

*Reazioni avverse ai vaccini nella sorveglianza passiva e attiva
e valutazione della causalità*

Paolo Bellavite

ContiamoCi-26 nov. 2022



1. Riassunto dei dati AIFA
2. Patologie post-vaccino
3. Causalità in patologia
4. Algoritmo OMS

Vaccino anti-COVID-19	Segnalazioni al 26/09/2022	Dosi somministrate al 26/09/2022	Tasso di segnalazione (per 100.000 dosi somministrate)	Intervallo di Confidenza al 95%
Comirnaty	92.421	92.738.124	100	99-101
Spikevax	21.065	34.234.330	62	61-63
Principio attivo mRNA	65			
Vaxzevria	24.155	12.166.487	199	196-202
Jcovden	1.768	1.508.106	117	112-122
Nuvaxovid	147	42.913	343	288-398
Totale	139.622*	140.689.960	99	98-100

**il numero totale delle segnalazioni per vaccino commerciale non corrisponde al totale delle schede presenti nella RNF ma è maggiore in quanto in alcune schede sono indicati due o più vaccini sospetti (dopo vaccinazione eterologa)*

Complessivamente, l'81,5% (n. 113.709) delle segnalazioni inserite al 26/09/2022 riporta eventi avversi non gravi, con un tasso di segnalazione pari a 81/100.000 dosi somministrate, e il **18,5% (n. 25.839) eventi avversi gravi, con un tasso di 18 eventi gravi ogni 100.000 dosi somministrate.**

Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19

6

27/12/2020 - 26/06/2021

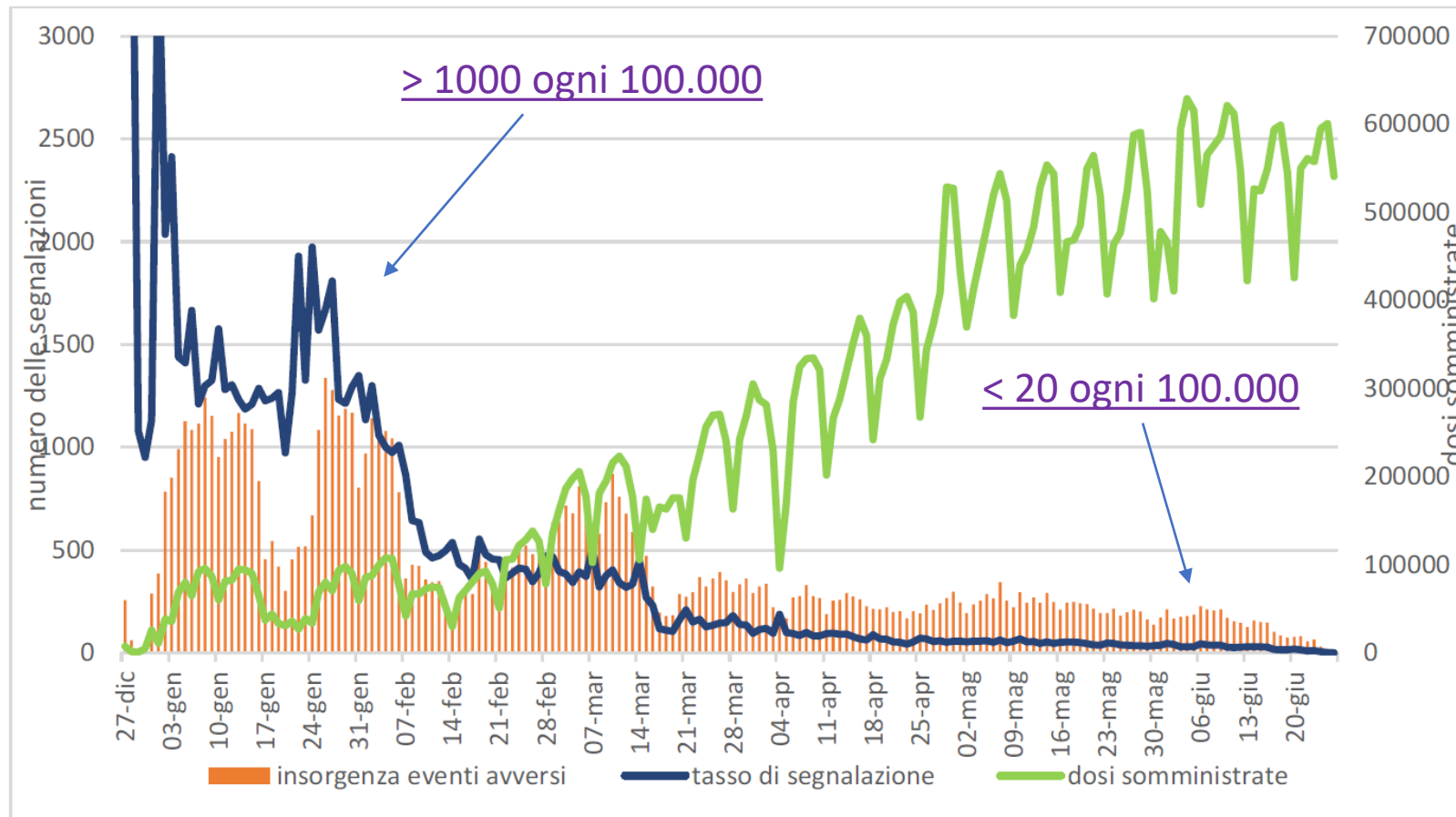


Al 26 giugno 2021 sono state inserite 154 segnalazioni ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal vaccino e dalla dose somministrata.

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.

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



Eventi avversi /100.000 dosi anti-COVID-19 riportati da AIFA e dagli studi clinici controllati

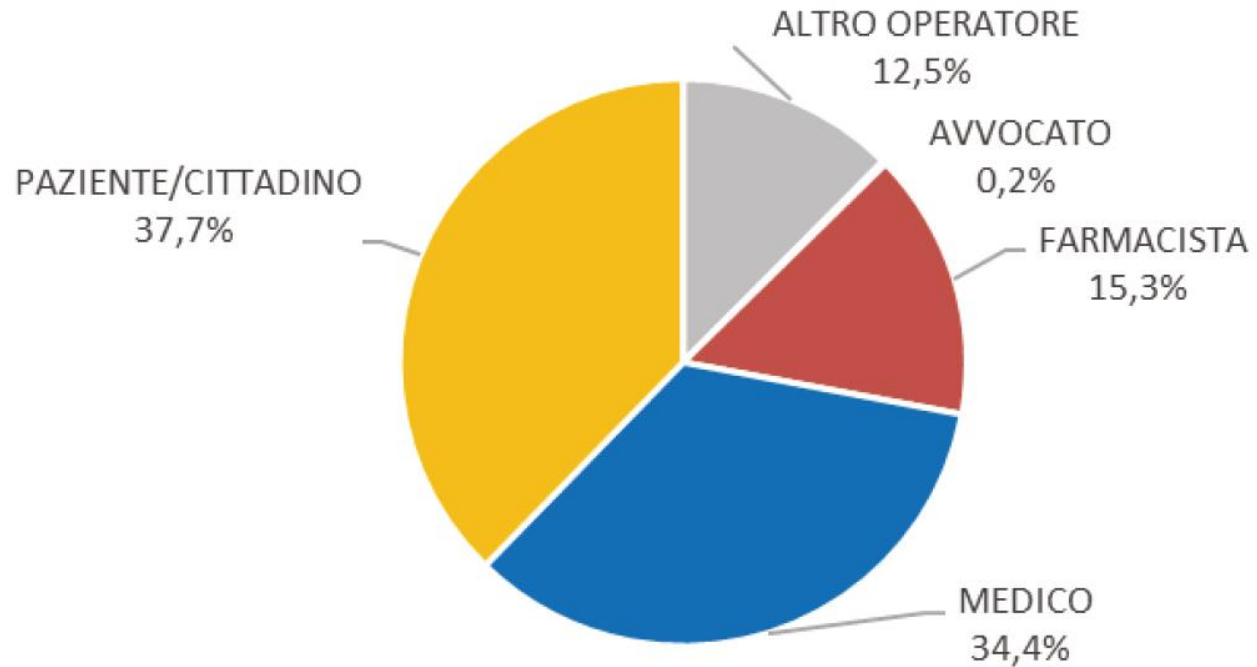
Parametro	AIFA ¹	RCT (Pfizer 2 dose) ²	RCT (Moderna 2 dose) ³	Rapporto segnalazioni AIFA/RCT
Segnalazioni totali / 100.000 dosi	100	59.400	92.200	1/ 594-922
Eventi gravi / 100.000 dosi	18	4.600	19.600	1/ 255 - 1088
Eventi gravi correlabili ⁴ /100.000 dosi	6	3.900	17.300	1/ 650 - 2883

¹ Secondo AIFA gli eventi avversi della prima e seconda dose sono simili

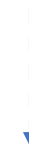
² Polack, et al. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N. Engl. J Med 383, 2603-2615. NJ202012103832702 [pii];10.1056/NEJMoa2034577 [doi]

³ El Sahly, et al. (2021). Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. N Engl J Med 385, 1774-1785. 10.1056/NEJMoa2113017.

⁴ Correlabili secondo AIFA: algoritmo OMS; correlabili nei RCT: totale-placebo.



In Italia ci
sono **403.454 medici**
iscritti all'ordine



Nel corso della intera campagna

1 medico ogni 8 ha segnalato 1 evento
1 medico ogni 45 ha segnalato 1 evento grave

DECRETO 30 aprile 2015

Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell'articolo 1 della legge 24 dicembre 2012, n. 228 (Legge di stabilita' 2013). (15A04666) (GU Serie Generale n.143 del 23-06-2015)

Art. 22

Obblighi a carico delle strutture e degli operatori sanitari e successivi adempimenti dell'AIFA

10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
<u>22</u>
23

2. I medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare tempestivamente, e comunque entro due giorni, le sospette reazioni avverse da medicinali di cui vengono a conoscenza nell'ambito della propria attivita', in modo completo e secondo le modalita' individuate nel modello di segnalazione avversa predisposto dall'AIFA.

3. I medici e gli altri operatori sanitari, nell'ambito della propria attivita', sono tenuti a segnalare, non oltre le 36 ore, le sospette reazioni avverse di medicinali di origine biologica, in modo completo e secondo le modalita' individuate nel modello di segnalazione avversa predisposto dalla Agenzia italiana del farmaco.

Quando si tratta di farmacovigilanza e reazioni avverse ai vaccini vi sono due prospettive:

1. Sociale (strategie/raccomandazioni vaccinali)

→ importante l'aspetto quantitativo (una volta tenuto conto delle sottostime) *per valutare il rapporto benefici/rischi* (diversi in sottogruppi di popolazione)

2. Individuale

→ l'aspetto **quantitativo** (incidenza) è solo orientativo nell'insieme della valutazione.

→ molto più importante l'aspetto **qualitativo** (analisi di causalità)

***Reazioni avverse ai vaccini nella sorveglianza passiva e attiva
e valutazione della causalità***

Paolo Bellavite



1. Riassunto dei dati AIFA
2. Patologie post-vaccino
3. Causalità in patologia
4. Algoritmo OMS

A livello europeo, nel periodo dal 27/12/2020 al 26/12/2021 sono stati valutati 21 segnali di farmacovigilanza, riportati nelle Tabelle 8 e 9. Dalla valutazione e dagli ulteriori approfondimenti condotti, il PRAC ha ritenuto che vi fosse evidenza sufficiente per supporre l'esistenza di un plausibile nesso di causalità con la somministrazione del vaccino, per cui ha raccomandato di aggiornare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il Foglio Illustrativo per i segnali presentati nella Tabella 8.

Tabella 8 - Segnali confermati

COMIRNATY	SPIKEVAX	VAXZEVRIA	Vaccino JANSSEN
Eritema multiforme	Eritema multiforme	Eventi tromboembolici	Eventi tromboembolici
Miocardite e pericardite	Miocardite e pericardite	Sindrome da perdita capillare	
Gonfiore del viso in soggetti sottoposti a iniezioni a base di filler dermici	Sindrome da perdita capillare* *ancora in valutazione	Trombocitopenia immune	
		Reazioni anafilattiche	

Per altri segnali riportati nella Tabella 9, invece, la valutazione clinica dei dati non ha permesso di concludere a favore di una relazione causale con il vaccino, per la presenza di probabili cause alternative o di informazioni insufficienti.

Tabella 9 - Segnali non confermati

COMIRNATY	SPIKEVAX	VAXZEVRIA	Vaccino JANSSEN
Epatite autoimmune	Epatite autoimmune	Neuroretinopatia maculare acuta	Sindrome infiammatoria multisistemica
Glomerulonefrite e sindrome nefrosica	Glomerulonefrite e sindrome nefrosica	Sindrome infiammatoria multisistemica	
Trombocitopenia immune	Sindrome infiammatoria multisistemica		
Sindrome infiammatoria multisistemica			

Rapporto annuale sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19

Periodo dal 27/12/2020 al 26/12/2021

Vaccinazione anti-COVID-19 e ciclo mestruale

Durante la campagna vaccinale sono pervenute diverse segnalazioni relative a disturbi/anomalie del ciclo mestruale a seguito di somministrazione di vaccini anti-COVID-19. Il comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC), nella riunione del 5 agosto 2021, ha analizzato e discusso i casi segnalati di disturbi mestruali concludendo per una assenza di correlazione tra vaccini anti COVID-19 e disturbi⁵⁸. Tale conclusione si è basata sulla constatazione che i disturbi mestruali sono molto comuni e possono verificarsi senza una reale condizione medica sottostante. i



Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 24 - 27 October 2022

News 28/10/2022

The PRAC has recommended that heavy menstrual bleeding should be added to the product information as a side effect of unknown frequency of the mRNA COVID-19 vaccines Comirnaty and Spikevax.

After reviewing the data, the Committee concluded that there is at least a reasonable possibility that the occurrence of heavy menstrual bleeding is causally associated with these vaccines and therefore recommended the update of the product information.

A review of the potential neurological adverse events of COVID-19 vaccines

Neurological adverse event	Diagnosis	Neurological adverse event	Diagnosis
Bell's palsy	History and physical examination: Rapid-onset (less than 72 h) unilateral paralysis of the facial nerve (weakness or complete loss of movement) with no defined reason	Encephalopathy	Clinical and cerebrospinal fluid (CSF) findings and imaging modalities such as brain MRI
Guillain-Barré Syndrome	Clinical and paraclinical findings such as cerebrospinal fluid (CSF) analysis and electromyography and nerve conduction velocity (EMG/NCV) studies, in addition to considering the temporal relationship between the event and vaccination	New-onset seizures	Clinical history, physical examinations, brain imaging (CT scan and MRI), electroencephalography, and serum prolactin level measurement
Transverse myelitis	Typical clinical evidence of bilateral sensory, motor, or autonomic dysfunction with an established spinal cord defect origin in magnetic resonance imaging (MRI)	Myasthenia gravis exacerbation	Suspected through compatible signs and symptoms of fatigable muscle weakness and confirmed by EMG studies, pharmacologic testing, and serum Ab assay
Cerebrovascular events	Brain computed tomography (CT), venogram, angiography, and MRI	Varicella-zoster virus reactivation	Clinical manifestations (dermatomal rash, pain, paresthesia, dysesthesia, allodynia, pruritus), IF test for VZV antigen, PCR test for VZV DNA

CORRELAZIONI NEGLI EVENTI GRAVI E NEI DECESSI

EVENTI AVVERSI GRAVI

Al momento della stesura di questo Rapporto, il nesso di causalità secondo l'algoritmo del WHO è stato inserito in circa l'83% (15.731/19055) delle segnalazioni di **eventi avversi gravi** ed è risultato

- **Correlabile nel 35,9%** (5.656/15.731),
- **Non correlabile nel 21,6%** (3.393/15.731)
- **Indeterminato nel 37,7%** (5.931/15.731)

DECESSI

Il 76,5% (580/758) delle segnalazioni con **esito decesso** presenta una valutazione del nesso di causalità con l'algoritmo del WHO, in base al quale è risultato

- **Correlabile nel 3,8%** (22/580)
- **Non correlabile nel 57,9%** dei casi (336/580)
- **Indeterminato nel 30,2%** (175/580)
- **Inclassificabile nell'8,1%** (47/580)



	Anti-COVID-19 Gen-sett 2021	Antiinfluenzale Ott 2019- Mar2020
	Tot	Tot
Gravi	14.605	91
Gravi correlate	4.301	26
Decessi	608	4
Decessi correlati	16	0
Decessi "indeterminati"	133	0
<p>*NB: per la maggior parte dei vaccini anti-COVID-19 sono previste molte dosi, con conseguenze mai studiate nelle fasi di sperimentazione e registrazione.</p>		

***Reazioni avverse ai vaccini nella sorveglianza passiva e attiva
e valutazione della causalità***

Paolo Bellavite

1. Riassunto dei dati AIFA
2. Patologie post-vaccino
3. Causalità in patologia
4. Algoritmo OMS





Vaccini farmaci sicuri?

I vaccini POSSONO causare reazioni avverse,
anche gravi in particolari casi:

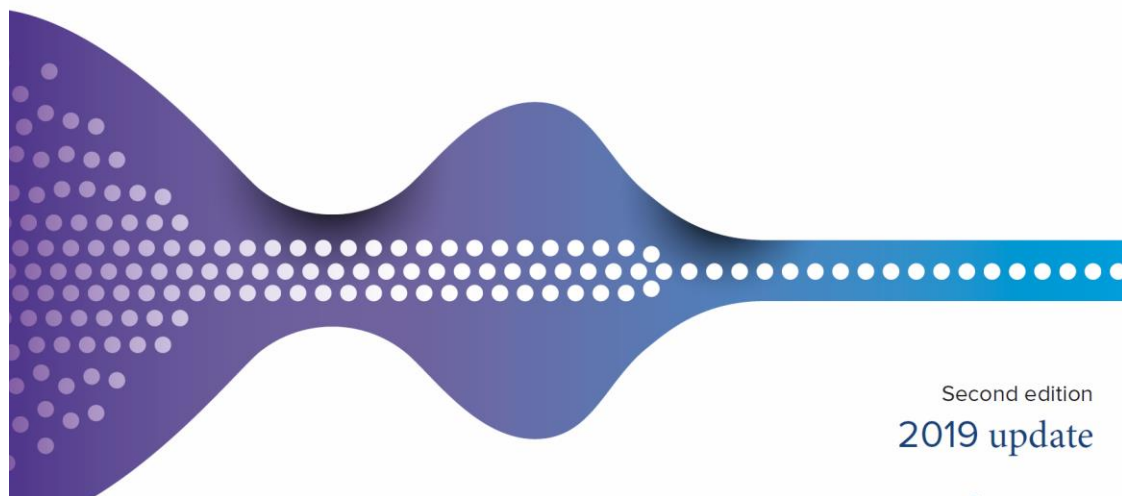
→ perché sono «difettosi» o «contaminati»

→ per errori di somministrazione

→ perché il ricevente risponde in modo
inappropriato allo stimolo «patogeno»

Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI)

User manual for the revised
WHO classification



Second edition
2019 update

“La causalità è il rapporto tra due eventi (la causa e l'effetto), dove il secondo evento è una conseguenza del primo.

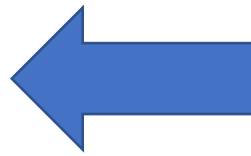
*Una causa **diretta** è un fattore in assenza del quale l'effetto non si verificherebbe (causa necessaria).*

A volte ci sono più fattori che possono precipitare l'effetto (evento) o possono funzionare come cofattori in modo che l'effetto (evento) si verifichi”.

Quasi tutte le malattie post-vaccinali possono avere anche altre cause, vale a dire possono verificarsi anche «in assenza» di vaccinazione.



Il vaccino quasi mai è una causa «diretta» e «necessaria» dell'evento
(eccezione: virus polio vivo ma con mutazione, ritrovato in un bambino con paralisi flaccida post-vaccinale)



“La causalità è il rapporto tra due eventi (la causa e l'effetto), dove il secondo evento è una conseguenza del primo.

*Una causa **diretta** è un fattore in assenza del quale l'effetto non si verificherebbe (causa **necessaria**).*

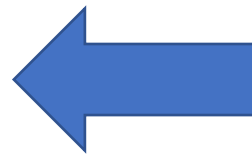
A volte ci sono più fattori che possono precipitare l'effetto (evento) o possono funzionare come cofattori in modo che l'effetto (evento) si verifichi”.

“La causalità è il rapporto tra due eventi (la causa e l'effetto), dove il secondo evento è una conseguenza del primo.

*Una causa **diretta** è un fattore in assenza del quale l'effetto non si verificherebbe (causa **necessaria**).*

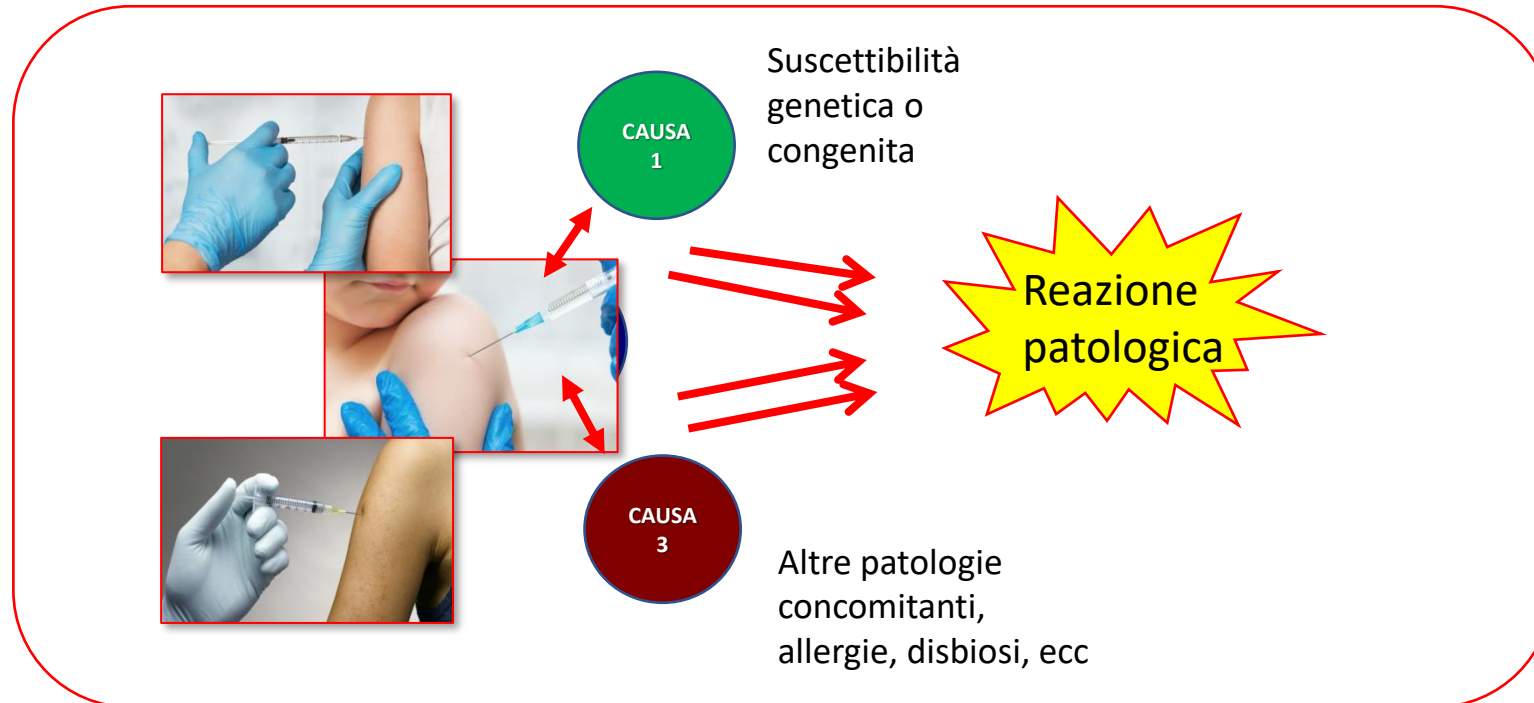
A volte ci sono più fattori che possono precipitare l'effetto (evento) o possono funzionare come cofattori in modo che l'effetto (evento) si verifichi”.

Importante ma non deve essere equivocato, nel senso di attribuire la causa agli altri co-fattori



Causa contributiva (cofattore, o fattore di rischio)

IL VACCINO CAUSA UNA REAZIONE AVVERSA DI TIPO IPER-INFIAMMATORIO O AUTOIMMUNE, COME CAUSA **CONTRIBUTIVA (COFATTORE)**, ASSIEME AD ALTRE CAUSE CONTRIBUTIVE (COFATTORI, IN EPIDEMIOLOGIA DETTI ANCHE **FATTORI DI RISCHIO**)

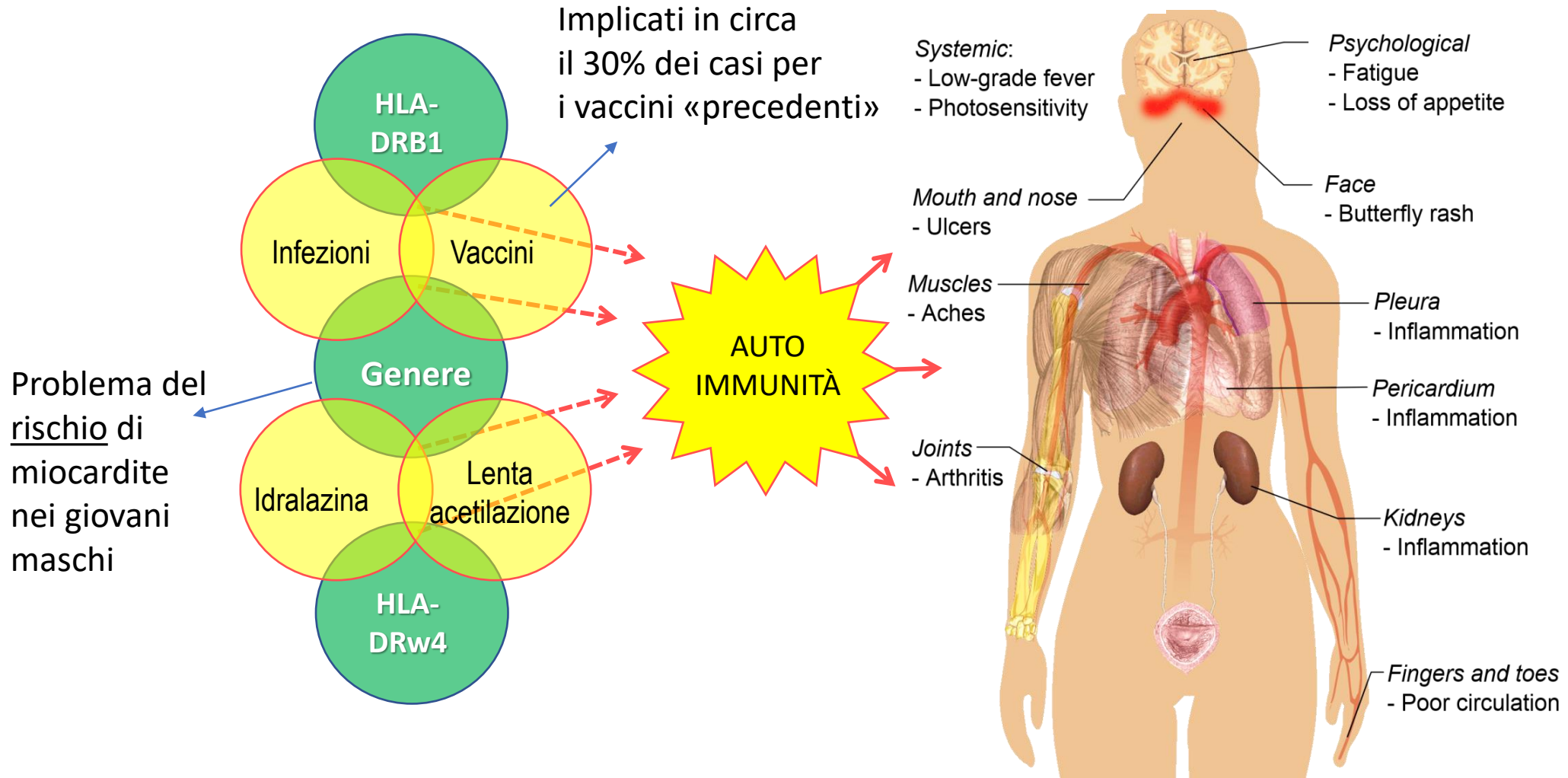


La vaccinazione (stimoli multipli) aumenta il rischio di reazioni:

→ Antigene = autoimmunità

→ Adjuvanti = infiammazione locale e sistemica

PATOGENESI MULTIFATTORIALE DEL LUPUS ERITEMATOSO



V. P. Bellavite, F1000Research 2020. <https://f1000research.com/articles/9-170>

*Reazioni avverse ai vaccini nella sorveglianza passiva e attiva
e valutazione della causalità*

Paolo Bellavite

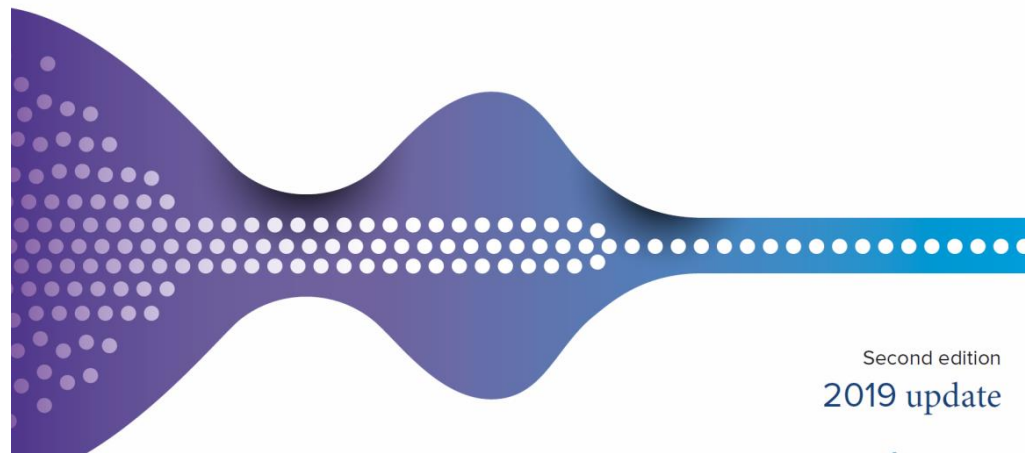
1. Riassunto dei dati AIFA
2. Patologie post-vaccino
3. Causalità in patologia
4. Algoritmo OMS



La valutazione del nesso di causalità

Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI)

User manual for the revised WHO classification



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 di:

- 1. prove a favore o possibili spiegazioni alternative**
- 2. relazione temporale fra vaccinazione ed evento**
- 3. plausibilità biologica**
- 4. evidenze (pro o contro) di letteratura e farmacovigilanza**

(Dal rapporto AIFA anti-COVID-19 n. 3)

ALGORITMO OMS PER LA VALUTAZIONE DEL NESSO DI CAUSALITA'

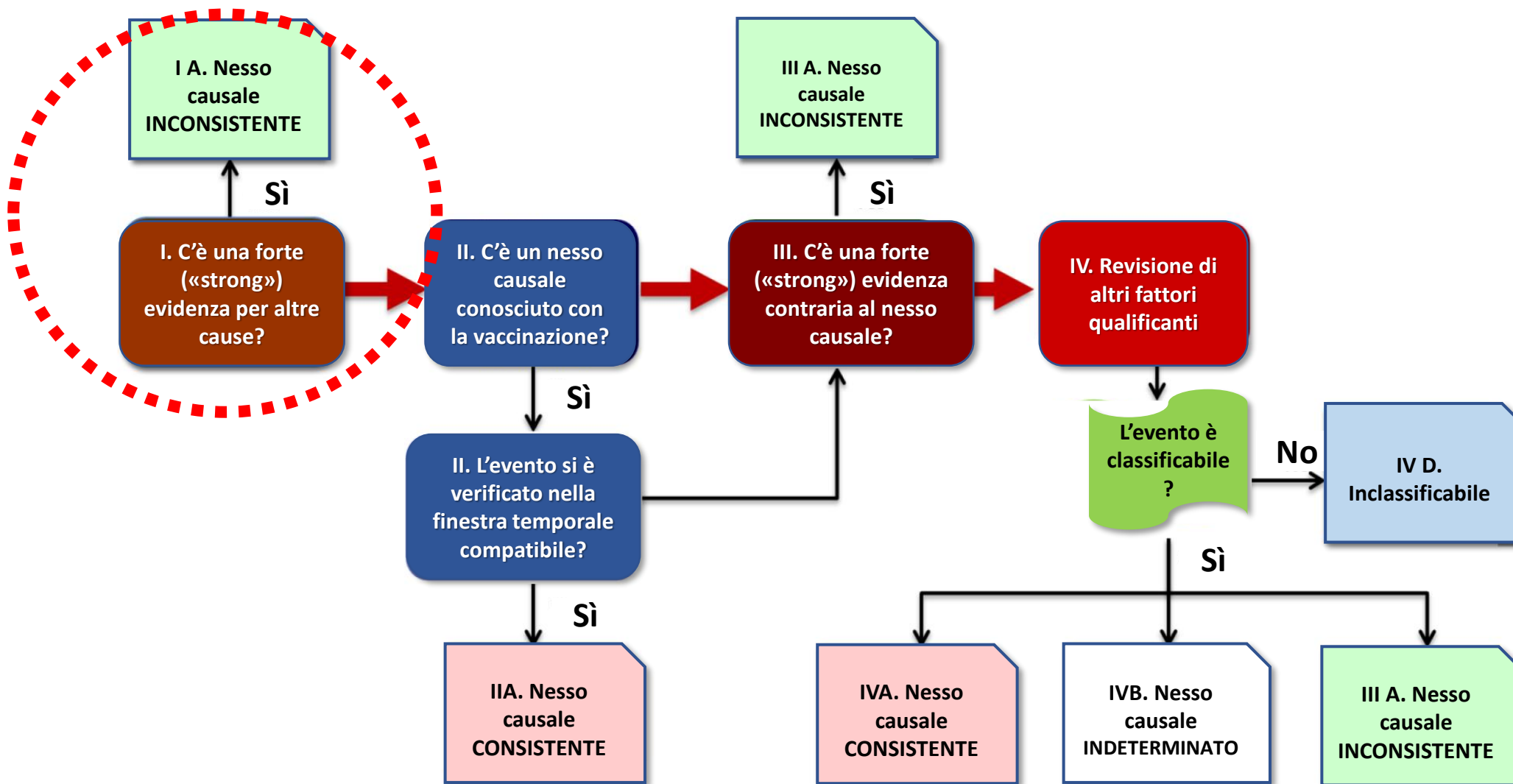


Table 1. The causality assessment checklist

	Y	N	UK	NA	Remarks
I. Is there strong evidence for other causes?					
1. In this patient, does the medical history, clinical examination and/or investigations, confirm another cause for the event?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

AIFA

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

«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 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 di coagulazione).»

«NESSUNA CORRELAZIONE»??

VACCINO ASTRAZENECA: NESSUNA CORRELAZIONE con la MORTE del prof. di BIELLA, lo ha stabilito la PROCURA. I Dettagli



Articolo del 8/07/2021
ore 12:40
di [Team ilMeteo.it](#) Meteorologi e Tecnici



Tra il vaccino AstraZeneca e la morte di **Sandro Tognatti**, il docente di musica 57enne di **Cossato**, deceduto a marzo in seguito alla prima dose del vaccino e la cui scomparsa aveva portato al ritiro di un lotto del vaccino, **non c'è alcuna correlazione**.

Lo ha stabilito la **procura di Biella** dopo aver disposto una consulenza tecnica collegiale. Il caso del professore non è l'unico in cui un decesso, inizialmente attribuito al vaccino, si sia poi rivelato imputabile ad altre cause. **Se per alcune morti le indagini sono ancora in corso**, per altre la giustizia si è invece già pronunciata. I Pm, per valutare la relazione fisiopatologica causale tra i decessi e la somministrazione del vaccino AstraZeneca, si avvalgono dell'aiuto di consulenti tecnici.

La storia del professore piemontese, come riportato anche dal quotidiano **Corriere della Sera**, ha avuto particolare attenzione mediatica. La **procura di Biella** ha accertato che *"Tognatti versava in una condizione patologica pregressa, denominata cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro, **difficilmente rilevabile mediante esami radiologici**. Pertanto, per effetto della vaccinazione e delle condizioni pregresse in cui il soggetto versava, l'elevato stato febbrile (che costituisce reazione comune alla somministrazione del vaccino) ha rivestito un ruolo di evento scatenante idoneo a causare un arresto cardiaco successivo ad aritmia (non prevedibile)".*

Table 1. The causality assessment checklist

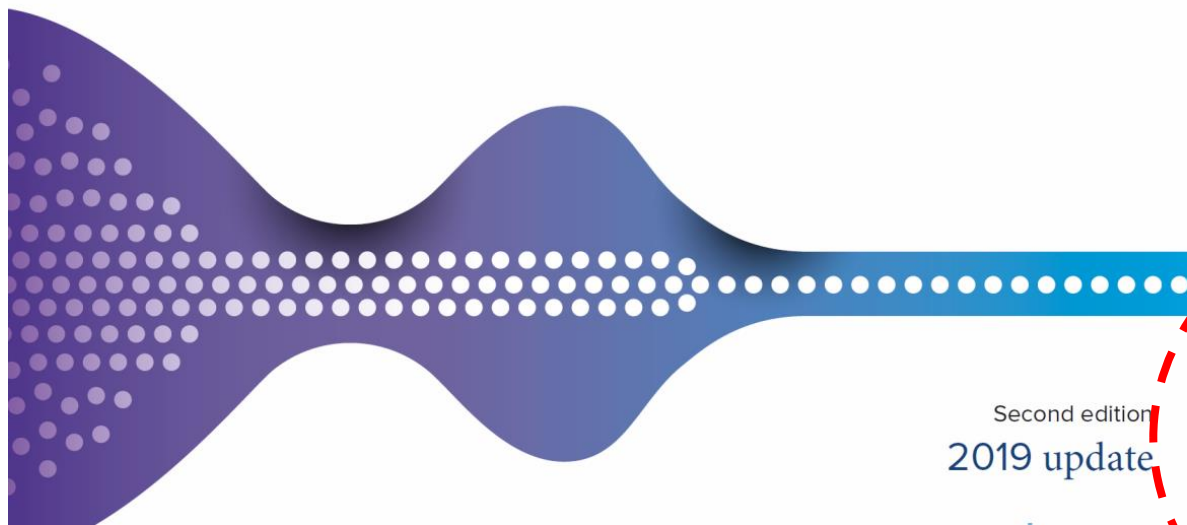
	Y	N	UK	NA	Remarks
I. Is there strong evidence for other causes?					
1. In this patient, does the medical history, clinical examination and/or investigations, confirm another cause for the event?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	



«Tagliola»

Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI)

User manual for the revised
WHO classification



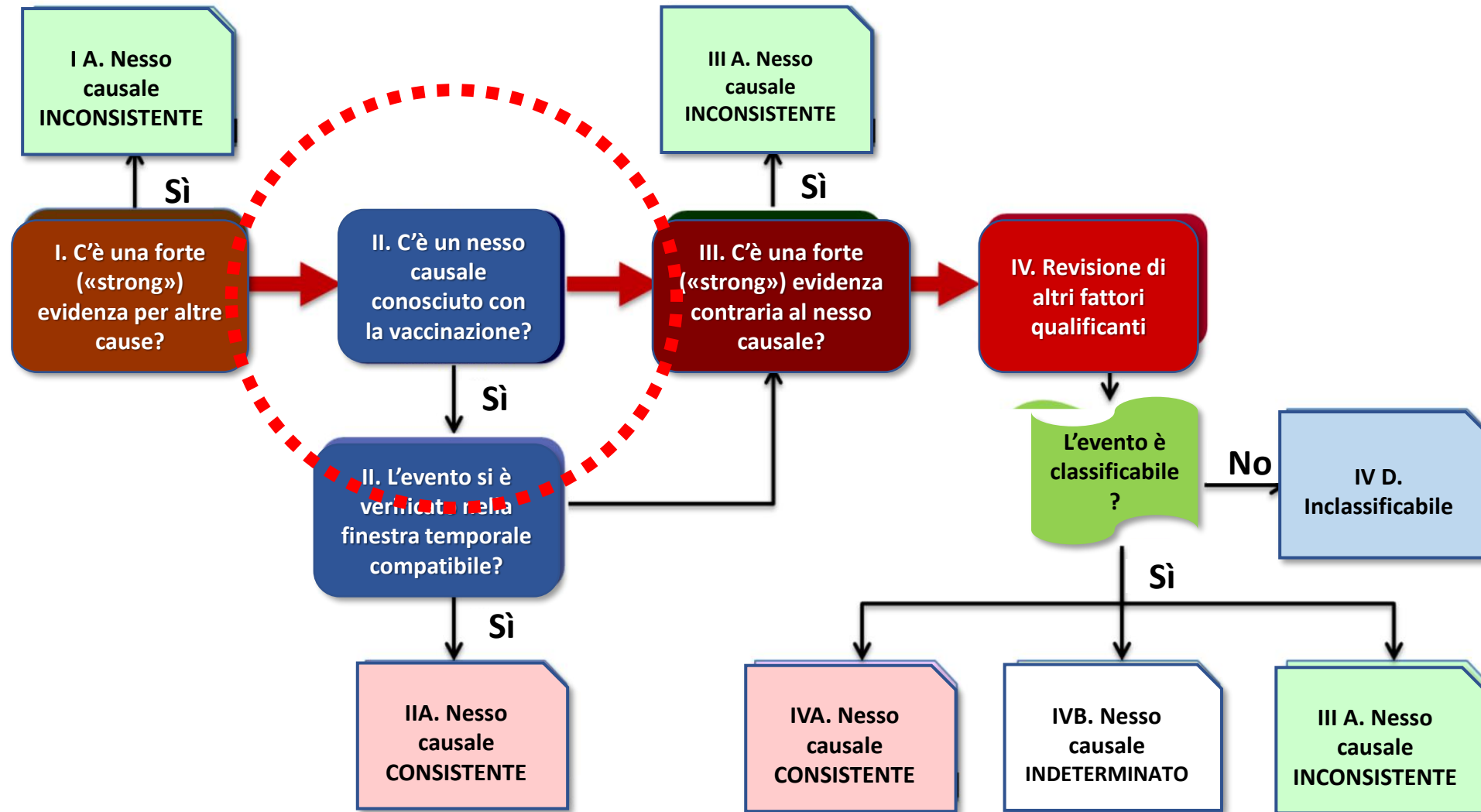
Second edition
2019 update

“La causalità è il rapporto tra due eventi (la causa e l'effetto), dove il secondo evento è una conseguenza del primo.

*Una causa **diretta** è un fattore in assenza del quale l'effetto non si verificherebbe (causa **necessaria**).*

A volte ci sono più fattori che possono precipitare l'effetto (evento) o possono funzionare come cofattori in modo che l'effetto (evento) si verifichi”.

Il problema della plausibilità



I. Is there strong evidence for other causes?

1. In this patient, does the medical history, clinical examination and/or investigations, confirm another cause for the event?

II. Is there a known causal association with the vaccine or vaccination?

Vaccine product

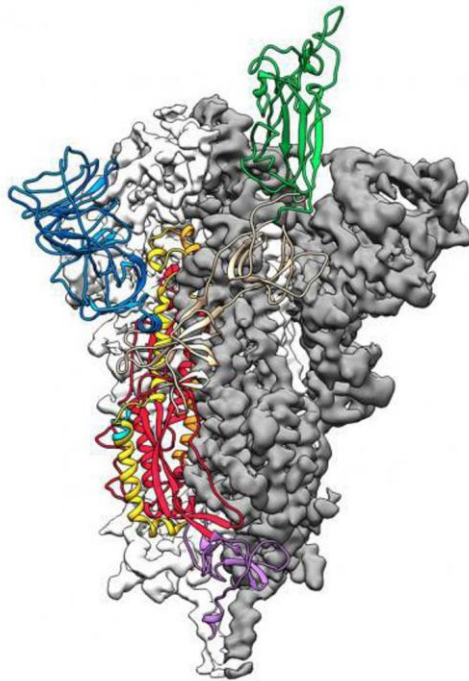
1. Is there evidence in published peer reviewed literature that this vaccine may cause such an event if administered correctly?

2. Is there a biological plausibility that this vaccine could cause such an event?

3. In this patient, did a specific test demonstrate the causal role of the vaccine ?

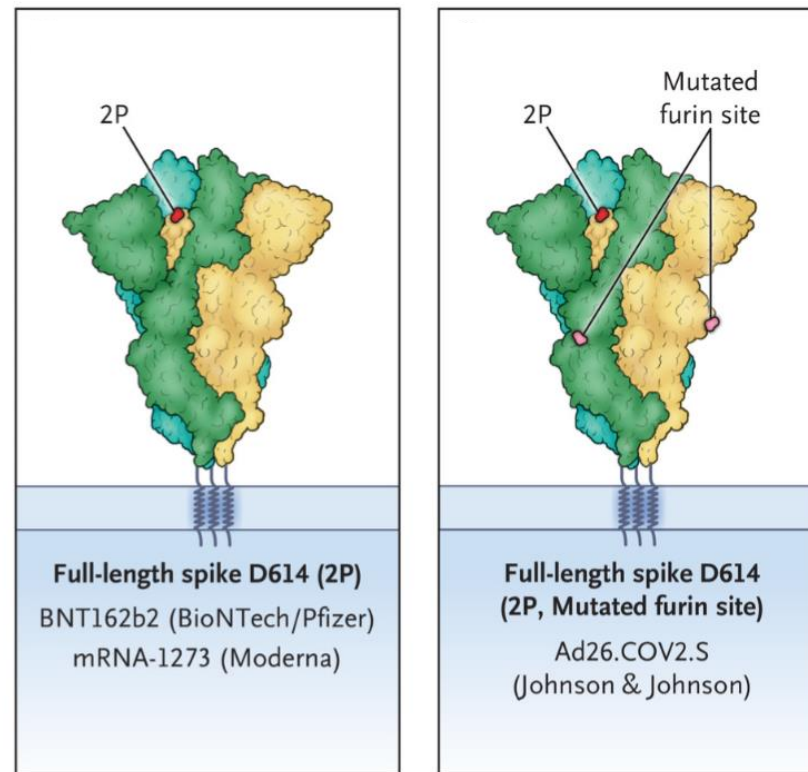
LA PROTEINA SPIKE “ATTIVA”: il grande imputato

VIRUS SARS-CoV-2



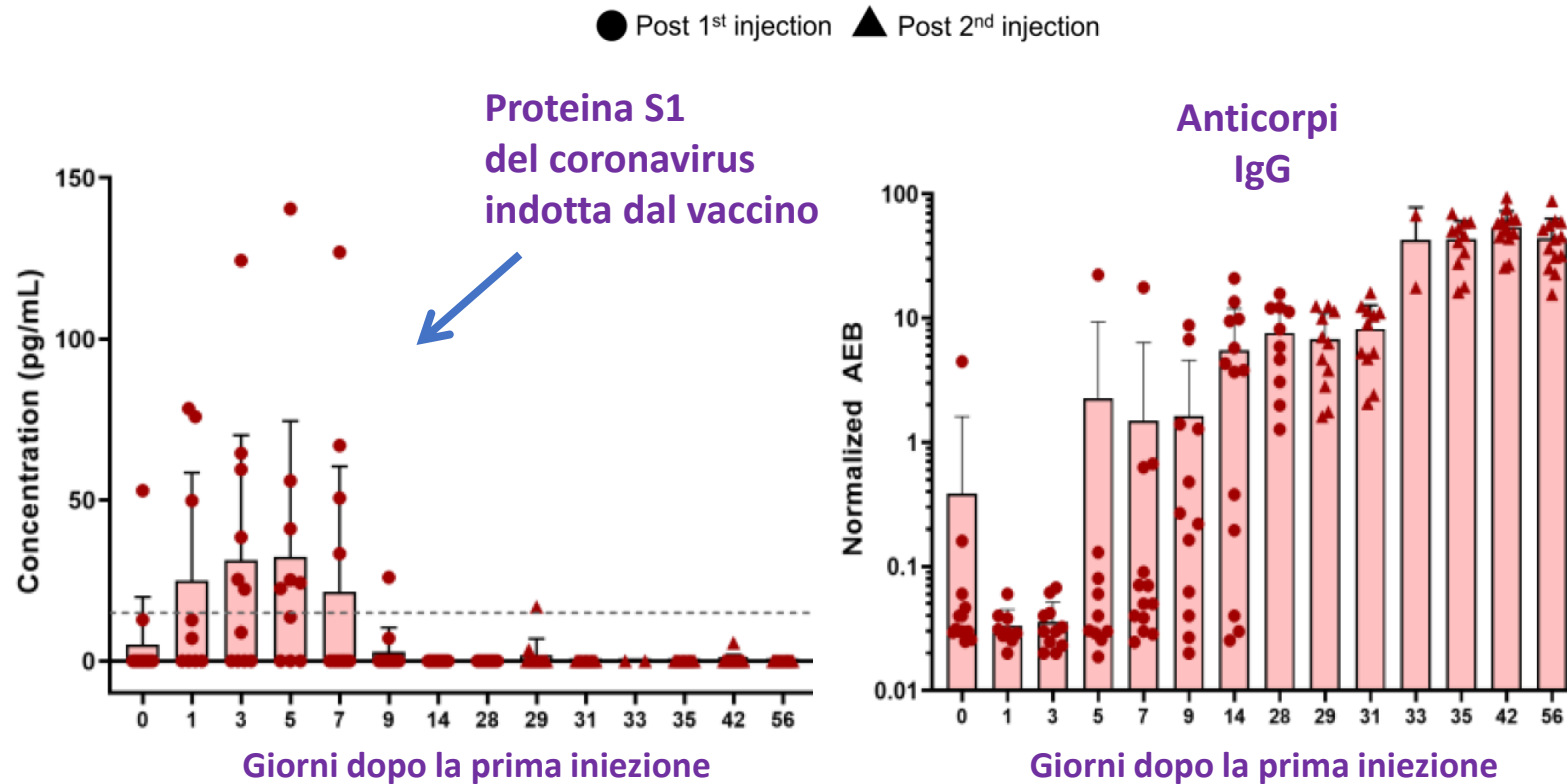
Science. 2020 Mar 13;367(6483):1260-1263.

VACCINI



N Engl J Med 2021; 384:2349-2351



Prima prova che la Spike si trova nel sangue



Circulating SARS-CoV-2 Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients
AF Ogata et al. Clinical Infectious Diseases, ciab465, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab465> Published: 20 May 2021

Protocol

Sensitive and Specific Immunohistochemistry Protocol for Nucleocapsid Protein from All Common SARS-CoV-2 Virus Strains in Formalin-Fixed, Paraffin Embedded Tissues

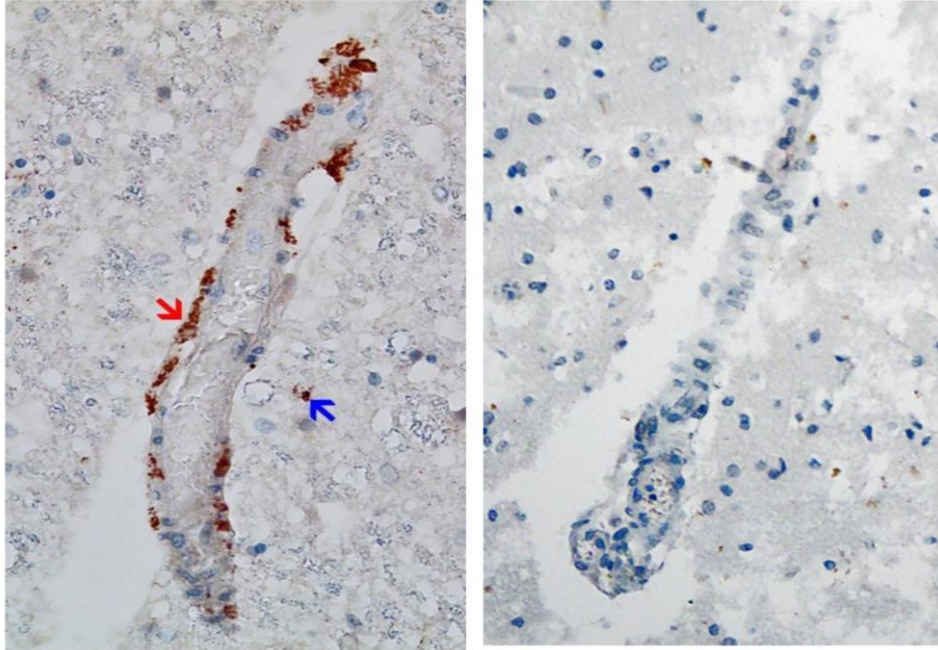
Yunguang Sun , Linna Ge, Sameer S. Udhane, John F. Langenheimer, Mary J. Rau, Mollie D. Patton ,
Alexander J. Gallan, Juan C. Felix and Hallgeir Rui *

Department of Pathology, Medical College of Wisconsin, TBRC-C4980, 8701 Watertown Plank Rd,
Milwaukee, WI 53226, USA; ysun@mcw.edu (Y.S.); lge@mcw.edu (L.G.); sudhane@mcw.edu (S.S.U.);
jlangenheimer@mcw.edu (J.F.L.); mrau@mcw.edu (M.J.R.); mpatton@mcw.edu (M.D.P.); agallan@mcw.edu (A.J.G.);
jcfelix@mcw.edu (J.C.F.)

* Correspondence: hrui@mcw.edu

Sun, Y. Et al.; *Methods Protoc.*
2021, *4*, 47. [https://doi.org/
10.3390/mps4030047](https://doi.org/10.3390/mps4030047)

A Case Report: Multifocal Necrotizing Encephalitis and Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccination against COVID-19. Mörz, M. Vaccines 2022, 10, 1651.



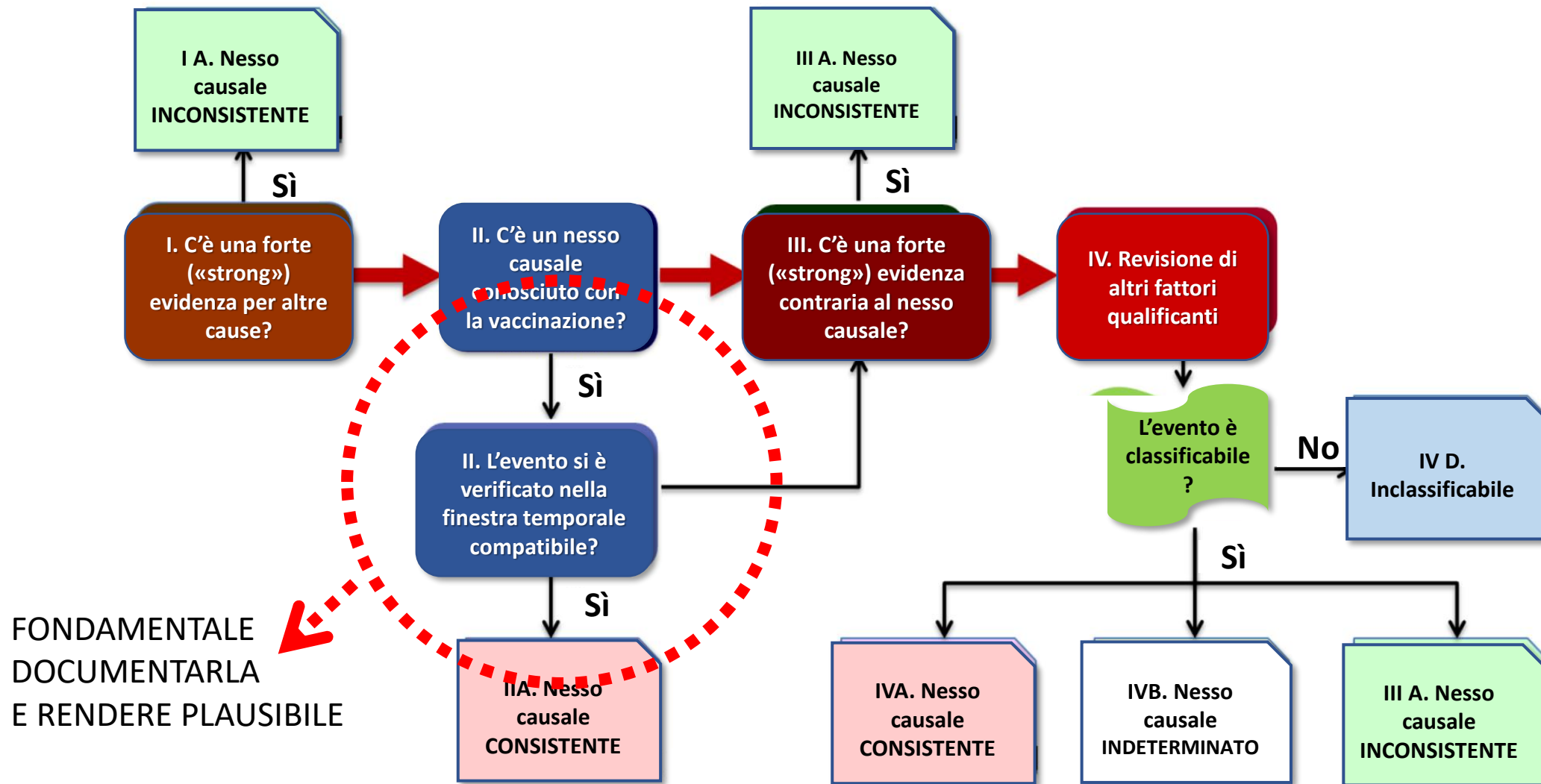
2.2. Immunohistochemistry

Immunohistochemical staining was performed on the heart and brain, using a fully automated immunostaining system (Ventana Benchmark, Roche). An antigen retrieval (Ultra CC1, Roche Ventana) was used for every antibody. The target antigens and dilution factors for the antibodies used are summarized in Table 1. Incubation with the primary antibody was carried out for 30 min in each case. Tissues from SARS-CoV-2-positive COVID-19 patients were used as a control for the antibodies against SARS-CoV-2-spike and nucleocapsid (Figure 1). Cultured cells that had been transfected in vitro (see hereafter) served as a positive control for the detection of vaccine-induced spike protein expression and as a negative control for the detection of nucleocapsid protein. The slides were examined with a light microscope (Nikon ECLIPSE 80i) and representative images were captured by the camera system Motic® Europe Motic MP3.

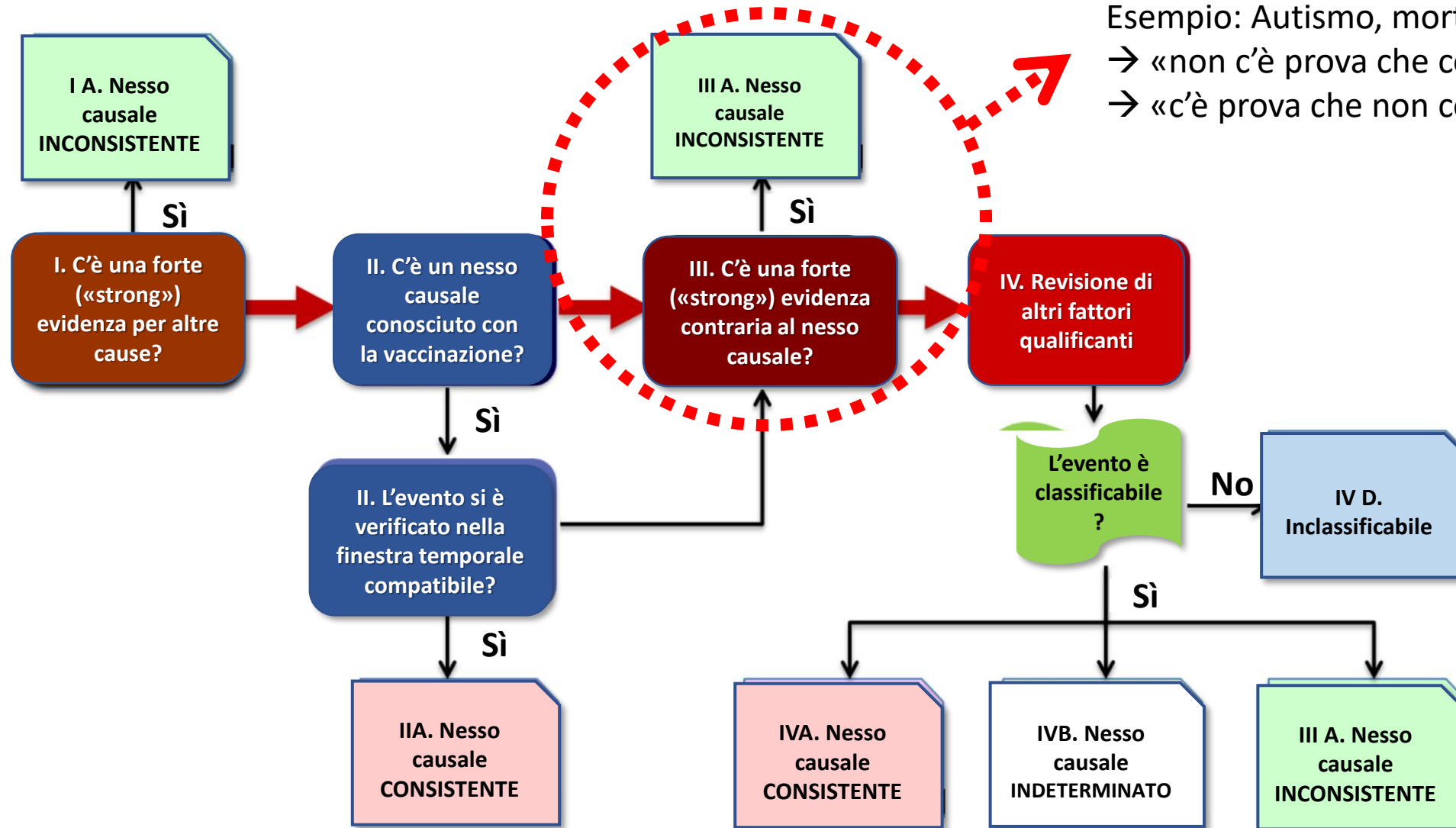
Table 1. Primary antibodies used for immunohistochemistry. Tissue sections were incubated 30 min with the antibody in question, diluted as stated in the table.

Target Antigen	Manufacturer	Clone	Dilution	Incubation Time
CD3 (expressed by T-Lymphocytes)	cytomed	ZM-45	1:200	30 min
CD68 (expressed by monocytic cells)	DAKO	PG-M1	1:100	30 min
SARS-CoV-2-Spike subunit 1	ProSci	9083	1:500	30 min
SARS-CoV-2-Nucleocapsid	ProSci	35-720	1:500	30 min

Il problema della plausibilità



Il problema delle evidenze contrarie



Esempio: Autismo, morte in culla

→ «non c'è prova che correli»

→ «c'è prova che non correli»

Conclusioni

- Documentare bene la «diagnosi», soprattutto con mezzi oggettivi (radiografie, test clinici) e di laboratorio
- Deve trattarsi di una malattia tra quelle già contemplate dalla letteratura
- Esaminare le possibili «altre cause», rilevando eventualmente il ruolo con-causale della vaccinazione
- Dimostrare e discutere il nesso temporale
- Dimostrare e discutere la plausibilità biologica



OPINION ARTICLE

REVISED Causality assessment of adverse events following immunization: the problem of multifactorial pathology

Paolo Bellavite

Department of Medicine, Section of General Pathology, University of Verona Medical School, Verona, 37134, Italy

<https://f1000research.com/articles/9-170>

METRICS			
	VIEWS	DOWNLOADS	
F1000Research	13222	699	
PubMed Central	10579	1045	
CITATIONS			
Scopus'	14	PubMed	9
Google Scholar			

25/11/2022