

Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19

5

27/12/2020 - 26/05/2021



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 per la Sorveglianza Post-marketing dei Vaccini Covid-19, l'Area Strategia ed Economia del Farmaco AIFA, i Centri Regionali di Farmacovigilanza e i Dipartimenti di Prevenzione di Lombardia, Toscana, Veneto, Liguria, Emilia Romagna e Val d'Aosta

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:

- un **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 ad 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**.

Come si indaga una segnalazione

Ogni segnalazione rappresenta un **sospetto** che richiede ulteriori approfondimenti, attraverso un processo che porta, via via, a riconoscere se la reazione che è stata descritta possa avere una relazione con la somministrazione del vaccino. Il processo di analisi del segnale segue modalità standardizzate in modo che sia sempre possibile confrontarle con altri segnali e altri processi analoghi.

Per questo motivo il Comitato Consultivo Globale per la Sicurezza dei Vaccini (GACVS) dell’Organizzazione Mondiale della Sanità ha messo a punto un algoritmo specifico che tiene conto di:

- relazione temporale fra la vaccinazione e la reazione segnalata;
- presenza di possibili spiegazioni alternative;
- prove a favore dell’associazione tra la vaccinazione e la reazione;
- precedenti evidenze di letteratura;
- frequenza dell’evento segnalato nella popolazione generale, anche non vaccinata;
- plausibilità biologica.

Si tratta, perciò, di raccogliere tutti i dati disponibili per definire le caratteristiche dell’evento che è stato segnalato. Si approfondiscono: la plausibilità della relazione temporale e biologica con la vaccinazione, la frequenza con cui l’evento si manifesta in relazione al vaccino somministrato rispetto alla frequenza con cui lo stesso evento si può riscontrare nella popolazione generale e si valuta la coesistenza di altre condizioni che possano determinare o concorrere all’insorgenza della reazione.

Sulla base delle prove disponibili, tutte queste analisi insieme consentono di valutare la **probabilità** per cui un vaccino e quel certo evento associato nel tempo siano legati da un rapporto di causa, cioè la probabilità per cui quella certa reazione sia stata causata dal vaccino¹.

Questo processo di valutazione, che consente di discriminare via via nel gran numero di segnali preso in considerazione in partenza, può produrre tre possibili interpretazioni:

- **correlabile**: l’associazione causale fra evento e vaccino è considerata plausibile;
- **non correlabile**: altri fattori possono giustificare l’evento;
- **indeterminata**: l’associazione temporale è compatibile, ma le prove non sono sufficienti a supportare un nesso di causalità.

Le eventuali segnalazioni prive di informazioni sufficienti, per cui sono necessari ulteriori approfondimenti, si definiscono **non classificabili**.

La sorveglianza sulla potenziale associazione fra un certo evento e un vaccino tiene conto anche di valutazioni più generali.

Per esempio si mettono a confronto il numero di segnalazioni di sospetta reazione avversa in seguito alla somministrazione del vaccino rispetto alle segnalazioni di **quella stessa reazione avversa** dopo la somministrazione di un **qualsiasi altro farmaco**, per cercare di mettere in luce se un certo evento venga segnalato più frequentemente per un certo medicinale.

L’analisi osservato/atteso permette invece di confrontare la frequenza con cui, in una determinata finestra temporale, un evento si osserva in relazione alla vaccinazione, rispetto alla frequenza con cui **lo stesso evento si osserva nella popolazione generale**.

Entrambe le valutazioni permettono di identificare la possibilità di una potenziale associazione, che in quel caso sarebbe da approfondire ulteriormente.

¹ per approfondimento: http://www.who.int/vaccine_safety/publications/AEFI_aide_memoire.pdf?ua=1

HIGHLIGHTS



Al 26 maggio 2021 sono state inserite 204 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal vaccino e dalla dose somministrata

Le segnalazioni riguardano soprattutto il vaccino Pfizer/BioNTech Comirnaty, che è stato il più utilizzato e solo in minor misura il vaccino Vaxzevria (ex-COVID-19 Vaccine AstraZeneca) e il vaccino Moderna, mentre il vaccino COVID-19 Vaccino Janssen risulta ancora poco utilizzato



L'andamento delle segnalazioni e i relativi tassi sono sostanzialmente in calo rispetto al precedente Rapporto, evidenziando così un effetto plateau, attribuibile verosimilmente alle maggiori conoscenze sul vaccino e alla diversa popolazione target della campagna vaccinale, oltre che a un ritardo di inserimento delle segnalazioni

La maggior parte degli eventi avversi segnalati sono classificati come non gravi che si risolvono completamente e solo in minor misura sono riportati come gravi, con esito in risoluzione completa o miglioramento nella maggior parte dei casi



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

Per tutti i vaccini le reazioni avverse gravi correlabili più frequentemente segnalate configurano un quadro di sindrome simil-influenzale con sintomatologia intensa, più frequente dopo la seconda dose dei vaccini a mRNA e dopo la prima dose di Vaxzevria



Il tasso di segnalazione delle trombosi venose intracraniche e in sede atipica in soggetti vaccinati con Vaxzevria è in linea con quanto osservato a livello europeo (1 caso ogni 100.000 prime dosi somministrate, nessun caso dopo seconda dose), prevalentemente in persone con meno di 60 anni

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 - 26/05/2021

SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A VACCINI COVID-19

DOSI SOMMINISTRATE

32.429.611

Comirnaty 68,7%
Vaccino Moderna 9%
Vaxzevria 20,8%
Vaccino Janssen 1,5%



SOMMINISTRAZIONI PER DOSE

DOSE	SOMMINISTRAZIONI (%)
1ª dose	68%
2ª dose	32%



SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

66.258

Comirnaty 71,8%
Vaccino Moderna 3,9%
Vaxzevria 24%
Vaccino Janssen 0,3%



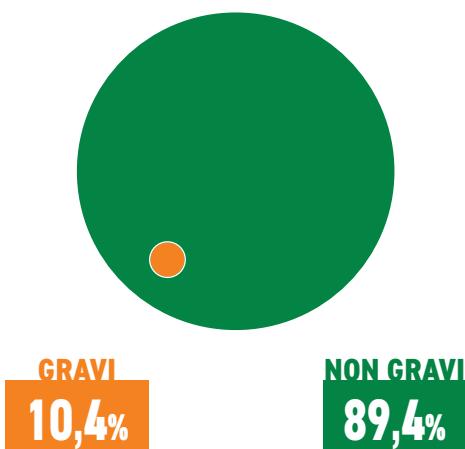
TASSO DI SEGNALAZIONE PER DOSE

DOSE	TASSO DI SEGNALAZIONE (%)
1ª dose	211
2ª dose	189

UN MAGGIOR NUMERO DI INFORMAZIONI DI SICUREZZA SUI VACCINI RENDE PIÙ FACILE IDENTIFICARE EVENTI RARI O MOLTO RARI



SOSPETTE REAZIONI AVVERSE GRAVI/NON GRAVI



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 - 26/05/2021

Sono attualmente 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 virale denominato COVID-19 Vaccino Janssen (autorizzato dal 12/03/2021 e utilizzato dal 22/04/2021).

Al 26/05/2021, risultano somministrate **32.429.611 dosi di vaccino**, di cui Comirnaty per il 68,7%, Vaxzevria per il 20,8%, COVID-19 Vaccino Moderna per il 9% e COVID-19 Vaccino Janssen per l'1,5%². Il numero di segnalazioni di sospetta reazione avversa inserite nella RNF alla stessa data è di **66.258 schede**, con un **tasso di segnalazione di 204 ogni 100.000 dosi somministrate**.

Come emerso nei precedenti Rapporti, la distribuzione delle segnalazioni per tipologia di vaccino ricalca quella delle somministrazioni (Comirnaty 71,8%, Vaxzevria 24%, vaccino Moderna 3,9% e vaccino Janssen 0,3%).

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

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.

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

Vaccino COVID-19	Segnalazioni al 26/05/2021	Dosi somministrate al 26/05/2021	Tasso di segnalazione (per 100.000 dosi somministrate)	Intervallo di Confidenza al 95%
Comirnaty	47.631	22.285.723	214	212-216
Moderna	2.564	2.901.137	88	85-91
Principio attivo mRNA (brand non specificato)	14	-	-	
Vaxzevria	15.878	6.739.596	236	232-239
Janssen	171	503.155	34	29-39
Totale	66.258	32.429.611	204	202-206

² Il numero di dosi somministrate al 26/05/2021 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 31/05/2021

L'andamento nel tempo del numero di segnalazioni per tutti i vaccini rispetto al numero di dosi somministrate nel periodo in esame è riportato nella figura 1a. Segnalazioni e somministrazioni suddivise per 1^a o 2^a dose sono mostrate nella figura 1b. 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.

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

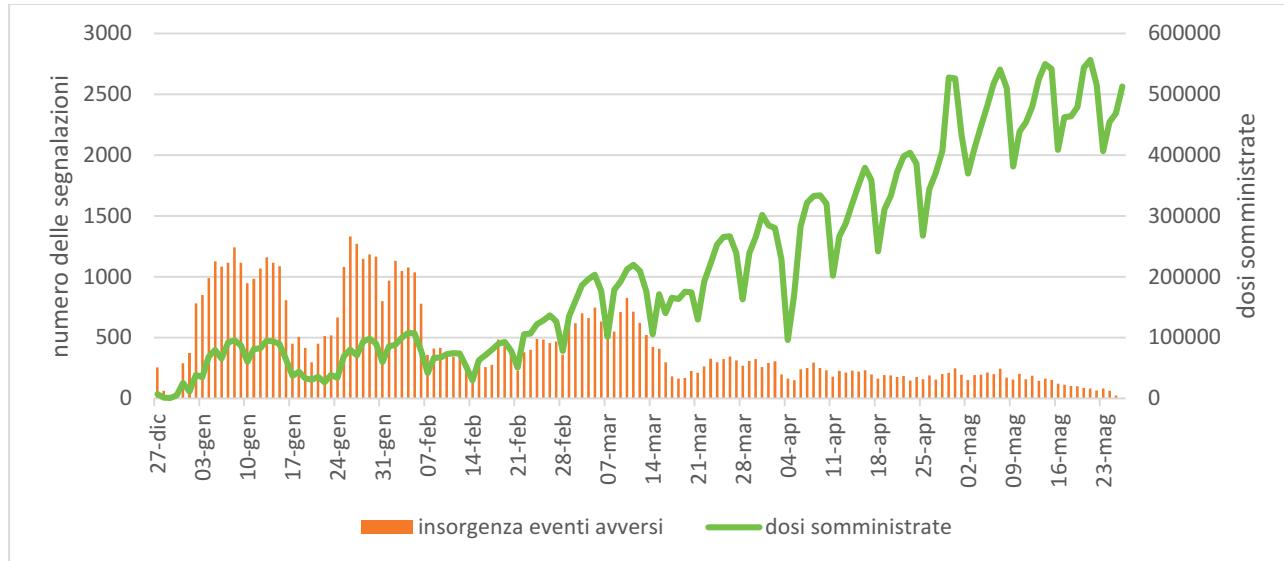
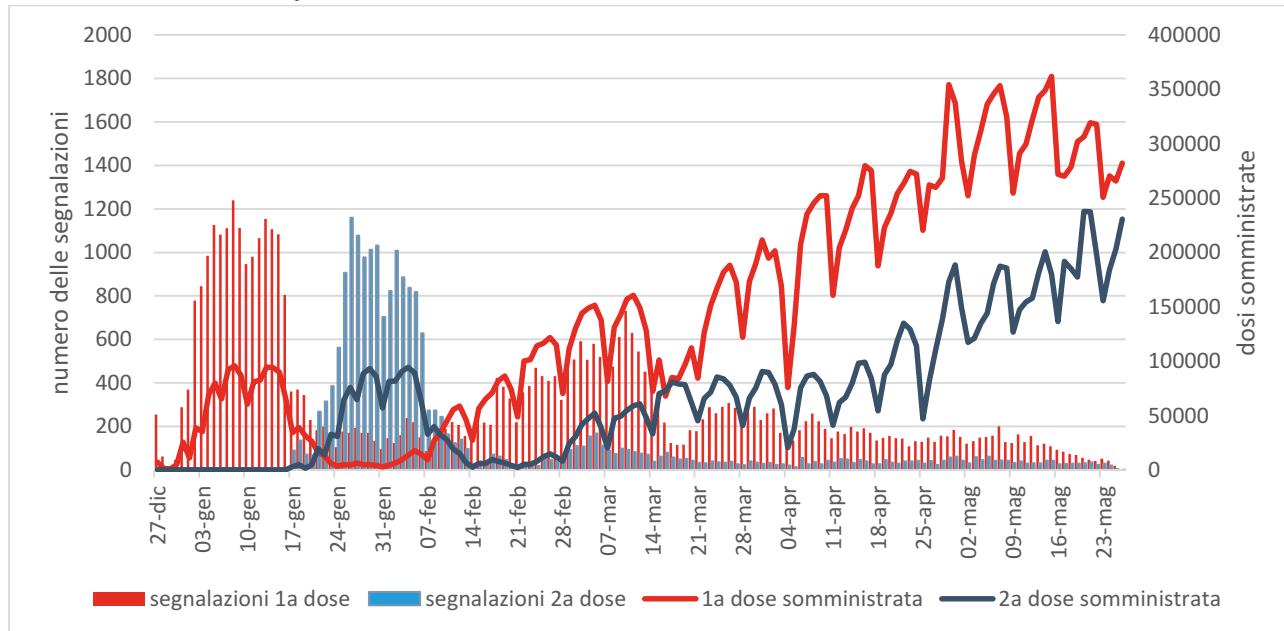


Figura 1b - Distribuzione delle segnalazioni inserite nella RNF per data di insorgenza dell'evento, relative alla 1^a o alla 2^a dose, in funzione delle dosi di vaccino somministrate



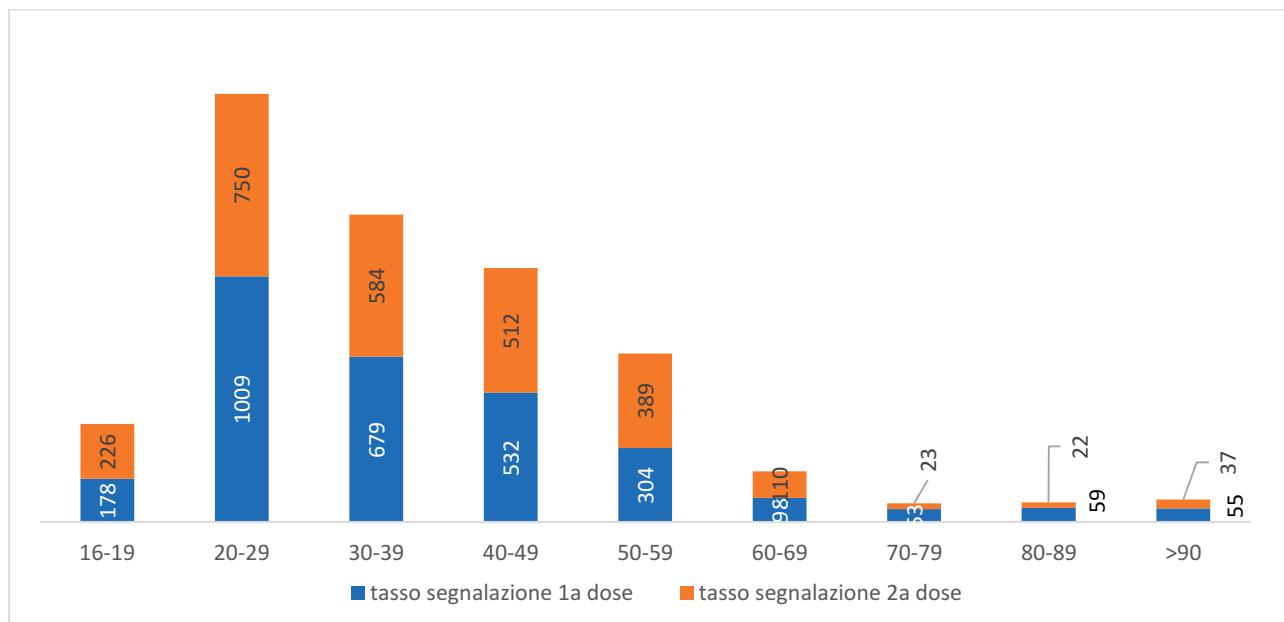
Come descritto nel precedente Rapporto, si conferma un incremento delle segnalazioni (+18%) di minor entità rispetto al considerevole aumento del numero di somministrazioni (+78%). Questo effetto plateau si osserva sia in relazione alla prima che alla seconda dose e riguarda prevalentemente gli eventi avversi non gravi, transitori e noti, pertanto verosimilmente attribuibile all'aumentata conoscenza degli aspetti di sicurezza. Questo effetto è riscontrabile anche nella

diminuzione generalizzata dei tassi di segnalazione per l'aumento del denominatore (le dosi somministrate) non proporzionale a quello del numeratore (le segnalazioni).

Distribuzione per età, sesso e tipologia di segnalatore

L'età media delle persone che hanno avuto un sospetto evento avverso è 48 anni (range di età 0,1-107 anni, età mediana di 48 anni). Il tasso di segnalazione in base all'età e al numero di dose è riportato nella figura 2.

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

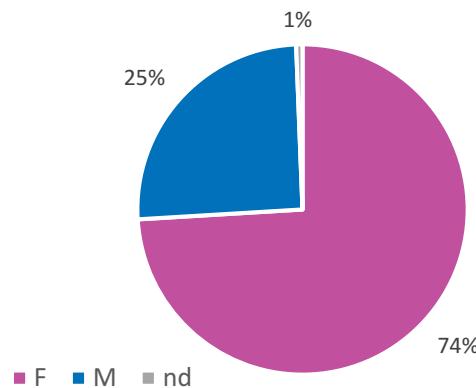


Come già osservato nei precedenti Rapporti, il tasso di segnalazione è maggiore e relativamente costante nelle fasce di età più giovani (fino a 60 anni), per poi diminuire nelle fasce d'età più avanzate, in linea con quanto riportato negli studi clinici pre-autorizzativi. I tassi relativi alla fascia d'età 16-19 anni sono calcolati su una popolazione di vaccinati poco rappresentata rispetto alle altre fasce d'età e sono pertanto da considerarsi con cautela. Non si osservano differenze significative fra i tassi di segnalazione per singola classe di età in relazione al numero di dose.

Complessivamente, 11 segnalazioni sono relative a 9 bambini allattati al seno la cui madre era stata vaccinata, con età variabile dai 20 giorni a 18 mesi. In due di questi casi infatti la sintomatologia (irritabilità e inappetenza o pianto e nervosismo) è stata riportata sia dopo la prima che dopo la seconda dose della somministrazione del vaccino nella mamma in allattamento. Complessivamente gli eventi avversi riportati nel bimbo allattato al seno sono di natura lieve e transitoria, risolti completamente o in miglioramento al momento della segnalazione.

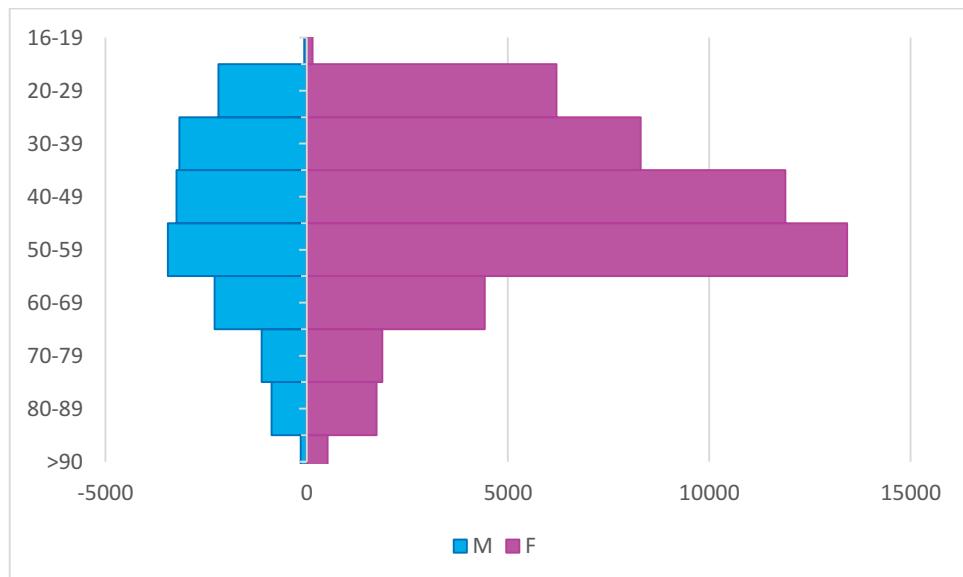
A fronte di una esposizione del 56% delle dosi somministrate nel sesso femminile e del 44% nel sesso maschile, il 74% delle segnalazioni riguarda le donne, con un tasso di segnalazione di 272/100.000 dosi somministrate, e il 25% gli uomini, con un tasso di segnalazione di 116/100.000 dosi somministrate, indipendentemente dalla dose e dal vaccino somministrati (il sesso non è riportato nell'1% delle segnalazioni, fig. 3). Tale andamento è osservabile anche negli altri Paesi europei.

Figura 3 - Distribuzione per sesso delle segnalazioni inserite nella RNF



Questa differenza si mantiene pressoché costante nelle varie classi di età (fig. 4).

Figura 4 - Distribuzione per sesso ed età delle segnalazioni inserite nella RNF



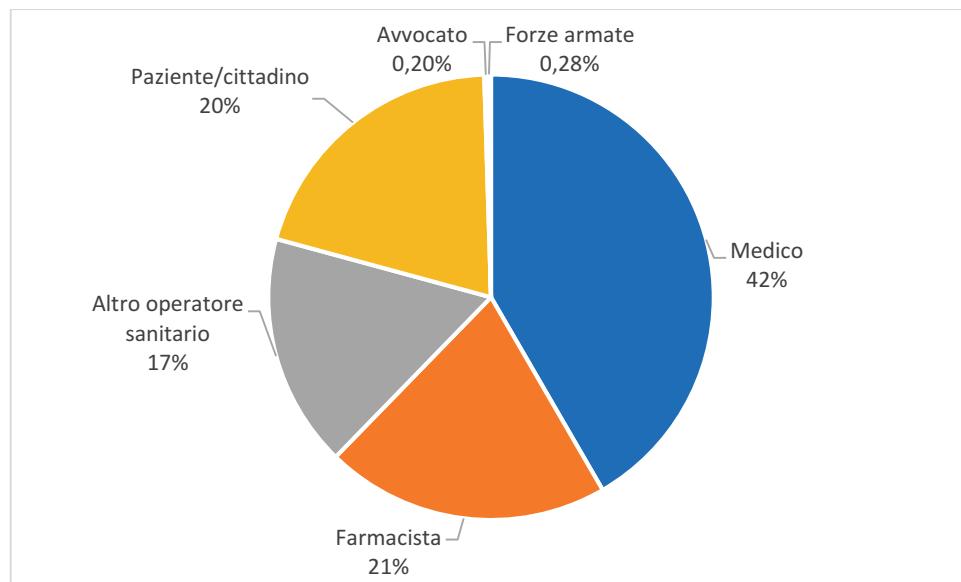
La differenza di genere è solo in minima parte attribuibile a una diversa esposizione ai vaccini e necessita di essere ulteriormente approfondita in relazione a eventuali fattori psico-sociali (maggiore predisposizione delle donne alla segnalazione) o biologici (diversa predisposizione alle reazioni avverse), già in parte osservati^{3,4}.

Nella figura 5 è riportata la distribuzione per tipologia di segnalatore. Si evidenzia che circa l'80% delle segnalazioni proviene da operatori sanitari, prevalentemente medici e farmacisti, mentre circa il 20% da paziente/cittadino. Il 97% circa di queste segnalazioni è di tipo spontaneo.

³ 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

⁴ Patricia Robin McCartney. Sex-Based Vaccine Response in the Context of COVID-19. JOGNN 2020. 49: 405–408.

Figura 5 - Tipologia di segnalatore delle schede di segnalazione inserite dall'inizio della campagna vaccinale



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	33.261	50,2%
1 giorno	21.519	32,5%
2-7 giorni	6.243	9,4%
>7 giorni	3.164	4,8%
Non definibile	2.071	3,1%
Totale	66.258	100%

Come riportato nei precedenti Rapporti, indipendentemente dal vaccino, dalla dose e dalla tipologia di evento, la reazione si è verificata nella maggior parte dei casi (83% circa) nella stessa giornata della vaccinazione o il giorno successivo e solo più raramente l'evento si è verificato oltre le 48 ore successive.

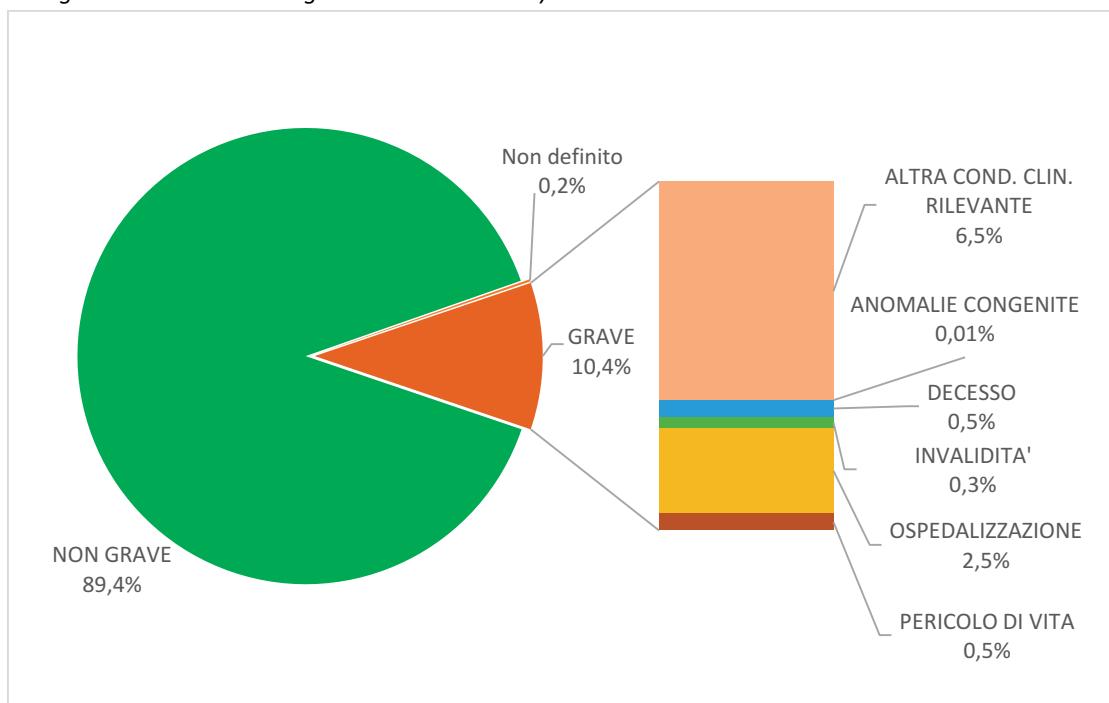
Distribuzione per gravità ed esito

Il 90% circa delle segnalazioni inserite al 26/05/2021 sono riferite ad eventi non gravi, con un tasso di segnalazione pari a 183/100.000 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.

Le segnalazioni gravi corrispondono al 10,4% del totale, con un tasso di 21 eventi gravi ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal tipo di vaccino, dalla dose somministrata (1^a o 2^a dose) e dal possibile ruolo causale della vaccinazione. I tassi di segnalazione degli eventi gravi dei singoli vaccini sono 18 (Comirnaty), 13 (Moderna), 36 (Vaxzevria) e 4,6 (Janssen) 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).

Nella figura 6 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 6 - 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 ed esito delle segnalazioni è riportata nella figura 7.

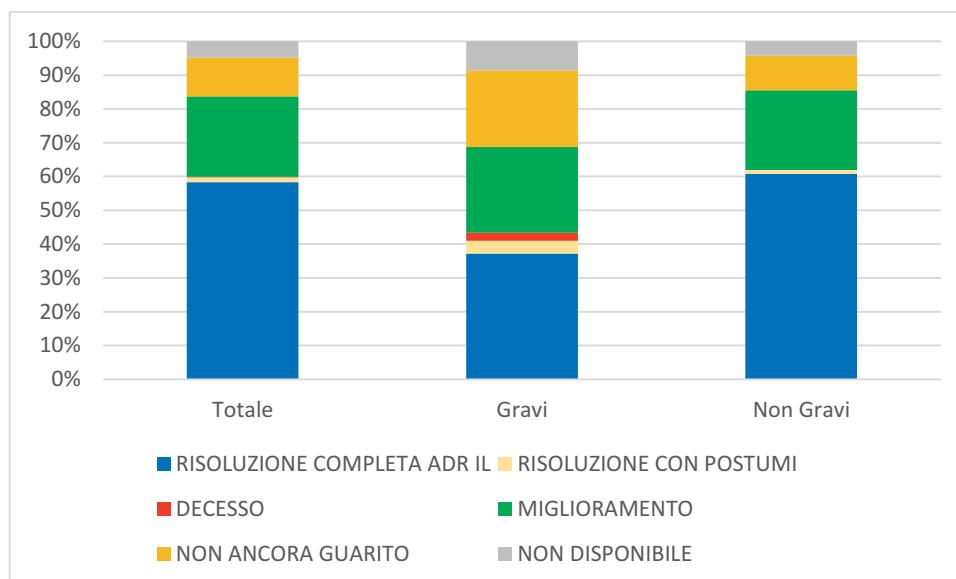
Quando una segnalazione è considerata grave?

In ambito regolatorio, la gravità delle segnalazioni viene definita sulla base di criteri standardizzati a livello internazionale che non sempre coincidono con la reale gravità clinica dell'evento. Un evento è considerato sempre grave se comporta ospedalizzazione, ricorso al pronto soccorso, pericolo immediato di vita, invalidità, anomalie congenite, decesso, altra condizione clinicamente rilevante. Alcuni eventi avversi, inoltre, vengono considerati gravi a prescindere dalle conseguenze cliniche se presenti in una lista pubblicata e periodicamente aggiornata dall'Agenzia Europea dei Medicinali, sotto il nome di IME list (Important Medical Events). Sulla base di questi criteri, può essere considerata grave p. es. una febbre $\geq 39^{\circ}$ che può richiedere la somministrazione di un farmaco.

L'80% circa delle segnalazioni si riferisce a eventi avversi non gravi con esito "risoluzione completa" (guarigione) o "miglioramento" già al momento della segnalazione. Il 62% circa delle segnalazioni gravi riporta come esito la "risoluzione completa" o il "miglioramento" dell'evento e il 22% risulta non ancora guarito. L'esiguo numero di casi con esito "risoluzione con postumi" si riferisce a soggetti sottoposti a indagini di approfondimento il cui esito non è ancora noto.

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 discussi nel focus dedicato. La distribuzione per esito non presenta differenze significative fra i vaccini attualmente in uso.

Figura 7 - Distribuzione per esito delle segnalazioni inserite nel periodo in esame.



La valutazione del ruolo causale dei vaccini nelle 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 a livello europeo.

Al 26/05/2021, il nesso di causalità secondo l'algoritmo dell'OMS è stato inserito nel 74% delle segnalazioni di eventi avversi gravi (5.087/6.891). Complessivamente, il 49% di tutte le segnalazioni gravi valutate (2.477/5.087) è correlabile alla vaccinazione, il 32% (1.617/5.087) è indeterminato, il 17% (877/5.087) è non correlabile e il 2% (116/5.087) inclassificabile.

Distribuzione per numero di dose

Nel periodo in esame, circa il 32% del totale delle dosi somministrate è stato utilizzato per completare il ciclo vaccinale (seconde dosi), prevalentemente con il vaccino Comirnaty. Nella tabella 3, sono riportati i tassi di segnalazione di sospetti eventi avversi per tipologia di vaccino e numero di dose. Non sono state osservate sostanziali differenze dei tassi di segnalazione fra 1^a e 2^a dose dei vaccini Comirnaty e Moderna, che risultano in linea con il tasso cumulativo. Per il vaccino Vaxzevria, invece, il tasso di segnalazione relativo alla 2^a dose è significativamente inferiore a quello relativo alla 1^a dose, verosimilmente in relazione al minor numero di seconde dosi somministrate di questo vaccino alla data del 26/05/2021.

Tabella 3 - Distribuzione delle segnalazioni per numero di dose

Vaccino	Tasso di segnalazione relativo alla 1 ^a dose (per 100.000 dosi somministrate)	Intervallo di Confidenza al 95%	Tasso di segnalazione relativo alla 2 ^a dose (per 100.000 dosi somministrate)	Intervallo di Confidenza al 95%	Tasso di segnalazione cumulativo (per 100.000 dosi somministrate)	Intervallo di Confidenza al 95%
Comirnaty	213	210-215	216	213-219	214	212-216
Moderna	95	91-99	74	68-80	88	85-91
Vaxzevria	261	257-265	24	20-28	236	232-239
Janssen	34	29-39	-	-	34	29-39

Distribuzione per tipologia di evento

I grafici 8, 9, 10 e 11 riportano in ordine di frequenza le tipologie di evento segnalato in base all'organo o apparato interessato, l'eziologia o lo scopo (Classe Sistematico-Organica o SOC) per i quattro vaccini utilizzati (Comirnaty, Moderna, Vaxzevria e Janssen), indipendentemente dalla dose somministrata e dal nesso di causalità con la vaccinazione.

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 sistematico-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.

Vaccino Comirnaty (Pfizer/BioNTech)

La maggior parte di **sospetti eventi avversi successivi a vaccinazione con Comirnaty** sono relativi alla classe organo-sistemica delle **patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione** (33% circa di tutti gli eventi segnalati). Le reazioni più frequentemente segnalate sono rappresentate da febbre, dolore in sede di iniezione, stanchezza/astenia, brividi e malessere generale. Circa il 94% di questi eventi è riportato come non grave e il 5,4% come grave, nella maggior parte dei casi con esito in risoluzione completa o miglioramento.

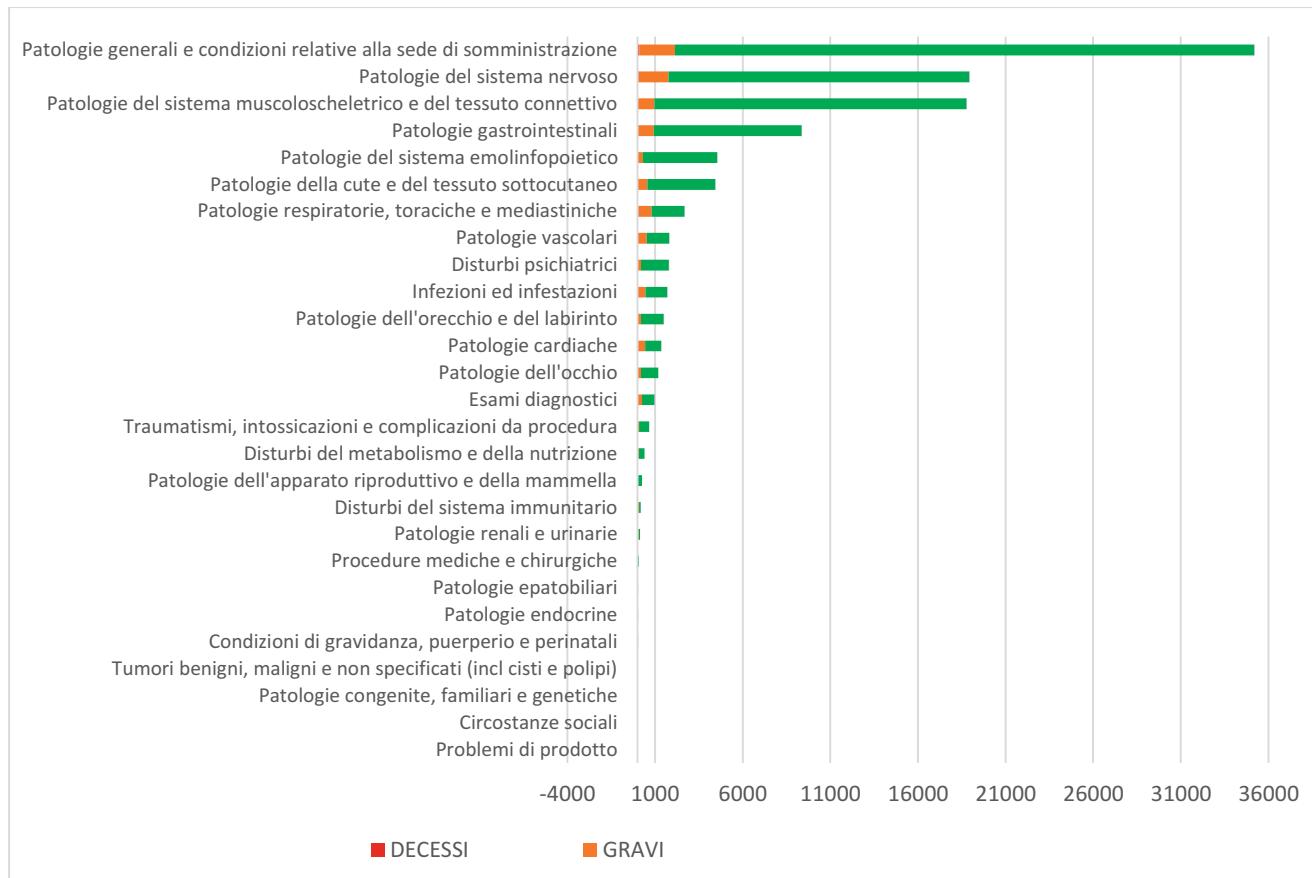
Seguono in ordine di frequenza le **patologie del sistema nervoso** (18% circa di tutti gli eventi segnalati), prevalentemente costituite da cefalea, parestesie agli arti e sonnolenza, che risultano non gravi in circa l'88% delle segnalazioni e gravi nell'11% circa dei casi e le **patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo** (17% circa di tutti gli eventi segnalati), soprattutto mialgie, artralgie e dolore muscoloscheletrico (non gravi nel 94% dei casi e gravi nel 5%).

Più raramente sono stati riportati sospetti eventi avversi relativi alla classe organo-sistemica delle **patologie gastro-intestinali** (9% circa di tutti gli eventi segnalati), più frequentemente nausea, diarrea e vomito (non gravi nel 90% dei casi) e delle **patologie del sistema emolinfopoietico** (4% circa di tutti gli eventi segnalati), prevalentemente rappresentati da linfoadenopatia (non gravi nel 92% dei casi).

Complessivamente, l'8,5% delle segnalazioni relative al vaccino Comirnaty sono state inserite come gravi. Nella maggior parte dei casi (66% circa), la gravità è definita come "altra condizione clinicamente rilevante", mentre nel 22% dei casi è dipesa dall'ospedalizzazione o dal prolungamento dell'ospedalizzazione e nel 3% da una condizione che ha comportato un pericolo di vita.

Indipendentemente dal numero di dose e dal nesso di causalità, gli eventi avversi gravi più frequenti coincidono con la distribuzione di tutte le reazioni e sono rappresentati prevalentemente da febbre alta, cefalea intensa, dolori muscolari/articolari diffusi e astenia. Meno frequentemente sono riportati, invece, nausea, linfoadenopatia, parestesia, vomito, diarrea, vertigine e reazioni di tipo allergico. Fra le reazioni avverse segnalate con frequenza molto rara rientrano tachicardia e paralisi del nervo facciale.

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



Eventi avversi gravi correlabili a Comirnaty

Circa 7 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate di Comirnaty sono gravi correlabili alla vaccinazione (6 eventi avversi gravi correlabili ogni 100.000 prime dosi somministrate e 8 eventi avversi gravi correlabili ogni 100.000 seconde dosi somministrate). In base al criterio di gravità, l'82% di queste segnalazioni sono state inserite come "altra condizione clinicamente rilevante", il 14,3% come ospedalizzazione e il 2,2% come pericolo di vita. La risoluzione completa della reazione avversa è riportata come esito nel 61,5% di queste segnalazioni e il miglioramento nel 21,6%.

Gli eventi avversi gravi correlabili più comunemente segnalati sono l'iperpiressia e la cefalea, con un tasso di segnalazione per entrambe le reazioni di 2 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Seguono i dolori articolari e muscolari e le reazioni ansiose alla vaccinazione, con un tasso di 1,3 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Frequentemente, iperpiressia, cefalea, dolori articolari e muscolari sono associati fra loro e realizzano un quadro di sindrome simil-influenzale, più spesso segnalata come reazione "grave – altra condizione clinicamente rilevante" e dopo la seconda dose di Comirnaty. Le reazioni ansiose alla vaccinazione includono diverse tipologie di evento che vanno dallo stato ansioso all'attacco di panico, fino a fenomeni di tipo pre-lipotimico e più in generale a reazioni vagali che si presentano nell'immediatezza della vaccinazione, più spesso dopo la 1^a dose. Meno frequentemente, sono riportati come eventi avversi gravi correlabili le linfoadenopatie (1 caso ogni 100.000 dosi somministrate). Raramente, sono state segnalate le paralisi del nervo facciale, che si presentano con una frequenza inferiore a 0,5 casi ogni 100.000 dosi somministrate.

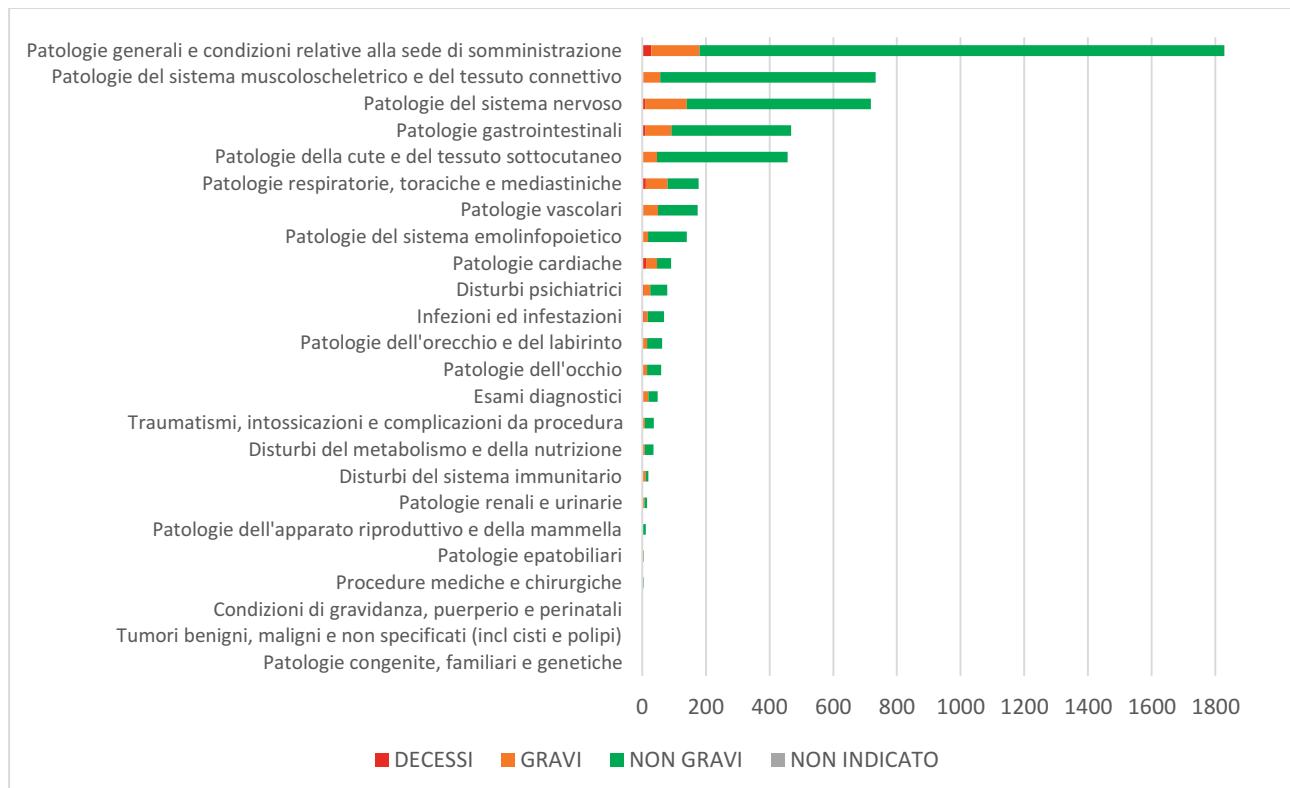
COVID-19 Vaccino Moderna

La maggior parte dei **sospetti eventi avversi successivi a vaccinazione con COVID-19 Vaccino Moderna** sono relativi alla classe organo-sistemica delle **patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione** (40% circa di tutti gli eventi segnalati). Le reazioni più frequentemente segnalate sono rappresentate da febbre, dolore in sede di iniezione, stanchezza/astenia, brividi e malessere generale. Circa il 91% di questi eventi è riportato come non grave e il 7,5% come grave, nella maggior parte dei casi con esito in risoluzione completa o miglioramento.

In ordine di frequenza, circa il 35% circa di tutti gli eventi segnalati rientra fra le **patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo**, soprattutto mialgie, artralgie e dolore all'arto vaccinato (non gravi nel 92% dei casi e gravi nel 7%). Seguono le **patologie del sistema nervoso** (32% circa di tutti gli eventi segnalati), prevalentemente costituite da cefalea, parestesie agli arti e capogiro, che risultano non gravi in circa il 77% delle segnalazioni e gravi nel 21% circa dei casi, e le **patologie gastro-intestinali** (25% circa di tutti gli eventi segnalati), più frequentemente nausea, vomito e diarrea (non gravi nell'80% dei casi).

Circa il 15% delle segnalazioni a COVID-19 Vaccino Moderna sono state inserite come gravi. La gravità è definita come "altra condizione clinicamente rilevante" nella maggior parte dei casi (47% circa), mentre l'ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione è riportata nel 29% dei casi e un pericolo di vita nel 6%. Indipendentemente dal numero di dose e dal nesso di causalità, gli eventi avversi gravi più frequenti coincidono con la distribuzione di tutte le reazioni, prevalentemente da febbre alta, astenia intensa e dolori muscolari/articolari diffusi.

Figura 9 - Distribuzione degli eventi avversi dopo vaccino Moderna in base alla classe sistematico-organica (SOC)



Eventi avversi gravi correlabili a COVID-19 Vaccino Moderna

Circa 3 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate di COVID-19 Vaccino Moderna sono gravi correlabili alla vaccinazione (2,6 eventi avversi gravi correlabili ogni 100.000 prime dosi somministrate e 2,8 eventi avversi gravi correlabili ogni 100.000 seconde dosi somministrate). In base al criterio di gravità, l'80% di queste segnalazioni sono state inserite come "altra condizione clinicamente rilevante", il 13% come ospedalizzazione e il 3,6% come pericolo di vita. La risoluzione completa della reazione avversa è riportata come esito nel 52% di queste segnalazioni e il miglioramento nel 34%.

Gli eventi avversi gravi correlabili più comunemente segnalati sono l'iperpiressia, i dolori articolari e i dolori muscolari, con un tasso di segnalazione per tutte queste reazioni di circa 2 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Seguono le reazioni ansiose alla vaccinazione, con un tasso di 1,5 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Frequentemente, iperpiressia, dolori articolari e muscolari sono associati fra loro e più spesso segnalati come reazione "grave – altra condizione clinicamente rilevante". Anche per questo vaccino, le reazioni ansiose alla vaccinazione includono diverse tipologie di evento che vanno dallo stato ansioso all'attacco di panico, fino a fenomeni di tipo pre-lipotimico e più in generale a reazioni vagali che si presentano nell'immediatezza della vaccinazione, più spesso dopo la 1^a dose.

Fra gli eventi avversi gravi correlabili segnalati meno frequentemente rientrano la cefalea e le linfoadenopatie (1 caso ogni 100.000 dosi somministrate).

Vaccino Vaxzevria (AstraZeneca)

La maggior parte dei **sospetti eventi avversi successivi a vaccinazione con Vaxzevria** è relativa alla classe organo-sistematica delle **patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione** (39% circa di tutti gli eventi segnalati). Le reazioni più frequentemente segnalate sono febbre, stanchezza/astenia, brividi e dolore in sede di iniezione. Circa l'87% di questi eventi è riportato come non grave e il 12% come grave, nella maggior parte dei casi con esito in risoluzione completa o miglioramento.

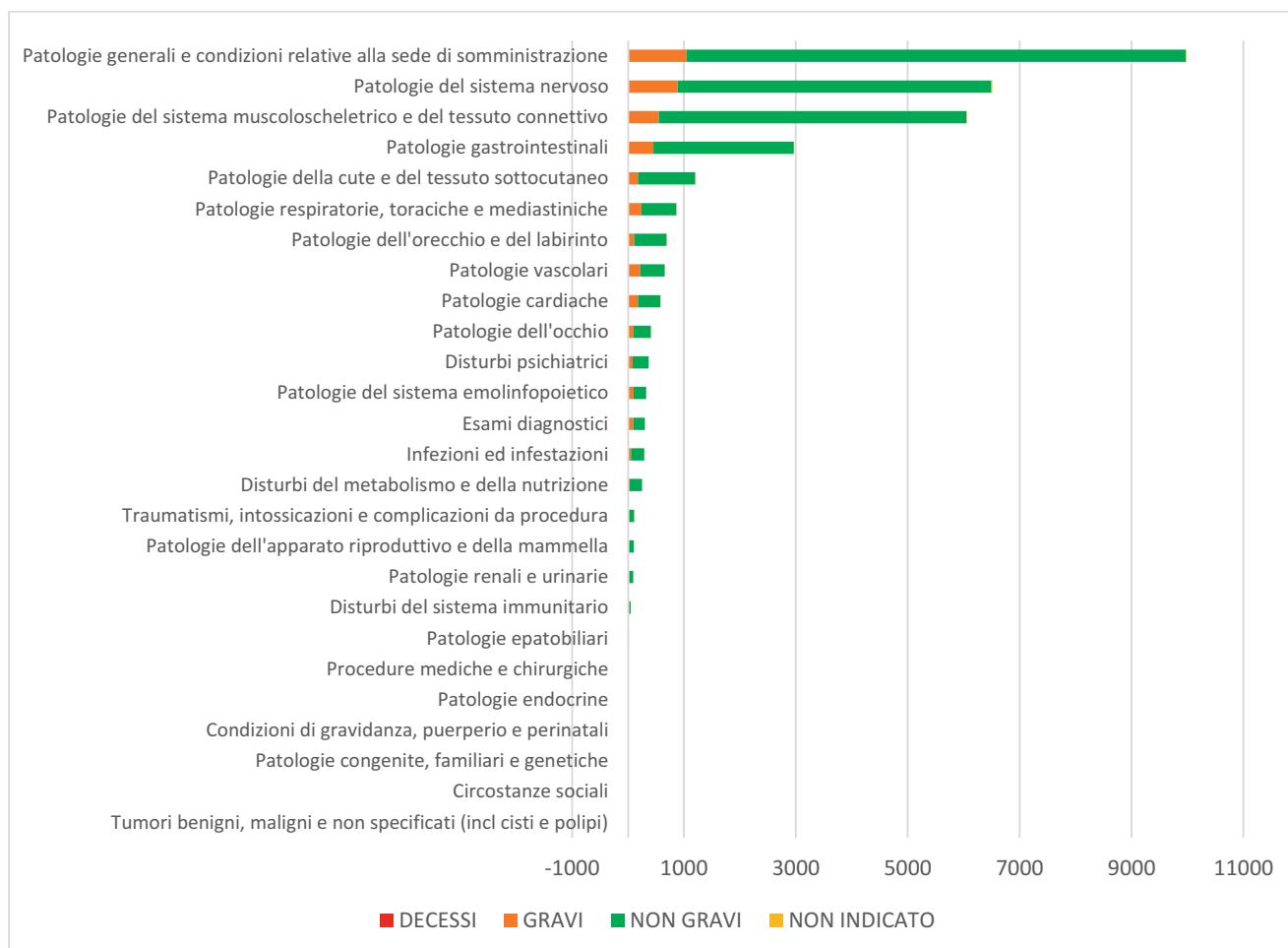
Seguono in ordine di frequenza le **patologie del sistema nervoso** (38% circa di tutti gli eventi segnalati), prevalentemente costituite da cefalea e capogiro, che risultano non gravi in circa l'81% delle segnalazioni e gravi nel 18% circa dei casi e le **patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo** (16% circa di tutti gli eventi segnalati), soprattutto mialgie, artralgie e rigidità muscolare (non gravi nell'88% dei casi e gravi nell'11%).

Una percentuale complessiva del 15% delle segnalazioni al vaccino Vaxzevria è stata inserita come grave. La gravità è definita come "altra condizione clinicamente rilevante" nella maggior parte dei casi (60% circa), mentre nel 27% dei casi è dipesa dall'ospedalizzazione o dal prolungamento dell'ospedalizzazione e nel 7% da una condizione che ha comportato un pericolo di vita.

La distribuzione per tipologia di evento delle sospette reazioni avverse gravi più frequenti corrisponde a quella per tutte le reazioni, indipendentemente dal numero di dose e dal nesso di causalità. Prevalentemente, sono stati riportati come gravi febbre alta, astenia profusa, cefalea intensa e capogiro. Meno frequentemente sono riportati, invece, i dolori muscolari/articolari diffusi, le parestesie e le reazioni di tipo allergico.

Rientrano fra gli eventi avversi gravi a Vaxzevria anche i casi di **trombosi venosa cerebrale e/o trombosi venosa in sede atipica**, con un tasso di segnalazione di circa 1 evento ogni 100.000 dosi somministrate, al momento osservati esclusivamente dopo la somministrazione della 1^a dose e prevalentemente al di sotto di 60 anni. Questo evento avverso raro è in costante monitoraggio a livello comunitario ed ha comportato una modifica delle informazioni sul prodotto (sia Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto che Foglio Illustrativo).

Figura 10 - Distribuzione degli eventi avversi dopo vaccino Vaxzevria in base alla classe sistematico organica (SOC)



Eventi avversi gravi correlabili a Vaxzevria

Circa 13 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate di Vaxzevria sono gravi correlabili alla vaccinazione. La differenza di questo valore fra 1^a e 2^a dose non è al momento indicativa, in relazione al limitato numero di seconde dosi somministrate alla data del 26/05/2021. In base al criterio di gravità, il 75% di queste segnalazioni è stato inserito come “altra condizione clinicamente rilevante”, il 17% come ospedalizzazione e il 5,5% come pericolo di vita. La risoluzione completa della reazione avversa è riportata come esito nel 43,6% di queste segnalazioni e il miglioramento nel 32,3%.

L'evento avverso grave correlabile più comunemente segnalato è l'iperpiressia, con un tasso di segnalazione di 9 casi ogni 100.000 dosi somministrate, seguito da cefalea (5 casi ogni 100.000 dosi somministrate) e dolori articolari e muscolari (3 casi ogni 100.000 dosi somministrate). Più raramente sono state osservate le reazioni ansiose alla vaccinazione, prevalentemente con episodi di lipotimia e reazioni vagali con sincope (circa 1 caso ogni 100.000 dosi somministrate). Anche per

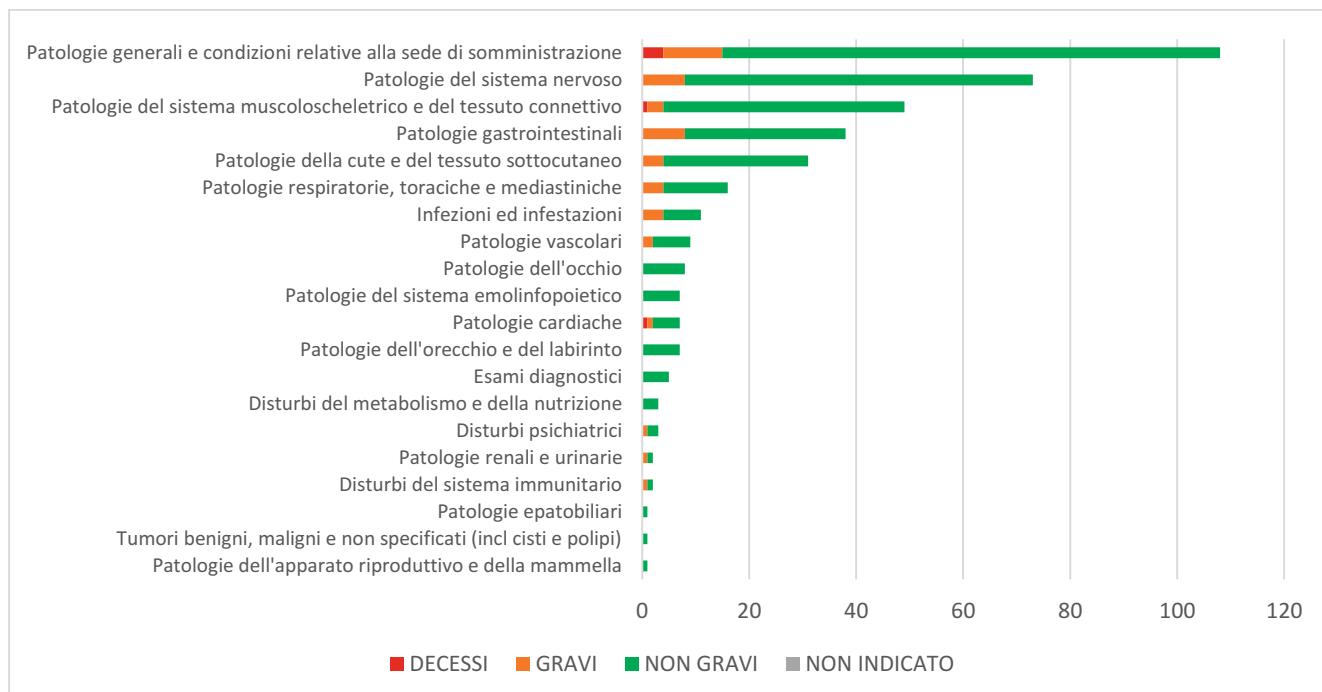
questo vaccino, iperpiressia, cefalea, dolori articolari e muscolari si associano frequentemente fra loro in un quadro di sindrome simil-influenzale, più spesso segnalata come reazione “grave – altra condizione clinicamente rilevante” e dopo la 1^a dose.

COVID-19 Vaccino Janssen

La maggior parte dei **sospetti eventi avversi successivi a vaccinazione con COVID-19 Vaccino Janssen** sono relativi alla classe organo-sistemica delle **patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione** (34% circa di tutti gli eventi segnalati), soprattutto febbre, stanchezza/astenia, brividi e dolore in sede di iniezione. Circa l’86% di questi eventi è riportato come non grave e il 12% come grave, nella maggior parte dei casi con esito in risoluzione completa o miglioramento.

Seguono in ordine di frequenza le **patologie del sistema nervoso** (18% circa di tutti gli eventi segnalati), prevalentemente costituite da cefalea, che risultano non gravi in circa l’85% delle segnalazioni e gravi nel 14% circa dei casi, e le **patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo** (12,5% circa di tutti gli eventi segnalati), soprattutto mialgie e artralgie (non gravi nel 93% dei casi e gravi nel 5%).

Figura 11 - Distribuzione degli eventi avversi dopo vaccino COVID-19 Vaccino Janssen in base alla classe sistematico-organica (SOC)



Circa il 13% delle segnalazioni al vaccino COVID-19 Vaccino Janssen è stata inserita come grave e definita “altra condizione clinicamente rilevante” nella maggior parte dei casi (56% circa), mentre nel 21% dei casi è dipesa dall’ospitalizzazione o dal prolungamento dell’ospitalizzazione e nel 4% da una condizione che ha comportato un pericolo di vita.

La distribuzione per tipologia di evento delle sospette reazioni avverse gravi più frequenti corrisponde a quella per tutte le reazioni, indipendentemente dal numero di dose e dal nesso di causalità. Prevalentemente, sono state riportate come gravi febbre alta, astenia profusa, cefalea

intensa e capogiro. Meno frequentemente sono riportate, invece, i dolori muscolari/articolari diffusi, le parestesie e le reazioni di tipo allergico.

Sul totale delle **segnalazioni gravi**, solo 3 sono risultate **correlabili** alla vaccinazione, tutte riferite a una reazione simil-influenzale, con un tasso di segnalazione di 0,5 casi ogni 100.000 dosi somministrate. Tale dato è al momento scarsamente attendibile per l'esiguo numero di dosi finora somministrate.

Casi con esito fatale dopo vaccinazione Covid-19

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

In Italia, al 26 maggio 2021, sono state inserite 328 segnalazioni con esito “decesso” con un tasso di segnalazione di 1/100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal nesso di causalità.

In base alla tipologia di vaccino, 213 decessi sono stati segnalati dopo Comirnaty, 58 dopo Covid-19 Vaccino Moderna, 53 dopo Vaxzevria e 4 dopo COVID-19 Vaccino Janssen (tabella 4).

Il 53,4% dei casi riguarda donne, il 46% uomini mentre lo 0,6% (2 schede) non riporta questo dato; l’età media è di 78,6 anni (range 26-104 anni). Il tempo intercorrente tra somministrazione e decesso varia da due ore fino ad un massimo di 55 giorni. In 211 casi il decesso è registrato dopo la prima dose, in 98 dopo la seconda (ove specificato nella scheda di segnalazione).

Non sono segnalati decessi a seguito di shock anafilattico o reazioni allergiche importanti, mentre è frequente la correlazione con cause cardiovascolari (es. shock ipovolemico e cardiogeno), in pazienti che presentano patologie di tale apparato.

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

VACCINO	Casi fatali	Tassi per 100.000 dosi somministrate
Comirnaty	213	0,96
Moderna	58	1,99
Vaxzevria	53	0,79
Janssen	4	0,79
Totale	328	1,01

Il differente tasso di segnalazione di eventi con esito fatale è in larga parte dipendente dalla diversa popolazione target dei singoli vaccini e dalla diversa esposizione. I tassi sono in diminuzione per i tre vaccini già in uso rispetto alla precedente analisi, così come il tasso globale.

I casi corredati di informazioni dettagliate e complete riportano cause alternative al vaccino, in particolare complicanze di patologie intercorrenti o pregresse, in soggetti con fragilità cliniche e politerapia, che rendono complessa la valutazione della causa di morte e del rapporto di causalità.

Al momento della stesura di questo documento, il 68,6% delle schede (225 su 328) presenta una valutazione di causalità con l’algoritmo utilizzato nell’ambito della vaccinovigilanza (Algoritmo OMS), in base al quale il 57,8% dei casi è **non correlabile**, il 36,9% **indeterminato** e il 3,6% **inclassificabile** per mancanza di informazioni necessarie all’applicazione dell’algoritmo.

In quattro casi (1,8% del totale), la causalità risulta **correlabile**. Tre casi sono stati già descritti nei report precedenti. Il quarto caso si riferisce a un uomo di 58 anni (affetto da ipercolesterolemia e sottoposto in passato a tiroidectomia), deceduto dopo 17 giorni dalla prima dose del vaccino, per trombosi delle vene splanchniche con trombocitopenia, splenomegalia, emoperitoneo e conseguente ischemia splanchnica. Il caso è stato interpretato come sospetta trombosi in sede atipica associata a trombocitopenia in paziente vaccinato con Vaxzevria e valutato come correlabile, in attesa di ulteriori informazioni dall’esame autoptico.

Riportiamo brevemente un aggiornamento dei database internazionali:

- il “Weekly Summary of Yellow Card reporting” della Agenzia regolatoria del Regno Unito (MHRA - Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), aggiornato al 19/05/2021, riporta complessivamente 1.213 segnalazioni con esito fatale su un totale di circa 59 milioni di dosi

somministrate dei vaccini Comirnaty, Vaxzevria e Moderna, con un tasso di segnalazione pari a circa 2 casi ogni 100.000 dosi somministrate⁵;

- il Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) negli Stati Uniti riporta al 24 maggio 2021 4.863 segnalazioni di decesso tra le persone che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino su un totale di oltre 285 milioni di dosi di vaccini COVID-19 (tasso di segnalazione 1.7/100.000 dosi somministrate)⁶;
- l'ultimo rapporto periodico della Swissmedic del 21/05/2021, elaborato in collaborazione con i centri regionali di farmacovigilanza, riporta 84 segnalazioni con esito fatale su un totale di 2269 notifiche di sospette reazioni avverse e 3,7 milioni di dosi dei vaccini Comirnaty e Covid-19 Vaccino Moderna (attualmente utilizzati in Svizzera), con un tasso di 2,3 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate⁷.

Anche in questi rapporti, nonostante l'associazione temporale con la vaccinazione, i casi a esito fatale hanno interessato prevalentemente persone fragili con comorbidità significative e non ci sono indicazioni che confermino un nesso causale con il vaccino, poiché le cause di decesso riportate (infezioni, eventi cardiovascolari/polmonari) si manifestano in relazione alle patologie riferite in anamnesi e indipendentemente dalla vaccinazione.

Dalla valutazione della letteratura e dalle comunicazioni delle altre agenzie regolatorie non emergono situazioni particolarmente diverse da quelle osservate in Italia.

⁵<https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>

⁶<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html#:~:text=Over%20285%20million%20doses%20of,received%20a%20COVID%2D19%20vaccine>

⁷<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/it/home/news/coronavirus-covid-19/nebenwirkungen-covid-19-impfungen-update-6.html>

Analisi di confronto fra decessi attesi e decessi osservati dopo prima e seconda dose dei vaccini COVID-19

Con la collaborazione dell'Area Strategia ed Economia del Farmaco di AIFA.

Metodologia

L'analisi fra i decessi osservati e quelli attesi è stata condotta a partire dalle segnalazioni spontanee con esito fatale (**decessi osservati**) nei 14 giorni successivi alla prima o alla seconda somministrazione di vaccini COVID-19 nella popolazione maggiore di 30 anni e inserite nella RNF fino al 26 maggio 2021. Sono state escluse le segnalazioni con dati mancanti per data di somministrazione, data di reazione, sesso ed età ed un'unica segnalazione al di fuori della classe di età considerata.

Per il calcolo dei **decessi attesi**, è stata applicata la probabilità di decesso della popolazione maggiore di 30 anni, riportata nelle tavole di mortalità ISTAT del 2019 specifiche per sesso e classi di età quinquennali, alla popolazione vaccinata al 26 maggio 2021⁸. Poiché le tavole ISTAT sono relative alle probabilità di decesso a 5 anni, questi valori sono stati riproporzionati per ottenere la probabilità di decesso a 1 e a 2 settimane, nell'ipotesi di una probabilità costante nei 5 anni. I decessi osservati entro la prima e la seconda settimana dalla somministrazione delle prime o seconde dosi sono stati rapportati ai decessi attesi, calcolando i Rapporti Standardizzati di Mortalità (SMR) e i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%) all'interno delle classi d'età 30-69 e 70+ anni, sia nella popolazione totale, sia nella popolazione stratificata per sesso. Al termine di questa analisi, si possono verificare 3 possibilità:

1. l'intervallo di confidenza al 95% (IC95%) contiene il valore numerico 1: le frequenze dei decessi osservati e attesi non sono significativamente diverse;
2. l'estremo inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% (IC95%) è maggiore di 1: i decessi osservati sono significativamente maggiori dei decessi attesi;
3. l'estremo superiore dell'intervallo di confidenza al 95% (IC95%) è minore di 1: i decessi osservati sono significativamente minori dei decessi attesi.

Cos'è l'analisi osservato/atteso?

L'analisi osservato/atteso relativa ad un sospetto evento avverso, temporalmente correlato a un farmaco o ad un vaccino, esamina a confronto il numero di casi che si "osservano" dopo la somministrazione del prodotto con il numero di casi che ci si "attende" nella popolazione, indipendentemente dall'utilizzo del farmaco o vaccino. Questo tipo di analisi è importante per capire se c'è una potenziale associazione statistica fra un medicinale e un evento. In sintesi, quando si osserva un numero di casi dopo la somministrazione di un medicinale inferiore al numero di casi che si sarebbe verificato indipendentemente da essa, l'associazione fra il medicinale e l'evento è improbabile e verosimilmente coincidente. 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.

⁸ <http://demo.istat.it/tvm2016/index.php?lingua=ita>

Analisi dei dati

Sono stati inclusi nell'analisi, come decessi osservati, 277 segnalazioni di eventi ad esito fatale, di cui 213 a seguito della prima dose e 64 a seguito della seconda dose. Complessivamente, al 26/05/2021, 21.069.268 persone con età superiore ai 30 anni hanno ricevuto la prima dose e 9.952.833 la seconda dose di un vaccino COVID-19, indipendentemente dal tipo di vaccino.

I Rapporti Standardizzati di Mortalità (SMR) e i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%) sono riportati nelle tabelle 5 e 6. Il numero di decessi osservati nella popolazione vaccinata entro la prima e la seconda settimana dalla prima o seconda dose sono significativamente inferiori rispetto ai decessi attesi (l'estremo superiore dell'intervallo di confidenza al 95% (IC95%) è molto minore di 1). Questo risultato rimane confermato anche stratificando per sesso, fascia d'età e tipo di vaccino (dati non mostrati).

Tabella 5 - Analisi Osservati-Attesi (al 26/05/2021) relativa ai vaccinati con prima dose, considerando il totale dei vaccinati o stratificando per genere

fascia età	totale	decessi attesi in 1 settimana	decessi osservati in 1 settimana	SMR (IC95%) * 1 settimana	decessi attesi in 2 settimane	decessi osservati in 2 settimane	SMR (IC95%) * 2 settimana
30-69	12.079.539	2.034	35	0,017 (0,011 - 0,023)	4.069	51	0,012 (0,009 - 0,016)
70+	8.989.729	13.511	137	0,010 (0,008 - 0,011)	27.022	162	0,006 (0,005 - 0,006)

fascia età	uomini	decessi attesi in 1 settimana	decessi osservati in 1 settimana	SMR (IC95%) * 1 settimana	decessi attesi in 2 settimane	decessi osservati in 2 settimane	SMR (IC95%) * 2 settimana
30-69	5.507.755	1.227	27	0,022 (0,014 - 0,032)	2.453	33	0,013 (0,009 - 0,019)
70+	3.968.595	6.338	62	0,010 (0,007 - 0,012)	12.676	70	0,005 (0,004 - 0,006)

fascia età	donne	decessi attesi in 1 settimana	decessi osservati in 1 settimana	SMR (IC95%) * 1 settimana	decessi attesi in 2 settimane	decessi osservati in 2 settimane	SMR (IC95%) * 2 settimana
30-69	6.571.784	773	8	0,010 (0,004 - 0,020)	1.545	18	0,011 (0,006 - 0,018)
70+	5.021.134	7.077	75	0,010 (0,008 - 0,013)	14.153	92	0,006 (0,005 - 0,007)

*Fisher Exact Test. <https://www.openepi.com/SMR/SMR.htm>

Tabella 6 - Analisi Osservati-Attesi (al 26/05/2021) relativa ai vaccinati con seconda dose, considerando il totale dei vaccinati o stratificando per genere

fascia età	totale	decessi attesi in 1 settimana	decessi osservati in 1 settimana	SMR (IC95%) * 1 settimana	decessi attesi in 2 settimane	decessi osservati in 2 settimane	SMR (IC95%) * 2 settimana
30-69	4.487.144	660	7	0,010 (0,004 - 0,021)	1.319	10	0,007 (0,003 - 0,013)
70+	5.465.689	10.127	50	0,005 (0,004 - 0,006)	20.255	54	0,003 (0,002 - 0,003)

fascia età	uomini	decessi attesi in 1 settimana	decessi osservati in 1 settimana	SMR (IC95%) * 1 settimana	decessi attesi in 2 settimane	Decessi Osservati in 2 settimane	SMR (IC95%) * 2 settimana
30-69	2.020.636	395	2	0,005 (0,0006 - 0,018)	790	4	0,005 (0,001 - 0,013)
70+	2.316.556	4.513	22	0,005 (0,003 - 0,007)	9.026	24	0,003 (0,002 - 0,004)

fascia età	donne	decessi attesi in 1 settimana	decessi osservati in 1 settimana	SMR (IC95%) * 1 settimana	decessi attesi in 2 settimane	decessi osservati in 2 settimane	SMR (IC95%) * 2 settimana
30-69	2.466.508	252	5	0,020 (0,006 - 0,046)	505	6	0,011 (0,004 - 0,026)
70+	3.149.133	5.540	28	0,005 (0,003 - 0,007)	11.080	30	0,003 (0,002 - 0,004)

*Fisher Exact Test. <https://www.openepi.com/SMR/SMR.htm>

Per una corretta interpretazione di questi risultati, è importante ricordare che:

- i database di farmacovigilanza non sono registri clinici ma raccolte di segnalazioni spontanee di eventi in cui un segnalatore ritiene che ci possa essere un sospetto di relazione da approfondire tra vaccinazione ed evento avverso;
- i dati ISTAT 2019 non tengono conto dell'incremento della mortalità da malattia COVID-19 avvenuto nel 2020, che incide nella valutazione del rischio, sottostimando gli eventi attesi.

Anafilassi

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

L'anafilassi da vaccino è una reazione rara ma potenzialmente pericolosa per la vita. La sua frequenza dopo le vaccinazioni è molto bassa (circa un caso per milione di dosi)⁹. I vaccini anti Covid-19, in particolare quelli a mRNA, sono stati associati a un maggior rischio di anafilassi. I dati della segnalazione spontanea negli Stati Uniti hanno riportato un tasso di segnalazione di 4,7 casi di anafilassi ogni milione di dosi somministrate per il vaccino Comirnaty e 2,5 casi ogni milione di dosi somministrate per il vaccino Moderna. Un più recente studio di sorveglianza prospettica ha suggerito una incidenza ancora più elevata^{10, 11}.

Per questi vaccini il principale allergene sospettato è il polietilenglicole (PEG), presente nei lipidi che avvolgono l'mRNA ma anche in molti farmaci e altri prodotti di uso comune. Nel caso dei vaccini a vettore virale, che non contengono PEG, un possibile agente scatenante l'anafilassi potrebbe essere l'eccipiente polisorbato 80.

Il presente paragrafo è un aggiornamento della situazione con i casi segnalati al 26 maggio 2021, rispetto a quanto riportato nel terzo Rapporto. Anche in questo caso, per una corretta valutazione, le segnalazioni sono state valutate e classificate secondo la definizione di caso formulata dalla Brighton Collaboration, che combina criteri clinici per stabilire il livello di certezza diagnostica. La classificazione della Brighton Collaboration prevede 5 livelli. Il livello 1 rappresenta il più elevato livello di certezza diagnostica per un caso segnalato di anafilassi; i livelli 2 e 3 rappresentano livelli progressivamente più bassi. Il livello 4 definisce un report di anafilassi che non rientra nella definizione della Brighton; infine il livello 5 definisce un caso che non è riportato espressamente come anafilassi né rientra nella definizione della Brighton¹².

Analisi dei dati

Sono state estratte dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza tutte le segnalazioni inserite dall'inizio della campagna vaccinale che contenevano termini collegati specificatamente alla Standardized MedDRA Query (SMQ) della terminologia MedDRA "Reazioni anafilattiche".

La SMQ definisce sia una lista di termini specificatamente collegati alle reazioni anafilattiche, sia una combinazione di sintomi che potrebbero definire una reazione anafilattica.

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, attraverso un raggruppamento pre-determinato e convalidato di termini sinonimi e non, compatibili con uno o più segni e sintomi di una determinata condizione. Questi termini vengono raggruppati dopo approfondite revisioni, test, analisi e discussioni di esperti.

⁹ McNeil MM et al. Vaccine-associated hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol. 2018;141 (2):463-47.

¹⁰ 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.2021.196

¹¹ Blumenthal KG et al. Acute Allergic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines. JAMA. 2021 Apr 20;325(15):1562-1565.

¹² 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.

Al 26 maggio 2021 sono stati selezionati con questa metodologia 651 casi, che sono stati sottoposti alla valutazione indipendente di tre esperti in vaccinovigilanza e allergologia e classificati secondo la definizione della Brighton Collaboration. Sono state incluse nell'analisi solo le segnalazioni con classificazione di livello di certezza diagnostica da 1 a 3, escludendo solo le schede con una insorgenza oltre le 24 ore dalla somministrazione.

In totale sono stati definiti come anafilassi 125 casi, di cui 97 associati al vaccino Comirnaty, 19 al vaccino Vaxzevria, 8 al vaccino Moderna e 1 caso al vaccino Janssen. Quasi tutte le segnalazioni erano ampiamente documentate con follow-up effettuato dai Responsabili di Farmacovigilanza delle strutture coinvolte. Ciò ha consentito un'accurata selezione dei casi sulla base dei criteri Brighton e ribadisce l'elevata qualità delle informazioni contenute nelle segnalazioni del sistema di segnalazione spontanea italiano, già riportata in letteratura¹³.

Nella tabella 7 sono elencate le caratteristiche dei casi (è stata esclusa la segnalazione del vaccino Janssen, trattandosi di un'unica notifica).

Tabella 7 - Caratteristiche delle segnalazioni di anafilassi dopo vaccino COVID-19 inviate al sistema di FV al 26/05/2021

	COMIRNATY	MODERNA	VAXZEVRIA	TOTALE
Numero segnalazioni	97	8	19	124
	47 (20-91)	57 (47-85)	49 (27-77)	
Prime Dosi somministrate	13.507.773	1.984.158	6.009.238	21.501.169
Seconde dosi somministrate	8.783.270	919.051	731.353	10.433.674
Dosi totali somministrate	22.291.043	2.903.209	6.740.591	31.934.843
Segnalazioni prime dosi	77 (79%)	5 (63%)	18 (95%)	100 (81%)
Segnalazioni seconde dosi	20 (11%)	3 (37%)	1 (5%)	24 (19%)
Tasso per milione di prime dosi	5,7	2,5	3,0	4,7
Tasso per milione di seconde dosi	2,3	3,3	1,4	2,3
Tasso totale per milione di dosi	4,4	2,8	2,8	3,9
Sesso femminile (%)	89 (92%)	8 (100%)	17 (89%)	114 (92%)
Numero di dosi femmine	12.467.576	1.629.324	3.685.541	17.782.441
Numero di dosi maschi	9.823.467	1.273.885	3.055.050	14.152.402
Segnalazioni per milione di dosi - femmine	7,1	4,9	4,6	6,4
Segnalazioni per milione di dosi - maschi	0,8	-	0,7	0,7
Ipotensione	23 (24%)	1 (13%)	3 (16%)	27 (22%)
Somministrata adrenalina	25 (26%)	1 (13%)	5 (26%)	31 (25%)

¹³ Bergvall T et al. vigiGrade: a tool to identify well-documented individual case reports and highlight systematic data quality issues. Drug Saf 2014; 37 (1): 6577.

Inizio sintomi <15 minuti	35 (36%)	3 (38%)	8 (42%)	46 (37%)
inizio sintomi <60 minuti	49 (51%)	5 (63%)	10 (53%)	64 (52%)
precedenti allergie ad alimenti o farmaci	46 (47%)	5 (63%)	7 (37%)	58 (47%)
Classificazione secondo Brighton Collaboration:				
Livello 1	52 (54%)	3 (38%)	11 (58%)	66 (54%)
Livello 2	34 (35%)	4 (50%)	7 (37%)	45 (36%)
Livello 3	11 (11%)	1 (12%)	1 (5%)	13 (10%)

Il tasso di segnalazione complessivo è diminuito rispetto al dato precedente e risulta pari a 3,9 casi di anafilassi per milione di dosi somministrate, con un valore più elevato per Comirnaty (4,4 casi per milione) rispetto a Vaxzevria (2,8) e Moderna (2,8). Va sottolineato che il tasso di segnalazione per il vaccino a vettore virale Vaxzevria non è molto distante dai vaccini a mRNA, con un valore comunque più elevato rispetto a quanto riportato in letteratura per i vaccini in generale.

L'analisi delle segnalazioni ha evidenziato un breve intervallo tra la somministrazione del vaccino e l'insorgenza dei sintomi. Nel 40% dei casi i sintomi sono insorti entro i primi 15 minuti dopo la vaccinazione. La quasi totalità delle segnalazioni è riferita a soggetti di sesso femminile, pur in presenza di una distribuzione simile delle dosi nei due sessi, con un tasso di segnalazione per milione di dosi quasi 10 volte più elevato nelle femmine rispetto ai maschi. Come già osservato nel terzo Rapporto, una elevata percentuale di casi (circa il 50%) interessa persone con precedenti di allergia ad alimenti, inalanti, farmaci o altri vaccini.

Il tasso di segnalazione di questi eventi dopo la seconda dose è più basso rispetto a quello dopo la prima dose e questa differenza è per certi versi inattesa. Una sensibilizzazione con la prima dose, infatti, potrebbe favorire l'insorgenza di eventi allergici più gravi alla seconda esposizione. Una possibile spiegazione alla differenza osservata potrebbe essere rappresentata dalla maggiore cautela nella somministrazione della seconda dose in soggetti con reazioni allergiche alla prima dose, modificando le modalità di somministrazione (es. in ambiente protetto) o sospendendo la vaccinazione in questi soggetti. Circa 10 segnalazioni di anafilassi, comunque, sono relative alla somministrazione della seconda dose in persone che avevano presentato una reazione allergica alla prima dose di vaccino. Questo dato richiama l'importanza di una accurata anamnesi prevaccinale e della sorveglianza dei soggetti a rischio di reazioni allergiche.

Eventi avversi relativi a disfunzione degli organi di senso dopo vaccinazione Covid-19

Con la collaborazione dei Centri Regionali di Farmacovigilanza delle regioni Liguria, Emilia Romagna e Val d'Aosta.

Disturbi della vista

Al 26/05/2021 sono state segnalate complessivamente 952 sospetti eventi avversi riguardanti patologie a carico dell'occhio per tutti i vaccini, che rappresentano l'1,4% di tutte le segnalazioni presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza per vaccini COVID-19. Il tasso di segnalazione è pari a 2,9 eventi ogni 100.000 dosi somministrate di vaccino, indipendentemente dalla tipologia di vaccino e dal nesso di causalità.

Nella tabella 8 è riportata la distribuzione per tipologia di vaccino con relativo tasso di segnalazione e per numero di dose (1^a o 2^a dose). Il valore relativo al vaccino Janssen dipende dal breve periodo di utilizzo del vaccino e dal basso numero di dosi al momento somministrate.

Tabella 8 - Numero delle segnalazioni relative alle patologie dell'occhio, suddivise per vaccino e numero di dose

	patologie dell'occhio			tasso di segnalazione (per 100.000 dosi)
	prima dose	seconda dose	totale	
COMIRNATY	387	223	610	2,7
VAXZEVRIA	302	3	305	4,5
MODERNA	28	6	34	1,2
JANSSEN	3	0	3	0,6
Totale	720	232	952	2,9

Il 77,1% degli eventi è stato registrato come non grave e il 22,9% come grave. La distribuzione per tipologia di vaccino in base al criterio di gravità e il relativo tasso di segnalazione degli eventi avversi gravi sono riportati nella tabella 9.

Tabella 9 - Distribuzione delle segnalazioni relative alle patologie dell'occhio per gravità e tipologia di vaccino

	COMIRNATY	VAXZEVRIA	MODERNA	JANSSEN	Totale
NON GRAVE	492	217	22	3	734
GRAVE	118	88	12	0	218
Totale	610	305	34	3	952
% gravi sul totale	19,3%	28,9%	35,3%	0,0%	22,9%
tasso di segnalazione eventi avversi gravi (per 100.000 dosi)	0,36	0,27	0,04	-	0,67

Al momento dell'estrazione, il 68% delle segnalazioni riporta come esito la risoluzione completa della reazione o il miglioramento, indipendentemente dalla dose del ciclo vaccinale e dalla gravità attribuita alla reazione, con i seguenti dati per tipologia di vaccino: Comirnaty 71%, Vaxzevria 68%, Moderna 62%.

La distribuzione degli eventi avversi più frequentemente segnalati a carico dell'apparato visivo, suddivisi per tipologia di reazione e per vaccino, indipendentemente dal nesso di causalità è riportata nella tabella 10.

Tabella 10 - Distribuzione delle segnalazioni relative alle patologie dell'occhio per tipologia di reazione e di vaccino

	totale	Comirnaty	tasso per 100.000 dosi	Vaxzevria	tasso per 100.000 dosi	Moderna	tasso per 100.000 dosi	Janssen	tasso per 100.000 dosi
Dolore oculare	136	77	0,35	56	0,83	3	0,1	-	-
Fotofobia	129	96	0,43	30	0,45	3	0,1	-	-
Disturbo visivo NAS	85	35	0,16	46	0,68	3	0,1	1	0,2
Lacrimazione	67	54	0,24	12	0,18	1	0,03	-	-
Diplopia	66	47	0,21	17	0,25	2	0,07	-	-
Edema palpebrale	53	42	0,19	10	0,15	1	0,03	-	-
Visione diminuita	36	25	0,11	7	0,1	4	0,14	-	-
Visione alterata	31	20	0,09	11	0,16	-	-	-	-
Arrossamento oculare	26	20	0,09	5	0,07	1	0,03	-	-

L'evento avverso più segnalato è il dolore oculare, seguito dalla fotofobia, dai disturbi visivi non altrimenti specificati e dalla lacrimazione. Il maggiore numero di casi è stato osservato dopo la somministrazione del vaccino Comirnaty, probabilmente in relazione alla maggiore esposizione. Nell'ambito delle reazioni avverse gravi, l'evento avverso più segnalato è la diplopia (n. 33), frequentemente associata ad altri sintomi neurologici, seguito dall'edema palpebrale (n. 17), nella maggior parte associato ad altri segni e sintomi di ipersensibilità. Raramente, sono stati inoltre riportati alcuni casi di trombosi vascolare retinica (arteriosa o venosa, n. 12), che risultano in fase di approfondimento e follow up ai fini della valutazione del nesso di causalità.

Disturbi dell'udito e vertigini

Al 26 maggio 2021, nella RNF risultano 2.249 segnalazioni relative alla **prima dose** di vaccino COVID-19 con ADR rientrante nella SOC "disturbi dell'udito e vertigini" (di cui 323 gravi, 1922 non gravi e 4 non definite) e 770 relative alla **seconda dose** (di cui 96 gravi, 645 non gravi e 1 non definita). In relazione alla SOC, alla gravità e al tipo di vaccino presente nella segnalazione si riportano i dati nella tabella 11.

Tabella 11 - Segnalazioni suddivise per Vaccino, numero di dose e gravità

Vaccino	Dose	Gravi	Non Gravi	Non Definite
Comirnaty	1	142	1008	2
Comirnaty	2	96	645	1
Vaxzevria	1	169	860	2
Vaxzevria	2	3	7	/
Moderna	1	12	47	/
Moderna	2	4	14	/
Janssen	1 (unica)	/	7	/

Indipendentemente dalla gravità e dal nesso di causalità, la distribuzione degli eventi avversi per la SOC "orecchio e labirinto" è riportata nella tabella 12.

Tabella 12 - Distribuzione eventi avversi SOC "orecchio e labirinto"

Vaccino	SOC "orecchio e labirinto"
Comirnaty	1942
Vaxzevria	1089
Moderna	80
Jansenn	7
Totale	3118

Gli eventi avversi per tipologia di reazione e di vaccino, indipendentemente dalla gravità e dal nesso di causalità, sono stati riportati nella tabella 13.

Tabella 13 - Distribuzione per tipologia di reazione e vaccino delle reazioni avverse a carico di orecchio e labirinto

	Comirnaty	Tasso su 100.000 dosi	Vaxzevria	Tasso su 100.000 dosi	Moderna	Tasso su 100.000 dosi	Janssen	Tasso su 100.000 dosi
Vertigine	916	4,11	533	7,91	46	1,59	2	0,40
Capogiro	582	2,61	293	4,35	22	0,79	1	0,20
Giramento di testa	135	0,61	112	1,66	3	0,10	2	0,40
Otalgia	45	0,20	14	0,21	2	0,07	/	/
Tinnito	43	0,19	26	0,39	/	/	1	0,20
Sindrome vertiginosa	39	0,17	14	0,21	/	/	/	/
Fischio nelle orecchie	31	0,14	21	0,31	/	/	1	0,21

Nella tabella 14, è riportata la distribuzione delle reazioni avverse gravi relative ai disturbi dell'orecchio e del labirinto con i relativi tassi di segnalazione. Per il vaccino Janssen non sono state riportate segnalazioni di questa tipologia nel periodo in esame.

Tabella 14 - Distribuzione per tipologia di vaccino delle reazioni avverse gravi a carico di orecchio e labirinto

	Comirnaty	Tasso su 100.000 dosi	Vaxzevria	Tasso su 100.000 dosi	Moderna	Tasso su 100.000 dosi
Vertigine	93	0,42	90	1,34	11	0,38
Capogiro	71	0,32	44	0,65	3	0,10
Giramento di testa	15	0,07	8	0,12	/	/
Ipoacusia	12	0,05	8	0,12	2	0,07
Otalgia	10	0,07	5	0,07	/	/
Tinnito	9	0,04	6	0,09	/	/
Fischio nelle orecchie	31	0,14	6	0,09	/	/
Ronzio nelle orecchie	29	0,13	6	0,09	/	/

Gli eventi avversi a carico di orecchio e labirinto più frequentemente segnalati sono relativi ai termini sinonimi “vertigini”, “capogiro” e “giramento di testa”. La maggior parte delle segnalazioni che riportano questi eventi sono di tipo spontaneo e fanno riferimento a disturbi soggettivi, per i quali è difficile stabilire la reale rilevanza e risalire all’esatta natura del disturbo. Il 64% delle reazioni avverse gravi a carico dell’orecchio e del labirinto riportano come esito la risoluzione completa dell’evento o il miglioramento.

Disturbi del gusto e dell’olfatto

I disturbi del gusto e dell’olfatto sono effetti indesiderati, di norma non gravi, associati a diversi farmaci, tra questi antibiotici, analgesici, antidepressivi e chemioterapici. Tali eventi rientrano tra i disordini del sistema nervoso e, ad oggi, non sono del tutto noti i meccanismi della loro insorgenza. Anosmia (perdita dell’olfatto) e ageusia (perdita del gusto) sono sintomi molto frequentemente riportati in associazione all’infezione da Sars-CoV-2, la cui patogenesi potrebbe essere dovuta all’interazione del virus con il recettore ACE2 e/o con recettori dell’acido sialico che interferirebbe con l’attività delle cellule non-neuronali della mucosa orale e nasale, la cui disfunzione impatterebbe sulle funzioni recettoriali e nervose¹⁴.

Per tale motivo anosmia e ageusia sono stati selezionati tra gli Eventi Avversi di Speciale Interesse (AESI) per i vaccini COVID-19¹⁵, per i quali è necessario condurre monitoraggio e approfondimento. Tra i criteri per la selezione di tali AESI c’è l’associazione nota agli eventi di immunizzazione in generale o all’uso di piattaforme tecnologiche per la generazione dei vaccini. Inoltre è necessario monitorare eventi che possono essere peculiari del decorso clinico dell’infezione naturale da Sars-CoV-2 o complicanze dell’infezione. È possibile che dopo vaccinazione si manifestino eventi avversi con meccanismo immunopatogenico simile a quello dell’infezione naturale ed è in tale categoria di AESI neurologici che rientrano i disturbi del gusto e dell’olfatto.

L’RCP dei quattro vaccini COVID-19 attualmente autorizzati non menziona disordini del gusto e dell’odorato¹⁶, né in letteratura sono disponibili evidenze riferite a tali tipologie di evento dopo la vaccinazione.

Nondimeno, durante la sorveglianza post-marketing sono stati segnalati eventi avversi a carico di gusto e olfatto. In Eudravigilance il più frequente tra questi è la *disgeusia* che, tra Comirnaty e Vaxzevria, conta 2.736 casi su 447.914 segnalazioni raccolte¹⁷.

Analisi dei dati

Nella RNF al 26 maggio 2021 sono state inserite complessivamente 650 segnalazioni (478 dopo la prima dose e 172 dopo la seconda) che riportavano un totale di 751 eventi avversi riconducibili ai disturbi del gusto e dell’olfatto, gravi per il 13,8%, con un tasso di segnalazione pari a 2,3 eventi avversi per 100.000 dosi somministrate.

¹⁴ Vaira LA, Salzano G, Deiana G et al. ENT Today, doi: 10.1002/lary.28692. Anosmia and ageusia: common findings in COVID19 patients. Otolaryngological manifestations in COVID-19.

¹⁵ https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2020/06/SPEAC_D2.3_V2.0_COVID-19_20200525_public.pdf

¹⁶ RCP Comirnaty, Vaxzevria, Moderna e Janssen.

Banca Dati Farmaci AIFA <https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco> (consultato il 1° giugno 2021).

¹⁷ Adrreports: http://www.adrreports.eu/en/search_subst.html# (dati aggiornati al 29/05/2021)

La distribuzione per tipologia di vaccino degli eventi avversi segnalati, con evidenza del tasso di segnalazione e della frequenza di eventi gravi è riportata nella tabella 15.

Tabella 15 - Distribuzione degli eventi avversi a carico di gusto e olfatto per tipologia di vaccino con relativo tasso di segnalazione e frequenza

	Numero di eventi	Tasso di segnalazione (casi per 100.000 dosi)	Frequenza AEFI gravi (%)
Comirnaty	601	2,7	12,8%
Vaxzevria	130	1,9	19,2%
Moderna	15	0,5	13,3%
Janssen	5	1,0	0,0%
Total	751	2,3	13,8%

Nell'insieme, considerati tutti i vaccini e i casi gravi e non gravi, l'evento segnalato con maggiore frequenza è il *gusto metallico*, seguito da *disgeusia* e *gusto amaro*.

La tabella 16 riporta la distribuzione degli eventi avversi gravi per tipologia di vaccino, escluso il vaccino Janssen per via dell'esiguità della casistica.

Tabella 16 - Distribuzione degli eventi avversi gravi a carico di gusto e olfatto per tipologia di vaccino

AEFI	Comirnaty	Vaxzevria	Moderna
Gusto metallico	115	12	1
Disgeusia	98	17	4
Gusto amaro	80	14	3
Ageusia	73	13	1
Anosmia	67	11	1
Alterazione del gusto	54	17	1

Nella maggior parte delle segnalazioni inserite come gravi, il criterio di gravità è determinato prevalentemente da altri eventi avversi segnalati insieme a quelli a carico di gusto e olfatto, dal momento che la gravità del caso viene attualmente attribuita dal segnalatore all'evento avverso reputato più grave. In alcuni casi, inoltre, l'insorgenza dei disturbi del gusto e dell'olfatto rientra in un quadro sindromico più complesso. Si consideri ad esempio che in 10 casi è stata contestualmente segnalata un'infezione da Sars-CoV-2, notoriamente associato a tali sintomi. In circa il 67% degli eventi avversi gravi a carico del gusto e dell'olfatto, l'esito al momento della segnalazione è risoluzione completa o miglioramento.

Considerazioni generali sui dati

L'andamento nel tempo dei principali parametri analizzati nei 5 Rapporti finora pubblicati è sintetizzato nella tabella 17.

Tabella 17 – Dati riassuntivi Rapporto#1-Rapporto#5

	Rapporto#1	Rapporto#2	Rapporto#3	Rapporto#4	Rapporto#5
	al 26/01/2021	al 26/02/2021	al 26/03/2021	al 26/04/2021	al 26/05/2021
dosi somministrate	1.564.090	4.118.277	9.068.349	18.148.394	32.429.611
segnalazioni eventi avversi	7.337	30.015	46.237	56.110	66.258
tasso di segnalazione	469	729	510	309	204
tasso di segnalazione per sesso maschile	293	424	299	176	116
tasso di segnalazione per sesso femminile	561	907	645	404	272
tasso di segnalazione 1a dose	515	773	496	299	211
tasso di segnalazione 2a dose	225	785	540	333	190
tasso di segnalazione reazioni gravi	34	44	36	27	21
tasso di segnalazione gravi per sesso maschile	22	28	23	18	15
tasso di segnalazione gravi per sesso femminile	42	54	44	33	26
tasso di segnalazione reazioni gravi senza casi con criterio "clinicamente rilevante"	8,9	8,1	8,5	8,8	7,9
tasso di segnalazioni decessi	0,8	0,97	1,1	1,23	1,0
<i>Fonte della segnalazione</i>					
Medico	47%	46%	44%	42%	42%
Farmacista	22%	19%	20%	20%	20.5%
Altro operatore sanitario	25%	26%	21%	19%	17%

Paziente/cittadino	6%	9%	15%	18%	20%
Avvocato	0%	0%	0,12%	0,20%	0,2%
Forze Armate	0%	0%	0,07%	0,30%	0,3%
<i>Comirnaty</i>					
tasso di segnalazione	471	769	535	328	214
tasso di segnalazione 1a dose	517	756	525	315	212
tasso di segnalazione 2a dose	278	790	549	348	216
tasso di segnalazione reazioni gravi	na	45	33	24	18
<i>Vaccino Moderna</i>					
tasso di segnalazione	277	333	227	129	88
tasso di segnalazione 1a dose	277	335	216	132	95
tasso di segnalazione 2a dose	-	322	264	121	73
tasso di segnalazione reazioni gravi	na	26	22	18	13
<i>Vaxzevria</i>					
tasso di segnalazione	-	326	477	309	236
tasso di segnalazione 1a dose	-	326	477	307	261
tasso di segnalazione 2a dose	-	-	-	-	24
tasso di segnalazione reazioni gravi	-	31	50	39	36
<i>Vaccino Janssen</i>					
tasso di segnalazione	-	-	-	-	34
tasso di segnalazione reazioni gravi	-	-	-	-	5

Come già osservato nell'analisi del precedente Rapporto, l'andamento del tasso di segnalazione per tutti i vaccini presenta un picco nel secondo mese di osservazione per poi diminuire nei due mesi successivi (fig. 12). Diminuiscono i tassi generali, per tipo di vaccino e relativi a prima e seconda dose mentre continuano a mantenersi costanti i tassi delle reazioni gravi e dei casi fatali (fig. 13).

Figura 12 – Andamento delle segnalazioni, tassi e dosi nel tempo

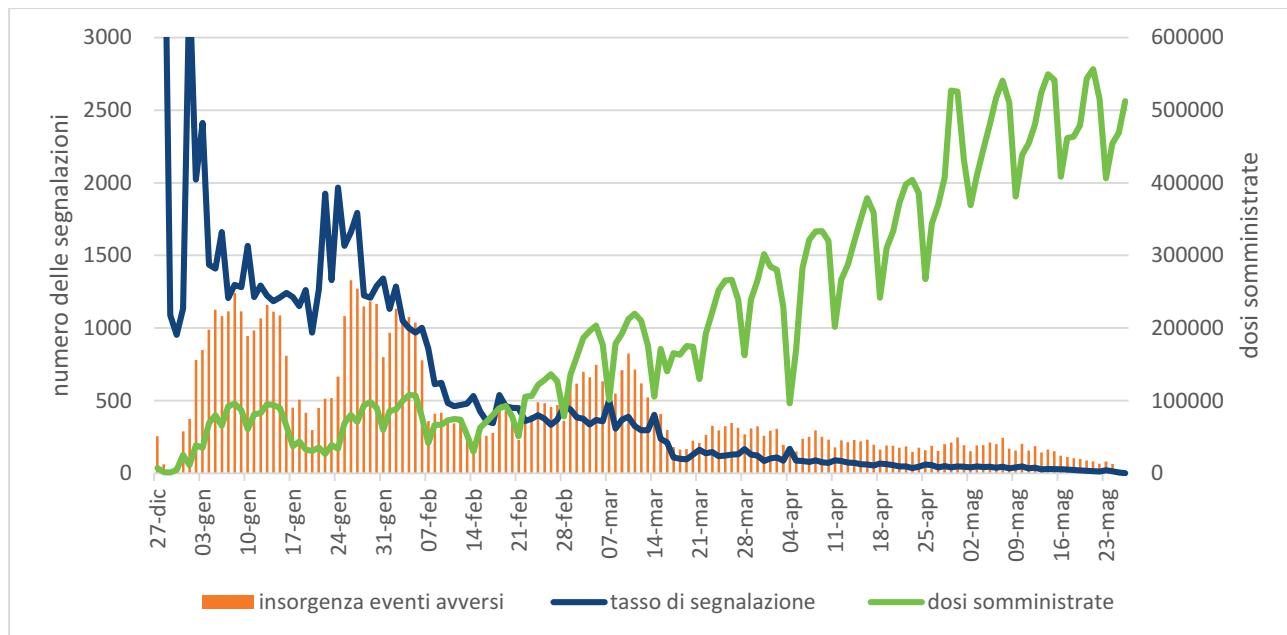
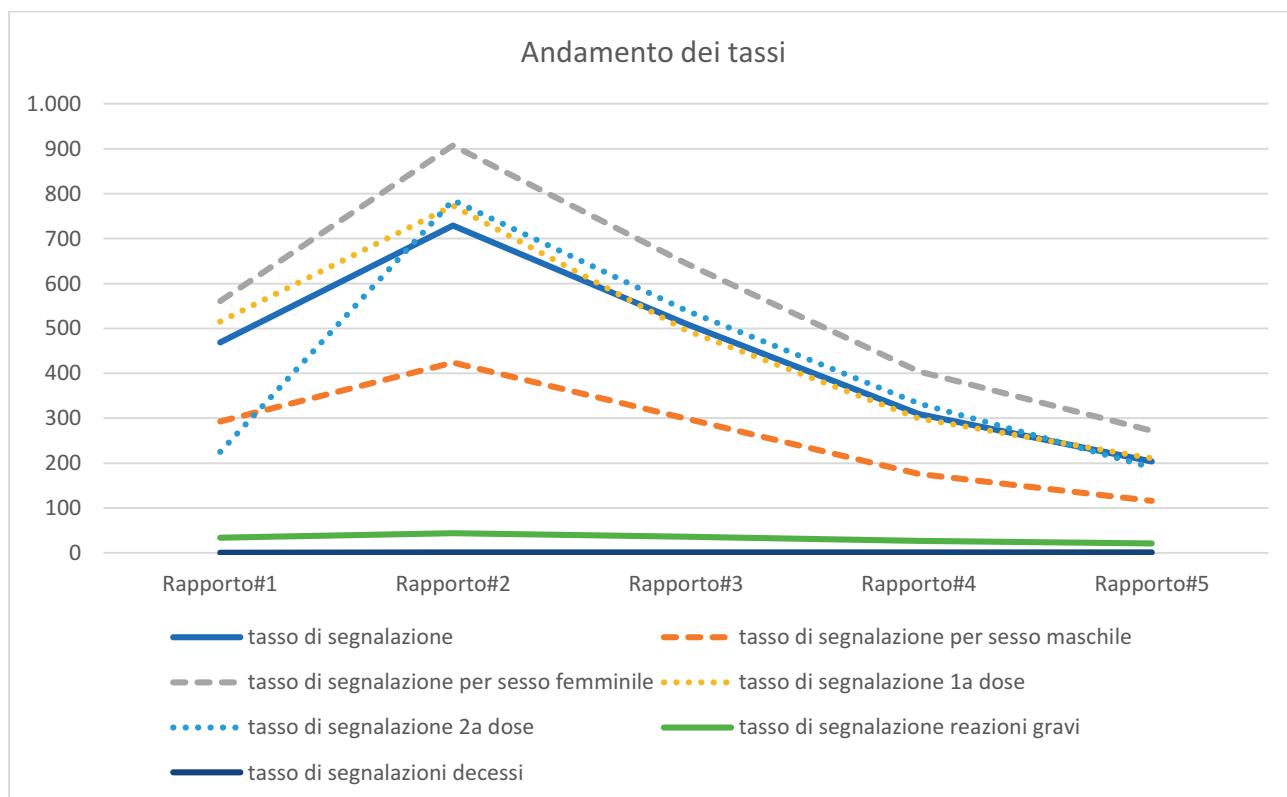
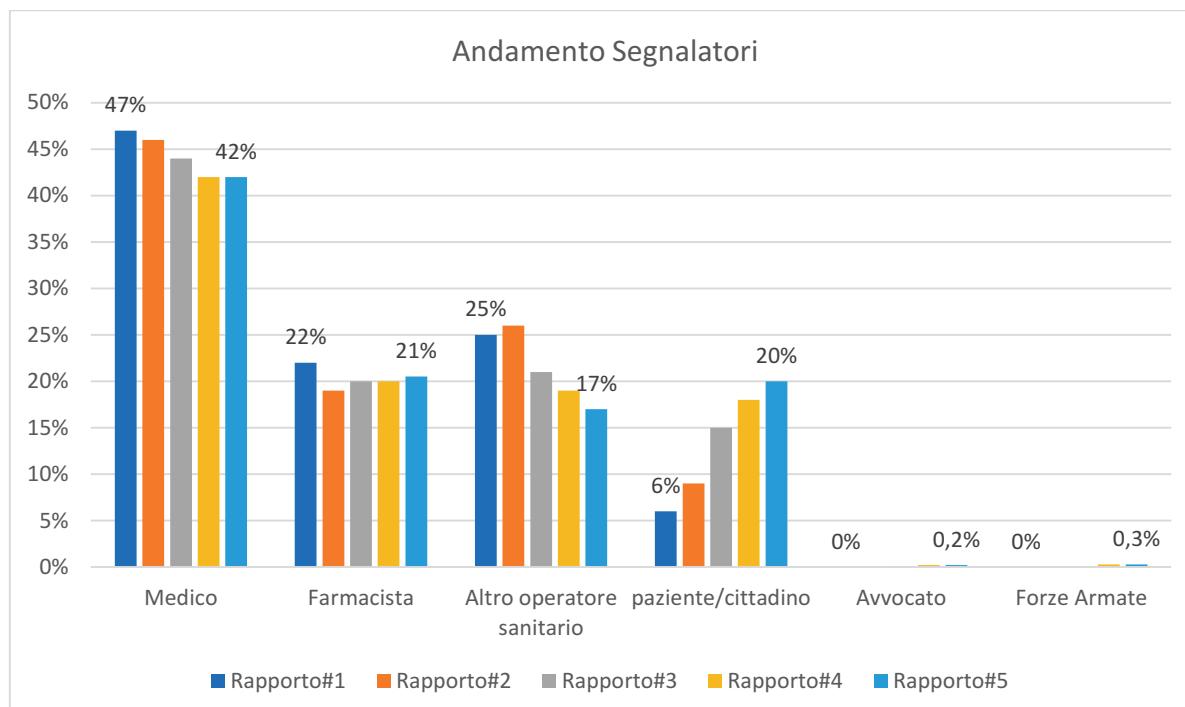


Figura 13 – Andamento nel tempo dei tassi di segnalazione per sesso, numero di dose, gravità ed eventi fatali



Il maggior numero di segnalazioni proviene dai medici (range 47% - 42%). Sostanzialmente, le segnalazioni da medico e farmacista si mantengono costanti, mentre è in diminuzione il numero delle segnalazioni da altro operatore sanitario (dal 25% al 17%) e in aumento quello delle segnalazioni da paziente che cresce dal 6% al 20% (fig. 14).

Figura 14 – Andamento delle segnalazioni per tipologia di segnalatori nel tempo



L'andamento dei tassi di segnalazione per sesso rimane abbastanza costante nel tempo, con un valore circa doppio nelle donne rispetto agli uomini, sia complessivo che per le sole reazioni gravi (fig. 15).

Figura 15 – Andamento dei tassi di segnalazioni delle reazioni gravi per sesso

