

2

Programma
MASTER

2 lunedì
ottobre
2017

14,30-20,00

PERCORSO DI VACCINOLOGIA
LA VACCINAZIONE ANTI INFLUENZALE: NUOVI
STRUMENTI, NUOVE STRATEGIE

La sicurezza dei vaccini

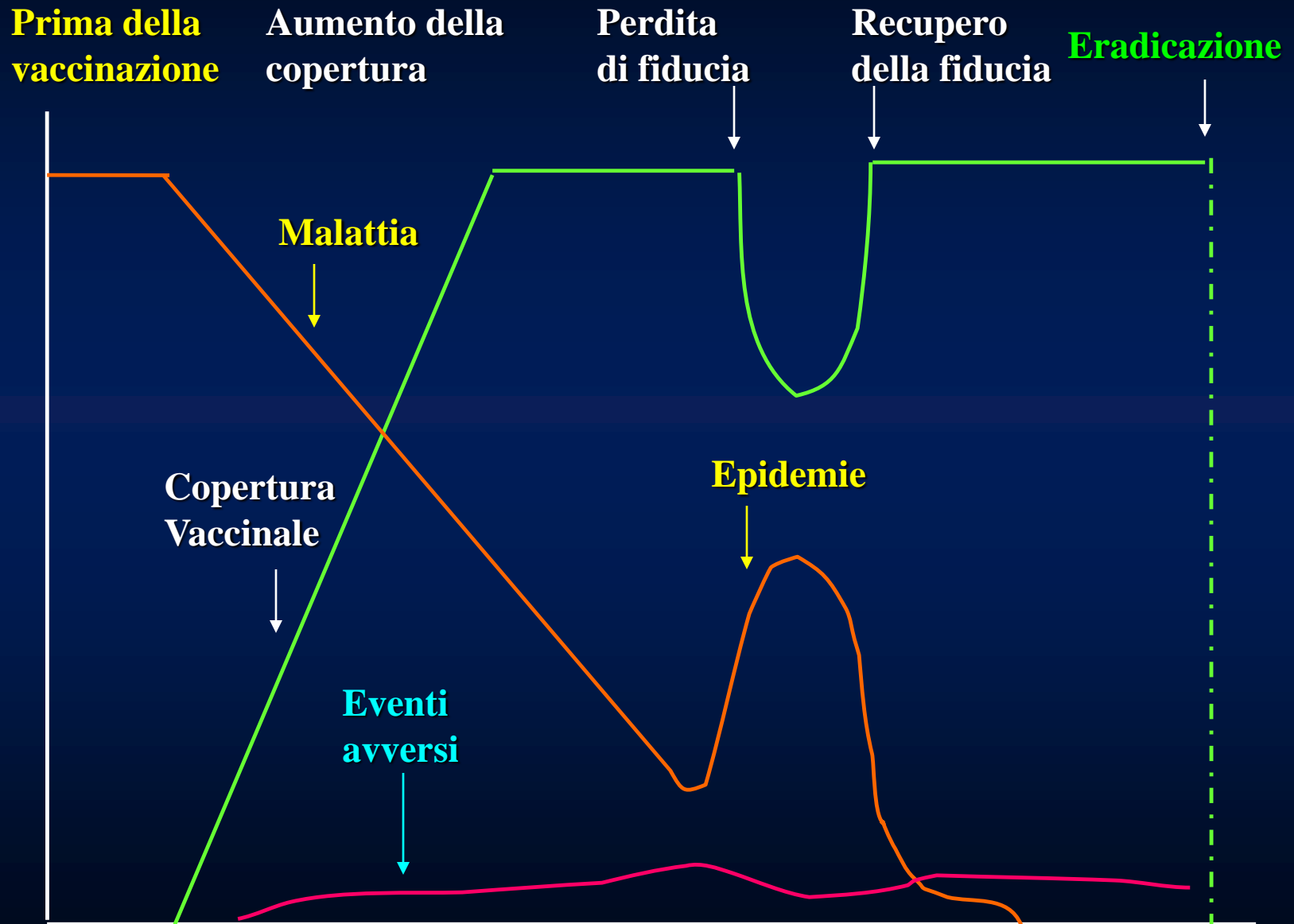
Paolo Bonanni

**Dipartimento di Scienze della Salute
Università degli Studi di Firenze**



“Storia naturale” dei programmi di vaccinazione

(Chen R., 1999)



Le principali 'remore' nei confronti dei vaccini



- *E' meglio fare la malattia che correre i rischi di effetti collaterali seri*
- *Troppi vaccini dati insieme possono danneggiare o paralizzare il sistema immunitario*
- *Non è che provochino malattie autoimmuni?*
- *Chissà se sono davvero controllati durante la produzione...*
- *Chissà quanti interessi economici ci stanno dietro...*

E il medico dubbioso....

- *In fondo, se li sconsiglio, che problema c'è?
Se mai la malattia verrà, magari sarà tra anni, mentre se viene l'evento avverso la colpa è mia...*

Perché la sicurezza dei vaccini è un problema importante e complesso ?

- ✓ vengono somministrati a un **grande numero** di persone **sane**, per la maggior parte **bambini**
- ✓ la **comprensione** dei meccanismi biologici alla base degli eventi avversi è spesso **incompleta**
- ✓ buona parte delle informazioni sugli eventi avversi è derivata dalla **segnalazione di singoli casi o di serie di casi** e tali informazioni sono **insufficienti o inconsistenti** tra loro
- ✓ i sistemi di sorveglianza **non consentono** di fornire prove convincenti di **un'associazione causale**
- ✓ esistono ancora **troppo pochi studi sperimentali** rivolti allo studio degli eventi avversi dopo vaccinazione
- ✓ molti studi epidemiologici hanno una **popolazione in studio** o una durata del **follow up insufficienti** per fornire risultati conclusivi

“si somministrano molti più vaccini che in passato”

... Siamo sicuri?

1900: vaiolo = **200** proteine Ag

1960: vaiolo (200), difterite (1), tetano (1), pertosse cell (3000), Polio (15) = **3127** proteine

1980: difterite (1), tetano (1), pertosse cell (3000), Polio (15), morbillo (10), parotite (9); rosolia (5) = **3041** proteine

2000: difterite (1), tetano (1), pertosse acell (2-5), Polio (15), morbillo (10), parotite (9); rosolia (5), Hib (2), HBV (1), varicella (69), Pneumococco (8) = **123-126** proteine e polisaccaridi

Più vaccini...NON più antigeni

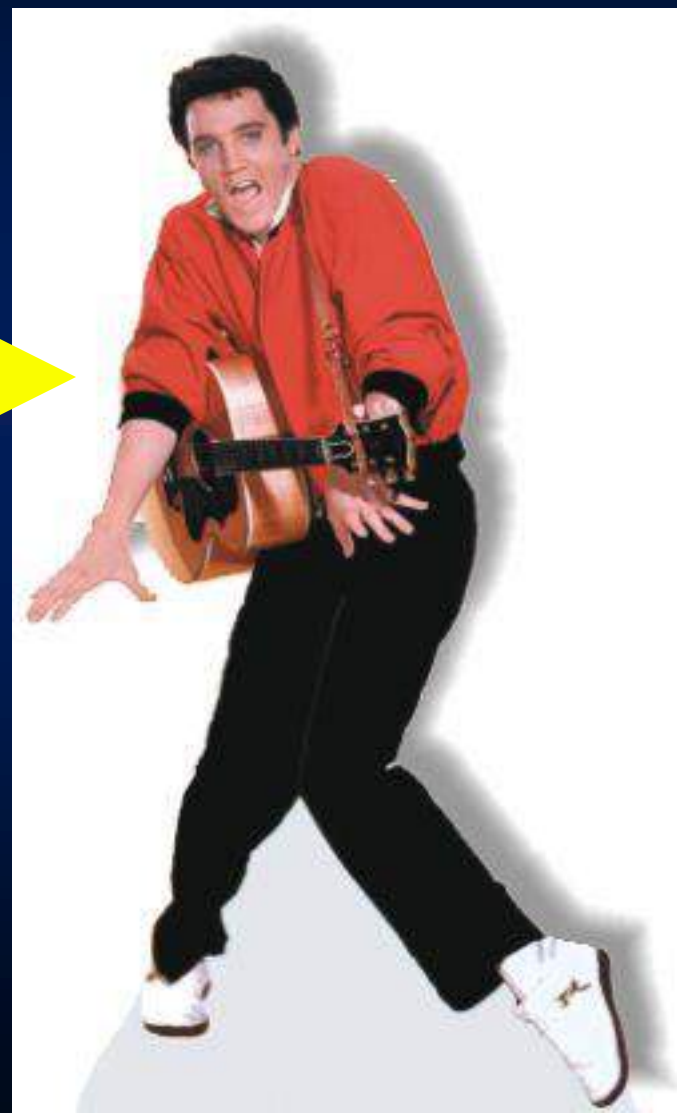
Causa

- Un evento, una condizione o una caratteristica in assenza della quale l'evento avverso non si sarebbe verificato
- Se il gallo canta all'alba, è il gallo che fa sorgere il sole ?

Coincidenza o relazione causale ?



?



I criteri di Hill

- **Forza**
- **Coerenza delle osservazioni**
- **Specificità**
- **Sequenza temporale**
- **Plausibilità biologica**

Fasi di studio di un vaccino

Fase	Popolazione in studio	Scopi
1	Alcune decine	Reattogenicit� ed immunogenicit� a vari dosaggi (formulazione)
2	Centinaia	Reattogenicit� ed immunogenicit� nella popolazione bersaglio
3	Centinaia - decine di migliaia	Efficacia, reattogenicit� compresi gli eventi rari
4	Decine di migliaia - milioni	Eventi avversi rari, a lungo termine, o in particolari gruppi a rischio

Frequenza e gravità degli eventi avversi

Frequenza	Gravità	Commenti
Comuni	Lievi	Obiettivo degli studi di reattogenicità
Rari	Lievi	Poco interessanti
Comuni	Gravi	Non dovrebbero mai essere osservati
Rari	Gravi	Obiettivo degli studi di reattogenicità

Classificazione degli effetti avversi dopo vaccinazione

- 1) Da errore programmatico** (dovuti ad errori tecnici nella preparazione, manipolazione o somministrazione del vaccino)
- 2) Indotti da vaccino** (dovuti alle intrinseche caratteristiche del vaccino ed alla risposta individuale)
- 3) Potenziati da vaccino** (si sarebbero verificati lo stesso, ma sono stati precipitati dal vaccino)
- 4) Da coincidenza temporale** (associati temporalmente con la vaccinazione per caso o dovuti a malattie sottostanti)

Esempi di eventi avversi da errori nella preparazione del vaccino

- **Disastro di Lubeca**

- 72 bambini morti per una preparazione orale di BCG contaminata da un ceppo virulento

- **Incidente ‘Cutter’**

- 149 casi di poliomielite dovuti ad un difetto di inattivazione virale del vaccino iniettabile

“E’ un fatto che il controllo dei prodotti biologici, così come esistono oggi, sia stato sviluppato largamente come risultato di grandi incidenti quali l’incidente Cutter degli Stati Uniti nel 1955...”

(S. Dittmann, *Vaccine* 2001; 19: 2446-56)

Controllo di qualità dei vaccini

- **E' importante che i vaccini non contengano sostanze tossiche o microrganismi contaminanti. Per le prime esistono specifici test, mentre per i secondi le prove d'infettività in vivo e l'uso della microscopia elettronica sono da lungo tempo usati. Oggi disponiamo inoltre di moderni test di biologia molecolare**
- **Per i vaccini prodotti con colture cellulari è importante l'assenza di microrganismi contaminanti (es. SV 40 per polio o virus della leucosi aviaria - un retrovirus - per i vaccini prodotti su uova embrionate)**

**errore nelle
procedure**

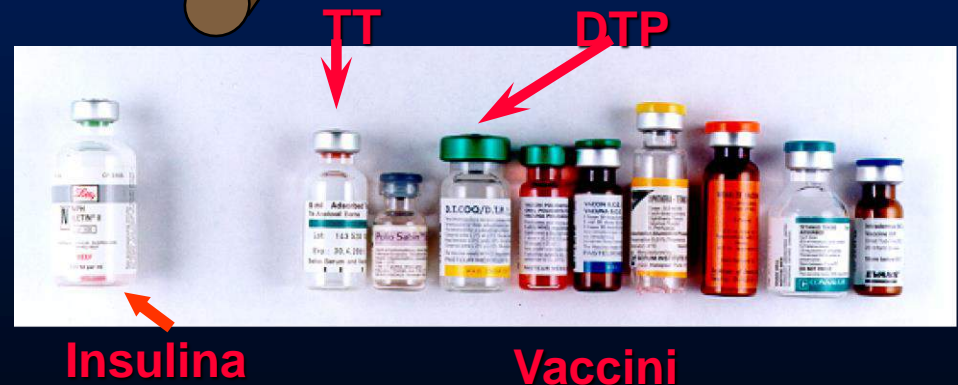
Algeria

Turkey

India

**Yemen
1997**

**Insulina somministrata a 70 lattanti
invece di DPT con 21 decessi**



Sicurezza delle iniezioni

- ~16 miliardi di iniezioni / anno
- ~33% non sicure nei Paesi in via di sviluppo
- ~20 milioni di infezioni da HBV/anno + ~2 milioni da HCV e ~260,000 infezioni da HIV
- Poche modifiche fino alla creazione di GAVI e SIGN
- I Paesi eleggibili per il Fondo Vaccini ricevono siringhe auto-distruttive per 3 anni. Più di 1 miliardo sono già state distribuite

Classificazione degli effetti avversi dopo vaccinazione

- 1) **Da errore programmatico** (dovuti ad errori tecnici nella preparazione, manipolazione o somministrazione del vaccino)
- 2) **Indotti da vaccino** (dovuti alle intrinseche caratteristiche del vaccino ed alla risposta individuale)
- 3) **Potenziati da vaccino** (si sarebbero verificati lo stesso, ma sono stati precipitati dal vaccino)
- 4) **Da coincidenza temporale** (associati temporalmente con la vaccinazione per caso o dovuti a malattie sottostanti)

Frequenze di alcune reazioni gravi sicuramente connesse con le vaccinazioni

Vaccino	Reazione	Frequenza
Tutti	Anafilassi	1:50.000 – 1: 1.000.000
OPV	Polio Paralitica	1:750.000 (I dose)
	Porpora	
Morbillo	Trombocitopenica	1:22.300
Rotavirus	Intussuscezione	1:11.000
Parotite	Meningite asettica	1:10.000

Examples where vaccine products still may cause true adverse reactions

Smallpox vaccines – generalized vaccinia, excema vaccinatum, myopericarditis,

BCG - disseminated BCG, osteomyelitis, BCG abscesses and lymphadenitis

Oral poliovirus vaccines - vaccine-associated polio paralysis (VAPP)

**MMR vaccines - transient thrombocytopenia
1:30,000**

AEFI classification

Extent

- *local*
- *systemic*

Severity

- *common (mild)*
- *relevant* : clinically significant but rapid recovery
- *serious* : hospitalized, permanent sequelae, life-threatening, death

Routine/passive surveillance of AEFIs

- Reports by health professionals responsible for vaccination
- Reports by consumers/child guardian increasing
- Known limitations to these systems are delay in reporting and underreporting
- All severe and unusual AEFIs are forwarded to the European Medicines Agency (EMA) *Eudravigilance* database in London
- Stimulated routine/passive reporting (forms sent to vaccinators for return, e.g. yellow card in the UK, US VAERS system)

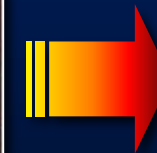
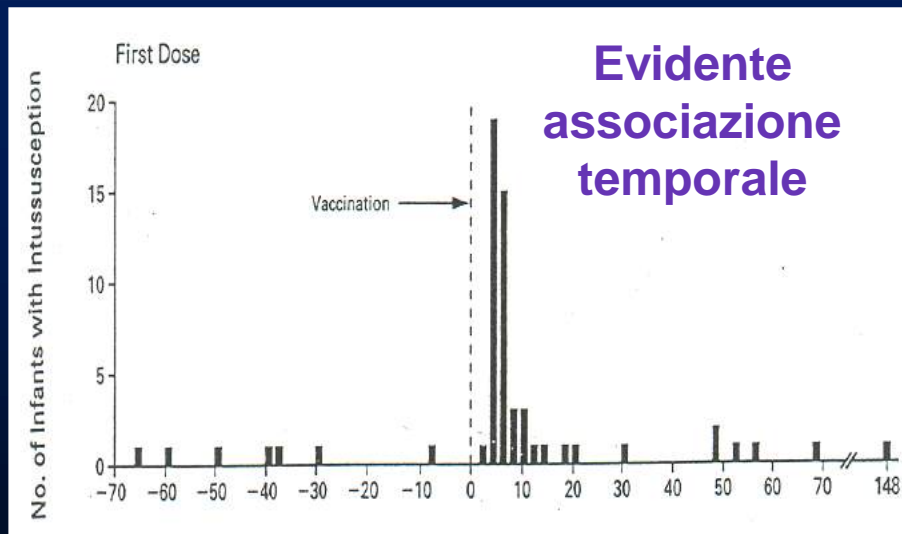


Classificazione degli effetti avversi dopo vaccinazione

- 1) **Da errore programmatico** (dovuti ad errori tecnici nella preparazione, manipolazione o somministrazione del vaccino)
- 2) **Indotti da vaccino** (dovuti alle intrinseche caratteristiche del vaccino ed alla risposta individuale)
- 3) **Potenziati da vaccino** (si sarebbero verificati lo stesso, ma sono stati precipitati dal vaccino)
- 4) **Da coincidenza temporale** (associati temporalmente con la vaccinazione per caso o dovuti a malattie sottostanti)

Vaccini Anti-Rotavirus: la storia

- Primo vaccino anti-rotavirus approvato negli USA nel 1998 e raccomandato per la vaccinazione di routine:
 - **Rotashield[®]** (Rhesus-based Tetravalent Rotavirus Vaccine - RRV-TV)
 - Ritirato nel 1999 per la sua associazione con l'**intussuscezione intestinale**



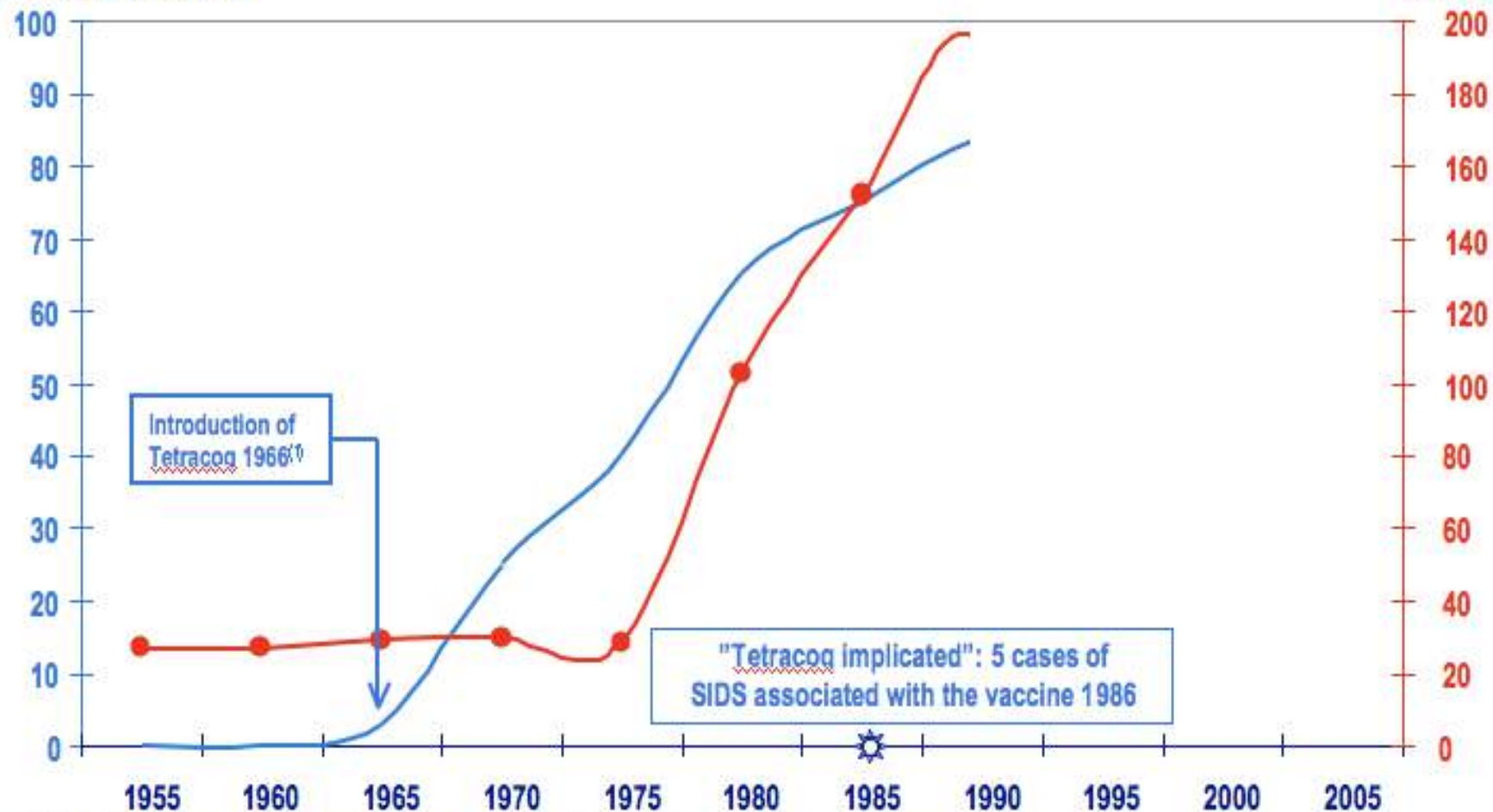
Classificazione degli effetti avversi dopo vaccinazione

- 1) **Da errore programmatico** (dovuti ad errori tecnici nella preparazione, manipolazione o somministrazione del vaccino)
- 2) **Indotti da vaccino** (dovuti alle intrinseche caratteristiche del vaccino ed alla risposta individuale)
- 3) **Potenziati da vaccino** (si sarebbero verificati lo stesso, ma sono stati precipitati dal vaccino)
- 4) **Da coincidenza temporale** (associati temporalmente con la vaccinazione per caso o dovuti a malattie sottostanti)

In France, Pertussis vaccination was coincidentally implemented with change in human behaviour...

Babies vaccinated against Pertussis (%)*

SIDS per 100 000 Live births

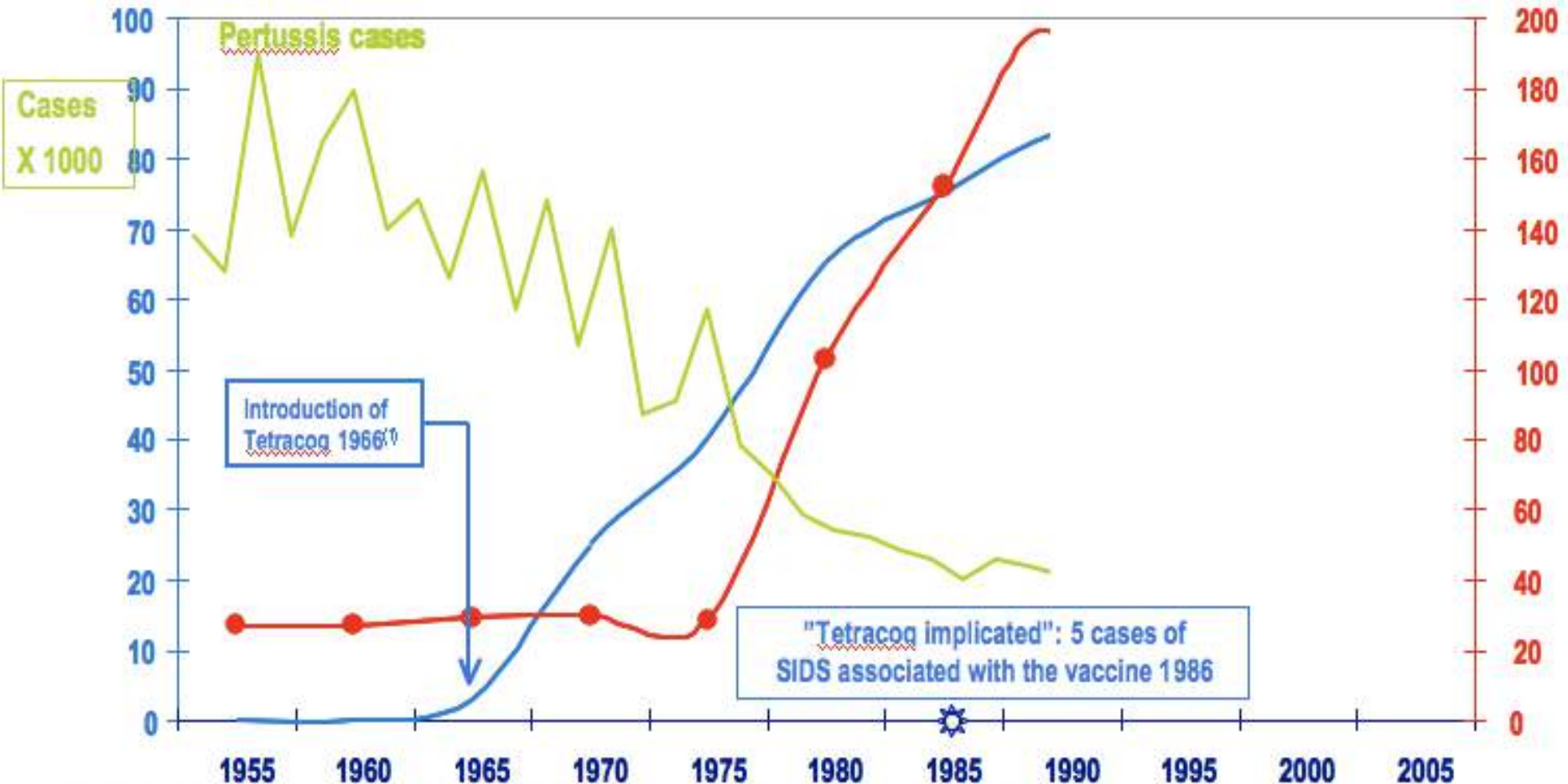


Where SIDS = Sudden Infant Death Syndrome; DGS = Guide des vaccinations. *Estimation SPMSD. Graphical representation

In France, Pertussis vaccination was coincidentally implemented with change in human behaviour...

Babies vaccinated against Pertussis (%)*

SIDS per 100 000 Live births



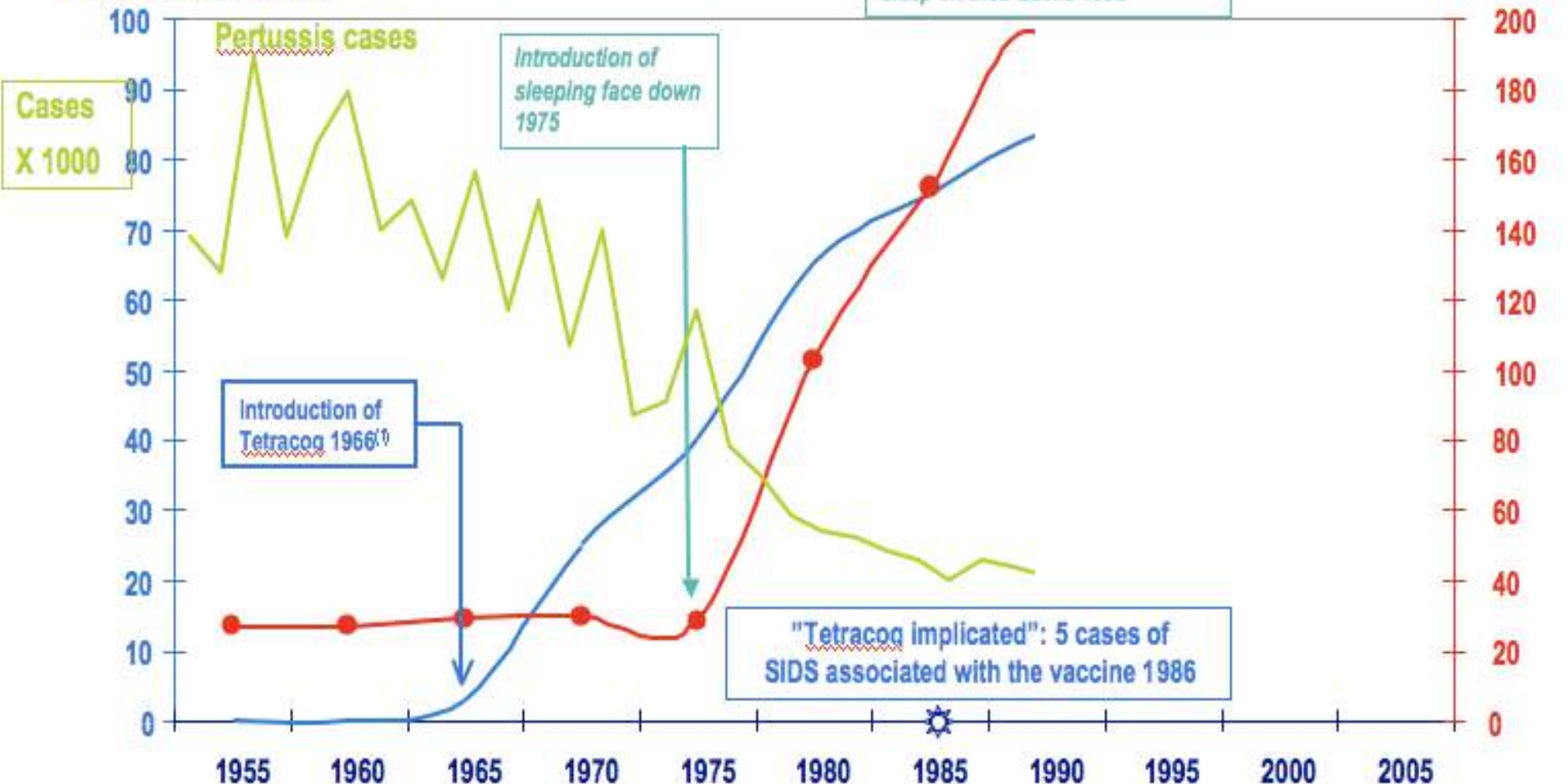
Where SIDS = Sudden Infant Death Syndrome; DGS = Guide des vaccinations. *Estimation SPMSD, Graphical representation

In France, Pertussis vaccination was coincidentally implemented with change in human behaviour...

Babies vaccinated against Pertussis (%)*

Recommendation that babies should sleep on their backs 1992

SIDS per 100 000 Live births



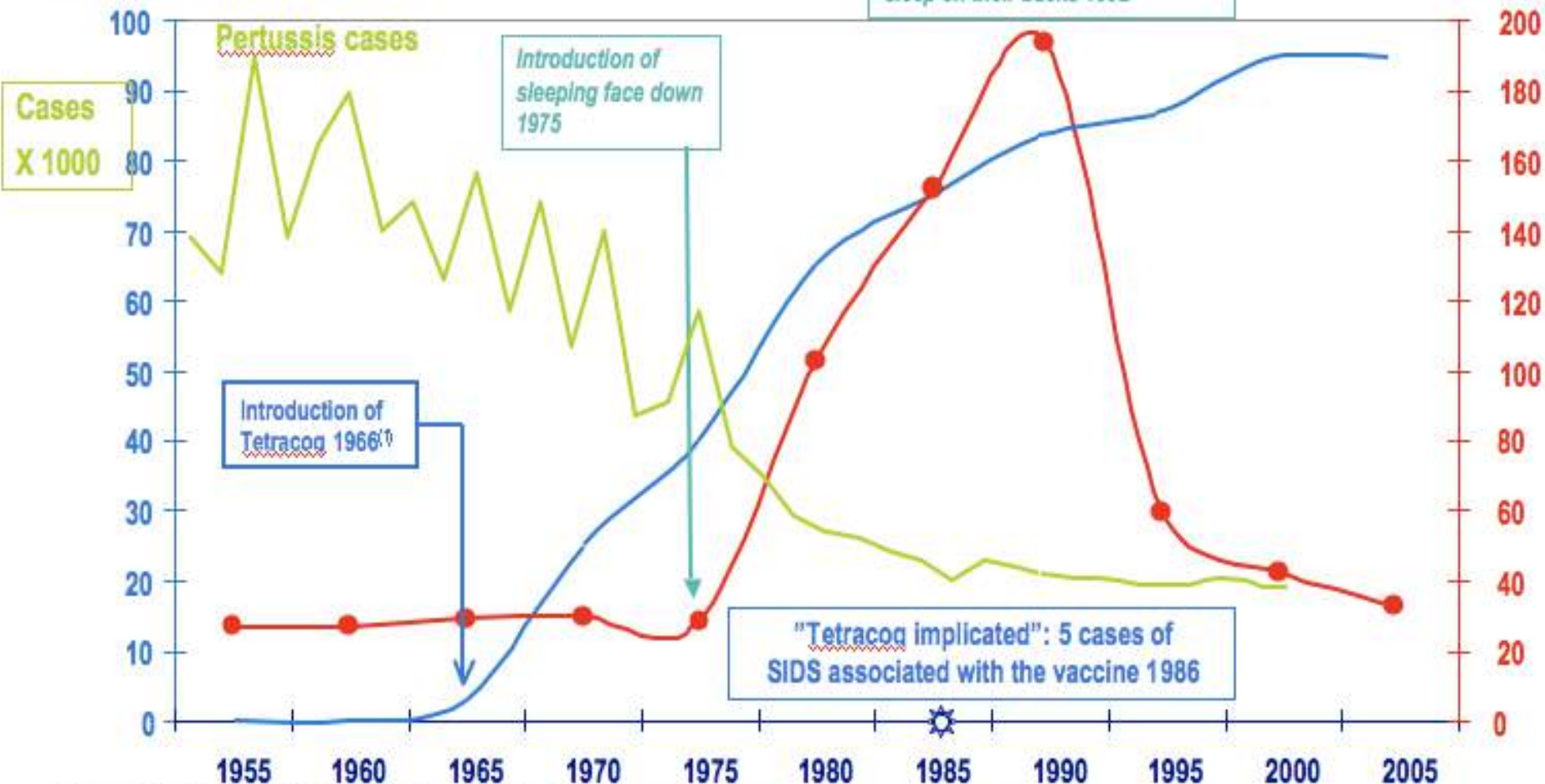
Where SIDS = Sudden Infant Death Syndrome; DGS = Guide des vaccinations. *Estimation SPMSD. Graphical representation

In France, Pertussis vaccination was coincidentally implemented with change in human behaviour...

Babies vaccinated against Pertussis (%)*

Recommendation that babies should sleep on their backs 1992

SIDS per 100 000 Live births



Where SIDS = Sudden Infant Death Syndrome; DGS = Guide des vaccinations. *Estimation SPMSD. Graphical representation

Sospetti rapporti tra vaccini e malattie

- **Malattie infiammatorie intestinali (M. di Chron)**
- **Malassorbimento intestinale**
- **Autismo**
- **Diabete tipo 1**
- **Sindrome da affaticamento cronico**
- **Sclerosi multipla**
- **Morte improvvisa del neonato (SIDS)**
- **Malattie autoimmuni**

Componenti “sospetti”: tiomersal, sali di alluminio, etc.

I sospetti riguardano sempre patologie ad eziologia incerta o ignota, e spesso la plausibilità biologica è assente

Dr Andrew Wakefield



“Andrew Wakefield is a maverick, and a danger to the public health.”

Prof. Brent Taylor, Senior Colleague of A. Wakefield

Royal Free Hospital (TV interview, 8 Feb 2001)

MMR e autismo

- Sospetto: MMR causa autismo
- Ipotesi: è il morbillo!
 - DATI -> ipotesi non confermata
- OK, allora potrebbero essere tutti e 3 gli antigeni somministrati insieme
 - DATI -> ipotesi non confermata
- OK, allora potrebbe essere il conservante

Modalità per delineare la possibilità/probabilità dell'associazione vaccino-evento avverso

- **nessuna prova a sostegno di una relazione causale**
- **l'evidenza è inadeguata per accettare od escludere una relazione causale**
- **l'evidenza favorisce il rigetto di una relazione causale**
- **l'evidenza è in favore dell'esistenza di relazione causale**
- **l'evidenza stabilisce l'esistenza di una relazione causale**

‘Bilancia decisionale’ per l’applicazione di programmi di vaccinazione



Ruolo della ricerca

Attività di sorveglianza



Studi epidemiologici

La sorveglianza è fondamentale, ma è in grado di generare segnali ed ipotesi, non di provarli

		Evento	
		Si	No
Vaccinazione	Si	a	b
	No	c	d

Frequenza degli eventi negli individui vaccinati = $\frac{a}{a + b}$

Frequenza degli eventi nei non vaccinati = $\frac{c}{c + d}$

Stabilire il profilo di sicurezza: problemi importanti

	Malattia		Totale
	Si	No	
Vaccinati	16	159,984	160,000
Non vaccinati	4	39,996	40,000

Esempio: popolazione 200,000, rischio della malattia (indipendente dal vaccino) 1/10,000, copertura vaccinale 80%

Disegni di studio

- **Studi descrittivi (servono a generare ipotesi)**
 - Case report
 - Studi trasversali
 - Studi ecologici
- **Non possono essere utilizzati per stimare il rischio individuale (*ecological fallacy*)**

Disegni di studio

- **Studi analitici (servono a verificare le ipotesi)**
 - **Studi sperimentali (clinical trials)**
 - **Studi osservazionali**
 - » **Studi di coorte**
 - » **Studi caso-controllo**

Signal detection from passive surveillance

Quantitative Signal Detection



Implementation of calculations to support quantitative signal detection



Proportional Reporting Ratio (PRR) **Incidence of an adverse event after receiving a given drug**



95% PRR Confidence Interval **incidence of the same event in the whole surveillance database**



χ^2 (Chi Square Test)

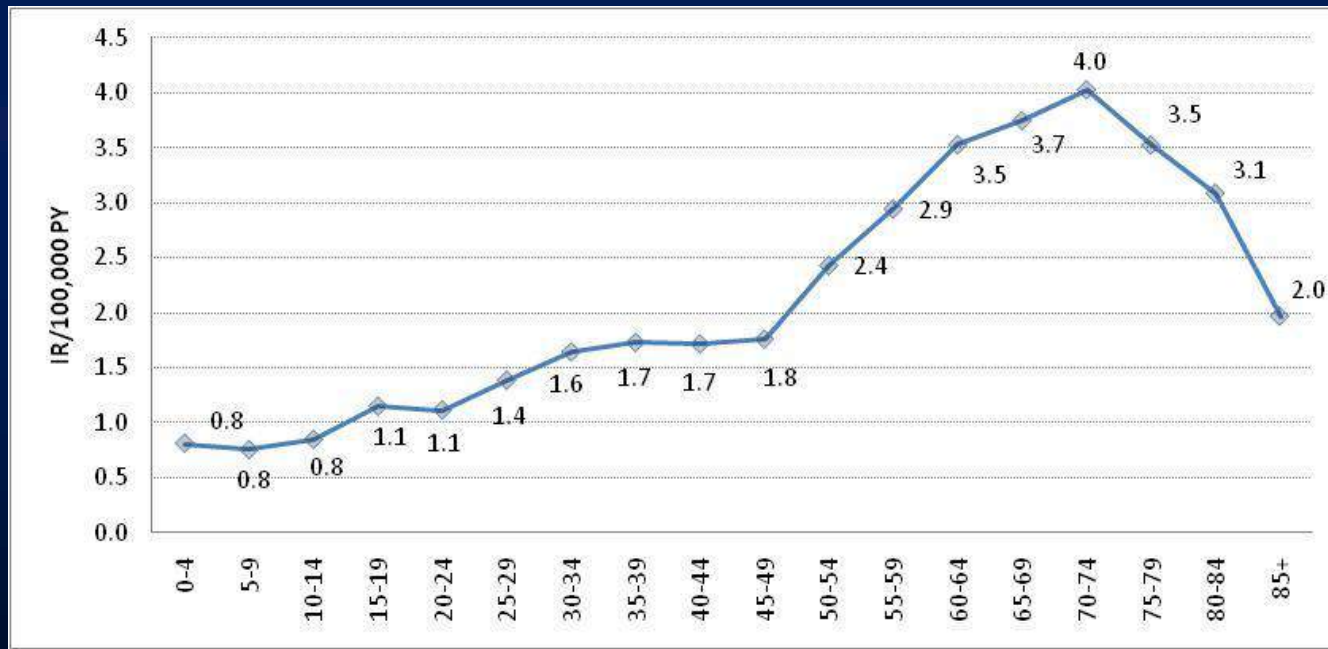
Active surveillance of AEFIs

- **Canadian IMPACT system**
 - **Covers 80% of all paediatric admissions**
 - **Special nurses scrutinise all admissions for possible adverse events (and vaccine preventable diseases)**
 - **Causality assessment largely based on biological plausibility**
- **Record linkage systems**
 - **US Health Maintenance Organisations (HMOs)**

Safety signal detection using large databases

- Observed versus expected analysis using background incidence data of possible adverse event outcomes in the population needed for a longer time period

Age-specific background rates of GBS in EU (n=9)*



Exposure data: Immunization Registries in the EU

Country	Population covered	Size of population covered	Type of Immunization Information System
Sweden	Regional (3 regions, 3 counties)	5.3 million	Immunization registry
Norway	National	4.8 million	Immunization registry
Denmark	National	5.5 million	Immunization registry
United Kingdom	Sample of GPs (GPRD)	5 million	Medical record system
Belgium*	Almost national	10 million	Insurance-based database
Netherlands	National	16 million	Immunization registry
Germany*	Regional	13 million	Insurance claims databases
Italy	Regional	? Need to check	Immunization registry
Spain	Regional Navarra, Valencia, Galicia	? Need to check	Immunization registry

*Almost never used yet for public health purposes

Safety signal assessment *Cause or coincidence?*

Adverse Event Following Immunisation

from temporal association to causality

Bradford and Hill criteria (1965)

- 1. Strength of association**
- 2. Consistency**
- 3. Specificity**
- 4. Temporality**
- 5. Biological gradient (dose-response)**
- 6. Plausibility**
- 7. Coherence**
- 8. Experimental evidence**
- 9. Analogy**

WHO Causality Categories

- **Certain**
- Event with plausible time relationship to drug intake, cannot be explained by disease or other drugs
- **Probable**
- Event with reasonable time relationship to drug intake, unlikely to be attributed to disease or other drugs

Withdrawal plausible and reasonable

- **Possible**
- Event with reasonable time relationship to drug intake, could also be explained by disease or other drugs
- **Unlikely**
- Event with a time to drug that makes a relationship improbable (but not impossible). Diseases or other drugs provide plausible explanations
- **Conditional/unclassified**
- More data for proper assessment needed or additional data under examination

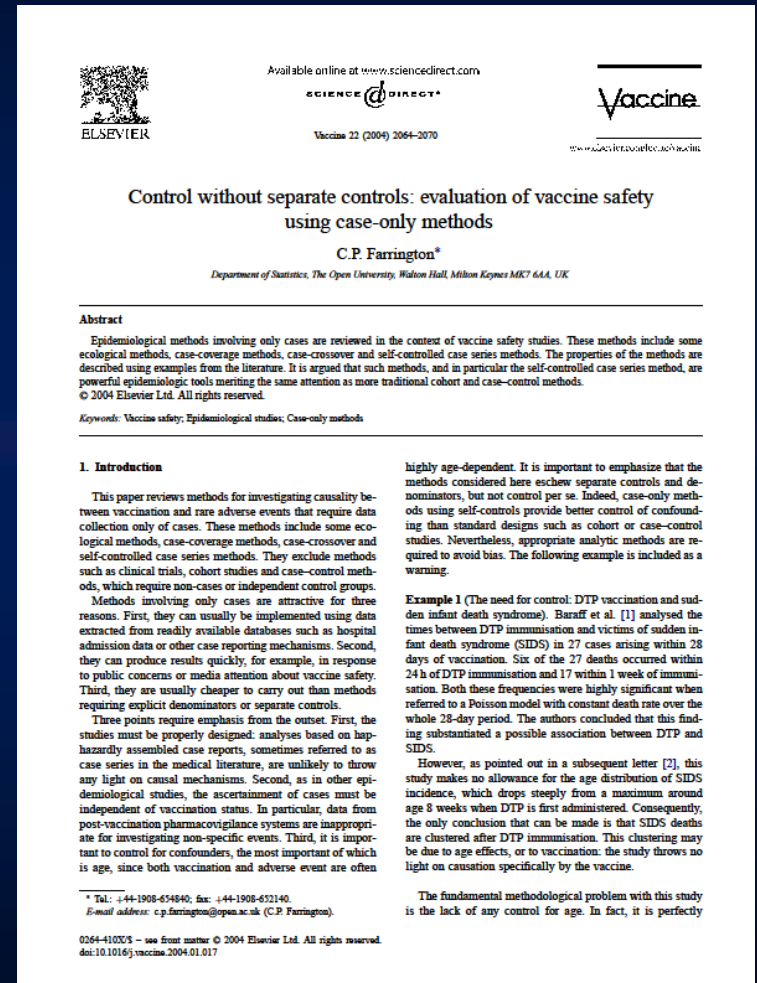
•

Investigating adverse events

- **Hypothesis testing**
 - **Well designed controlled epidemiological studies**
 - **Require a clear hypothesis**
 - **Determine if there is evidence of an association and if so the size of the effect**
- **Methods**
 - **Case-control studies, Cohort studies,**
 - **Case-only methods**

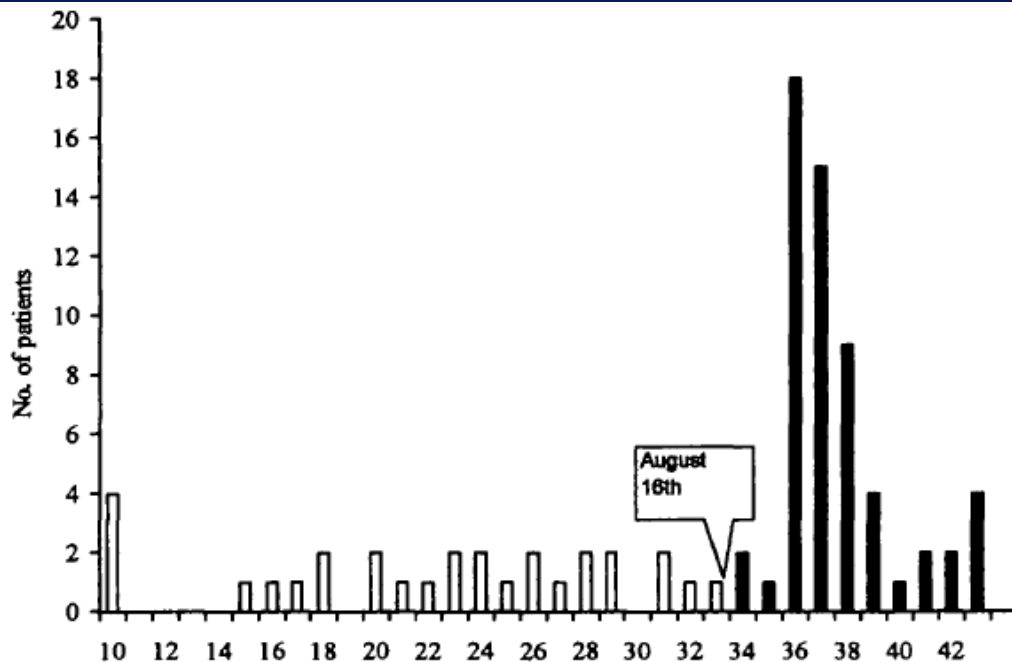
Case-only methods: control without separate controls

- Ecological methods
- Case-coverage methods
- Case-crossover methods
- Self-controlled case series



Ecological studies

- Subject to the “ecological fallacy”
- Feasible in case of changes in vaccination policies or when vaccination campaigns occur



Urabe mumps vaccine and aseptic meningitis in Salvador of Bahia

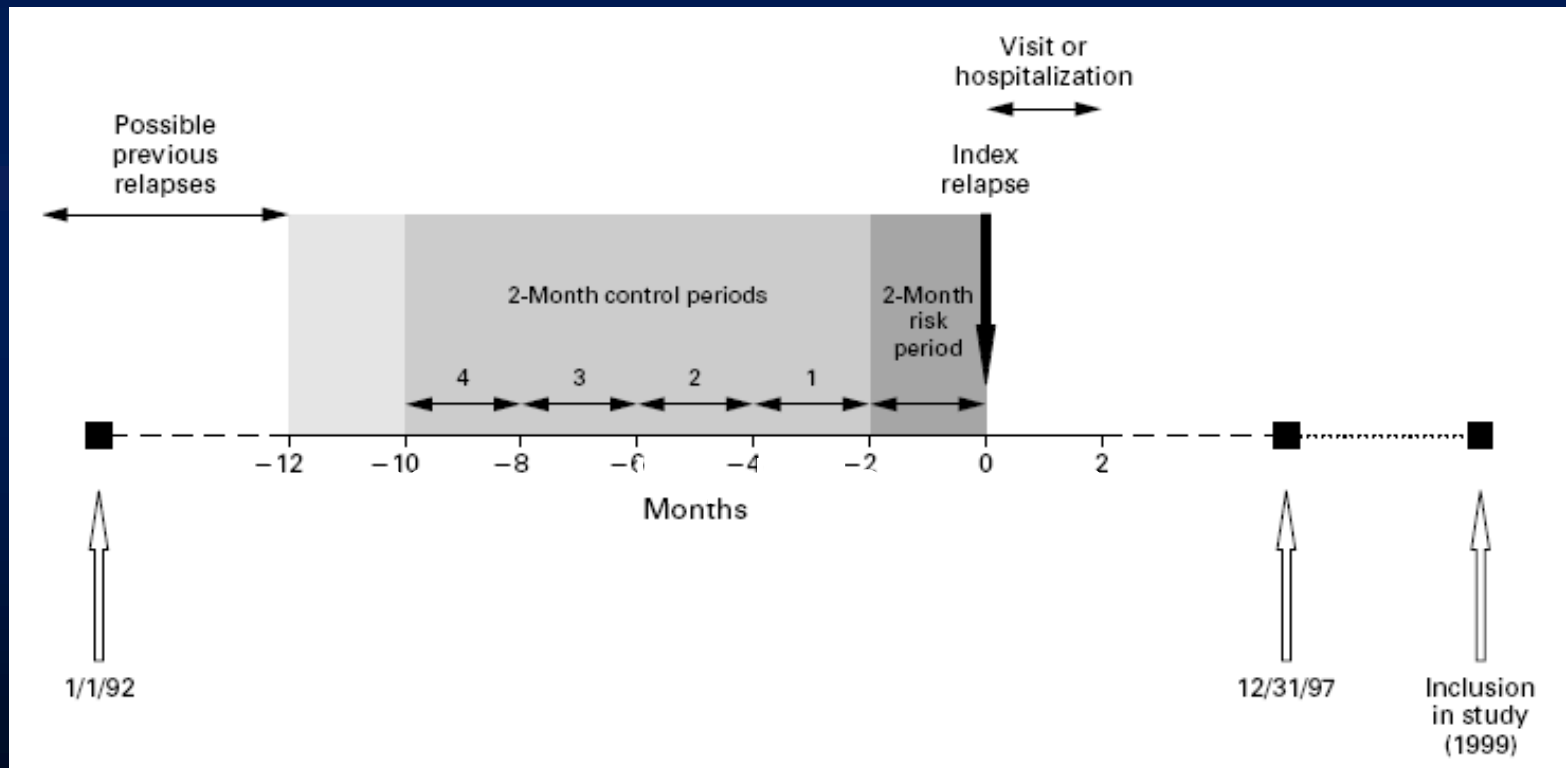
Dourado I, Am J Epidemiol 2000; 151(5)

Case-coverage methods

- Same logic as using the screening method for vaccine effectiveness assessment
- Coverage value in the group of cases is compared to the coverage in the general population
- Example (*Taylor B, Lancet 1999; 353: 2026*):
 - MMR and autism disorders in North Thames Region of UK: 389 children with autism disorders born after 1987; MMR coverage in each birth cohort of cases compared with the corresponding coverage levels in the same birth cohort in the general population; no difference found

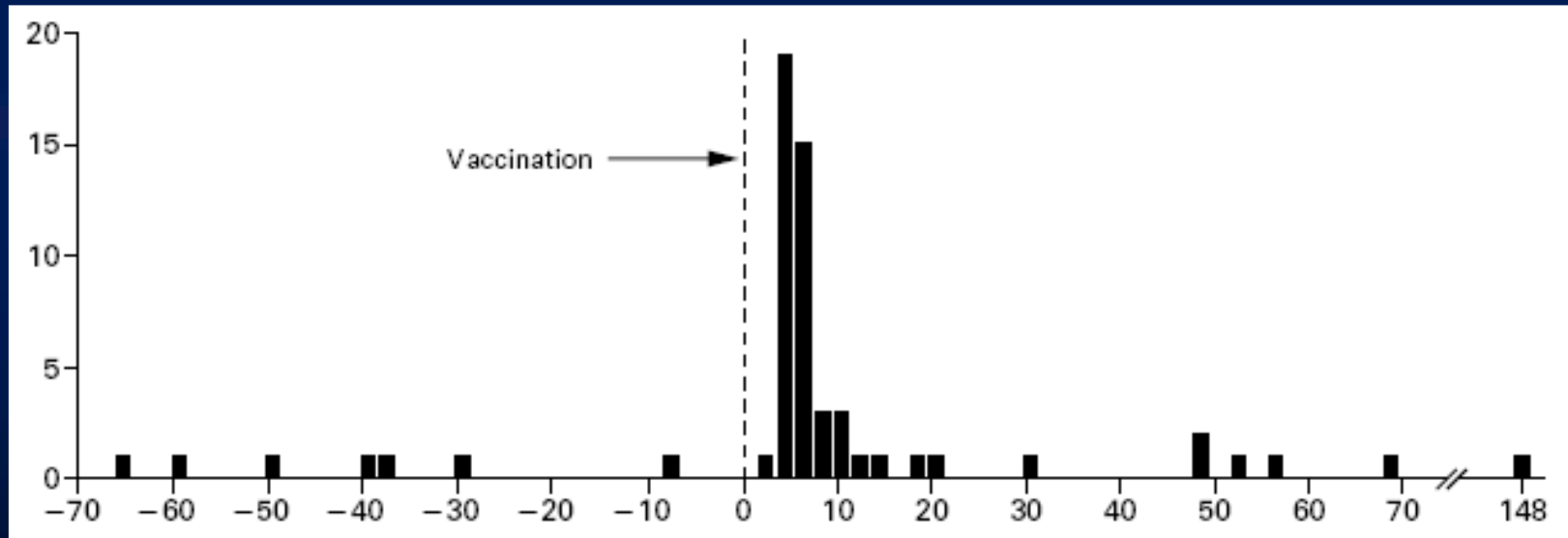
Case-crossover studies

- The case-crossover study design is a method to assess the effect of transient exposures on the risk of onset of acute events: patients serve as their own controls



Case series analysis

- Like the case-crossover method, uses cases as their own controls, but its logic derives from cohort rather than case-control design



Interval between Rotashield vaccination and intussusception

TABLE 3. INCIDENCE-RATE RATIOS IN THE CASE-SERIES ANALYSIS OF INTUSSUSCEPTION AFTER VACCINATION WITH RRV-TV.*

DOSE	RISK PERIOD days after vaccination	CASES OF INTUSSUSCEPTION DURING RISK PERIOD	FOLLOW-UP child-months	INCIDENCE-RATE RATIO (95% CI)†	P VALUE
First	3–14	43	29.1	29.4 (16.1–53.6)	<0.001
	3–7	35	12.2	58.9 (31.7–109.6)	<0.001
	8–14	8	17.0	9.4 (3.9–22.3)	<0.001
	15–21	2	16.5	2.3 (0.5–10.2)	0.26
Second	3–14	9	17.3	6.8 (2.8–16.3)	<0.001
	3–7	6	7.2	11.0 (4.1–29.5)	<0.001
	8–14	3	10.1	3.8 (1.1–13.6)	0.04
	15–21	1	9.5	1.4 (0.2–10.6)	0.76

A Vaccine Safety Data-linkage study Influenza and Asthma

- **Population: 1 to 6 years old from 4 HMOs in three influenza seasons (retrospective)**
- **Risk period: 2 weeks after vaccination**
- **Incidence (cases/person time) in risk period compared to background**
- **Poisson regression**
- **Adjustment for sex, age, HMO, season, asthma severity, preventive care schemes.**



Retrospective cohort study – **Influenza and Asthma**

Year	RR (95% CI)	Unadjusted RR
93/94	1.00 (0.60 - 1.56)	2.51
94/95	1.09 (0.67 - 1.67)	2.22
95/96	1.39 (1.08 - 1.77)	3.29

- **For 95/96 Attributable risk in 2 weeks following vaccination is 1 in 430 doses.**

Retrospective Cohort vs SCCS

Influenza and Asthma

Year	cohort RR	SCCS RR
93/94	1.00 (0.60 -1.56)	0.58 (0.36-0.95)
94/95	1.09 (0.67-1.62)	0.74 (0.47-1.17)
95/96	1.39 (1.08-1.77)	0.98 (0.76 -1.27)

- Difference explained by the more complete adjustment for asthma severity in the SCCS study
- Similar power (CI widths)

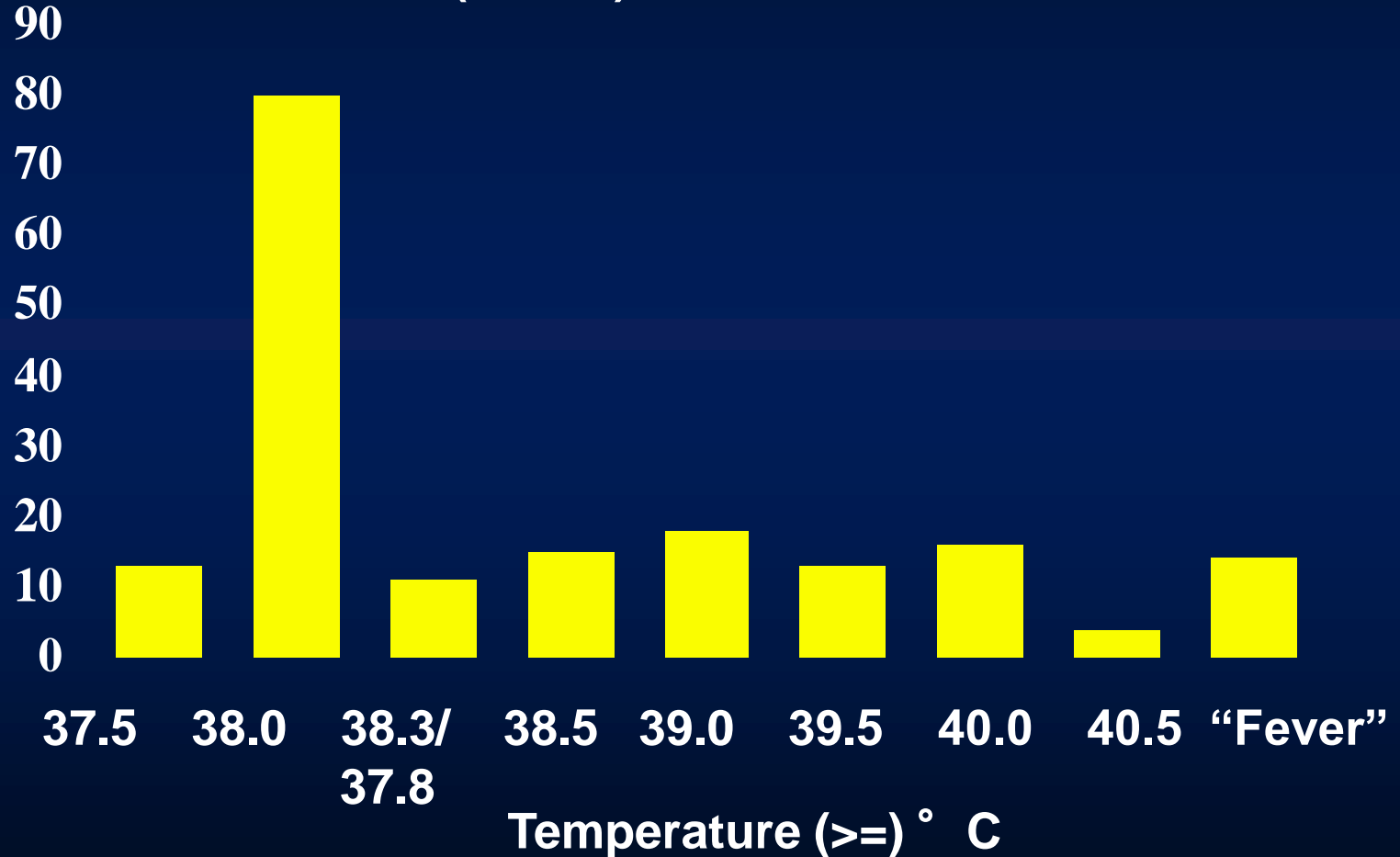


- ✓ **Collaborazione internazionale volontaria per facilitare lo sviluppo, la valutazione e la diffusione di informazioni di qualità elevata sulla sicurezza delle vaccinazioni**
- ✓ **Sviluppare definizioni di caso per gli eventi avversi associati alle vaccinazioni che siano standardizzate ed accettate globalmente**

Temperature Cut-offs

Study protocols and surveillance systems

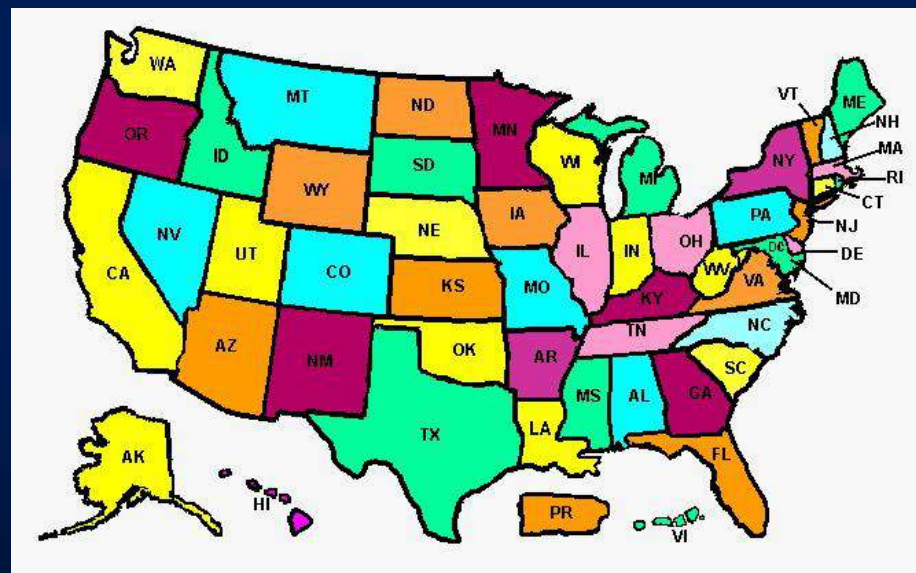
Number of Studies (N=120)*



*Some studies with >1 cut off

USA - VACCINE SAFETY DATALINK (VSD)

Negli USA nell'ambito del CDC's National Immunization Program nasce il progetto di monitorare un sufficiente numero di bambini fino a 6 anni su tutti i fatti di salute che li riguardano memorizzati su supporto informatico. Lo scopo è quello di raccogliere per ogni soggetto dati sulle vaccinazioni eseguite ed eventuali eventi avversi (visite ambulatoriali, viste d'emergenza, ospedalizzazioni e morti) e di valutare altresì altre variabili esplicative d'evento mediante opportuni metodi statistici. Il VSD ampliato poi anche ai bambini più grandicelli, agli adolescenti e agli adulti, copre oggi circa il 2% (6 milioni) della popolazione statunitense.



Criteria da considerare per esprimere un giudizio sull'associazione causale tra vaccinazione ed eventi avversi

- ✓ **L'evento è consistente con la precedente esperienza con lo stesso tipo di vaccino**
- ✓ **Sono state escluse altre cause dell'evento**
- ✓ **La sequenza temporale degli eventi dimostra che la vaccinazione ha preceduto la comparsa dell'evento**
- ✓ **Se esistono dati in proposito, l'evento scompare dopo la sospensione della somministrazione e viene riosservato dopo nuova somministrazione**

VAESCO

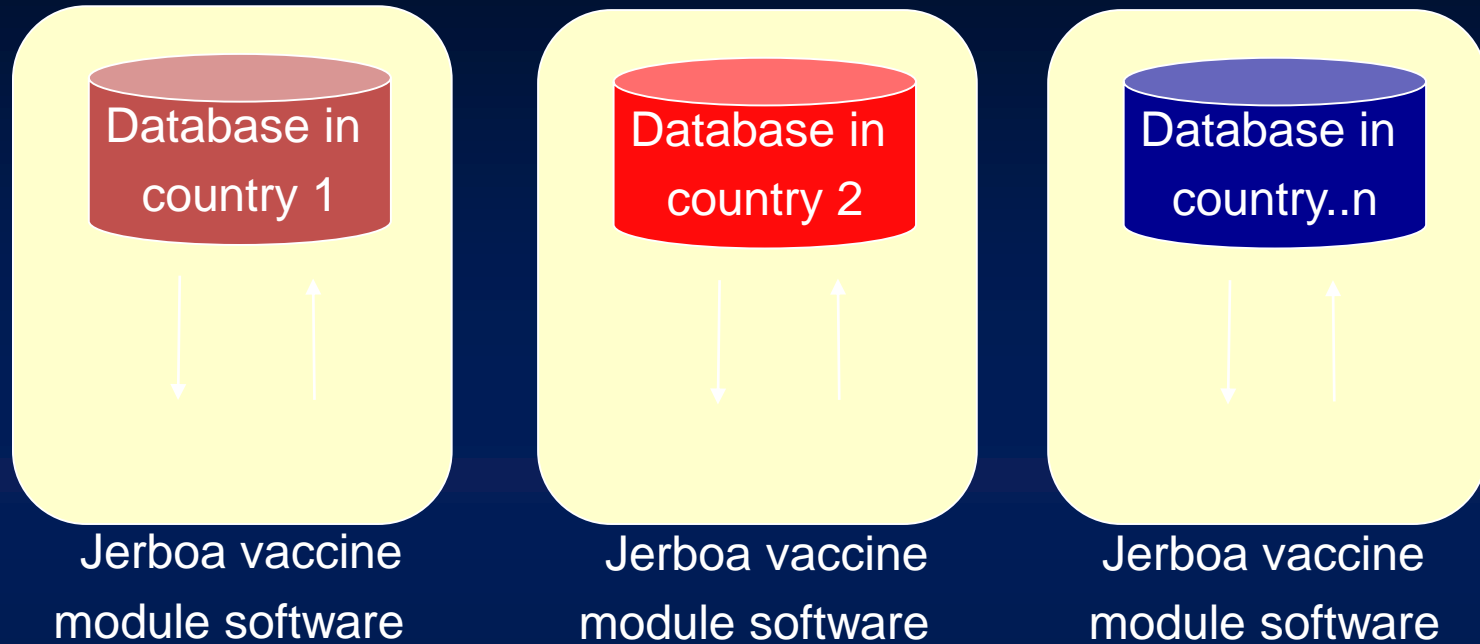
- ECDC funds a consortium of researchers in Denmark, Finland, France, Germany, Italy, Netherlands, Norway, Spain, Sweden, Switzerland, UK:

Vaccine Adverse Event Surveillance & Communication

- Major component - data linkage of different health registries
- Rationale: For rare events populations of one country is too small



The European Vaccine Safety Data linkage system



Country borders

EUROPEAN LEVEL
Pooling of national/regional **aggregated**
data at Erasmus university medical center

*this comes from the drug safety area where it is proven to work well and also in the US CDC Vaccine Safety Datalink system

Problemi di comunicazione del rischio (1)

- ‘I vaccini sono vittime del loro stesso successo’
- Potere dell’associazione temporale (*post hoc, ergo propter hoc*)
- Scarsa comprensione dei meccanismi fisiopatologici
- Autonomia individuale vs. interesse della sanità pubblica
- Il rischio volontario (controllabile) è più accettato del rischio involontario
- Alcuni genitori preferiscono l’‘Omission bias’ e scorciatoie cognitive per decisioni complesse

Problemi di comunicazione del rischio (2)

- **Presentare i benefici dei vaccini in chiave positiva (vite salvate piuttosto che morti per le malattie scomparse)**
- **Molte delle attribuzioni non spariranno facilmente, e dovranno essere trattate come un fenomeno cronico con periodiche riaccensioni**
- **L'Institute of Medicine (IOM) è parte del problema: 'I dati sono insufficienti per confermare o negare un'associazione...'**
- **Le buone notizie sono poco interessanti per i media**
- **I problemi reali come la scarsa sicurezza delle iniezioni suscitano poco interesse**

La farmacovigilanza in Italia sul vaccino anti-influenzale



Rapporto sulla sorveglianza
postmarketing
dei vaccini in Italia
2014 - 2015

www.agenziafarmaco.gov.it

Tabella 54. Segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini antinfluenzali stagionali per tipologia di vaccino, stagione influenzale 2015/2016

Tipo di vaccino	N. totale	Tasso*	% gravi
Subunità	177	5	9,6
Split	79	2	17,7
Adiuvato con MF59	60	3	33,3
Intradermico	162	11	4,3
Totale	478	4	12,1

**tasso di segnalazione per 100.000 dosi*

Tabella 55. Segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini antinfluenzali stagionali, stagione influenzale 2015/2016

Fascia d'età (anni)	N. totale	% gravi
<2	3	0
2-11	14	14,3
12-17	2	0
18-65	223	5,4
>65	236	19,1
Totale	478	12,1

Tabella 56. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccinazione antinfluenzale stagionale), stagione influenzale 2015/2016

SOC	% segnalazioni [^]
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	75,7
Patologie del sistema nervoso	15,1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	11,7
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	10,7
Patologie gastrointestinali	10,7
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	6,5
Infezioni ed infestazioni	5,0
Patologie vascolari	3,8
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	3,1
Patologie cardiache	1,5
Patologie del sistema emolinfopoietico	1,5
Disturbi psichiatrici	1,3
Patologie dell'occhio	1,3
Esami diagnostici	0,8
Patologie renali e urinarie	0,8
Disturbi del sistema immunitario	0,6
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	0,6
Patologie dell'orecchio e del labirinto	0,4
Patologie epatobiliari	0,4

[^]La percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Le reazioni gravi sono state il 12% del totale (n. 58) (Tabella 54). Nel 2015 il numero di decessi in seguito a vaccinazione antinfluenzale si è drasticamente ridotto rispetto alla stagione 2014/2015, tornando come ordine di grandezza alle stagioni precedenti: sono state segnalate 6 sospette reazioni avverse con esito fatale dopo somministrazione di vaccino antinfluenzale, (3 in soggetti con età compresa tra 77 e 82 anni e 3 in soggetti con età compresa tra 85 e 91 anni):

- in 5 di questi casi il nesso di causalità non supporta una relazione di causa effetto (non correlabile);
- un caso presentava patologie e terapie concomitanti che potevano giustificare l'insorgenza della reazione avversa; pertanto, il caso dal punto di vista del nesso di causalità si può considerare indeterminato.