molto ridotta. I risultati preliminari al momento disponibili vanno pertanto considerati con estrema cautela e di conseguenza vanno considerati come confidenziali.

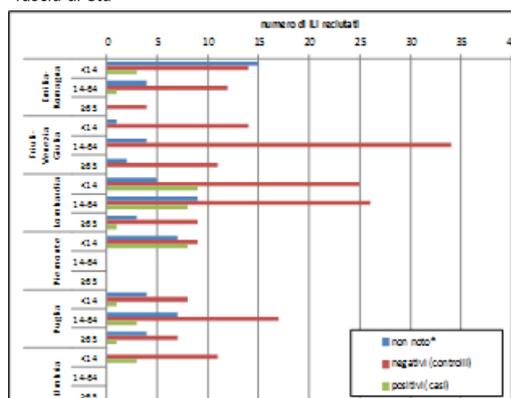
L'efficacia vaccinale sul campo per tutti i virus influenzali al momento risulta pari al 65,2% (IC95%:).

Tali dati si possono ottenere solo attraverso l'analisi aggregata dei dati di tutti i Paesi europei partecipanti allo studio, in quanto i singoli Paesi non presentano ancora numeri sufficienti per permettere stime locali.

Andamento dei casi e dei controlli reclutati in I-MOVE

Dalla settimana 47/2015 alla settimana 4/2016 sono stati reclutati 304 soggetti con ILI, dei quali 25 sono risultati positivi al ceppo B, 5 al ceppo A(H3N2), 7 al ceppo A(H1N1)pdm09 e uno a quello A non sottotipizzato. Dei restanti, 201 sono risultati negativi e 65 campioni sono in attesa di aggiornamento del risultato di laboratorio (Figura 1).

Figura 1. Distribuzione dei casi di ILI reclutati per Regione e fascia di età



* in attesa di aggiornamento del risultato di laboratorio

La tabella sottostante mostra il numero di segnalazioni per ogni medico partecipante allo studio, per Regione.

Regione	Numero di MMG/PLS che hanno aderito allo studio	Numero di MMG/PLS che hanno reclutato casi di ILI	MMG/PLS che hanno segnalato almeno 1 caso di ILI	MMG/PLS che hanno segnalato più di due casi di ILI
Emilia - Romagna	19	9	9	7
Friuli-Venezia Giulia	10	7	7	5
Lombardia	17	10	10	10
Piemonte	5	3	3	3
Puglia	45	18	18	12
Umbria	3	2	2	1

L'elaborazione dei dati e la realizzazione del rapporto sono a cura di: Dr V. Alfonsi (valeria.alfonsi@iss.it), Dr A. Bella (antonino.bella@iss.it), S. Giannitelli (stefania.giannitelli@iss.it), Dr C. Rizzo (caterina.rizzo@iss.it) del Reparto Epidemiologia delle Malattie Infettive CNESPS (Tel: 06/49904260) e Dr M.R. Castrucci (mariarita.castrucci@iss.it), Dr S. Puzelli (simona.puzelli@iss.it), Dr AP Palmieri (annapina.palmieri@iss.it) del Centro Nazionale Influenza/NIC, Dipartimento MIPI (Tel: 06/49906135 – 06/49903257).

Si ringraziano i Medici di Medicina Generale, i Pediatri di Libera Scelta, i referenti presso le Asl e le Regioni per il prezioso contributo al progetto FLU I-MOVE

Per ulteriori informazioni consultare il sito: <http://www.iss.it/Site/rmi/IMOVE>



Rapporto 3 (settimane 46/2015 - 8/2016)

Stima dell'efficacia sul campo del vaccino antinfluenzale

Al fine di stimare l'efficacia dei vaccini antinfluenzali per la stagione 2015-2016, l'Istituto Superiore di Sanità, con il supporto delle Regioni e dei Laboratori di riferimento regionali InFluNet, coordina uno studio osservazionale caso-controllo attraverso il coinvolgimento di MMG e PLS.

Il progetto è finanziato dall'ECDC e l'Italia insieme ad altri 10 Paesi EU/EEA contribuisce con i suoi dati alla stima europea.

Partecipano allo studio 6 Regioni e i relativi laboratori di riferimento:

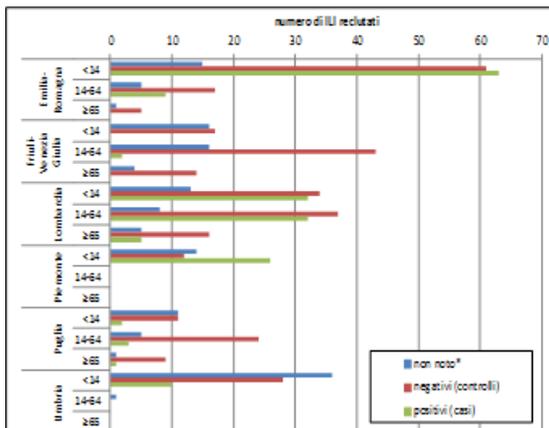
Piemonte, Lombardia, Emilia-Romagna, Umbria, Puglia, e Friuli-Venezia Giulia.

L'influenza in Italia

- Secondo i risultati della sorveglianza epidemiologica InFluNet, nella settimana 8/2016 l'incidenza è pari a 6,20 casi per mille assistiti. Il numero di casi stimati in questa settimana è pari a circa 377.000, per un totale, dall'inizio della sorveglianza, di circa 3.072.000 casi.

- Dalla sorveglianza virologica emerge che, come precedentemente riportato, il maggior numero di identificazioni segnalate sono relative ai virus influenzali A(H3N2) ed ai virus di tipo B. Tra i ceppi B che sono stati caratterizzati la quasi totalità appartiene al lineaggio B/Victoria.

Figura 1. Distribuzione dei casi di ILI reclutati per Regione e fascia di età



Andamento dei casi e dei controlli reclutati in I-MOVE

Dalla settimana 47/2015 alla settimana 8/2016 sono stati reclutati 599 soggetti con ILI, dei quali 163 sono risultati positivi al ceppo B, 33 al ceppo A(H3N2), 22 al ceppo A(H1N1)pdm09 e 3 a quello A non sottotipizzato. Dei restanti, 294 sono risultati negativi e 154 campioni sono in attesa di aggiornamento del risultato di laboratorio (Figura 1).

Andamento dello studio I-MOVE europeo

Lo scorso 11 febbraio sono state pubblicate le stime di EV preliminari (per il periodo dalla settimana 41/2015 alla 3/2016), dello studio multicentrico europeo ottenute dai dati aggregati forniti da tutti i Paesi partecipanti allo studio (Kissling E, Valenciano M. Early influenza vaccine effectiveness results 2015-16: I-MOVE multicentre case-control study. Euro Surveill. 2016;21(6):pii=30134. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.6.30134>).

La stagione influenzale 2015-2016 è iniziata in ritardo in tutta Europa; questa è la principale causa di una ridotta numerosità campionaria e di conseguenza di una scarsa precisione delle stime EV preliminari, da interpretare quindi con cautela.

Sono stati inclusi nello studio un totale di 1.933 casi di ILI; di cui 348 sono risultati positivi all'influenza: 4 casi di influenza di tipo A non tipizzato; 246 A(H1N1)pdm09; 21 A(H3N2) e 77 casi di tipo B. Tra i 37 campioni appartenenti al ceppo B che sono stati caratterizzati, 36 (97.3%) appartengono al sottogruppo B/Victoria che non è incluso nel vaccino trivalente.

La tabella sottostante mostra il numero di segnalazioni per ogni medico partecipante allo studio, per Regione.

Regione	Numero di MMG/PLS che hanno aderito allo studio	Numero di MMG/PLS che hanno reclutato casi di ILI	MMG/PLS che hanno segnalato almeno 1 caso di ILI	MMG/PLS che hanno segnalato più di due casi di ILI
Emilia - Romagna	19	10	10	7
Friuli-Venezia Giulia	10	7	7	5
Lombardia	17	14	14	10
Piemonte	5	4	4	3
Puglia	45	21	21	12
Umbria	3	2	2	1

L'elaborazione dei dati e la realizzazione del rapporto sono a cura di: Dr V. Alfonsi (valeria.alfonsi@iss.it), Dr A. Bella (antonino.bella@iss.it), S. Giannitelli (stefania.giannitelli@iss.it), Dr C. Rizzo (caterina.rizzo@iss.it) del Reparto Epidemiologia delle Malattie Infettive CNESPS (Tel: 06/49904260) e Dr M.R. Castrucci (marjaria.castrucci@iss.it), Dr S. Puzelli (simona.puzelli@iss.it), Dr AP Palmieri (annapina.palmieri@iss.it) del Centro Nazionale Influenza/NIC, Dipartimento MIPI (Tel: 06/49906135 - 06/49903257).

Si ringraziano i Medici di Medicina Generale, i Pediatri di Libera Scelta, i referenti presso le Asl e le Regioni per il prezioso contributo al progetto FLU I-MOVE

Per ulteriori informazioni consultare il sito: <http://www.iss.it/Site/rmi/IMOVE>



Rapporto 4 (settimane 46/2015 - 14/2016)

Stima dell'efficacia sul campo del vaccino antinfluenzale

Al fine di stimare l'efficacia dei vaccini antinfluenzali per la stagione 2015-2016, l'Istituto Superiore di Sanità, con il supporto delle Regioni e dei Laboratori di riferimento regionali Influnet, coordina uno studio osservazionale caso-controllo attraverso il coinvolgimento di MMG e PLS.

Il progetto è finanziato dall'ECDC e l'Italia insieme ad altri 10 Paesi EU/EEA contribuisce con i suoi dati alla stima europea.

Partecipano allo studio 6 Regioni e i relativi laboratori di riferimento:

Piemonte, Lombardia, Emilia-Romagna, Umbria, Puglia, e Friuli-Venezia Giulia.

L'influenza in Italia

- Secondo i risultati della [sorveglianza epidemiologica Influnet](#), si è concluso il periodo epidemico delle sindromi influenzali. Nella settimana 14/2016, infatti, la curva epidemica è tornata alla soglia basale con un livello di incidenza pari a 2,36 casi per mille assistiti. Il numero di casi stimati dall'inizio della sorveglianza, di circa 4.597.000 casi.
- Dalla [sorveglianza virologica](#) emerge che, a partire dalla settimana 41/2015, il 24,9% (2.263/9.101) dei campioni clinici raccolti, sono risultati positivi ai virus influenzali circolanti in Italia. La maggior parte sono virus di tipo B (57,1%).

Andamento dei casi e dei controlli reclusi in I-MOVE

Dalla settimana 47/2015 alla settimana 14/2016 sono stati reclutati 1.072 soggetti con ILI, dei quali 366 sono risultati positivi al ceppo B, 65 al ceppo A(H3N2), 31 al ceppo A(H1N1)pdm09 e 7 a quello A non sottotipizzato. Dei rimanenti 541 sono risultati negativi e per 62 il risultato di laboratorio non è ancora disponibile (Figura 1 e 2).

La tabella sottostante (Tabella 1) mostra il numero di segnalazioni per ogni medico partecipante allo studio, per Regione.

Figura 1. Distribuzione dei casi di ILI reclutati per Regione e risultato di laboratorio

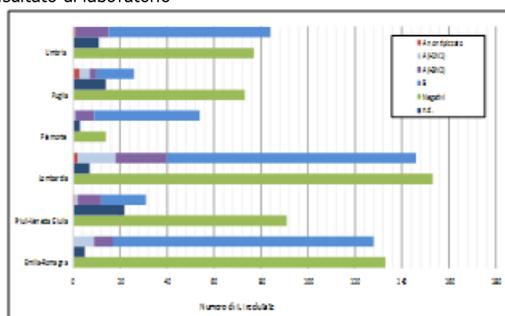


Figura 2. Distribuzione dei casi di ILI reclutati per Regione e fascia di età

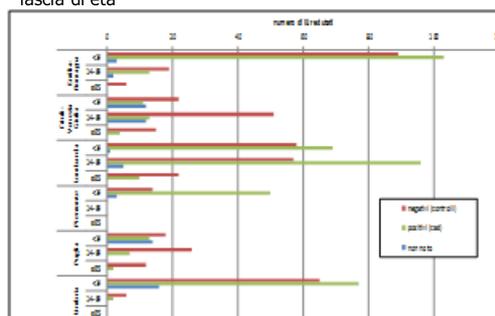


Tabella 1. Numero di casi di SARI inclusi nello studio e di vaccinazioni per ogni regione partecipante.

Regione	Vaccinati N (%)	Non vaccinati N (%)	Vaccinazione non nota N (%)	Totale
Emilia-Romagna	38 (14,3%)	228 (85,7%)	-	266
Friuli-Venezia Giulia	20 (13,9%)	124 (86,1%)	-	144
Lombardia	42 (13,7%)	263 (85,9%)	1 (0,4%)	306
Piemonte	-	71 (100%)	-	71
Puglia	14 (12,4%)	99 (87,6%)	-	113
Umbria	1 (0,6%)	170 (98,8%)	1 (0,6%)	172
Totale	115	955	2	1072

L'elaborazione dei dati e la realizzazione del rapporto sono a cura di: Dr V. Alfonsi (valerio.alfonsi@iss.it), Dr A. Bella (antonino.bella@iss.it), S. Giannitelli (stefania.giannitelli@iss.it), Dr C. Rizzo (caterina.rizzo@iss.it) del Reparto Epidemiologia delle Malattie Infettive CNESPS (Tel: 06/49904260) e Dr M.R. Castrucci (mariarita.castrucci@iss.it), Dr S. Puzelli (simona.puzelli@iss.it), Dr AP Palmieri (annapina.palmieri@iss.it) del Centro Nazionale Influenza/NIC, Dipartimento MIPI (Tel: 06/49906135 – 06/49903257).

Si ringraziano i Medici di Medicina Generale, i Pediatri di Libera Scelta, i referenti presso le Asl e le Regioni per il prezioso contributo al progetto FLU I-MOVE

Per ulteriori informazioni consultare il sito: <http://www.iss.it/Site/rmi/IMOVE>



Rapporto 5 (settimane 46/2015 - 15/2016)

Stima dell'efficacia sul campo del vaccino antinfluenzale

Al fine di stimare l'efficacia dei vaccini antinfluenzali per la stagione 2015-2016, l'Istituto Superiore di Sanità, con il supporto delle Regioni e dei Laboratori di riferimento regionali InFluNet, coordina uno studio osservazionale caso-controllo attraverso il coinvolgimento di MMG e PLS.

Il progetto è finanziato dall'ECDC e l'Italia insieme ad altri 10 Paesi EU/EEA contribuisce con i suoi dati alla stima europea.

Partecipano allo studio 6 Regioni e i relativi laboratori di riferimento:

Piemonte, Lombardia, Emilia-Romagna, Umbria, Puglia, e Friuli-Venezia Giulia.

L'influenza in Italia

- Con la 16^a settimana del 2016, come previsto dal protocollo InFluNet, si è conclusa la stagione influenzale 2015-2016 e le relative attività di sorveglianza epidemiologica e virologica.
- Facendo riferimento alla [sorveglianza epidemiologica](#), durante questa stagione la circolazione virale è iniziata più tardi e di conseguenza il picco è stato raggiunto due settimane dopo rispetto alle precedenti stagioni influenzali (seconda settimana di febbraio). Il picco epidemico (6 casi per 1000 assistiti) è stato uno dei più bassi degli ultimi anni, collocando questa stagione ad un livello di bassa intensità.
- Dalla [sorveglianza virologica](#) emerge che, a partire dalla settimana 41/2015, il 27,3% (2.450/8.971) dei campioni clinici raccolti, sono risultati positivi ai virus influenzali circolanti in Italia, con una leggera prevalenza dei virus di tipo B (57,3%).

Andamento dei casi e dei controlli reclutati in I-MOVE Italia

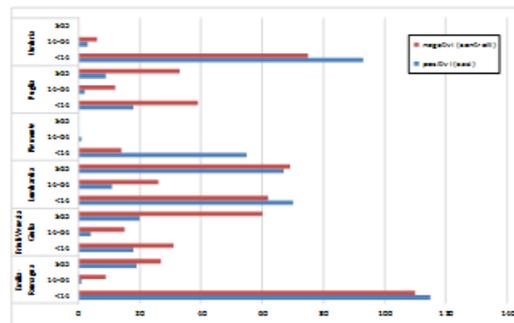
Come da protocollo, il 17 aprile 2016 si è concluso il periodo di osservazione per lo studio I-MOVE.

Dalla settimana 47/2015 alla settimana 15/2016 sono stati reclutati 1.094 soggetti con ILI, dei quali 588 sono risultati negativi e 506 positivi. Fra questi: 390 al ceppo B, 73 al ceppo A(H3N2), 34 al ceppo A(H1N1)pdm09 e 9 a quello A non sottotipizzato (Figura 1).

Tabella 1. Numero di casi di ILI inclusi nello studio e di vaccinazioni per ogni regione partecipante.

Regione	Vaccinati N (%)	Non vaccinati N (%)	Totale
Emilia-Romagna	43 (15,3)	238 (84,7)	281
Friuli-Venezia Giulia	20 (13,5)	128 (86,5)	148
Lombardia	41 (13,4)	264 (86,5)	305
Piemonte	0	70 (100)	70
Puglia	14 (12,4)	99 (87,6)	113
Umbria	0	177 (100)	177
Totale	118 (10,8)	976 (89,2)	1094

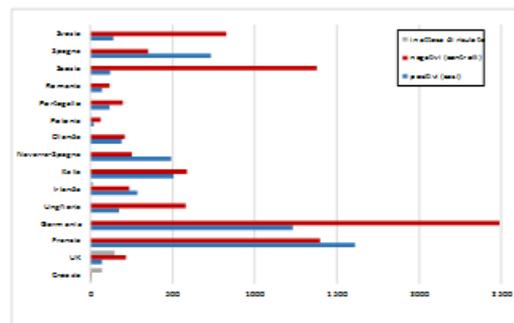
Figura 1. Distribuzione dei casi di ILI reclutati per Regione e fascia di età.



Casi e controlli reclutati nel progetto I-MOVE in Europa

Sono stati complessivamente reclutati, dagli 11 Paesi EU/EEA partecipanti, un totale di 15.113 soggetti con sintomi simil-influenzali (ILI) (Figura 2).

Figura 2. Distribuzione dei casi di ILI reclutati per Paese partecipante.



L'elaborazione dei dati e la realizzazione del rapporto sono a cura di: Dr V. Alfonsi (valerio.alfonsi@iss.it), Dr A. Bella (antonino.bella@iss.it), S. Giannitelli (stefania.giannitelli@iss.it), Dr C. Rizzo (caterina.rizzo@iss.it) del Reparto Epidemiologia delle Malattie Infettive CNESPS (Tel: 06/49904260) e Dr M.R. Castrucci (mariarita.castrucci@iss.it), Dr S. Puzelli (simona.puzelli@iss.it), Dr AP Palmieri (annapina.palmieri@iss.it) del Centro Nazionale Influenza/NIC, Dipartimento MIPI (Tel: 06/49906135 – 06/49903257).

Si ringraziano i Medici di Medicina Generale, i Pediatri di Libera Scelta, i referenti presso le Asl e le Regioni per il prezioso contributo al progetto FLU I-MOVE

Per ulteriori informazioni consultare il sito: <http://www.iss.it/Site/rmi/IMOVE>

APPENDICE D
Studio SVEVA: rapporti regionali

Regione EMILIA-ROMAGNA

Periodo di arruolamento:	06/11/2015 - 09/12/2015
Soggetti vaccinati (I dose):	453
Soggetti con follow-up a 7 giorni:	439/453 (97%)
Soggetti con follow-up a 60 giorni:	134/134 (100%)

La Regione Emilia-Romagna ha aderito al progetto con quattro distretti (2 di Ferrara, Imola e Fidenza). Durante il periodo novembre – dicembre 2015 i 4 centri hanno registrato nella piattaforma dedicata allo studio 453 soggetti vaccinati con la prima dose. L'età mediana dei vaccinati è di 63 anni (range 3-93 anni), il 22% con età superiore a 75 anni e il 6% sotto ai 18 anni. Il rapporto maschi/femmine è pari a 0,99 (225 maschi e 228 femmine). Il 95% dei vaccinati appartiene a una delle categoria a rischio, mentre il 47% ha dichiarato la presenza di almeno una patologia concomitante. Sono stati somministrati 2 diversi tipi di vaccini: subunità (n. 268) e adiuvato con MF59 (n. 185). Il vaccino adiuvato con MF59 è stato somministrato a soggetti più anziani (età mediana 74 anni). Il 97% dei vaccinati è stato contattato telefonicamente dopo una settimana dalla somministrazione della I dose di vaccino, nel complesso sono stati rilevati 134 eventi insorti entro 7 giorni dalla vaccinazione (29,6%). Il follow-up a 60 giorni dei 134 vaccinati con eventi successivi alla I dose di vaccino, è stato completato per tutti vaccinati. A 60 giorni dalla vaccinazione tutti e 134 i soggetti contattati avevano risolto completamente la sintomatologia dell'evento insorto dopo la vaccinazione e 17 soggetti avevano riportato nuovi eventi, la maggior parte dei quali di tipo influenzale.

Caratteristiche dei vaccinati per tipologia di vaccino

Tipo vaccino	N.	Età mediana	M/F	Categorie a rischio ^A
Subunità	268	55	149/119	254 (95%)
MF59	185	74	79/106	175 (95%)
Totale	453	63	225/228	429 (95%)

Vaccinati con almeno un evento riferito nei 7 giorni dopo la somministrazione della I dose per tipo di vaccino

Tipo vaccino	N.	N. di vaccinati con almeno un evento	
		n.	%
Subunità	268	80	29,8
MF59	185	54	29,2
Totale	453	134	29,6

Eventi riportati nei 7 giorni successivi la somministrazione della I dose e patologie presenti al momento della vaccinazione

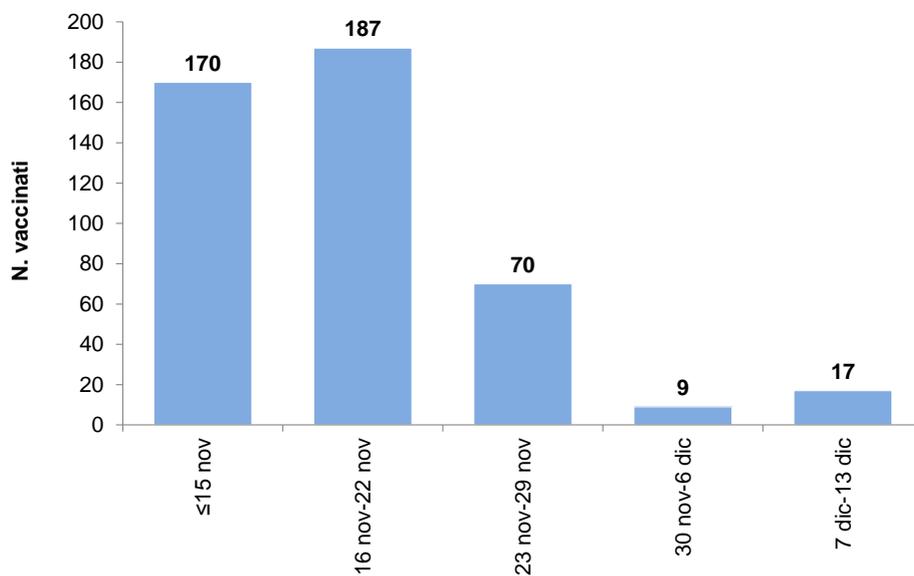
Malattie croniche	Vaccinati n. (%)	Vaccinati con almeno un evento n. (%)
No	238 (53,0)	74 (31,1)
Sì	215 (47,0)	60 (27,9)
cardiovascolari	95 (21,0)	26 (27,4)
diabete	26 (5,7)	5 (19,2)
respiratorie	24 (5,3)	6 (25,0)
tumori	14 (3,1)	5 (35,7)
tiroide	13 (2,9)	4 (30,8)
digerente	11 (2,4)	3 (27,3)
urinario	6 (1,3)	3 (50,0)
sangue	5 (1,1)	0
trapianti	3 (0,7)	1 (33,3)
HIV	3 (0,7)	1 (33,3)
altre	15 (3,3)	6 (40,0)

Distribuzione degli eventi riportati nei 7 giorni successivi la somministrazione della I dose

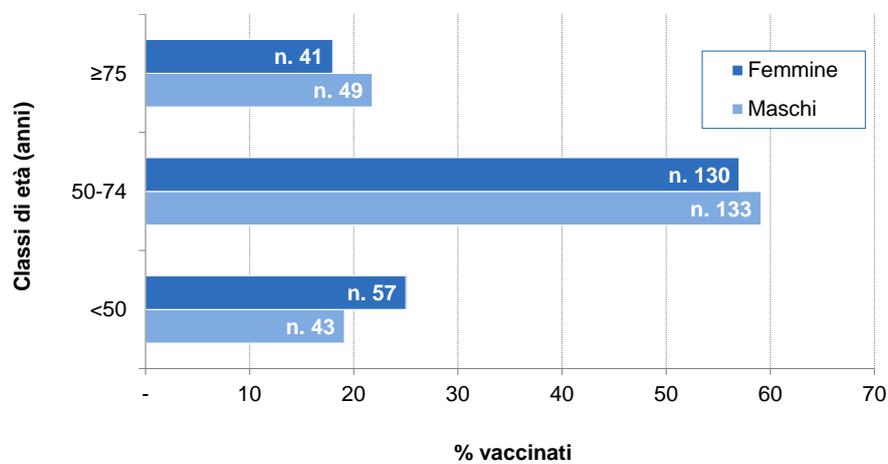
Tipo di evento	Subunità	MF59	Totale
Dolore locale	45	29	74
Indurimento locale	18	8	26
Cefalea	20	4	24
Malessere generalizzato	13	9	22
Rossore locale	12	8	20
Gonfiore locale	11	8	19
Artralgia	8	6	14
Mialgia	5	3	8
Vomito-nausea	3	3	6
Prurito generalizzato	3	1	4
Congiuntivite	1	3	4
Inappetenza	3	1	4
Febbre	0	1	1
Altro	7	5	12

La somma è superiore al numero dei vaccinati perché un vaccinato può riportare più eventi

Andamento settimanale delle vaccinazioni



Distribuzione percentuale per età e sesso dei soggetti vaccinati



Regione FRIULI-VENEZIA GIULIA

Periodo di arruolamento:	04/11/2015 - 17/12/2015
Soggetti vaccinati (I dose):	198
Soggetti con follow-up a 7 giorni:	168/198 (85%)
Soggetti con follow-up a 60 giorni:	58/69 (84%)

La Regione Friuli-Venezia Giulia ha aderito al progetto con la Asl 4 Medio Friuli. Durante il periodo novembre – dicembre 2015 ha registrato nella piattaforma dedicata allo studio 198 soggetti vaccinati con la prima dose. L'età mediana dei vaccinati è di 59 anni (range 2-96 anni), il 39% con età superiore a 65 anni. Il rapporto maschi/femmine è pari a 1,44 (117 maschi e 81 femmine). Il 78% dei vaccinati appartiene a una delle categoria a rischio, mentre il 47% ha dichiarato la presenza di almeno una patologia concomitante. Sono stati somministrati 3 diversi tipi di vaccini: subunità (n. 99), intradermico (n. 88) e split (n. 11). Il vaccino intradermico è stato somministrato a soggetti più anziani (età mediana 73 anni). L'85% dei vaccinati (n. 168) è stato contattato telefonicamente dopo una settimana dalla somministrazione della I dose di vaccino, nel complesso sono stati rilevati 69 eventi insorti entro 7 giorni dalla vaccinazione (34,8%). Il follow-up a 60 giorni dei 69 vaccinati con eventi successivi alla I dose di vaccino, è stato completato per 58 vaccinati (84%), gli 11 soggetti non rintracciati si erano trasferiti in altra regione. A 60 giorni dalla vaccinazione tutti e 58 i soggetti contattati avevano risolto completamente la sintomatologia dell'evento insorto dopo la vaccinazione e non avevano riportato nuovi eventi.

Caratteristiche dei vaccinati per tipologia di vaccino

Tipo vaccino	N.	Età mediana	M/F	Categorie a rischio*
Subunità	99	45	60/39	69 (70%)
Intradermico	88	73	53/35	76 (86%)
Split	11	53	4/7	10 (91%)
Totale	198	59	117/81	155 (78%)

* per 34 soggetti informazione mancante

Vaccinati con almeno un evento riferito nei 7 giorni dopo la somministrazione della I dose per tipo di vaccino

Tipo vaccino	N.	N. di vaccinati con almeno un evento		N. eventi severi
		n.	%	
Subunità	99	33	33,3	0
Intradermico	88	31	35,2	0
Split	11	5	45,5	0
Totale	198	69	34,8	0

Eventi riportati nei 7 giorni successivi la somministrazione della I dose e patologie presenti al momento della vaccinazione

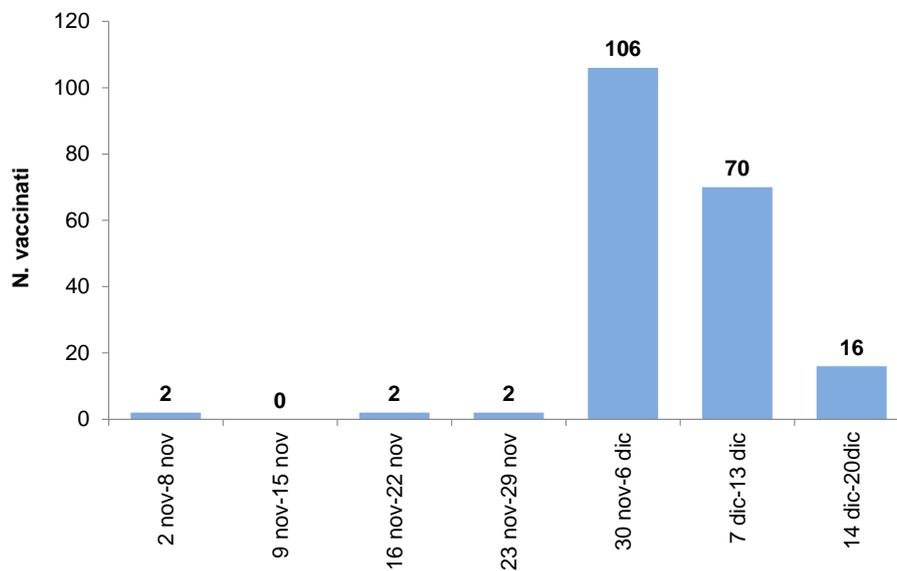
Malattie croniche	Vaccinati n. (%)	Vaccinati con almeno un evento n. (%)
No	72 (36,4)	42 (36,1)
Inf. mancante	34 (17,2)	16 (47,1)
Sì	92 (46,5)	27 (29,3)
cardiovascolari	37 (18,7)	11 (29,7)
tumori	15 (7,6)	7 (46,7)
diabete	6 (3,0)	0
respiratorie	6 (3,0)	2 (33,3)
tiroide	3 (1,5)	1 (33,3)
altre	21 (10,6)	5 (23,8)
non specificato	4 (2,0)	1 (25,0)

Distribuzione degli eventi riportati nei 7 giorni successivi la somministrazione della I dose

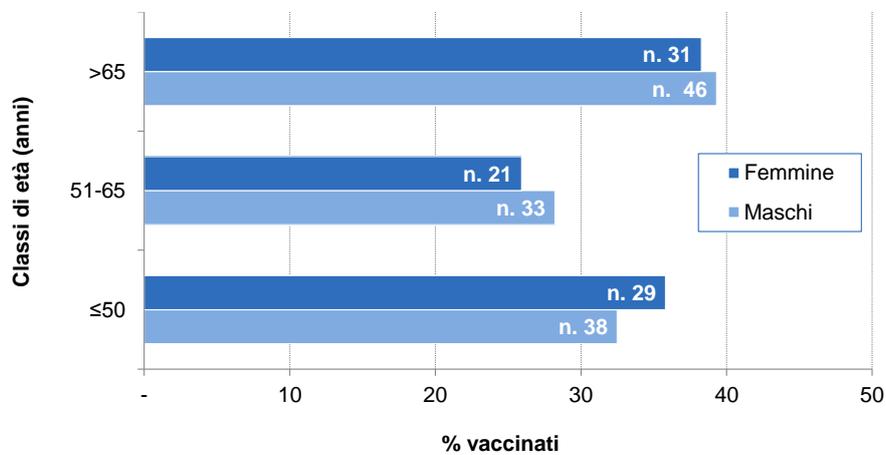
Tipo di evento	Sub-unità	Intra-dermico	Split	Totale
Dolore locale	15	4	8	27
Rossore locale	4	1	20	25
Gonfiore locale	7	3	12	22
Febbre	11	1	3	14
Malessere generalizzato	9	1	2	12
Indurimento locale	3	1	5	9
Cefalea	5	0	0	5
Mialgia	4	0	0	4
Artralgia	3	0	0	3
Vomito-nausea	1	0	0	1
Prurito generalizzato	1	0	0	1
Altro	3	0	5	8

La somma è superiore al numero dei vaccinati perché un vaccinato può riportare più eventi

Andamento settimanale delle vaccinazioni



Distribuzione percentuale per età e sesso dei soggetti vaccinati



Regione LIGURIA

Periodo di arruolamento:	26/10/2015 - 31/12/2015
Soggetti vaccinati (I dose):	528
Soggetti con follow-up a 7 giorni:	528/528 (100%)
Soggetti con follow-up a 60 giorni:	166/176 (94%)

La Regione Liguria ha aderito al progetto con due Centri di Genova (IRCCS AOU San Martino e uno studio di Medicina di Gruppo). Durante il periodo ottobre – dicembre 2015 i 2 centri hanno registrato nella piattaforma dedicata allo studio 528 soggetti vaccinati con la prima dose. L'età mediana dei vaccinati è di 57 anni (range 11-94 anni), il 34% con età superiore a 65 anni. Il rapporto maschi/femmine è pari a 0,86 (244 maschi e 284 femmine). Il 92% dei vaccinati appartiene a una delle categoria a rischio, mentre il 70% ha dichiarato la presenza di almeno una patologia concomitante. Sono stati somministrati 3 diversi tipi di vaccini: intradermico (n. 224), subunità (n. 191), split (n. 113). Il vaccino intradermico è stato somministrato a soggetti più anziani (età mediana 74 anni). Tutti i vaccinati sono stati contattati telefonicamente dopo una settimana dalla somministrazione della I dose di vaccino, nel complesso sono stati rilevati 176 eventi insorti entro 7 giorni dalla vaccinazione (33,3%). Il follow-up a 60 giorni dei 176 vaccinati con eventi successivi alla I dose di vaccino, è stato completato per 166 vaccinati (94%), mentre 10 soggetti non sono stati rintracciati dopo vari tentativi di contatto telefonico. A 60 giorni dalla vaccinazione tutti e 166 i soggetti contattati avevano risolto completamente la sintomatologia dell'evento insorto dopo la vaccinazione, tra questi però 7 soggetti (4%) avevano riportato l'insorgenza di nuovi eventi, la maggior parte dei quali di tipo influenzale.

Caratteristiche dei vaccinati per tipologia di vaccino

Tipo vaccino	N.	Età mediana	M/F	Categorie a rischio
Intradermico	224	74	94/130	215 (96%)
Subunità	191	47	74/117	163 (85%)
Split	113	49	76/37	108 (96%)
Totale	528	57	244/284	486 (92%)

Vaccinati con almeno un evento riferito nei 7 giorni dopo la somministrazione della I dose per tipo di vaccino

Tipo vaccino	N.	N. di vaccinati con almeno un evento		N. eventi severi
		n.	%	
Intradermico	224	103	46,0	0
Subunità	191	57	29,8	
Split	113	16	14,2	0
Totale	528	176	33,3	0

Eventi riportati nei 7 giorni successivi la somministrazione della I dose e patologie presenti al momento della vaccinazione

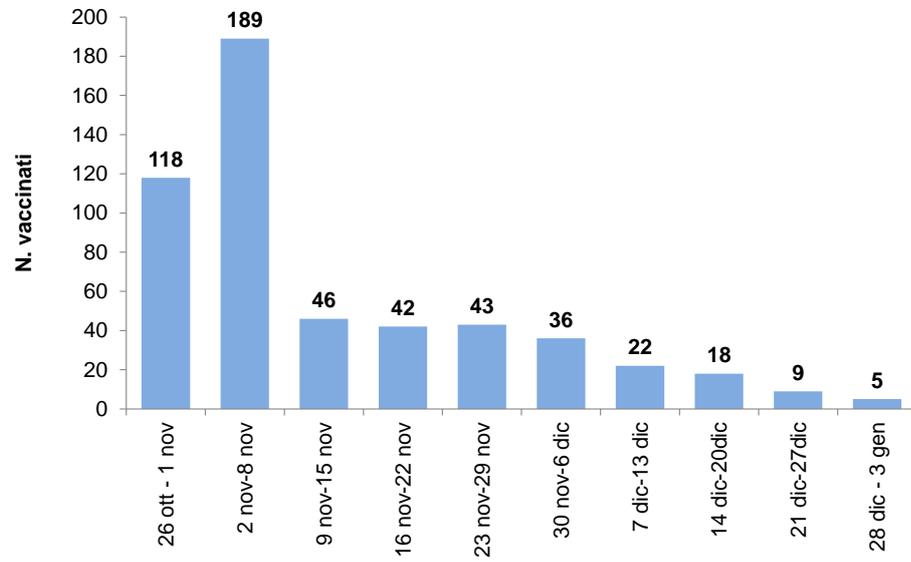
Malattie croniche	Vaccinati n. (%)	Vaccinati con almeno un evento n. (%)
No	158 (29,9)	47 (29,7)
Sì	370 (70,1)	129 (34,9)
cardiovascolari	159 (43,0)	74 (46,5)
HIV	87 (23,5)	14 (16,1)
tumori	39 (10,5)	11 (28,2)
respiratorie	21 (5,7)	7 (33,3)
tiroide	16 (4,3)	6 (37,5)
gastrointestinali	14 (3,8)	5 (35,7)
diabete	11 (3,0)	4 (36,4)
artrite reumatoide	7 (1,9)	1 (14,3)
altre	2 (0,5)	1 (50,0)

Distribuzione degli eventi riportati nei 7 giorni successivi la somministrazione della I dose

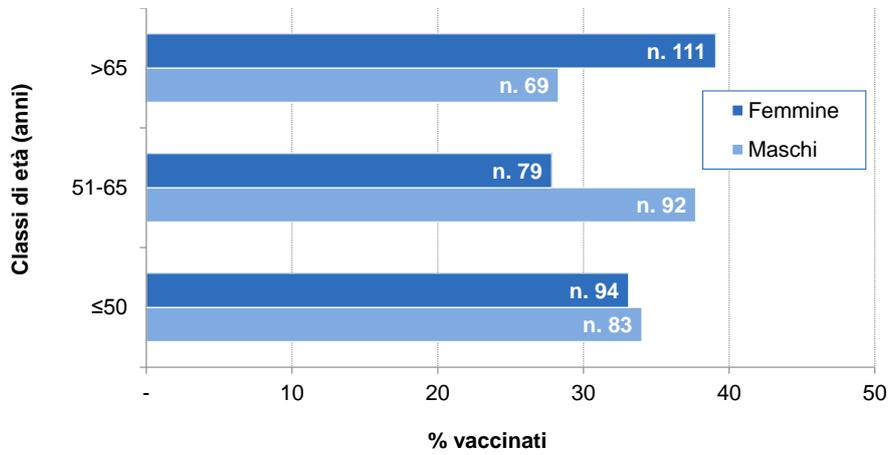
Tipo di evento	Intra-dermico	Sub-unità	Split	Totale
Rossore locale	78	17	6	101
Gonfiore locale	59	14	7	80
Indurimento locale	45	24	6	75
Dolore locale	29	35	10	74
Malessere generalizzato	16	11	3	30
Cefalea	5	9	3	17
Vomito-nausea	5	4	2	11
Febbre	4	3	3	10
Artralgia	6	2	0	8
Prurito generalizzato	5	2	0	7
Inappetenza	3	1	2	6
Mialgia	3	0	0	3
Dispnea, asma, broncospasmo	3	0	0	3
Rash cutaneo	2	0	0	2
Congliuntivite	1	1	0	2
Altro	16	8	0	24

La somma è superiore al numero dei vaccinati perché un vaccinato può riportare più eventi

Andamento settimanale delle vaccinazioni



Distribuzione percentuale per età e sesso dei soggetti vaccinati



Regione PIEMONTE

Periodo di arruolamento:	30/10/2015 – 10/03/2016
Soggetti vaccinati (I dose):	848
Soggetti vaccinati (II dose):	62
Soggetti con follow-up a 7 giorni (I dose):	831/848 (98%)
Soggetti con follow-up a 7 giorni (II dose):	61/62 (98%)
Soggetti con follow-up a 60 giorni:	182/183 (99%)

La Regione Piemonte, durante il periodo ottobre 2015 – marzo 2016, ha registrato nella piattaforma dedicata allo studio 848 soggetti vaccinati con la prima dose e 62 con la seconda dose. L'età mediana dei vaccinati è di 51 anni (range 1-95 anni), il 40% con età inferiore a 18 anni. Il rapporto maschi/femmine è pari a 1,05 (434 maschi e 414 femmine). Il 72% dei vaccinati appartiene a una delle categoria a rischio, mentre il 49% ha dichiarato la presenza di almeno una patologia concomitante. Sono stati somministrati 2 diversi tipi di vaccini: subunità (n. 769 I dose e 62 II dose) e intradermico (n. 79). Il vaccino intradermico è stato somministrato a soggetti più anziani (età mediana 77 anni). Il 98% dei vaccinati (n. 831 I dose e 61 II dose) è stato contattato telefonicamente dopo una settimana dalla somministrazione dose di vaccino, nel complesso sono stati rilevati 183 eventi (176 dopo la I dose e 7 dopo la II) insorti entro 7 giorni dalla vaccinazione (20,1%). Il follow-up a 60 giorni dei 183 vaccinati con eventi successivi alla I o II dose di vaccino, è stato completato per tutti i vaccinati ad eccezione di un soggetto che non è stato rintracciato dopo vari tentativi di contatto telefonico. A 60 giorni dalla vaccinazione i 182 soggetti contattati avevano risolto completamente la sintomatologia dell'evento insorto dopo la vaccinazione e non avevano riportato nuovi eventi, mentre per un vaccinato la sintomatologia insorta durante la prima settimana dalla vaccinazione non era ancora completamente risolta.

Caratteristiche dei vaccinati per tipologia di vaccino

Tipo vaccino	N.	Età mediana*	M/F	Categorie a rischio [^]
Subunità	769	47	386/383	540 (70%)
Intradermico	79	77	48/31	72 (91%)
Totale	848	51	434/414	612 (72%)

*per 1 soggetto informazione mancante;

[^]per 81 soggetti informazione mancante

Vaccinati con almeno un evento riferito nei 7 giorni dopo la somministrazione delle dosi per tipo di vaccino

Tipo vaccino	I dose n. (%)	II dose n. (%)	N. eventi severi
Subunità	161 (20,9)	7 (11,3)	0
Intradermico	15 (19,0)	-	0
Totale	176 (20,8)	7 (11,3)	0

Eventi riportati nei 7 giorni successivi la somministrazione della I dose e patologie presenti al momento della vaccinazione

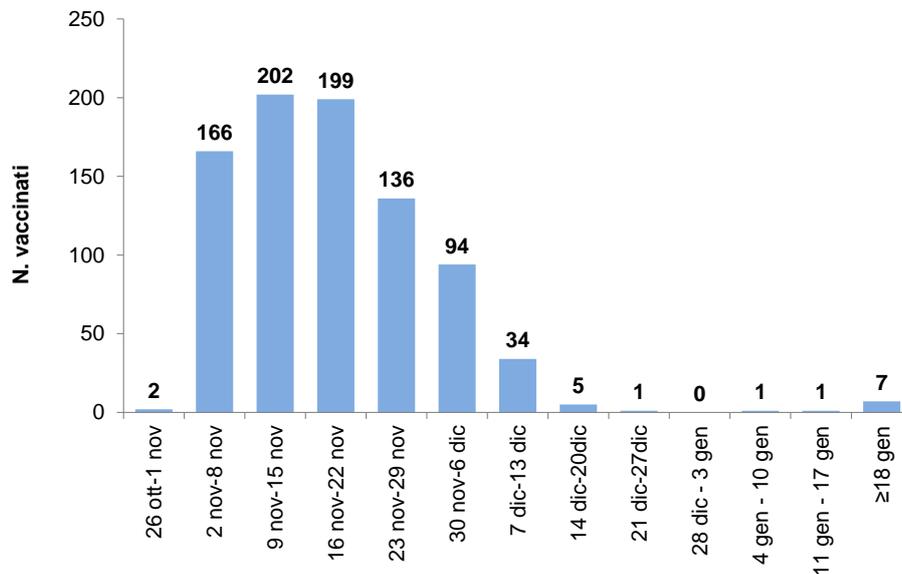
Malattie croniche	Vaccinati n. (%)	Vaccinati con almeno un evento n. (%)
No	352 (41,5)	65 (18,59)
Inf. mancante	81 (9,6)	21 (25,9)
Sì	415 (48,9)	90 (21,7)
cardiovascolari	113 (13,3)	22 (19,5)
respiratorie	95 (11,2)	23 (24,2)
diabete	58 (6,8)	7 (12,1)
metaboliche	29 (3,4)	13 (44,8)
oncologiche	22 (2,6)	5 (22,7)
tiroide	19 (2,2)	3 (15,8)
gastrointestinali	16 (1,9)	5 (31,3)
trapianti	14 (1,7)	7 (50,0)
malf. genetiche	9 (1,1)	1 (11,1)
neurologiche	3 (0,4)	0
autoimmuni	3 (0,4)	0
fattori rischio	2 (0,2)	0
altre	14 (1,7)	1 (7,1)
non specificato	5 (0,6)	1 (20,0)

Distribuzione degli eventi riportati nei 7 giorni successivi la somministrazione della I dose

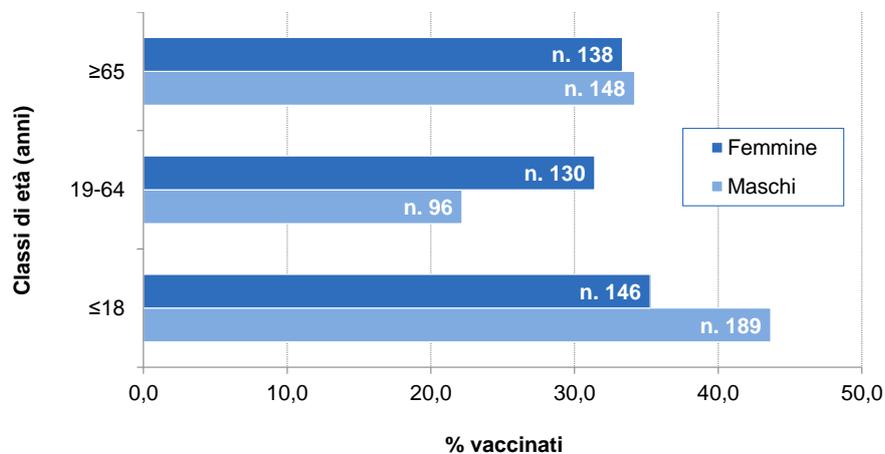
Tipo di evento	Subunità	Intra-dermico	Totale
Dolore locale	72	3	75
Gonfiore locale	40	4	44
Rossore locale	33	8	41
Indurimento locale	29	7	36
Febbre	23	0	23
Cefalea	19	1	20
Malessere generalizzato	18	2	20
Vomito-nausea	10	1	11
Inappetenza	9	0	9
Artralgia	7	1	8
Irritabilità	8	0	8
Prurito generalizzato	5	3	8
Mialgia	5	0	5
Rash cutaneo	3	0	3
Pianto persistente	1	0	1
Altro	26	4	30

La somma è superiore al numero dei vaccinati perché un vaccinato può riportare più eventi

Andamento settimanale delle vaccinazioni



Distribuzione percentuale per età[^] e sesso dei soggetti vaccinati



[^] informazione mancante per 1 soggetto

Regione PUGLIA

Periodo di arruolamento:	30/10/2015 – 13/01/2016
Soggetti vaccinati (I dose):	526
Soggetti vaccinati (II dose):	11
Soggetti con follow-up a 7 giorni (I dose):	516/526 (98%)
Soggetti con follow-up a 7 giorni (II dose):	8/11 (73%)
Soggetti con follow-up a 60 giorni:	202/203 (99%)

La Regione Puglia, durante il periodo ottobre 2015 – gennaio 2016, ha registrato nella piattaforma dedicata allo studio 526 soggetti vaccinati con la prima dose e 11 con la seconda dose. L'età mediana dei vaccinati è di 12 anni (range 1-92 anni), il 58% con età inferiore a 18 anni e il 19% sopra i 65 anni. Il rapporto maschi/femmine è pari a 1,18 (285 maschi e 241 femmine). Il 27% dei vaccinati appartiene a una delle categoria a rischio, mentre il 4% ha dichiarato la presenza di almeno una patologia concomitante. Sono stati somministrati 3 diversi tipi di vaccini: subunità (n. 303 I dose e 11 II dose), split (n. 146), adiuvato con MF59 (n. 77). Il vaccino adiuvato con MF59 è stato somministrato a soggetti più anziani (età mediana 75 anni) mentre il vaccino subunità ai più giovani (età mediana 8 anni). Il 98% dei vaccinati (n. 516) è stato contattato telefonicamente dopo una settimana dalla somministrazione della I dose di vaccino, mentre il 73% (n. 8) dopo la II dose. Nel complesso sono stati rilevati 203 eventi (201 dopo la I dose e 2 dopo la II) insorti entro 7 giorni dalla vaccinazione (37,8%). Il follow-up a 60 giorni dei 203 vaccinati con eventi successivi alla I o II dose di vaccino, è stato completato per tutti i vaccinati ad eccezione di un soggetto vaccinato con la II dose che non è stato rintracciato dopo vari tentativi di contatto telefonico. A 60 giorni dalla vaccinazione tutti i 202 soggetti contattati avevano risolto completamente la sintomatologia dell'evento insorto dopo la vaccinazione e nessuno di loro aveva riportato nuovi eventi.

Caratteristiche dei vaccinati per tipologia di vaccino

Tipo vaccino	I dose n.	II dose n.	Età mediana*	M/F	Categorie a rischio [^]
Subunità	303	11	8	167/136	42 (13,9%)
Split	146	-	27	79/67	69 (47,3%)
MF59	77	-	75	39/38	32 (45,7%)
Totale	526	11	12	285/241	143 (27,2%)

* per 10 soggetti informazione mancante
[^] per 107 soggetti informazione mancante

Vaccinati con almeno un evento riferito nei 7 giorni dopo la somministrazione della I o II dose per tipo di vaccino

Tipo vaccino	N. di vaccinati con almeno un evento		N. eventi severi
	I dose n. (%)	II dose n. (%)	
Subunità	111 (36,6)	2 (18,2)	0
Split	75 (51,7)	0	0
MF59	15 (19,5)	0	0
Totale	201 (38,2)	2 (18,2)	0

Eventi riportati nei 7 giorni successivi la somministrazione della I dose e patologie presenti al momento della vaccinazione

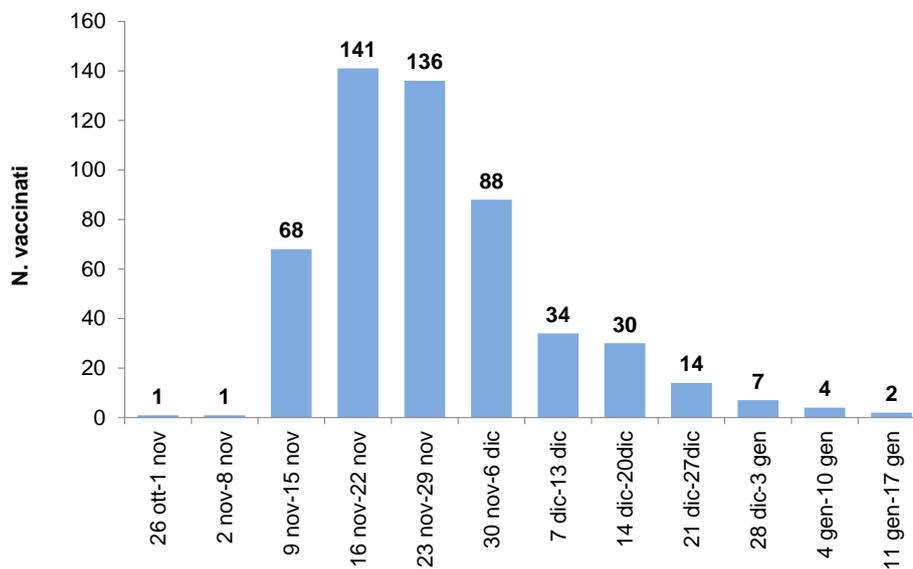
Malattie croniche	Vaccinati n. (%)	Vaccinati con almeno un evento n. (%)
No	400 (76,0)	128 (32,0)
Inf. mancante	107 (20,3)	67 (62,6)
Si	19 (3,6)	6 (31,6)
cardiovascolari	3 (0,6)	0
respiratorie	6 (1,1)	2 (33,3)
diabete	3 (0,6)	2 (66,7)
oncologiche	1 (0,2)	0
epatogastriche	3 (0,6)	1 (33,3)
altre	3 (0,6)	1 (33,3)

Distribuzione degli eventi riportati nei 7 giorni successivi la somministrazione della I dose

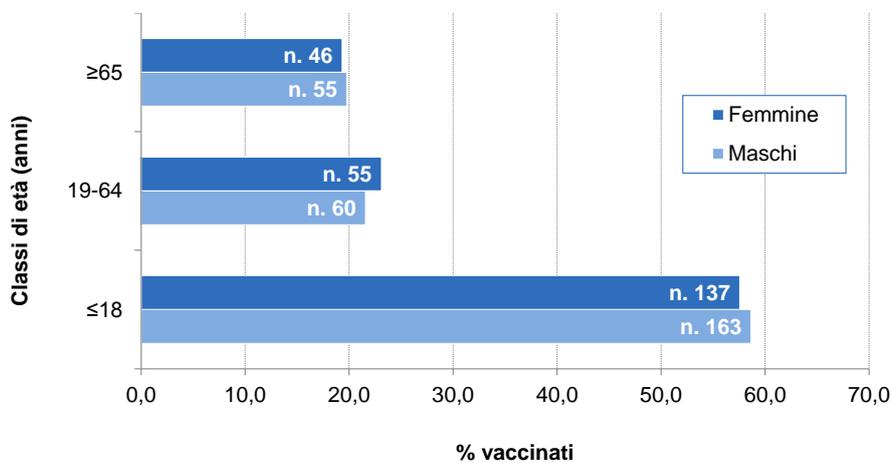
Tipo di evento	Sub-unità	Split	MF59	Totale
Dolore locale	75	66	11	152
Gonfiore locale	21	4	3	28
Rossore locale	14	4	2	20
Indurimento locale	10	5	3	18
Malessere generalizzato	13	4	1	18
Febbre	10	4	1	15
Irritabilità	5	0	0	5
Artralgia	0	3	0	3
Mialgia	0	3	0	3
Inappetenza	2	0	0	2
Vomito-nausea	2	0	0	2
Cefalea	0	1	0	1
Altro	0	0	2	2

La somma è superiore al numero dei vaccinati perché un vaccinato può riportare più eventi

Andamento settimanale delle vaccinazioni



Distribuzione percentuale per età e sesso dei soggetti vaccinati



Regione LAZIO: ASL RM A

Periodo di arruolamento:	02/11/2015 - 22/01/2016
Soggetti vaccinati (I dose):	260
Soggetti con follow-up a 7 giorni:	251/260 (97%)
Soggetti con follow-up a 60 giorni:	64/64 (100%)

L'azienda Sanitaria Locale Roma A (Asl RM/A), che corrisponde a una delle 5 aziende sanitarie di Roma e delle 12 aziende sanitarie della Regione Lazio, durante il periodo novembre 2015 – gennaio 2016 ha registrato nella piattaforma dedicata allo studio 260 soggetti vaccinati con la prima dose. L'età mediana dei vaccinati è di 70 anni (range 2-101 anni), il 66% con età superiore a 65 anni. Il rapporto maschi/femmine è pari a 0,9 (121 maschi e 139 femmine). Il 79% dei vaccinati appartiene a una delle categoria a rischio, mentre il 45% ha dichiarato la presenza di almeno una patologia concomitante. Sono stati somministrati 3 diversi tipi di vaccini: adiuvato con MF59 (n. 197), split (n. 58) e subunità (n. 5). Il vaccino adiuvato con MF59 è stato somministrato a soggetti più anziani (età mediana 74 anni). Il 97% dei vaccinati (n. 251) è stato contattato telefonicamente dopo una settimana dalla somministrazione della I dose di vaccino, nel complesso sono stati rilevati 64 eventi insorti entro 7 giorni dalla vaccinazione (24,6%). Il follow-up a 60 giorni dei 64 vaccinati con eventi successivi alla I dose di vaccino, è stato completato per tutti i vaccinati. A 60 giorni dalla vaccinazione tutti i 64 vaccinati contattati, ad eccezione di un soggetto ancora sintomatico che riportava anche l'insorgenza di un nuovo evento di tipo respiratorio, avevano risolto completamente la sintomatologia dell'evento insorto dopo la vaccinazione.

Caratteristiche dei vaccinati per tipologia di vaccino

Tipo vaccino	N.	Età mediana	M/F	Categorie a rischio*
MF59	197	74	95/102	152 (72%)
Split	58	47	23/35	51 (88%)
Subunità	5	31	3/2	3 (60%)
Totale	260	70	121/139	206 (79%)

* per 4 soggetti informazione mancante

Vaccinati con almeno un evento riferito nei 7 giorni dopo la somministrazione della I dose per tipo di vaccino

Tipo vaccino	N.	N. di vaccinati con almeno un evento		N. eventi severi
		n.	%	
MF59	197	44	22,3	0
Split	58	19	32,8	0
Subunità	5	1	20,0	0
Totale	260	64	24,6	0

Eventi riportati nei 7 giorni successivi la somministrazione della I dose e patologie presenti al momento della vaccinazione

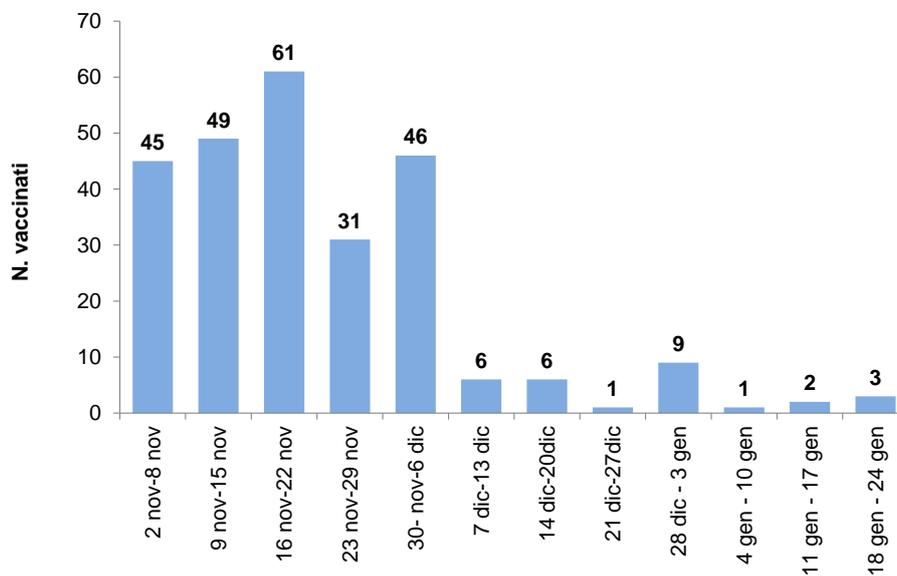
Malattie croniche	Vaccinati n. (%)	Vaccinati con almeno un evento n. (%)
No	139 (53,5)	28 (20,1)
Inf. mancante	5 (1,9)	1 (20,0)
Sì	116 (44,6)	35 (30,2)
cardiovascolari	49 (18,8)	17 (34,7)
diabete	20 (7,7)	4 (20,0)
tumori	15 (5,8)	4 (26,7)
respiratorie	13 (5,0)	5 (38,5)
fattori di rischio	3 (1,1)	1 (33,3)
altre	14 (5,4)	3 (21,4)
non specificato	2 (0,8)	1 (50,0)

Distribuzione degli eventi riportati nei 7 giorni successivi la somministrazione della I dose

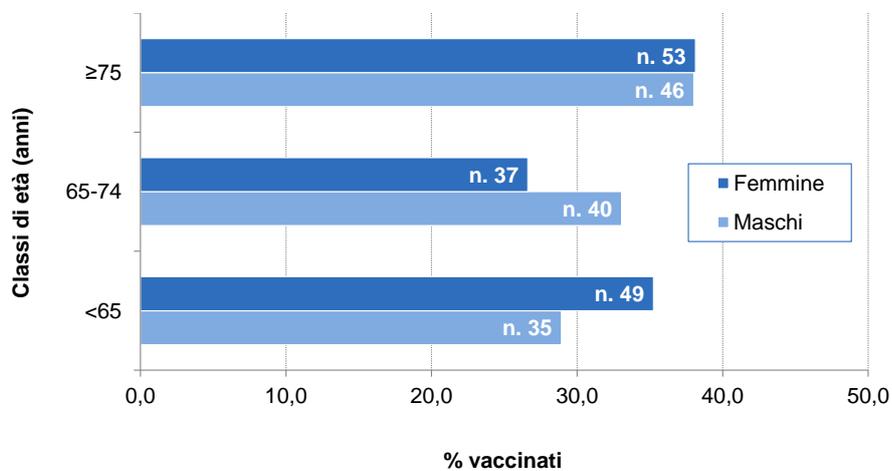
Tipo di evento	MF59	Split	Sub-unità	Totale
Dolore locale	26	10	0	36
Malessere generalizzato	12	2	0	14
Gonfiore locale	3	5	0	8
Febbre	5	2	1	8
Indurimento locale	2	4	0	6
Rossore locale	3	3	0	6
Artralgia	3	1	0	4
Cefalea	2	1	0	3
Mialgia	2	1	0	3
Vomito-nausea	1	2	0	3
Inappetenza	0	1	0	1
Altro	3	2	0	5

La somma è superiore al numero dei vaccinati perché un vaccinato può riportare più eventi

Andamento settimanale delle vaccinazioni



Distribuzione percentuale per età e sesso dei soggetti vaccinati



Regione LAZIO: ASL VITERBO

Periodo di arruolamento:	03/11/2015 - 21/12/2015
Soggetti vaccinati (I dose):	400
Soggetti con follow-up a 7 giorni:	399/400 (99,8%)
Soggetti con follow-up a 60 giorni:	23/25 (92%)

L'Azienda Sanitaria Locale Viterbo (ASL VT), che corrisponde a una delle 12 aziende sanitarie della Regione Lazio, ha aderito al progetto con due distretti e due studi di medici di medicina generale. Durante il periodo novembre – dicembre 2015 i 4 centri hanno registrato nella piattaforma dedicata allo studio 400 soggetti vaccinati con la prima dose. L'età mediana dei vaccinati è di 70 anni (range 12-95 anni), il 61% con età superiore a 65 anni. Il rapporto maschi/femmine è pari a 0,9 (188 maschi e 212 femmine). Per problemi di tipo organizzativo uno dei quattro centri non ha registrato i dati sulle categorie a rischio per le quali la vaccinazione stagionale è raccomandata e sulle malattie concomitanti. Facendo riferimento solo ai 3 Centri con dati completi (n. vaccinati 175) l'83% dei vaccinati appartiene a una delle categorie a rischio, mentre il 58% ha dichiarato la presenza di almeno una patologia concomitante. Sono stati somministrati 3 diversi tipi di vaccini: split (n. 332), adiuvato con MF59 (n. 67) e subunità (n. 1). Il vaccino adiuvato con MF59 è stato somministrato a soggetti più anziani (età media 76 anni). Tutti i vaccinati, ad eccezione di 1, sono stati contattati telefonicamente dopo una settimana dalla somministrazione della I dose di vaccino; nel complesso sono stati rilevati 25 eventi insorti entro 7 giorni dalla vaccinazione (6,3%). Gli eventi riportati nei 7 giorni dopo la vaccinazione sono risultati tutti di lieve entità, ad eccezione di due eventi insorti dopo la somministrazione della I dose di un vaccino split classificati come severi dopo la rivalutazione di tutti gli eventi da parte dei Centri (2 decessi: un uomo di 76 anni, deceduto 3 giorni dopo la vaccinazione, e una donna di 87 anni ricoverata in ospedale 3 giorni dopo la vaccinazione e deceduta 7 giorni dopo). Entrambi gli eventi severi segnalati si sono verificati in soggetti con gravi patologie croniche preesistenti. Il follow-up a 60 giorni è stato completato per tutti i vaccinati in vita. A 60 giorni dalla vaccinazione tutti e 23 i soggetti contattati avevano risolto completamente la sintomatologia dell'evento insorto dopo la vaccinazione e nessun soggetto aveva riportato l'insorgenza di nuovi eventi.

Caratteristiche dei vaccinati per tipologia di vaccino

Tipo vaccino	N.	Età mediana	M/F	Categorie a rischio*
Split	332	68	150/182	123 (37%)
MF59	67	76	38/29	22 (33%)
Subunità	1	21	0/1	1 (100%)
Totale	400	70	188/212	146 (37%)

* per 45 soggetti (Fluad) e 179 soggetti (Fluarix tetra) informazione mancante

Eventi riportati nei 7 giorni successivi la somministrazione della I dose e patologie presenti al momento della vaccinazione

Malattie croniche	Vaccinati n. (%)	Vaccinati con almeno un evento n. (%)
No	75 (18,8)	7 (9,3)
Inf. mancante	224 (56,0)	9 (4,0)
Sì	101 (25,2)	9 (29,3)
cardiovascolari	67 (16,8)	2 (3,0)
tumori	5 (1,3)	0
diabete	13 (3,3)	2 (15,4)
respiratorie	9 (2,3)	2 (22,2)
altre	8 (2,0)	3 (37,5)

Vaccinati con almeno un evento riferito nei 7 giorni dopo la somministrazione della I dose per tipo di vaccino

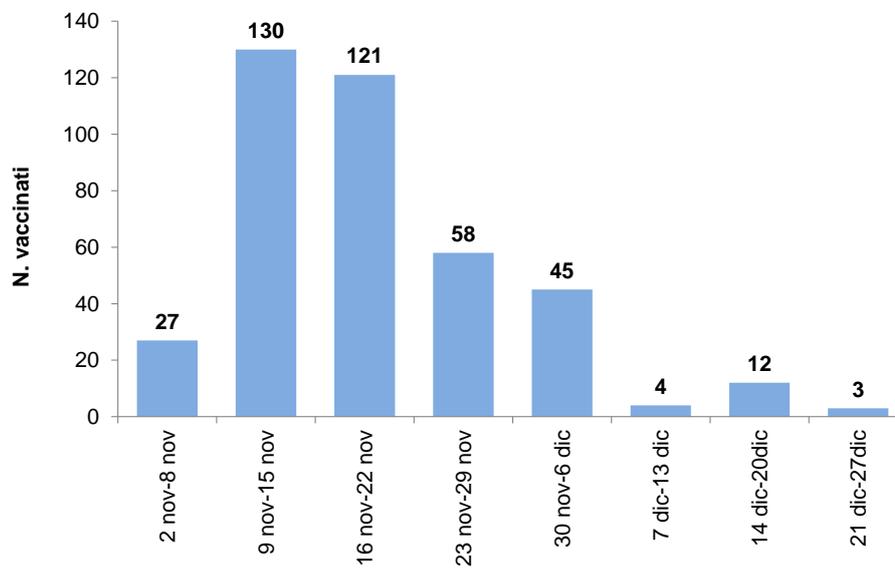
Tipo vaccino	N.	N. di vaccinati con almeno un evento		N. eventi severi
		n.	%	
Split	332	23	6,9	2
MF59	67	1	1,5	0
Subunità	1	1	100	0
Totale	400	25	6,3	2

Distribuzione degli eventi riportati nei 7 giorni successivi la somministrazione della I dose

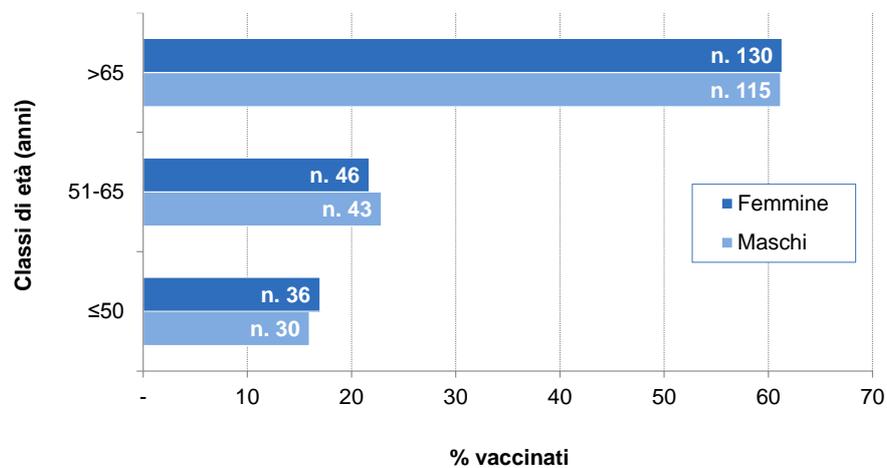
Tipo di evento	Split	MF59	Sub-unita	Totale
Rossore locale	8	0	1	9
Gonfiore locale	7	1	0	8
Dolore locale	7	1	0	8
Malessere generalizzato	5	1	0	6
Indurimento locale	3	1	0	4
Febbre	2	1	0	3
Inappetenza	3	0	0	3
Cefalea	1	1	0	2
Artralgia	1	1	0	2
Mialgia	1	1	0	2
Vomito-nausea	2	0	0	2
Prurito generalizzato	1	0	0	1
Congiuntivite	1	0	0	1
Orticaria	1	0	0	1
Altro	2	0	0	2

La somma è superiore al numero dei vaccinati perché un vaccinato può riportare più eventi

Andamento settimanale delle vaccinazioni



Distribuzione percentuale per età e sesso dei soggetti vaccinati



*Serie Rapporti ISTISAN
numero di agosto 2017*

*Stampato in proprio
Settore Attività Editoriali – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, agosto 2017