Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19

3

27/12/2020 - 26/03/2021

Ufficio Gestione dei Segnali
Ufficio di Farmacovigilanza
Area Vigilanza Post Marketing

grafica, editing ed impaginazione:
Ufficio Stampa e della Comunicazione

Si ringrazia per la collaborazione il Comitato Scientifico
il Gruppo di Lavoro per la valutazione dei rischi trombotici
da vaccini anti-COVID-19, i Centri Regionali di Farmacovigilanza
e i Dipartimenti di Prevenzione di Campania, Lazio, Lombardia,
Puglia, Toscana, Umbria e Veneto

AIFA
AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

INTRODUZIONE ALLA LETTURA

Nessun prodotto medicinale può essere mai considerato esente da rischi. Ognuno di noi, quando decide di servirsi di un farmaco o di sottoporsi a una vaccinazione, dovrebbe avere presente che quello che sta facendo è bilanciare i benefici con i rischi. Verificare che i benefici di un vaccino siano superiori ai rischi e ridurre questi al minimo è responsabilità delle autorità sanitarie che regolano l'immissione in commercio dei prodotti medicinali. Servirsi di un farmaco in maniera corretta, ponderata e consapevole è responsabilità di tutti.

Il nostro Paese è dotato di un sistema di farmacovigilanza che, ormai da molti anni, dedica un'attenzione particolare e un apposito impianto organizzativo proprio al monitoraggio di quello che succede dopo la somministrazione di un vaccino.

Si tratta di un sistema aperto, dinamico, cui tutti (professionisti sanitari, pazienti, genitori, cittadini) possono inviare le proprie segnalazioni contribuendo al monitoraggio dell'uso sicuro dei vaccini e dei medicinali in genere. Inoltre, il sistema ha piena trasparenza e offre l'accesso ai dati aggregati, interrogabili sul sito web dell'AIFA.

È grazie a questo sistema di farmacovigilanza che è possibile realizzare questo rapporto, che prevede un aggiornamento mensile e segue puntualmente l'andamento della campagna vaccinale contro COVID-19.

Una corretta informazione è alla base di ogni scelta consapevole e questo rapporto intende offrire a tutti un'informazione tempestiva, comprensibile e consolidata.

GUIDA ALLA LETTURA DEI DATI

Questo rapporto descrive le segnalazioni di reazioni che sono state osservate dopo la somministrazione del vaccino. Ciò non significa che queste reazioni siano state causate dal vaccino. Potrebbero essere un sintomo di un'altra malattia o potrebbero essere associate a un altro prodotto assunto dalla persona che si è vaccinata. Indagare sul significato e sulle cause di queste reazioni è compito della farmacovigilanza. Per orientarsi in questo processo di indagine e analisi è necessario sapere che:

- l'**evento avverso** è un qualsiasi episodio sfavorevole che si verifica dopo la somministrazione di un farmaco o di un vaccino, ma che non è necessariamente causato dall'assunzione del farmaco o dall'aver ricevuto la vaccinazione;

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

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

Indagare **ogni evento** che compare dopo una vaccinazione, serve a raccogliere quante più informazioni possibili e aumentare la possibilità di individuare gli eventi davvero sospetti di cui è importante capire la natura, o che non sono mai stati osservati in precedenza, con l'obiettivo di accertare se esiste un nesso causale con la vaccinazione.
In questo modo, le autorità regolatorie come AIFA possono verificare la sicurezza dei vaccini nel mondo reale, confermando quanto è stato osservato negli studi precedenti all'autorizzazione ed eventualmente identificando nuove potenziali reazioni avverse, soprattutto se rare (1 su 10.000) e molto rare (meno di 1 su 10.000).
Un ampio numero di segnalazioni, quindi, non implica una maggiore pericolosità del vaccino, ma è indice dell'**elevata capacità** del sistema di farmacovigilanza nel **monitorare la sicurezza**.

HIGHLIGHTS

Al 26 marzo 2021 sono state inserite 510 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal vaccino e dalla dose somministrata

Le segnalazioni riguardano soprattutto il vaccino Pfizer BioNTech Comirnaty (81%), che è stato il più utilizzato (68% delle dosi somministrate), e solo in minor misura il vaccino Vaxzevria (ex-COVID-19 Vaccine AstraZeneca; 17%) e il vaccino Moderna (2%)

L'andamento delle segnalazioni e i relativi tassi sono sostanzialmente stabili

Sono stati prevalentemente riportati eventi avversi non gravi che si risolvono completamente

Gli eventi insorgono prevalentemente lo stesso giorno della vaccinazione o il giorno successivo (87% dei casi)

Per tutti i vaccini gli eventi avversi più segnalati sono febbre, cefalea, dolori muscolari/articolari, dolore in sede di iniezione, brividi e nausea

Le sospette reazioni avverse segnalate sono prevalentemente in linea con le informazioni note sui vaccini correntemente utilizzati in Italia

Gli eventi avversi non noti sono oggetto di continuo approfondimento a livello nazionale ed europeo

I dati elaborati e descritti in questi report devono essere considerati come descrittivi di un processo dinamico in continua evoluzione.

Periodo di riferimento 27/12/2020 - 26/03/2021

SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A VACCINI COVID-19

DOSI SOMMINISTRATE

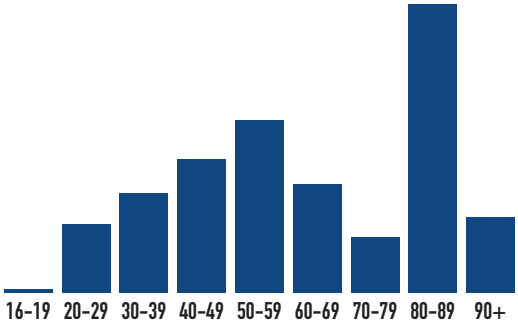
9.068.349

Comirnaty 68%
Vaccino Moderna 5%
Vaxzevria 27%

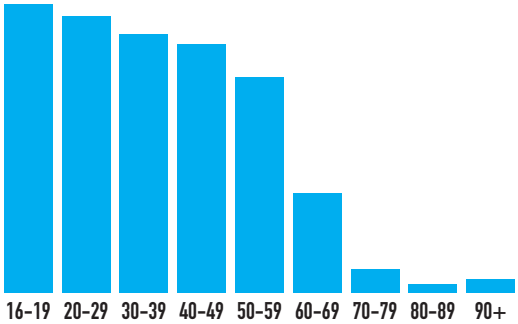
SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

46.237

Comirnaty 81%
Vaccino Moderna 2%
Vaxzevria 17%



SOMMINISTRAZIONI PER FASCE D'ETÀ



TASSO DI SEGNALAZIONE PER FASCE D'ETÀ

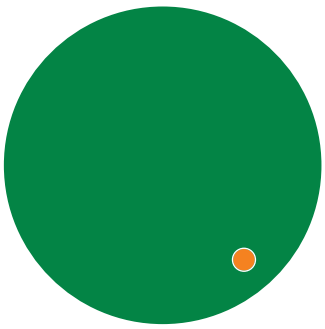
	1ª dose	2ª dose
SOMMINISTRAZIONI PER DOSE	68%	32%

	1ª dose	2ª dose
TASSO DI SEGNALAZIONE PER DOSE	496	540

RICORDA

- NON TRASCURARE ALCUN EVENTO INSOLITO O INATTESO
- RIPORTA NELLA SEGNALAZIONE TUTTE LE INFORMAZIONI UTILI DISPONIBILI
- NON TUTTI GLI EVENTI AVVERSI SONO CAUSATI DAL VACCINO, MA TUTTE LE INFORMAZIONI CONTRIBUISCONO A MONITORARE LA SICUREZZA DI QUESTI FARMACI

SOSPETTE REAZIONI AVVERSE GRAVI/NON GRAVI



NON GRAVI **92,7%**

GRAVI **7,1%**

LO 0,2% DELLE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE NON È DEFINITO

ANALISI DEI DATI

DATABASE DI RIFERIMENTO: RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA (RNF)
PERIODO IN ESAME: 27/12/2020 - 26/03/2021

Nel periodo considerato, sono stati autorizzati e utilizzati sul territorio nazionale **4 vaccini per COVID-19**, due basati sulla tecnologia dell'RNA messaggero (mRNA) e due sull'uso di un vettore virale:

- il vaccino a mRNA Pfizer/BioNTech denominato Comirnaty (autorizzato dal 22/12/2020 e utilizzato dal 27/12/2020);
- il vaccino a mRNA Moderna denominato COVID-19 Vaccino Moderna (autorizzato dal 07/01/2021 e utilizzato dal 14/01/2021);
- il vaccino a vettore virale ricombinante di AstraZeneca, ora denominato Vaxzevria (autorizzato dal 29/01/2021 e utilizzato dal 01/02/2021);
- il vaccino a vettore adenovirale denominato COVID-19 Vaccino Janssen (autorizzato dal 12/03/2021 e ancora non utilizzato sul nostro territorio).

Pertanto, la descrizione dell'andamento delle segnalazioni nel periodo riguarderà i tre vaccini attualmente utilizzati. Al 26/03/2021 sono state complessivamente inserite nella RNF **46.237 segnalazioni su un totale di 9.068.349 dosi somministrate per tutti i vaccini, con un tasso di segnalazione di 510 ogni 100.000 dosi**[1].

La maggior parte delle segnalazioni (81%) sono relative al vaccino Comirnaty, in accordo con l'uso predominante dello stesso nella campagna vaccinale (68% delle dosi somministrate), con un aumento delle segnalazioni per il vaccino Vaxzevria (17%) a seguito dell'incremento dell'uso di questo vaccino (27% delle dosi somministrate). Le segnalazioni relative al vaccino Moderna rappresentano il 2% del totale e sono proporzionali al numero limitato di dosi somministrate (5%).

Cos'è il tasso di segnalazione?

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

Il numero di segnalazioni, le dosi somministrate e i relativi tassi di segnalazione dei diversi vaccini COVID-19 attualmente in uso sono riportate in tabella 1.

Tabella 1 *- Segnalazioni, dosi somministrate e relativi tassi per vaccini COVID-19 attualmente autorizzati*

Vaccino COVID-19	Segnalazioni al 26/3/2021	Dosi somministrate al 26/2/2021	Tasso di segnalazione (per 100.000 dosi somministrate)
Comirnaty	37.397	6.994.739	**535**
Moderna	971	427.731	**227**
Vaxzevria	7.854	1.645.879	**477**
Principio attivo mRNA (brand non specificato)	15		
Totale	***46.237***	***9.068.349***	***510***

[1] Il numero di dosi somministrate al 26/02/2021 è reso disponibile dal Ministero della Salute al seguente link: https://github.com/italia/covid19-opendata-vaccini; l'estrazione dei dati è stata effettuata in data 30/03/2021

Come atteso, il tasso di segnalazione del vaccino Vaxzevria è aumentato rispetto al mese precedente, avvicinandosi a quello di Comirnaty, in funzione dell'uso maggiore nella campagna vaccinale mentre il tasso di segnalazione del vaccino Moderna rimane stabile e più basso in relazione al minor uso.

Nella figura 1a è rappresentato l'andamento nel tempo del numero di segnalazioni per tutti i vaccini e del numero di dosi somministrate nel periodo in esame. Nella figura 1b le sospette reazioni avverse segnalate dopo la 1ª o 2ª dose di vaccino sono rappresentate separatamente.

Figura 1a *- Distribuzione delle segnalazioni inserite nella RNF per data di insorgenza dell'evento, in funzione delle dosi di vaccino somministrate (dato cumulativo)*

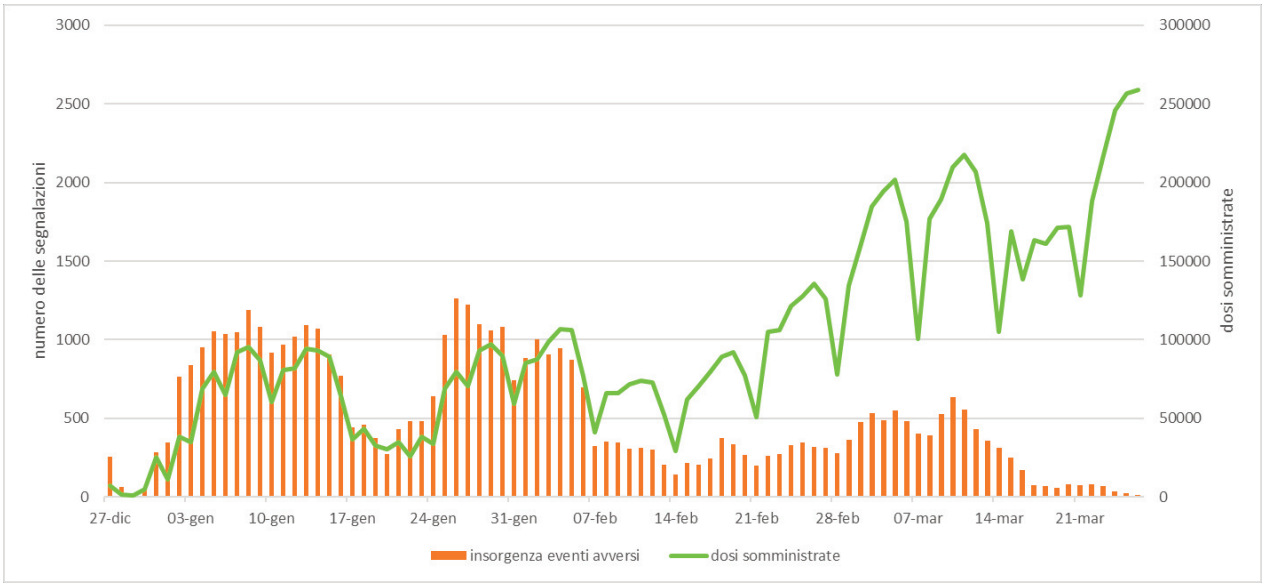
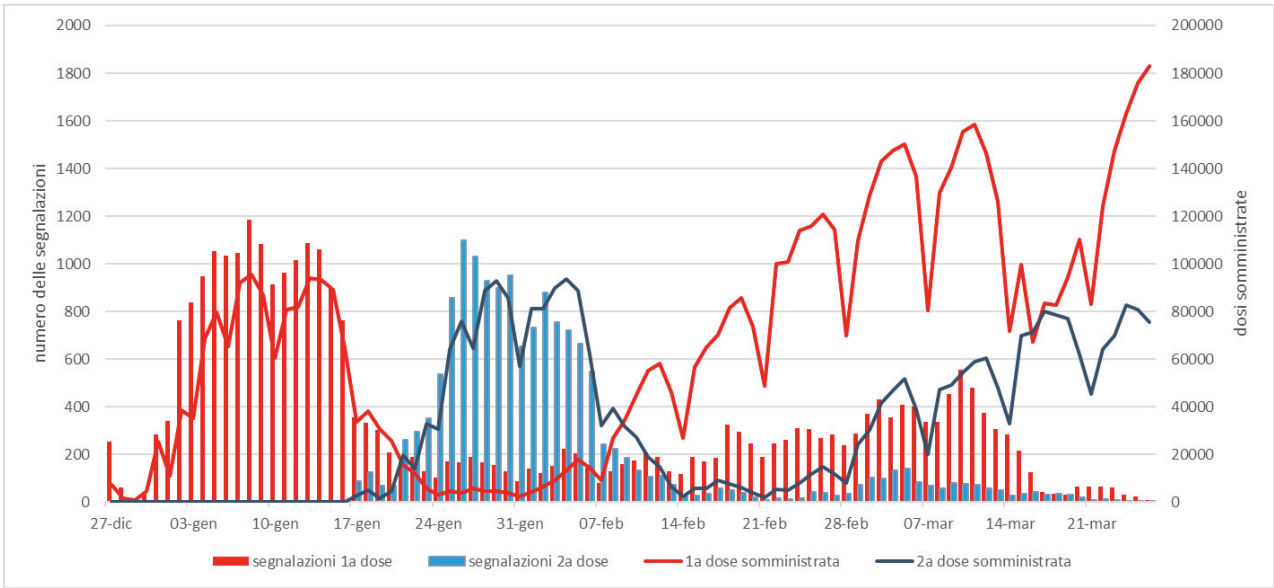


Figura 1b *- Distribuzione delle segnalazioni inserite nella RNF per data di insorgenza dell'evento, relative alla 1ª o alla 2ª dose, in funzione delle dosi di vaccino somministrate*

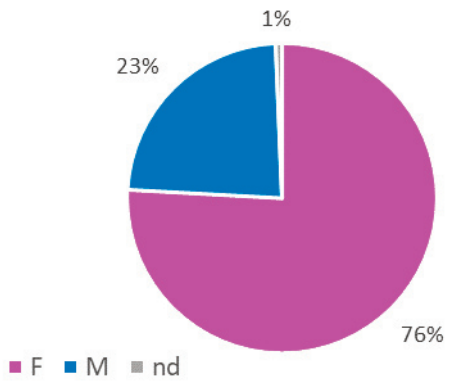


L'andamento dei grafici evidenzia la corrispondenza fra l'andamento delle vaccinazioni e l'andamento delle segnalazioni, soprattutto fino alla metà di febbraio. Successivamente si assiste ad un aumento del numero di somministrazioni che non corrisponde a un concomitante incremento delle segnalazioni, attribuibile in parte ad un inserimento delle segnalazioni anche a distanza di tempo dall'insorgenza dell'evento avverso e/o dalla somministrazione del vaccino (per esempio, reazioni alla 1ª dose comunicate e segnalate in occasione del richiamo), in parte alle maggiori conoscenze sulla sicurezza dei vaccini. Si ricorda che l'andamento descritto rappresenta una fotografia delle segnalazioni presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza al momento dell'estrazione dei dati e può modificarsi nel tempo.

Distribuzione per sesso, età e tipologia di segnalatore

Il tasso di segnalazione è di 645/100.000 dosi somministrate nel sesso femminile e di 299/100.000 dosi somministrate nel sesso maschile, indipendentemente dalla dose e dal vaccino somministrati (fig. 2).

Figura 2 *- Distribuzione per sesso delle segnalazioni inserite nella RNF*



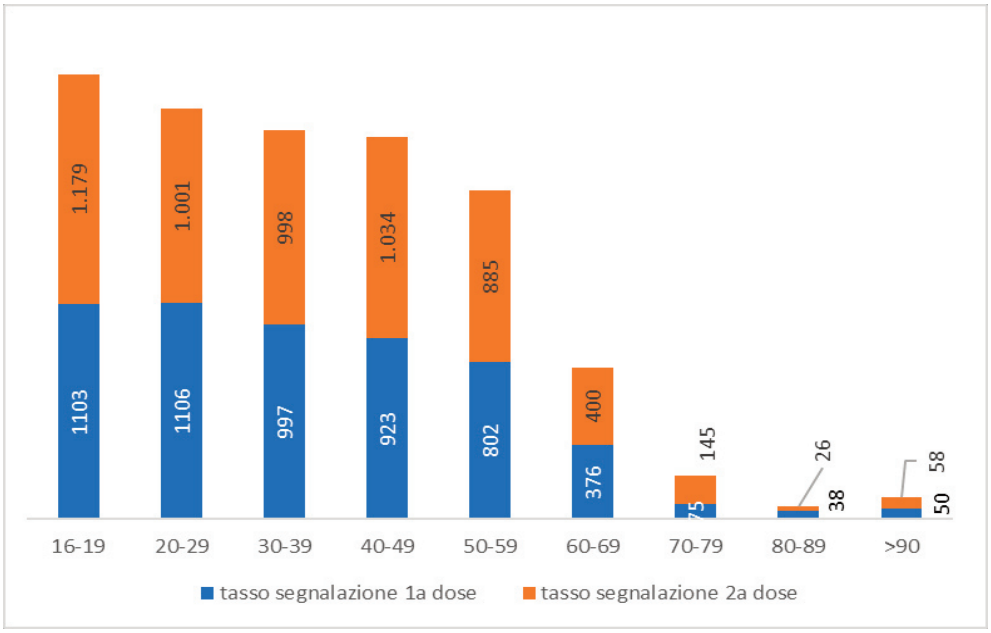
Questa differenza fra i sessi sembra dipendere dalla diversa esposizione ai vaccini (somministrati soprattutto a donne), dalla maggiore sensibilità delle donne alla segnalazione e dalla diversa frequenza di alcune reazioni avverse fra i due sessi. Secondo alcuni studi, infatti, la diversa risposta immunitaria nelle donne sembra incidere sulla frequenza e sulla gravità delle reazioni avverse alla vaccinazione, soprattutto in relazione a febbre, dolore e infiammazione[2, 3].

L'età media delle persone è di 46 anni (range di età 0,5-104 anni, età mediana di 46 anni). Il tasso di segnalazione in base all'età è riportato nella figura 3. Il dato relativo alla fascia d'età 16-19 anni è da considerarsi preliminare in quanto estrapolato per 100.000 dosi somministrate sulla base di un numero limitato sia di segnalazioni (112) che di dosi somministrate (10.037). Si conferma che il tasso di segnalazione sia piuttosto costante ed elevato nei soggetti fino a 60 anni, per poi diminuire nelle fasce d'età più avanzate. Come già osservato negli studi clinici pre-autorizzativi, la popolazione più anziana presenta una minore predisposizione all'insorgenza di eventi avversi. Le differenze in base al sesso per ogni fascia di età sono in linea con il dato cumulativo. Ci sono 6 segnalazioni relative a

[2] Wen-Han Chang; A review of vaccine effects on women in light of the COVID-19 pandemic; Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology 59 (2020) 812e820
[3] Patricia Robin McCartney. Sex-Based Vaccine Response in the Context of COVID-19. JOGNN 2020. 49: 405–408.

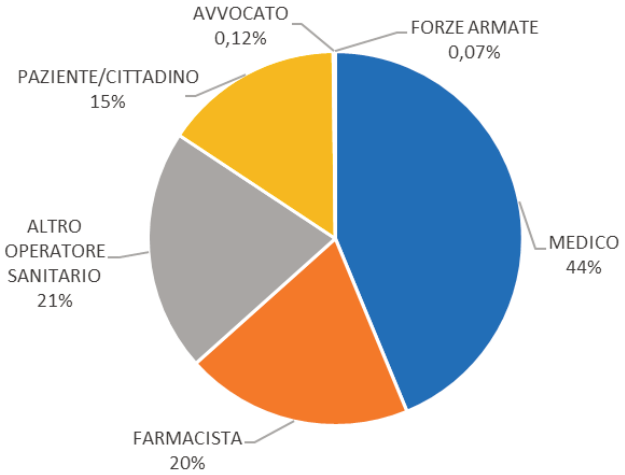
bambini allattati al seno la cui madre era stata vaccinata, con età variabile dai 20 giorni a 18 mesi. Oltre ai due casi già descritti nel precedente rapporto (vomito in una bambina di 5 mesi e febbre in una di 18 mesi), gli altri quattro casi segnalati riguardano un episodio di rush cutaneo in un bambino di 20 giorni dopo 5 giorni dalla somministrazione del vaccino alla mamma, convulsioni febbrili in un bambino di 16 mesi considerato non correlabile alla vaccinazione e due casi di nervosismo nel lattante la notte successiva alla vaccinazione della mamma. Sono inoltre presenti altre cinque schede riferite a eventi avversi nella mamma in allattamento, non gravi e risolti completamente.
Non si osservano differenze significative fra i tassi di segnalazione per singola classe di età in relazione al numero di dose.

Figura 3 *- Distribuzione del tasso di segnalazione per fasce d'età in relazione alla 1ª o 2ª dose somministrata*



Nella figura 4 è riportata la distribuzione per tipologia di segnalatore. Si evidenzia che la maggior parte delle segnalazioni provengono da operatori sanitari ma una frazione significativa pari al 15% è costituito dai vaccinati stessi.

Figura 4 *- Tipologia di segnalatore delle schede di segnalazione inserite dall'inizio della campagna vaccinale*



La tipologia delle segnalazioni inserite dall'inizio della campagna vaccinale è prevalentemente di tipo spontaneo (98% circa) e le rimanenti segnalazioni sono invece stimolate da varie iniziative condotte a livello regionale.
La distribuzione delle segnalazioni in base al tempo di insorgenza rispetto alla vaccinazione è riportata in tabella 2.

Tabella 2 *- Distribuzione delle segnalazioni per tempo di inizio sintomi rispetto alla data di vaccinazione*

TEMPO DI INSORGENZA	N° SEGNALAZIONI	%
0 giorni	24.430	52,8%
1 giorno	15.950	34,5%
2-7 giorni	3.437	7,4%
>7 giorni	1.173	2,5%
Non definibile	1.247	2,7%
Totale	***46.237***	***100%***

Come riportato nei precedenti rapporti, la reazione si è verificata nella stessa giornata della vaccinazione o il giorno successivo nella maggior parte dei casi (87% dei casi circa) e solo più raramente l'evento si è verificato oltre le 48 ore successive.

Distribuzione per gravità ed esito

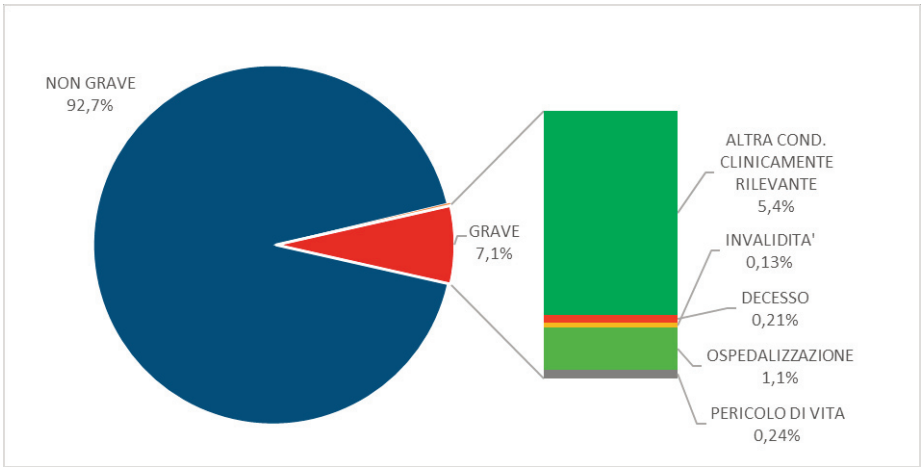
Le segnalazioni relative a questo periodo di campagna vaccinale sono prevalentemente riferite ad eventi non gravi (92,7%), con un tasso di segnalazione pari a 473/100.000 dosi somministrate. Il valore è simile al tasso cumulativo relativo a tutti gli eventi proprio perché le segnalazioni non gravi ne rappresentano la maggior parte. I tassi di segnalazione degli eventi non gravi dei singoli vaccini sono 500 (Comirnaty), 204 (Moderna), 426 (Vaxzevria) ogni 100.000 dosi somministrate.
Le segnalazioni gravi corrispondono al 7,1% del totale, con un tasso di 36 eventi gravi ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal tipo di vaccino, dalla dose somministrata (1ª o 2ª dose) e dal possibile ruolo causale della vaccinazione. I tassi di segnalazione degli eventi gravi dei singoli vaccini sono 33 (Comirnaty), 22 (Moderna), 50 (Vaxzevria) ogni 100.000 dosi somministrate. La distanza temporale fra la somministrazione del vaccino e la comparsa degli eventi avversi gravi segue un andamento simile a quanto riportato per tutte le segnalazioni ricevute (vedi tabella 2).

Quando una segnalazione è considerata grave?

In ambito regolatorio, le segnalazioni vengono classificate come gravi o non gravi sulla base di criteri standardizzati a livello internazionale che non sempre coincidono con la reale gravità clinica dell'evento segnalato. Qualunque evento è considerato sempre grave se ha comportato ospedalizzazione/ricorso al pronto soccorso, pericolo immediato di vita, invalidità, anomalie congenite, decesso, altra condizione clinicamente rilevante. Alcuni eventi avversi, inoltre, vengono considerati gravi a prescindere dalle conseguenze cliniche se presenti in una lista che viene pubblicata e periodicamente aggiornata dall'Agenzia Europea dei Medicinali, sotto il nome di IME list (dove l'acronimo IME sta per Important Medical Events). Sulla base di questi criteri, può essere considerata grave p. es. una febbre ≥ 39° che può richiedere la somministrazione di un farmaco.

Nella figura 5 è riportata la distribuzione delle segnalazioni per gravità, con il dettaglio del criterio di gravità per le reazioni gravi relative a tutti i vaccini.

Figura 5 *- Distribuzione per criterio di gravità delle segnalazioni inserite nel periodo in esame (nello 0,2% delle segnalazioni il criterio di gravità non è indicato)*



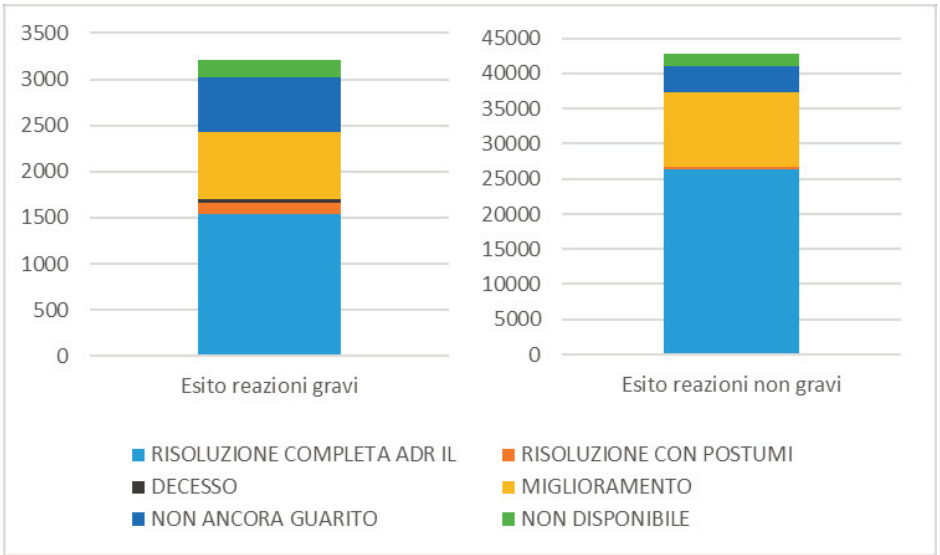
La maggior parte delle segnalazioni gravi sono classificate come "altra condizione clinicamente rilevante", ovvero hanno allertato il soggetto e/o il segnalatore senza determinare un intervento specifico in ambiente ospedaliero.

La distribuzione per gravità e esito delle segnalazioni è riportata nella figura 6. La maggior parte delle segnalazioni inserite si riferisce a eventi avversi non gravi con esito "risoluzione completa" (guarigione) o "miglioramento" già al momento della segnalazione. L'esiguo numero di casi con esito "risoluzione con postumi" si riferisce a soggetti sottoposti a indagini di approfondimento di cui ancora non è noto l'esito. Si ricorda che l'esito delle segnalazioni è in continuo aggiornamento, attraverso la richiesta di informazioni di follow up. I casi con esito "decesso" sono stati discussi nel focus dedicato. La distribuzione per esito non presenta differenze significative quando i tre vaccini sono esaminati separatamente.

Cosa si intende per esito di una segnalazione?

L'esito delle sospette reazioni avverse è l'informazione sullo stato dell'evento avverso descritto al momento della segnalazione e codificato a livello internazionale come: "risoluzione completa", "miglioramento", "non ancora guarito", "risoluzione con postumi" e "decesso". Questa informazione può modificarsi nel tempo, grazie ad ulteriori dati di aggiornamento ottenuti dal segnalatore.

Figura 6 *- Distribuzione per esito delle segnalazioni inserite nel periodo in esame*



La valutazione del ruolo causale dei vaccini delle segnalazioni gravi per determinare la probabilità con cui un vaccino e un evento temporalmente associato siano legati da un rapporto di causalità in base alle prove disponibili è attualmente in corso nell'ambito delle valutazioni a livello europeo.

Distribuzione per numero di dose

Nel periodo in esame, il numero dei vaccinati che hanno completato il ciclo vaccinale è aumentato, con una percentuale sul totale delle dosi somministrate di circa il 32% del totale. Non sono state osservate differenze dei tassi di segnalazione fra 1ª e 2ª dose di vaccino Comirnaty o Moderna, come riportato nella tabella 3. Sul vaccino Vaxzevria non ci sono attualmente dati per effettuare tale valutazione.

Tabella 3 *- Distribuzione delle segnalazioni per numero di dose*

	Tasso di segnalazione relativo alla 1ª dose (per 100.000 dosi somministrate)	Tasso di segnalazione relativo alla 2ª dose (per 100.000 dosi somministrate)	Tasso di segnalazione cumulativo (per 100.000 dosi somministrate)
Comirnaty	525	549	535
Vaccino Moderna	216	264	227

I tassi di segnalazione per singola dose risultano in linea con il tasso cumulativo riportato nella tabella 1. Non si evidenziano differenze nella distribuzione per criteri di gravità o esito tra 1ª e 2ª dose di vaccino Comirnaty e Moderna. La valutazione degli eventi avversi dopo 2ª dose di Comirnaty conferma un andamento delle sospette reazioni avverse segnalate in linea con quanto descritto per la 1ª dose, con febbre, cefalea e astenia segnalate frequentemente.
Per il vaccino Vaxzevria non è possibile fare valutazioni in quanto non sono ancora state somministrate seconde dosi ai vaccinati.

Distribuzione per tipologia di evento

Nei grafici 7, 8 e 9 sono riportati in ordine di frequenza le tipologie di evento segnalato per i tre vaccini utilizzati Comirnaty, Moderna e Vaxzevria, indipendentemente dalla dose somministrata e dal nesso di causalità con la vaccinazione, in base all'organo o apparato interessato, l'eziologia o lo scopo (Classe Sistemico-Organica o SOC).

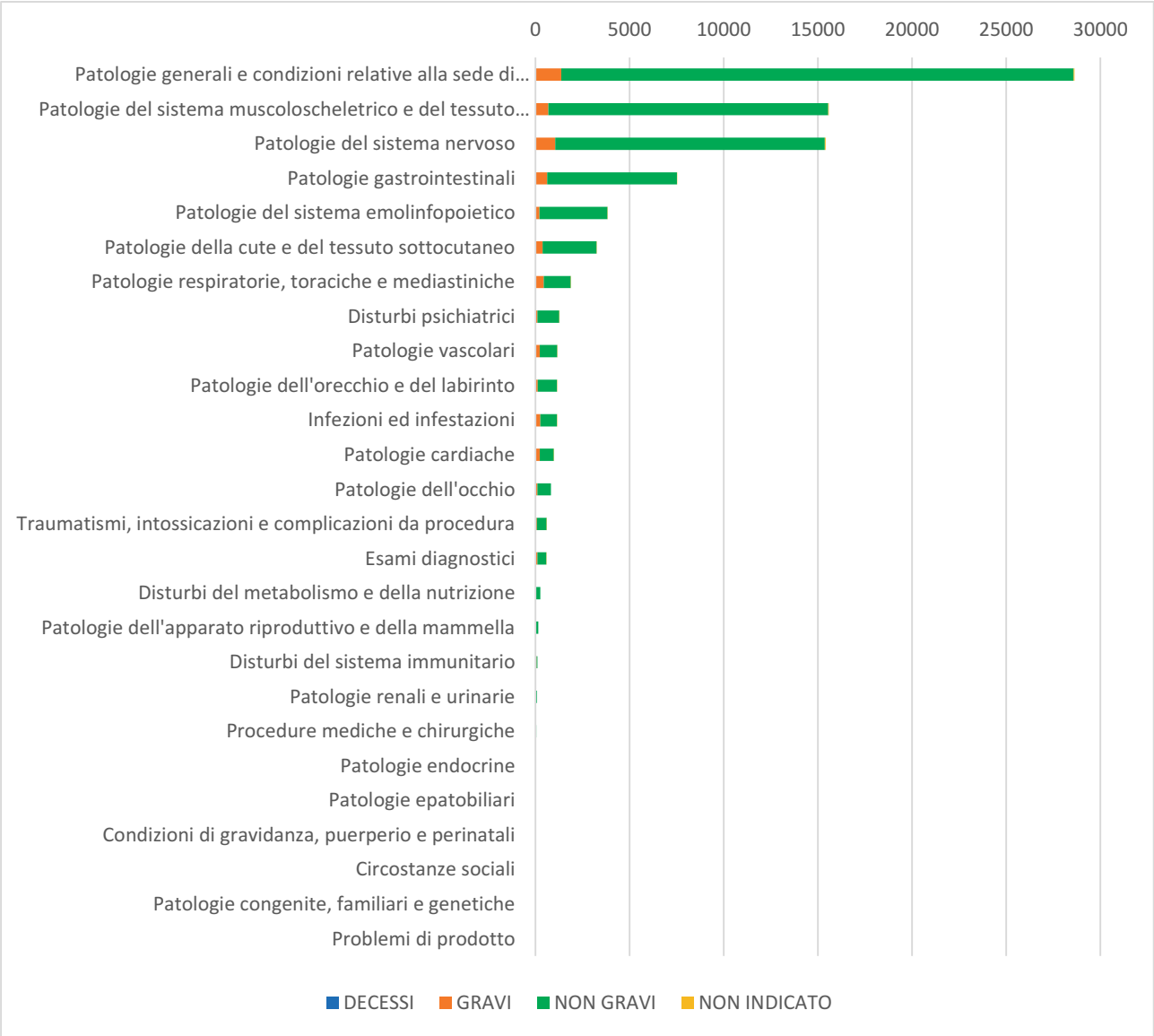
Come vengono classificati gli eventi avversi nelle segnalazioni?

Gli eventi avversi che seguono l'immunizzazione sono inseriti in RNF secondo una terminologia codificata a livello internazionale in un dizionario specifico, denominato MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). In MedDRA, i concetti medici unici (segni, sintomi, malattie, diagnosi, indicazioni terapeutiche, ecc…) sono riportati come termini preferiti, successivamente raggruppati secondo relazioni di equivalenza (termini sinonimi) e di gerarchia. Il livello più elevato di organizzazione è rappresentato dalle classi sistemico-organiche (SOC), che raggruppa gli eventi per cause (eziologia, p. es.: infezioni ed infestazioni), organo o apparato interessato (sede di manifestazione, p. es.: patologie gastrointestinali) e scopo (p. es.: procedure mediche e chirurgiche).

Si precisa che una singola scheda di segnalazione può riportare più eventi, pertanto il numero totale degli eventi è maggiore del numero totale di segnalazioni.

La maggior parte degli **eventi segnalati per il vaccino Comirnaty** rientra nella classe organo-sistemica delle Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione (77%) ed è rappresentata prevalentemente da febbre, dolore in sede di iniezione, astenia/stanchezza e brividi, classificate come non gravi nel 96% dei casi. Seguono in ordine di frequenza gli eventi che rientrano fra le Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo (42%), per il 95% non gravi, rappresentate soprattutto da dolori muscolari e articolari diffusi, gli eventi che rientrano fra le Patologie del Sistema Nervoso (41%), per il 93% di tipo non grave, rappresentati prevalentemente da cefalea e parestesia, e gli eventi che rientrano fra le Patologie gastrointestinali (20%), per il 92% non gravi, rappresentati prevalentemente da nausea e diarrea.

Figura 7 *- Distribuzione degli eventi avversi dopo vaccino Comirnaty in base alla classe sistemico-organica (SOC)*

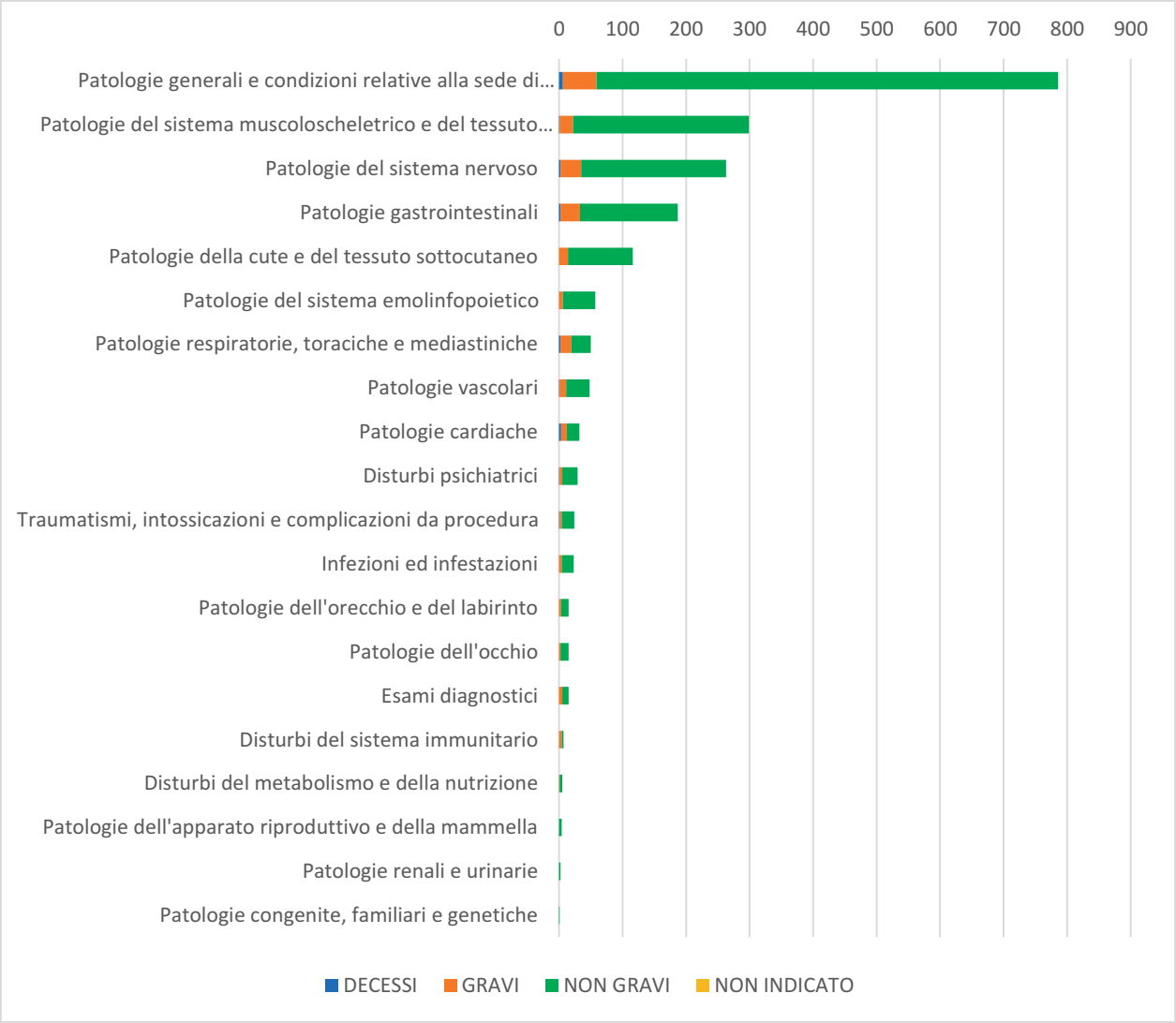


Complessivamente, sono presenti 2.262 segnalazioni gravi al vaccino Comirnaty. Indipendentemente dal fatto che si tratti di una 1ª o 2ª dose e dal nesso di causalità, le reazioni più frequenti coincidono con la distribuzione di tutte le reazioni e sono rappresentate prevalentemente da febbre alta, cefalea intensa, dolori muscolari/articolari diffusi e astenia. Meno frequentemente

sono riportate, inoltre, reazioni di tipo allergico, linfoadenopatia, parestesia, tachicardia e crisi ipertensiva e paralisi facciale.

La maggior parte degli **eventi segnalati per il vaccino Moderna** è relativa alla classe organo-sistemica delle Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione (81%) ed è rappresentata prevalentemente da febbre, astenia/stanchezza e dolore in sede di iniezione, che per il 92% sono classificate come non gravi. Seguono in ordine di frequenza gli eventi che rientrano fra le Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo (31%), soprattutto dolori muscolari e articolari diffusi, classificati come non gravi nel 93% dei casi, fra le Patologie del sistema nervoso (23%), soprattutto mal di testa, classificati come non gravi nell'87% dei casi e fra le Patologie Gastrointestinali (19%), prevalentemente nausea e vomito, classificati come non gravi nell'82% dei casi.

Figura 8 *- Distribuzione degli eventi avversi dopo vaccino Moderna in base alla classe sistemico-organica (SOC)*

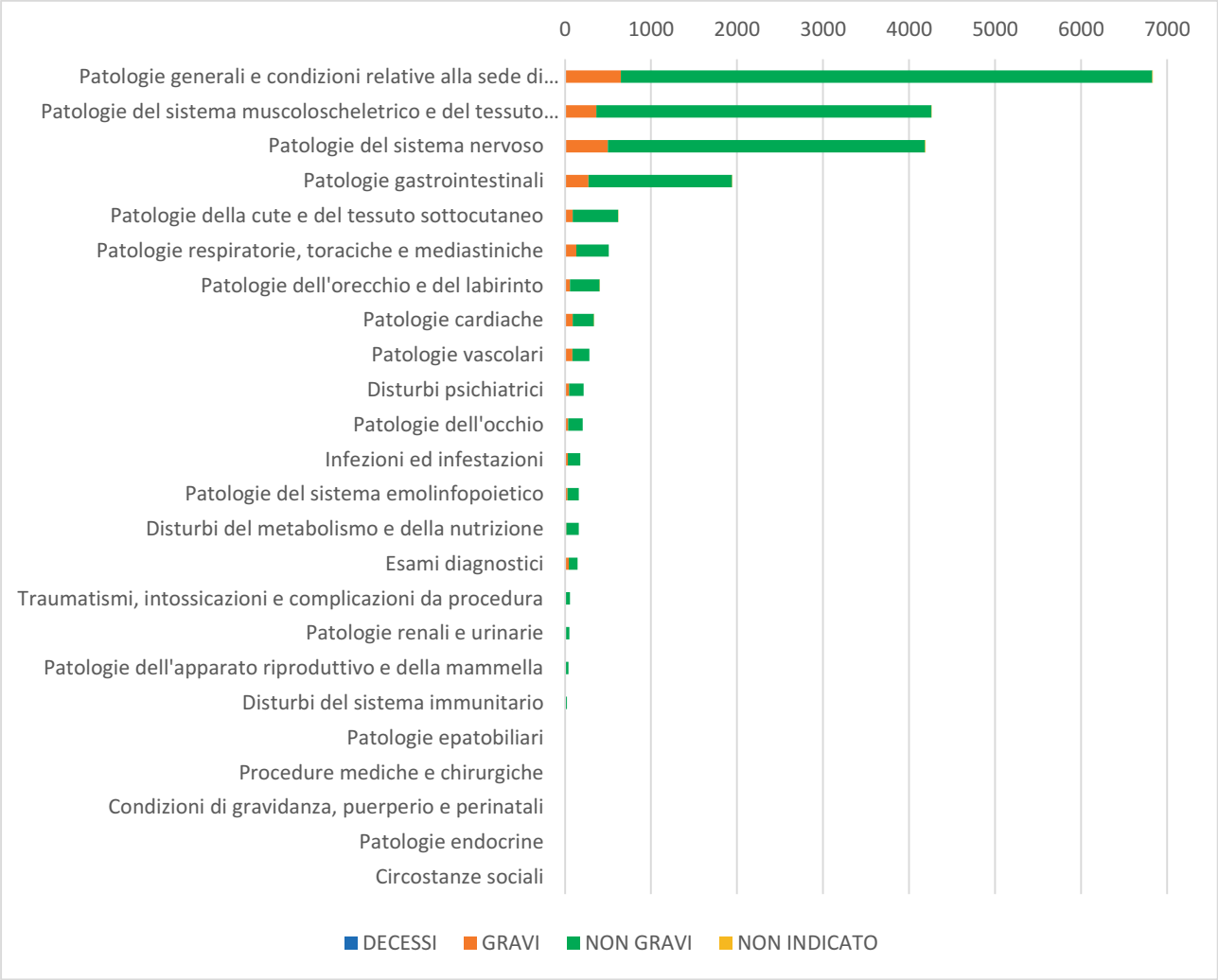


In 85 schede di segnalazione relative al vaccino Moderna, sono riportati eventi avversi considerati gravi. Anche per questo vaccino le reazioni gravi più frequenti corrispondono alla distribuzione di tutte le segnalazioni e si riferiscono prevalentemente a sintomi di tipo sistemico (febbre alta, mialgie

ed artralgie diffuse, ecc…). Altri eventi vengono segnalati con frequenza uguale o inferiore a 2 segnalazioni.

La maggior parte degli **eventi segnalati per il vaccino Vaxzevria** è relativa alla classe organo-sistemica delle Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione (87%) ed è rappresentata prevalentemente da febbre, brividi, astenia/stanchezza e dolore in sede di iniezione. Il 90% di queste segnalazioni sono classificate come non gravi. Seguono in ordine di frequenza gli eventi che rientrano fra le Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo (54%), rappresentati soprattutto da dolori muscolari e articolari diffusi. Anche in questo caso, il 90% dei casi è classificato come non grave. Seguono in ordine di frequenza eventi che rientrano fra le Patologie del sistema nervoso (53%), soprattutto mal di testa, classificati come non gravi nel 90% dei casi e fra le Patologie Gastrointestinali (25%), prevalentemente nausea e vomito, classificate come non gravi nell'85% dei casi.

Figura 9 *- Distribuzione degli eventi avversi dopo vaccino Vaxzevria in base alla classe sistemico-organica (SOC)*



La maggior parte delle 824 segnalazioni di eventi avversi gravi per questo vaccino si riferisce a febbre alta con eventuali altri sintomi sistemici associati. Altri termini preferiti riportati con frequenza inferiore sono: tremore, vertigine, sincope, sonnolenza, dolore generalizzato.

Casi con esito fatale dopo vaccinazione COVID-19

Con la collaborazione dei Centri Regionali di Farmacovigilanza delle regioni Lombardia e Toscana.

Al 26 marzo 2021, sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza complessivamente 102 segnalazioni con esito "decesso", di cui 2 duplicati che sono stati esclusi dall'analisi, per un tasso di segnalazione di 1,1 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Il 53,9% dei casi riguarda soggetti di sesso femminile e il 42,2% soggetti di sesso maschile (l'informazione sul sesso non è presente nel 3,9% dei casi, n. 4). L'età media è di 81,4 anni (range 32-104 anni) e l'80% dei casi si è verificato in persone di età superiore ai 75 anni. La distribuzione per tipologia di vaccino è riportata in tabella 4.

Tabella 4 *- Distribuzione delle segnalazioni con esito decesso per tipologia di vaccino*

VACCINO	Casi fatali	Tassi su 100.000 dosi
Comirnaty	76	1,1
Moderna	12	2,8
AstraZeneca	12	0,7
Totale	100	1,1

Questa diversa distribuzione per tipologia di vaccino dipende in parte dal diverso numero di dosi somministrate per i vari vaccini nelle varie fasce d'età. Il tempo intercorrente tra la somministrazione del vaccino e il decesso varia da due ore fino ad un massimo di 28 giorni, con una media di 4 giorni (mediana un giorno). In 74 casi il decesso è avvenuto dopo la prima dose, in 25 casi dopo la seconda (in 1 caso l'informazione sul numero di dose è mancante). Non sono segnalati decessi a seguito di shock anafilattico o reazioni allergiche importanti, mentre sono riportati spesso eventi cardiovascolari in pazienti con storia clinica di patologie pregresse o fattori di rischio cardiovascolari. Sono stati, inoltre, segnalati casi fatali collegati alla problematica trombo-embolica, discussa nel focus dedicato disponibile nel presente rapporto.

Le valutazioni dei casi corredati di informazioni dettagliate e complete suggeriscono l'assenza di responsabilità del vaccino nella maggior parte di questi, in quanto si tratta spesso di soggetti con patologie intercorrenti o pregresse e in

Come viene valutato il nesso di causalità?

La valutazione del nesso di causalità di una sospetta reazione avversa valuta la probabilità con cui un vaccino e un evento a esso temporalmente associato siano legati da un rapporto di causalità in base alle prove disponibili.
Nell'ambito della vaccinovigilanza, si utilizza un algoritmo specifico, costruito e validato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) che si avvale di un metodo sistematico e standardizzato che tiene conto della relazione temporale fra vaccinazione ed evento, della presenza di prove a favore o di possibili spiegazioni alternative dell'associazione, di evidenze di letteratura e farmacovigilanza e della plausibilità biologica.
La valutazione delle segnalazioni di sospetta reazione avversa contenenti informazioni adeguate può produrre 3 possibili interpretazioni:
- correlabile, per cui l'associazione causale fra evento e vaccino è considerata plausibile;
- non correlabile, per la presenza di altri fattori che possono giustificare l'evento;
- indeterminata, in base alla quale l'associazione temporale è compatibile ma le prove non sono sufficienti a supportare un nesso di causalità.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa per le quali si richiedono ulteriori approfondimenti in quanto prive di informazioni sufficienti a effettuare la valutazione, in questa fase di transizione vengono categorizzate come non classificabili.
(per approfondimento: http://www.who.int/vaccine_safety/publications/AEFI_aide_memoire.pdf?ua=1)

politerapia, con fragilità cliniche, quali: malattie cardiovascolari (ipertensione arteriosa, pregressi IMA, scompenso cardiaco, cardiomiopatia), malattie metaboliche (diabete, dislipidemia), malattie oncologiche, malattie autoimmuni, malattie neurodegenerative (malattia di Alzheimer), malattie respiratorie e mediastiniche (BPCO, enfisema), malattie renali, epatiche, pancreatiche, malattie del sistema linfopoietico (piastrinopenia, difetti coagulazione).

Di conseguenza, sia la valutazione della causa di morte che l'attribuzione del nesso di causalità risultano complesse. Per tale motivo, ogni caso viene approfondito con accuratezza, richiedendo sempre al segnalatore di fornire ulteriori informazioni cliniche e diagnostiche in modo tempestivo (anamnesi clinica e farmacologica, cartella clinica, eventuali indagini effettuate e autopsia). Tuttavia, non è sempre possibile reperire questi dettagli e alcune schede di segnalazione riportano spesso lacune importanti che non si riescono a colmare in fase di follow up.

Al momento della stesura di questo documento, il 64% delle segnalazioni con esito fatale (n. 64) è stato valutato con algoritmo del WHO e il 36% non è stato ancora valutato. Rispetto al totale delle segnalazioni con esito fatale, il nesso di causalità è risultato non correlabile nel 38% dei casi, indeterminato nel 22% e inclassificabile per mancanza di informazioni necessarie all'applicazione dell'algoritmo nel 3%.

Il nesso di causalità risulta correlabile in 1 sola segnalazione, relativa ad un uomo di 79 anni, con storia clinica di ipertensione arteriosa, pregresso intervento per triplice by-pass aortocoronarico e impianto di pacemaker, insufficienza cardiaca moderato-grave (classe III NYHA), gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS), ipertrofia prostatica e retinopatia. Dalla descrizione della reazione avversa si evince che il medicinale ha provocato una iperpiressia resistente agli antipiretici che ha scompensato il paziente, causandone il decesso a distanza di tre giorni dalla prima dose di vaccino a mRNA. L'evento febbre alta risulta correlabile alla vaccinazione e ha innescato altri eventi che hanno provocato l'esito infausto, in un paziente già estremamente compromesso.

In base ai dati disponibili, è possibile che alcuni eventi attesi per i vaccini possano avere conseguenze clinicamente rilevanti in alcuni soggetti anziani fragili, specialmente se si presentano con particolare intensità (p. es. iperpiressia), a fronte di un beneficio indubbio della vaccinazione in quella fascia della popolazione.

Eventi tromboembolici e Vaxzevria (ex COVID-19 Vaccine AstraZeneca)

Durante il monitoraggio periodico delle segnalazioni di sospetta reazione avversa condotto a livello nazionale ed europeo, in data 08/03/2021, l'Austria ha segnalato, al Comitato per la Valutazione del Rischio in Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA, due casi gravi (uno ad esito fatale) di eventi tromboembolici dopo somministrazione di Vaxzevria, lotto ABV5300 non distribuito in Italia.

A seguito di questa segnalazione è stata avviata, nei vari Paesi UE, una raccolta dei dati sulle reazioni avverse segnalate sia per lo specifico lotto del vaccino, sia per tutti gli eventi di tipo tromboembolico. L'approfondimento nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza non ha evidenziato segnalazioni per il lotto austriaco (non distribuito in Italia) ma ha rilevato la presenza di due segnalazioni di sospetto evento tromboembolico al medesimo vaccino, entrambe riferite ad uno stesso lotto (ABV2856) e inserite a ridosso della comunicazione dell'Austria. Nella giornata del 09/03/2021, l'Autorità nazionale austriaca ha sospeso l'uso del lotto ABV5300, decisione successivamente presa da altri Paesi europei nei quali il lotto era stato distribuito. Allo stesso modo, nella giornata del 11/03/2021, AIFA su richiesta della Procura di Siracusa ha disposto un divieto di utilizzo del lotto ABV2856 e ha proceduto al campionamento dello stesso lotto e di altri lotti di confronto, per gli opportuni accertamenti presso l'Istituto Superiore di Sanità che è il laboratorio ufficiale per il controllo dei medicinali (OMCL) per l'Italia. In attesa dei dovuti riscontri, sia sugli specifici lotti che in generale sui casi di eventi tromboembolici, la maggior parte delle nazioni europee, Italia compresa, ha nel frattempo precauzionalmente sospeso la vaccinazione con il vaccino Vaxzevria. In data 12/03/2021 il PRAC ha iniziato la valutazione scientifica dei casi segnalati, confermando un possibile segnale di sicurezza relativo ad eventi tromboembolici, avviando inoltre un'attenta analisi di tutti i casi inseriti nel database europeo di farmacovigilanza Eudravigilance.

Cos'è il PRAC?

Il Comitato per la Valutazione del Rischio in Farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) è costituito da 2 rappresentanti per ogni Stato Membro dell'Unione Europea e dell'Area Economica Europea, oltre che da 6 esperti in diversi campi, nominati dalla Commissione Europea e da rappresentanti delle professioni sanitarie e delle associazioni dei pazienti; è responsabile della valutazione e del monitoraggio della sicurezza dei medicinali per uso umano. Il PRAC si occupa di individuare e valutare il rischio di reazioni avverse e più in generale, di rivalutare periodicamente il rapporto fra benefici e rischi di tutti i medicinali autorizzati in Europa, nonché delle misure di minimizzazione dei rischi, della comunicazione del rischio e della progettazione e valutazione di studi sulla sicurezza post-autorizzazione. Su questi temi, il PRAC fornisce raccomandazioni agli altri Comitati dell'EMA e alla Commissione europea.

Cos'è un OMCL?

Gli OMCL (Official Medicines Control Laboratories) sono laboratori di stato che supportano tutte le autorità regolatorie nazionali ed europee (come AIFA ed EMA) nel controllo della qualità dei medicinali per uso umano e veterinario disponibili sul mercato. L'insieme di tutti i laboratori di riferimento per i vari Stati Membri europei costituisce un network coordinato dal Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (European Directorate for the Quality of Medicines - EDQM). Le attività di questi laboratori consistono nell'effettuare controlli analitici validati secondo protocolli condivisi che consentono un mutuo riconoscimento all'interno del network, condotti indipendentemente dalle aziende farmaceutiche. Per i vaccini, questi controlli vengono condotti lotto per lotto prima della loro distribuzione.

In questa prima fase della valutazione, sono state approfondite tutte le segnalazioni inserite fino all'11/03/2021 di eventi trombotici ed embolici di qualunque natura per un totale di 269 casi (258 dei quali classificati come gravi), di cui 224 dal Regno Unito, 30 dai paesi dell'UE/EEA (1 dall'Italia) e 15 da paesi non europei.

L'analisi condotta dal PRAC e dall'EMA ha incluso le informazioni condivise dall'Agenzia regolatoria del Regno Unito MHRA (che, alla data del 16/03/2021, riportava circa 11 milioni di dosi somministrate). Il PRAC ha osservato che, per la maggior parte degli eventi trombotici ed embolici segnalati, il numero dei casi osservati dopo vaccinazione con Vaxzevria era inferiore al numero dei casi che ci si sarebbe aspettati nella popolazione generale, non in relazione alla vaccinazione e in base alla frequenza delle varie patologie prese in esame. Questo tipo di analisi, definita osservato/atteso è importante per capire se c'è una potenziale associazione statistica fra un medicinale e un evento. Quando si osserva un numero di casi dopo la somministrazione di un medicinale inferiore o pari al numero di casi che si sarebbe verificato indipendentemente da essa, infatti, l'associazione fra il medicinale e l'evento è improbabile e verosimilmente incidentale. Al contrario, quando la somministrazione di un medicinale determina un numero di casi superiore a quelli che ci si aspetterebbe indipendentemente da esso, l'associazione è potenzialmente causale. È importante sottolineare che questo tipo di analisi è indicativa della "forza" statistica della correlazione temporale fra un evento e la somministrazione di un medicinale e non fornisce informazioni dirette sul nesso di causalità, che richiede necessariamente una valutazione clinica dei singoli casi. In questa prima fase di valutazione, conclusasi il 19/03/2021, l'EMA ha stabilito che i benefici del vaccino nel prevenire la malattia da COVID-19 (che a sua volta provoca problemi di coagulazione) continuavano a superare i rischi, che il vaccino non aumentava il rischio complessivo di eventi tromboembolici e che non emergono problematiche relative a lotti specifici o a particolari siti di produzione.

Cos'è un segnale di sicurezza?

Un 'segnale di sicurezza' è sostanzialmente una ipotesi di una potenziale associazione causale tra un medicinale e un evento o gruppo di eventi mai osservati prima, o un nuovo aspetto di una associazione già nota, come per esempio un aumento di frequenza. Quando tale ipotesi è ritenuta sufficientemente possibile da giustificare ulteriori approfondimenti, il segnale viene confermato e valutato in base a tutte le informazioni disponibili, al fine di intervenire con appropriate azioni di prevenzione, minimizzazione o comunicazione dei rischi e rendere l'uso del medicinale sempre più sicuro. L'insieme di tutte queste attività rientra nel processo denominato Signal Management, che prevede il coinvolgimento dell'EMA, di tutte le Autorità Regolatorie degli Stati Membri (tra cui AIFA) e delle Aziende titolari di autorizzazione all'immissione in commercio, che hanno l'obbligo di eseguire un continuo monitoraggio dei dati registrati nella banca dati europea delle segnalazioni di sospette reazioni avverse (Eudravigilance), cooperare nel monitoraggio dei dati e informarsi reciprocamente su eventuali nuovi rischi o se i rischi già noti sono cambiati e se il rapporto beneficio/rischio del medicinale ne risulta modificato. La valutazione dei segnali di farmacovigilanza è collegiale e prevede il coinvolgimento del PRAC, che fornisce raccomandazioni regolarmente pubblicate sul sito dell'Agenzia europea dei medicinali.

Gli unici eventi tromboembolici per i quali l'analisi osservato/atteso non permetteva di escludere completamente un ruolo del vaccino erano rappresentati da eventi molto rari e per i quali era molto difficile stimare il numero dei casi attesi indipendentemente dal vaccino. Si tratta di eventi rappresentati essenzialmente da trombosi dei vasi che drenano il sangue dal cervello (trombosi dei seni venosi intracranici o CSVT, per un totale di 18 casi) e trombosi di più vasi sanguigni (in sede atipica e con coagulazione intravascolare disseminata o CID, per un totale di 7 casi), in alcuni casi

associati a bassi livelli di piastrine (trombocitopenia). L'analisi di questi eventi è stata effettuata sui dati aggiornati al 16/03/2021 e ha concluso che fossero necessari ulteriori approfondimenti. La maggior parte dei casi sono stati segnalati soprattutto in donne di età inferiore ai 55 anni, ma non è chiaro se questo dipenda dal fatto che il vaccino sia stato somministrato soprattutto in questa categoria di persone[4].

Di conseguenza, il PRAC ha provveduto ad inserire queste nuove informazioni nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio Illustrativo di Vaxzevria e a fornire indicazioni su questi eventi ai pazienti e agli operatori sanitari attraverso una nota informativa importante, continuando la stretta sorveglianza delle segnalazioni di disturbi della coagulazione del sangue, rivolgendo all'Azienda titolare del vaccino una lista di richieste per acquisire ogni dato e informazione utile alla valutazione e procedendo ad un'ulteriore revisione di questi rischi, inclusa l'analisi relativa ad altre tipologie di vaccini COVID-19. Sulla base di queste raccomandazioni, in data 19/03/2021, l'AIFA ha emesso un provvedimento di revoca del divieto di utilizzo del vaccino Vaxzevria precedentemente emanato.

La nuova revisione dei casi di CSVT e CID da parte del PRAC è iniziata in data 03/04/2021 e si è basata sulle segnalazioni inserite in Eudravigilance fino al 22/03/2021. Nel dettaglio, sono stati valutati un totale di 62 casi di CSVT, di cui 44 provenienti dai paesi dell'UE/EEA (7 dall'Italia), 15 dal Regno Unito e 3 da paesi non europei, 24 casi di trombosi di più vasi sanguigni in sede atipica (compresi 7 casi di CID), di cui 17 dai paesi dell'UE/EEA (4 dall'Italia) e 7 dal Regno Unito. Diciotto di questi casi hanno avuto esito fatale (2 di CSVT e 2 di trombosi di più vasi sanguigni in sede atipica osservati in Italia). Questi casi si sono verificati su un totale di 25 milioni di persone che hanno ricevuto Vaxzevria e non è al momento chiaro se questo aumento del numero dei casi rispetto alla prima revisione dipenda da un incremento delle segnalazioni o da una reale maggiore frequenza dell'evento. La valutazione del PRAC ha inoltre tenuto in considerazione il parere consultivo espresso da un gruppo interdisciplinare di qualificati esperti europei convocato in data 29/03/2021.

L'approfondimento a livello nazionale delle segnalazioni provenienti dall'Italia è stato condotto con il supporto di un "Gruppo di Lavoro per la valutazione dei rischi trombotici da vaccini anti-COVID-19", costituito da alcuni dei massimi esperti nazionali di trombosi ed emostasi.

A seguito di questa seconda valutazione, terminata il 08/04/2021, l'EMA ha concluso che i benefici del vaccino restano complessivamente superiori ai rischi e che gli eventi trombotici venosi in sedi inusuali, soprattutto a livello delle vene cerebrali (trombosi dei seni venosi cerebrali - CVST) e addominali (trombosi venosa splancnica), associati a bassi livelli di piastrine debbano essere elencati come effetti indesiderati molto rari di Vaxzevria. Anche se la maggior parte dei casi si sono verificati in donne di età inferiore a 60 anni, non è stato possibile confermare fattori di rischio predisponenti legati all'età e al sesso, tenendo presente che questo vaccino è stato somministrato soprattutto in persone con meno di 60 anni e prevalentemente di sesso femminile. Inoltre, non è stato possibile identificare specifiche condizioni predisponenti a questi eventi avversi molto rari.

L'EMA ha inoltre raccomandato che l'uso di Vaxzevria durante le campagne di vaccinazione a livello nazionale dovrà tenere conto della situazione pandemica e della disponibilità di vaccini nelle singole nazioni. Allo stato attuale delle conoscenze, non è infatti noto il meccanismo alla base di queste

[4] https://www.aifa.gov.it/-/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-the-risks-despite-possible-link-to-rare-blood-clots-with-low-blood-platelets1

trombosi associate a trombocitopenia e si ipotizza un fenomeno di tipo immunitario simile a quello osservato molto raramente in corso di trattamento con eparina (trombocitopenia indotta da eparina o HIT). Per tale motivo, il monitoraggio di questi eventi continuerà e il PRAC ha richiesto nuovi studi e modifiche agli studi clinici in corso e continuerà a monitorare questi eventi con ulteriori possibili revisioni dei dati[5].

In ogni caso, a conclusione di questa ulteriore valutazione, l'EMA ha aggiornato ulteriormente le informazioni di sicurezza riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio Illustrativo del vaccino Vaxzevria, nei paragrafi relativi agli effetti indesiderati e alle avvertenze e precauzioni d'uso.

A conclusione di questa ulteriore fase di valutazione, in data 07/04/2021, il Ministero della Salute, attraverso la pubblicazione della Circolare n. 0014358-07/04/2021-DGPRE e facendo proprio il parere espresso dalla Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA in data 07/04/2021, ha raccomandato un uso preferenziale nelle persone di età superiore ai 60 anni del vaccino Vaxzevria, che resta comunque approvato a partire dai 18 anni di età, sulla base delle attuali evidenze, tenuto conto del basso rischio di reazioni avverse di tipo tromboembolico a fronte della elevata mortalità da COVID-19 nelle fasce di età più avanzate. Nella stessa circolare, si afferma inoltre che, in virtù dei dati ad oggi disponibili, chi ha già ricevuto una prima dose del vaccino Vaxzevria, può completare il ciclo vaccinale col medesimo vaccino[6].

Il PRAC, EMA e AIFA continueranno a monitorare questo rischio e più in generale tutti i vaccini per COVID-19. Ogni nuova informazione verrà divulgata prontamente attraverso i canali ufficiali.

[5] https://www.aifa.gov.it/-/vaccino-covid-19-astrazeneca-ema-trova-un-possibile-collegamento-con-casi-molto-rari-di-trombi-inusuali-associati-a-bassi-livelli-di-piastrine

[6] https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=79629&parte=1%20&serie=null

Anafilassi

Con la collaborazione dei Centri Regionali di Farmacovigilanza e dei Dipartimenti di Prevenzione delle regioni Veneto e Lombardia.

L'anafilassi da vaccino è un evento avverso grave, potenzialmente pericoloso per la vita e raro, che si presenta in media con la frequenza di circa 1 caso per milione, con sintomi che compaiono rapidamente a carico delle vie respiratorie o dell'apparato cardio-circolatorio, molto spesso associate a sintomi a carico della cute e delle mucose[7, 8, 9, 10]. Per una corretta valutazione di questi casi segnalati ai sistemi di farmacovigilanza, si utilizza una precisa definizione formulata dal Brighton Collaboration Group che combina fra loro criteri clinici maggiori e minori riferiti agli organi coinvolti e, se disponibili, ai valori di un enzima noto come triptasi nel sangue durante la fase più acuta della reazione[11]. L'intervallo temporale più adeguato a correlare l'anafilassi ad uno specifico fattore scatenante è di solito di 1 ora, mentre per i vaccini la finestra temporale è di circa 4 ore, secondo le linee guida e raccomandazioni internazionali[12, 13].

Con l'introduzione dei nuovi vaccini contro il COVID-19, come atteso, sono emersi alcuni casi di anafilassi post-vaccini, rapidamente valutati allo scopo di verificare la reale frequenza con cui si presentano, comprenderne i meccanismi e di identificare possibili cause e fattori di rischio. I dati statunitensi sui vaccini a mRNA riportano un tasso di segnalazione di 4,7 casi di anafilassi ogni milione di dosi somministrate per il vaccino Pfizer e 2,5 casi ogni milione di dosi somministrate per il vaccino Moderna. La maggior parte dei casi si sono verificati dopo la 1ª dose, entro 30 minuti dalla somministrazione, quasi totalmente nel sesso femminile e, per la maggior parte, in persone con storia di allergie o reazioni allergiche ad altre sostanze o precedenti di anafilassi[14]. Il principale imputato è stato il polietilenglicole (PEG), denominato anche macrogol, una delle componenti presenti nei lipidi che avvolgono l'mRNA e che è presente anche in altri farmaci e prodotti non farmaceutici di comune utilizzo quotidiano. In base ai dati disponibili, le reazioni di ipersensibilità al PEG sono rare e di difficile approfondimento perché non sono disponibili test standardizzati per la diagnosi. Per il momento, quindi, la valutazione del rischio vaccinale nelle persone con sospetta allergia al PEG si deve basare essenzialmente sulla storia clinica, riferita nell'anamnesi pre-vaccinale[15, 16].

I vaccini a vettore virale (adenovirus) sono stati introdotti più recentemente e, al momento, è disponibile in Italia il solo vaccino Vaxzevria, che non contiene PEG. Tra gli eccipienti di questo vaccino è presente il polisorbato 80, presente anche in altri vaccini in uso da molti anni, per il quale l'anafilassi è un evento molto raro.

---

[7] McNeil MM et al. Vaccine-associated hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol. 2018;141 (2):463-472.
[8] Guida alla valutazione delle reazioni avverse osservabili dopo vaccinazione: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Guida_valutazione_reazioni_avverse_osservabili_dopo_vaccinazione_2.pdf
[9] Castells M C et al. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines. N Engl J Med 2021; 384: 643-9.
[10] Muraro A et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy. 2014; 69 (8):1026-45.
[11] Rüggeberg JU et al, Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine. 2007 Aug 1;25(31):5675-84.
[12] Nilsson L et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. Pediatr Allergy Immunol. 2017; 28 (7): 628-640.
[13] Kelso JM et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. J Allergy Clin Immunol 2012;130:25-43.
[14] Shimabukuro TT et al. Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US-December 14, 2020-January 18, 2021. JAMA 2021. doi: 10.1001/jama.2021.1967.
[15] Turner PJ et al. WAO Anaphylaxis Committee. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. World Allergy Organ J. 2021; 14 (2): 100517.
[16] Sellaturay P et al. Polyethylene Glycole-Induced Systemic Allergic Reactions (Anaphylaxis). J Allergy Clin Immunol 2021; 9 (2): P670 – 675.

Analisi dei dati

Sono stati estratti dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza tutte le segnalazioni inserite dall'inizio della campagna vaccinale al 26/03/2021 che contenevano almeno un termine della Standardized MedDRA Query (SMQ) "Reazioni anafilattiche", del dizionario MedDRA. Le segnalazioni sono state, quindi, sottoposte alla valutazione indipendente di due medici esperti in vaccinovigilanza e classificate secondo la definizione della Brighton Collaboration, che identifica 3 livelli di certezza diagnostica decrescente.

Cos'è una Standardized MedDRA Query (SMQ) del dizionario MedDRA?

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

Su un totale di 410 casi estratti con questa metodologia, 80 segnalazioni erano chiaramente riferite a casi di anafilassi a tutti i vaccini COVID-19. In tutti i casi, l'evento è insorto il giorno della vaccinazione, in particolare entro un'ora dalla somministrazione in circa la metà dei casi (l'intervallo di insorgenza in ore era presente nel 66% delle segnalazioni e non riportato nel 44%). Il tasso di segnalazione complessivo, indipendentemente dal tipo di vaccino, è di 8,8 casi ogni milione di dosi, con una maggiore frequenza nel sesso femminile (13,2).

Le caratteristiche delle segnalazioni sono riportate in tabella 5. Nel dettaglio, l'85% dei casi (n. 68) si sono verificati dopo vaccinazione con Comirnaty (età mediana: 46 anni), prevalentemente in donne ed in relazione alla prima dose. Il 2,5% (n. 2) dei casi si sono verificati dopo vaccinazione con il vaccino Moderna (età mediana: 62 anni) e il 12,5% (n. 10) dopo vaccinazione con Vaxzevria (età mediana: 48 anni) con una distribuzione per sesso e numero di dose sovrapponibili.

Questa distribuzione dipende in larga parte dalla diversa esposizione ai 3 diversi vaccini, ovvero dal fatto che il numero di donne vaccinate è più alto nel numero di uomini e che è stato utilizzato prevalentemente Comirnaty, seguito da Vaxzevria. Dati più recenti di letteratura, hanno evidenziato un tasso molto più elevato di reazioni anafilattiche per i vaccini a mRNA[17].

Questo evento avverso rimane comunque sotto osservazione, per verificarne l'andamento nel tempo e l'incidenza in rapporto ai vaccini di recente e di futura introduzione. Ulteriori approfondimenti sui casi di anafilassi, infatti, sono attualmente in corso sia a livello nazionale che a livello europeo da parte del Comitato per la Valutazione del Rischio in Farmacovigilanza (PRAC).

[17] Blumenthal KG et al. Acute Allergic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines. JAMA 8/3/2021: E1 – E3 online

Tabella 5 *- Caratteristiche delle segnalazioni di anafilassi dopo vaccino COVID-19 inviate al sistema di FV nel periodo 27/12/2020 – 26/03/2021*

CARATTERISTICHE	COMIRNATY	MODERNA	VAXZEVRIA	TOTALE
Numero di segnalazioni	68	2	10	80
Età mediana (range)	46 (20 - 82)	62 (47 - 76)	48 (20 - 57)	47 (20 - 82)
Sesso femminile (%)	91 % (n. 62)	100 % (n. 2)	80 % (n. 8)	90 % (n. 72)
Tasso per milione di dosi somministrate	9,7	4,7	6,1	8,8
Tasso per milione di donne vaccinate	14,7	7,9	8,1	13,2
Tasso per milione di uomini vaccinati	2,2	0,0	3,0	2,2
Ipotensione	26 % (n. 18)	50 % (n. 1)	10 % (n. 1)	25 % (n. 20)
Somministrazione adrenalina	25 % (n. 17)	50 % (n. 1)	30 % (n. 3)	26 % (n. 21)
Inizio sintomi ≤ 15 minuti	31 % (n. 21)	50 % (n. 1)	50 % (n. 5)	34 % (n. 27)
Inizio sintomi ≤ 60 minuti	49 % (n. 33)	50 % (n. 1)	60 % (n. 6)	50 % (n. 40)
Intervallo in minuti non precisato (stesso giorno)	44 % (n. 30)	50 % (n. 1)	40 % (n. 4)	44 % (n. 35)
Allergie o reazioni allergiche ad alimenti, inalanti o insetti	29 % (n. 20)	50 % (n. 1)	20 % (n. 2)	29 % (n. 23)
Allergie o reazioni allergiche a farmaci o vaccini	37 % (n. 25)	50 % (n. 1)	20 % (n. 2)	35 % (n. 28)
Precedenti anafilassi	6 % (n. 4)	0 % (n. 0)	0 % (n. 0)	5 % (n. 4)
Tasso per milione di prime dosi	10,9	0,0	6,1	9,0
Tasso per milione di seconde dosi	6,1	19,8	0,0	6,6
Classificazione anafilassi (secondo Brighton Collaboration)				
Livello 1	58,8 % (n. 40)	50 % (n. 1)	40 % (n. 4)	56,3 % (n. 45)
Livello 2	32,4 % (n. 22)	50 % (n. 1)	60 % (n. 6)	36,3 % (n. 29)
Livello 3	8,8 % (n. 6)	0 % (n. 0)	0 % (n. 0)	7,5 % (n. 6)
Totale	68	2	10	80

Eventi avversi neurologici e disturbi sensitivi soggettivi

Con la collaborazione dei Centro Regionale di Farmacovigilanza e i Dipartimenti di Prevenzione delle regioni Lazio, Puglia, Toscana e Umbria.

Nell'attuale contesto pandemico, la fiducia nella vaccinazione per COVID-19 sembra essere più fortemente correlata alla percezione della sicurezza dei vaccini che alla comprensione del rischio di contrarre la malattia[18]. Come per altri vaccini, le reazioni neurologiche rientrano fra gli eventi avversi che seguono le vaccinazioni che più spaventano l'opinione pubblica e vengono maggiormente dibattuti nell'ambito della disinformazione sui vaccini, contribuendo a determinare esitazione vaccinale[19, 20]. Già durante la fase di sviluppo dei vaccini, infatti, l'insorgenza di alcuni eventi avversi neurologici nel corso dei trial clinici hanno avuto una notevole eco mediatica, contribuendo alla diffusione di notizie false e di timori infondati sui vaccini[21].

In realtà, pur essendo relativamente frequenti sia nel pre- che nel post-marketing, la maggior parte degli eventi avversi neurologici che seguono le vaccinazioni per COVID-19 finora osservati sono non gravi e si risolvono completamente nella maggior parte dei casi. Come riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei 3 vaccini attualmente autorizzati e utilizzati in Italia, le principali reazioni neurologiche osservate negli studi clinici sono:

- per i vaccini a mRNA (Comirnaty e Covid-19 Vaccine Moderna), cefalea come molto comune e paralisi facciale periferica acuta come rara;
- per il vaccino a vettore virale (Vaxzevria), cefalea come molto comune e capogiro e sonnolenza come non comune.

Tuttavia, la frequenza della paralisi del facciale osservata negli studi autorizzativi dei vaccini a mRNA era sovrapponibile a quella riportata nella popolazione generale. I dati raccolti dai sistemi di farmacovigilanza dopo l'autorizzazione condizionata di questi vaccini sono in corso di approfondimento sia a livello nazionale che internazionale. Come riportato nella sezione "Distribuzione per tipologia di evento" di questo Rapporto, gli eventi avversi che rientrano nella classe sistemico-organica delle "Patologie del sistema nervoso" sono i terzi in ordine di frequenza ad essere riportati per i tre vaccini attualmente utilizzati in Italia e sono rappresentati in larga parte proprio dalla cefalea.

Analisi dei dati

Al 26/03/2021, sono stati segnalati complessivamente 17.333 eventi neurologici per tutti i vaccini, che rappresentano il 38% di tutti gli eventi segnalati, con un tasso di segnalazione di 191 eventi ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dalla tipologia di vaccino.

[18] Karlsson LC et al. Fearing the disease or the vaccine: The case of COVID-19. Personality and Individual Differences, 2921; 172: 110590

[19] Larson HJ et al. Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: a systematic review of published literature, 2007-2012. Vaccine 2014; 32 (19): 2150-9.

[20] Loomba S et al. Measuring the impact of COVID-19 vaccine misinformation on vaccination intent in the UK and USA. Nat Hum Behav 2021; 5 (3): 337-348.

[21] https://www.lescienze.it/news/2020/06/05/news/diffusione_fake_news_twitter_controllo-4739653/

Il 92,7% di questi eventi è non grave ed il 7% grave (la gravità non era definita in circa lo 0,3% dei casi), indipendentemente dalla tipologia di vaccino e dal nesso di causalità. Il tasso di segnalazione degli eventi avversi neurologici gravi dopo vaccini COVID-19 è di 13,5 ogni 100.000 dosi somministrate, senza sostanziali differenze fra prima e seconda dose.
La distribuzione degli eventi avversi neurologici per tipologia di vaccino, indipendentemente dalla gravità e dal nesso di causalità è riportata in tabella 6.

Tabella 6 *- Distribuzione degli eventi avversi neurologici per tipologia di vaccino*

VACCINO	AEFI neurologici	Tassi su 100.000 dosi
Comirnaty	13.345	190
Moderna	208	49
Vaxzevria	3.780	230
Totale	17.333	191

L'86,3% di tutti gli eventi neurologici si è risolto completamente o era in miglioramento al momento dell'estrazione dei dati, senza differenze sostanziali fra i 3 vaccini.
La distribuzione degli eventi avversi neurologici per tipologia di reazione e tipologia di vaccino, indipendentemente dalla gravità e dal nesso di causalità è riportata in tabella 7.

Tabella 7 *- Distribuzione degli eventi avversi neurologici per tipologia reazione e tipologia di vaccino*

	Comirnaty	Tasso su 100.000 dosi	Vaxzevria	Tasso su 100.000 dosi	Moderna	Tasso su 100.000 dosi
Cefalee	11.865	169,85	3.415	208,07	167	39,14
Disturbi del Sonno	1.047	14,99	250	15,23	22	5,16
Capogiro/Vertigine	383	5,48	174	10,60	9	2,11
Parestesie	147	2,10	42	2,56	12	2,81
Ageusia/Disgeusia	169	2,42	23	1,40	2	0,47
Paralisi Nervi Cranici	79	1,13	13	0,79	2	0,47
Convulsioni	49	0,70	6	0,37	7	1,64
Anosmia	48	0,69	3	0,18	0	0,00

L'evento avverso neurologico più segnalato per tutti i vaccini attualmente utilizzati in Italia è la cefalea, frequentemente associata ad altri sintomi sistemici come febbre, astenia e dolori osteo-articolari o muscolari diffusi. Come atteso, il capogiro e le vertigini sono state osservate più frequentemente dopo Vaxzevria.
La distribuzione degli eventi avversi neurologici gravi per tipologia di vaccino, indipendentemente dal nesso di causalità è riportata in tabella 8.

Tabella 8 *- Distribuzione degli eventi avversi neurologici per tipologia di vaccino*

VACCINO	AEFI neurologici gravi	Tassi su 100.000 dosi
Comirnaty	790	11,3
Moderna	22	5,1
Vaxzevria	410	24,9
Totale	1.222	13,5

Al momento dell'estrazione, il 75% delle segnalazioni eventi avversi gravi neurologici riportavano come esito la risoluzione completa della reazione o il miglioramento, senza differenze sostanziali fra i 3 vaccini.
La distribuzione degli eventi avversi neurologici gravi per tipologia di reazione e tipologia di vaccino, indipendentemente dal nesso di causalità è riportata in tabella 9.

Tabella 9 *- Distribuzione degli eventi avversi neurologici per tipologia reazione e tipologia di vaccino*

	Comirnaty	Tasso su 100.000 dosi	Vaxzevria	Tasso su 100.000 dosi	Moderna	Tasso su 100.000 dosi
Cefalee	508	7,27	310	18,89	12	2,81
Disturbi del Sonno	44	0,63	44	2,68	3	0,70
Capogiro/Vertigine	40	0,57	26	1,58	4	0,94
Parestesie	60	0,86	4	0,24	1	0,23
Paralisi Nervi Cranici	49	0,70	6	0,37	1	0,23
Disturbi Cognitivi	17	0,24	6	0,37	6	1,41
Ageusia/Disgeusia	21	0,30	3	0,18	0	0,00
Convulsioni	14	0,20	4	0,24	2	0,47

Anche considerando solo le segnalazioni gravi, l'evento avverso neurologico più segnalato per tutti i vaccini attualmente utilizzati in Italia è la cefalea, riportata come grave per intensità e/o durata e spesso associata ad altri sintomi sistemici. Molto raramente (circa 1 caso ogni 500.000 dosi somministrate) sono state riportate convulsioni che si riferiscono ad eventi di varia natura, comprese le sincopi epilettogene, ovvero gli svenimenti causati da altri fattori (pressione bassa, risposta allo stress da vaccinazione) che possono manifestarsi con scosse di tipo convulsivo.

Disturbi sensitivi soggettivi

Le parestesie e le disestesie rientrano fra gli eventi avversi neurologici più frequentemente segnalati per tutti i vaccini attualmente utilizzati in Italia. Il termine "parestesie" si riferisce alla comparsa di diverse tipologie di sensazioni che vanno dal formicolio alla sensazione di addormentamento, fino al prurito, alle punture di spillo e al bruciore, che compaiono indipendentemente dalle stimolazioni. Di solito, questi sintomi si presentano più o meno improvvisamente, soprattutto a livello delle estremità, ma possono anche includere altre parti del corpo ed interessare sia la cute che le mucose. Il termine "disestesie" descrive invece percezioni distorte, spesso abnormi e sgradevoli, di stimoli normali o sensazioni spontanee di sensibilità alterata. Sono spesse descritte come bruciore o dolore, sensazione di freddo o caldo eccessivo in una parte del corpo o sensazioni tipo rigidità di un arto.
Le parestesie e le disestesie possono persistere per un tempo variabile e possono avere vari significati clinici, dal momento che non sempre rappresentano un sintomo neurologico ma possono essere anche causate da problemi circolatori, possono rientrare fra i sintomi dell'anafilassi e possono avere una causa psicogena. Anche le cause neurologiche possono essere varie e vanno dalle patologie a carico dei nervi periferici (per esempio, compressione, trauma, infezione o infiammazione di un nervo) alle lesioni del sistema nervoso centrale (per esempio, ictus ischemico o sclerosi multipla). Fra le patologie dei nervi periferici che più frequentemente si associano a

parestesie o disestesie rientrano la neuropatia diabetica e le poliradicolonevriti infiammatorie. Pertanto, ai fini di una corretta valutazione di questi eventi avversi a seguito di vaccinazione, è particolarmente importante valutare gli altri sintomi e segni codificati nella segnalazione di reazione avversa.

Analisi dei dati

Nel periodo considerato sono presenti 1.549 segnalazioni contenenti termini preferiti riferibili a disturbi sensitivi soggettivi[22], con un tasso di segnalazione di 17 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Non sono state osservate differenze significative fra prima e seconda dose.
La distribuzione delle parestesie/disestesie per tipologia di vaccino, indipendentemente dalla gravità e dal nesso di causalità è riportata in tabella 10.

Tabella 10 *- Distribuzione delle parestesie/disestesie per tipologia di vaccino*

VACCINO	Parestesie/disestesie	Tassi su 100.000 dosi
Comirnaty	1.383	19,7
Moderna	21	4,9
Vaxzevria	145	8,8
Totale	1.549	17

L'età media dei pazienti interessati è di circa 45 anni per i vaccini a mRNA (range 19-93) e 43 anni per il vaccino Vaxzevria (range 19-59), con una netta prevalenza nelle donne (1269/1549, 82%) rispetto agli uomini (269/1549, 8%). Considerando il totale delle segnalazioni, l'evento avverso si è verificato lo stesso giorno della somministrazione del vaccino nel 64,4% dei casi (977/1549), dopo 24-48 ore nel 18,4% (285/1549) dei casi e dopo le 48 ore nel 12,7% (198/1549) dei casi.
La maggior parte delle segnalazioni (86,7%) sono non gravi; le segnalazioni gravi (13,3%, 206/1549), si riferiscono a "altra condizione clinicamente rilevante" nel 77,2 % dei casi e ospedalizzazione nel 19,9% dei casi. Un pericolo di vita è stato segnalato in 6 casi, in cui l'insieme delle reazioni avverse codificate risultava compatibile con una anafilassi. L'esito riportato al momento della segnalazione era risoluzione completa o miglioramento nell'81,45% dei casi.
La distribuzione per sede è riportata nella tabella 11.

Tabella 11 *- Distribuzione delle parestesie/disestesie per tipologia di vaccino*

SEDE	COMIRNATY	MODERNA	VAXZEVRIA	Totale
arti	303 (18,8%)	3 (14,2%)	56 (38,9%)	**362 (23,4%)**
estremità	164 (15%)	3 (14,2%)	18 (12,4%)	**185 (11,9%)**
faccia	286 (20,7%)	2 (9,5%)	15 (10,3%)	**303 (19,6%)**
non specificato	167 (12)	7 (33,5%)	20 (13,8%)	**194 (12,5%)**
bocca-lingua-gola	119 (8,6%)	1 (4,8%)	15 (10,3%)	**135 (8,7%)**

- segue -

[22] Per la ricerca delle segnalazioni sono stati utilizzati i seguenti termini preferiti (PT): parestesia, disestesia, ipoestesia, sinestesia e iperestesia, anestesia. Per i PT sinestesia e iperestesia non sono state individuate segnalazioni.

misto	128 (9,3%)	3 (14,2%)	8 (5,6%)	**139 (9,0%)**
generalizzato	100 (7,2%)	1 (4,8%)	4 (2,8%)	**105 (6,8%)**
labbra	73 (5,3%)	1 (4,8%)	5 (3,4%)	**79 (5,1%)**
periorale	24 (1,7%)	0	0	**24 (1,54%)**
sede iniezione	19 (1,4%)	0	4 (2,8%)	**23 (1,48%)**
TOTALE	**1.383 (100%)**	**21 (100%)**	**145 (100%)**	**1.549 (100%)**

Complessivamente, l'insieme dei segni e sintomi associati alle parestesie/disestesie configuravano un quadro compatibile con una reazione allergica o da ipersensibilità nel 15,1% (234/1.549) dei casi segnalati. Nel restante numero di casi, le parestesie erano presenti da sole o in associazione con altri sintomi sistemici e solo molto raramente con altri sintomi neurologici.
Anche questi eventi avversi sono in corso di approfondimento sia a livello nazionale che a livello europeo da parte del Comitato per la Valutazione del Rischio in Farmacovigilanza (PRAC).

Riattivazione di infezioni latenti

Con la collaborazione del Centro Regionale di Farmacovigilanza e i Dipartimenti di Prevenzione delle regioni Campania e Lombardia.

Le infezioni latenti sono causate da virus che restano nella cellula ospite senza causare la patologia e possono permanere in tale stato per molto tempo, a volte anche per anni, finché uno stimolo a carico del sistema immunitario non ne determina la riattivazione. I più noti agenti virali in grado di restare latenti nell'organismo umano sono i virus dell'Herpes Simplex di tipo 1 e 2, il virus della Varicella/Zoster e quello della Mononucleosi infettiva, i quali, dopo una prima infezione durante la quale il patogeno penetra nel nostro corpo, restano quiescenti all'interno di specifiche cellule bersaglio e possono riattivarsi in specifiche condizioni, determinando una "patologia da riattivazione". Gli esatti meccanismi biologici alla base di questa latenza non sono del tutto noti e possono dipendere sia da fenomeni di tolleranza da parte del nostro sistema immunitario che da strategie specifiche dei virus. L'esempio più noto è quello dell'infezione virus varicella-zoster (VZV) che, dopo l'infezione primaria denominata varicella, molto frequente in età pediatrica, rimane latente a livello dei gangli spinali annessi alle corna posteriori del midollo spinale. La riattivazione di questo virus avviene solo nel 10-20% delle persone che hanno avuto la varicella, soprattutto in età avanzata ed è responsabile dell'herpes zoster (volgarmente noto come fuoco di Sant'Antonio). L'herpes zoster rappresenta la "patologia da riattivazione" dell'infezione da VZV e può insorgere spontaneamente o in relazione a traumi fisici e psichici, febbre e alcune patologie o terapie che inducono immunodepressione o comunque, una "modulazione" del sistema immunitario (p. es. diabete, infezione da HIV, terapie prolungate con cortisone o immunosoppressori). In tempi più recenti, sono descritti anche casi di riattivazione di VZV durante infezione da SARS-CoV-2, probabilmente a causa della riduzione dei linfociti, in particolar modo dei cosiddetti linfociti CD4+ indotta dal virus del COVID-19[23, 24, 25, 26]. Il tempo mediano descritto tra la diagnosi di COVID-19 e l'insorgenza di herpes zoster è di circa 5,5 giorni (1-5).
Rarissimamente, alcuni casi di riattivazione di infezioni virali latenti sono stati descritti anche in relazione temporale con le vaccinazioni in generali ma, allo stato attuale delle conoscenze, non vi sono evidenze conclusive sul ruolo causale dei vaccini. Più in dettaglio, sono stati riportati in letteratura circa tre casi di riattivazione di virus erpetico dopo l'immunizzazione con vaccini inattivati di influenza, epatite A e rabbia/encefalite giapponese ed un solo caso di riattivazione di VZV dopo immunizzazione con vaccino anti-COVID-19 inattivato in un paziente di 78 anni[27].

Analisi dei dati

Nel periodo considerato sono presenti 279 segnalazioni contenenti termini preferiti riferibili ad infezioni virali, di cui 272 valutabili ai fini dell'analisi dopo esclusione dei duplicati e dei casi di

[23] Saati A et al. Herpes zoster co-infection in an immunocompetent patient with COVID-19. Cureus. 2020; 12 (7): e8998.
[24] Ferreira ACAF et al. COVID-19 and herpes zoster co-infection presenting with trigeminal neuropathy. Eur J Neurol. 2020; 27 (9): 1748-1750.
[25] Tartari F et al. Herpes zoster in COVID-19-positive patients. Int J Dermatol. 2020; 59 (8): 1028-1029.
[26] Zheng M et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol. 2020; 17 (5): 533-535.
[27] Walter R et al. Reactivation of herpesvirus infections after vaccinations? Lancet. 1999; 353 (9155): 810.

infezioni di altra natura o insorte prima della vaccinazione, con un tasso di segnalazione di 2,9 casi ogni 100.000 dosi somministrate[28]. Duecentodieci segnalazioni (77,2%) hanno interessato donne e 59 (21,6%) uomini; in 3 casi (1,1%), il sesso del paziente non è stato specificato. L'età media è risultata di 50,3 anni, con la maggior parte dei pazienti appartenente alla fascia di età inferiore a 65 anni (n=233; 86,0%) e la minor percentuale di età uguale o superiore a 65 anni (n=38; 14,0%). La maggior parte delle segnalazioni sono state effettuate da un operatore sanitario (n=228, 83,9%) e solo in minor misura da cittadino/paziente (n=44, 16,1%).
Come atteso in relazione al numero di dosi somministrate, la maggior parte di queste segnalazioni di sospetto evento avverso si sono verificate in relazione al vaccino Comirnaty (n=231; 85%), con un tasso di segnalazione di 3,3 casi ogni 100.000 dosi somministrate, prevalentemente a seguito della prima dose (n=137, 59,5%) ed in minor misura dopo la seconda dose (n=87, 37,5%). Più raramente, sono state osservate dopo vaccino Vaxzevria (n=34, 12,4%), con un tasso di segnalazione di 2,1 casi ogni 100.000 dosi somministrate e dopo vaccino Moderna (n=7, 2,6%), con un tasso di segnalazione di 1,6 casi ogni 100.000 dosi somministrate, tutti a seguito alla somministrazione della prima dose.
Indipendentemente dalla tipologia di vaccino, la quasi totalità delle segnalazioni si riferisce ad infezioni di natura erpetica (n=270; 99,3%; età media 50,4 anni).
Il virus dell'Herpes simplex è quello più frequentemente coinvolto in queste segnalazioni (n=179; 66,3 %), seguito da Herpes Zoster (n=90; 33%). Nella maggior parte di questi casi, l'evento è insorto dopo 1-4 giorni dalla somministrazione del vaccino (vedi tabella 12). Nell'82,8% (n=226) dei casi l'evento avverso è risultato non grave e si è risolto o è migliorato nella maggior parte dei casi (n=178; 65,2%).

Tabella 12 *- Distribuzione delle segnalazioni per tempo di inizio sintomi (infezioni erpetiche) rispetto alla data di vaccinazione (per Comirnaty distinta per I e II dose)*

Distanza in giorni fra vaccinazione e evento	Comirnaty I dose	Comirnaty II dose	Vaxzevria	Moderna
0	28	26	9	1
1-4	63	38	21	3
5-7	17	8	2	1
>7	27	12	2	2
MEDIA	**3,8**	**3,8**	**3,6**	**4,4**
Totale*	135	84	34	7

Allo stato attuale delle conoscenze, il ruolo della vaccinazione anti-COVID-19 nel causare una attivazione/ri-attivazione virale, in particolare relativa ai virus erpetici, al momento resta indeterminabile ed è difficile da stabilire, considerando il meccanismo d'azione dei vaccini e la potenziale coesistenza di altri fattori di rischio o predisponenti che non è sempre possibile escludere a livello individuale.

[28] Per la ricerca delle segnalazioni sono stati utilizzati i termini preferiti relativi a "infezione virale" e contenenti la denominazione dei virus (p. es. "Herpes")

I vaccini in generale, infatti, compresi quelli anti-COVID-19, comportano una attivazione del sistema immunitario e non una eventuale soppressione. Quindi, non è chiaro come questa attivazione possa eventualmente interferire con i complessi meccanismi di tolleranza immunologica, ancora non del tutto noti, che permettono ad alcuni virus di rimanere latenti.
Inoltre, a livello sia clinico che biologico, è difficile valutare l'impatto di condizioni quali lo stress da vaccinazione (immunization stress-related responses), lo stress strettamente connesso alla condizione pandemica o ad altri fattori psico-sociali e alcune condizioni para-fisiologiche che possono indurre uno stato di immunodepressione transitoria.