

Vaccini per il COVID-19
RAPPORTO SUL PRIMO ANNO DI
VACCINOVIGILANZA

27 dicembre 2020 – 26 dicembre 2021

A cura di:

Marina Ferri, Luca Leonardi - Centro provinciale di farmacovigilanza - Servizio politiche del farmaco e assistenza farmaceutica

Pirous Fateh-Moghadam, Alessandra Zanin, Maria Grazia Zuccali - Dipartimento di Prevenzione

Ultimo aggiornamento: 15 febbraio 2022

Andamento generale

Alla fine del 2020 ha avuto inizio la più grande campagna di immunizzazione della storia, diretta contro il nuovo coronavirus SARS-CoV-2.

La somministrazione dei vaccini è iniziata in tutta i Paesi europei il 27 dicembre 2020; **in Italia** sono state somministrate circa **109 milioni di dosi** in un anno.

La Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), attiva dal 2001, raccoglie tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini, inviate ai Responsabili locali di farmacovigilanza da professionisti sanitari (medici, infermieri, farmacisti, ecc.) e da cittadini.

Le segnalazioni inserite nella RNF convergono nella Rete Eudravigilance, assieme a quelle di tutti gli alti Paesi europei, e nel database dell'OMS, Vigibase, che raccoglie tutte le segnalazioni a livello mondiale.

Nel primo anno di campagna vaccinale, sono state inserite nella RNF **117 mila 920 segnalazioni** di eventi avversi successivi alla vaccinazione contro il virus SARS-CoV-2, pari ad un **tasso di segnalazione¹ del 0,11%**.

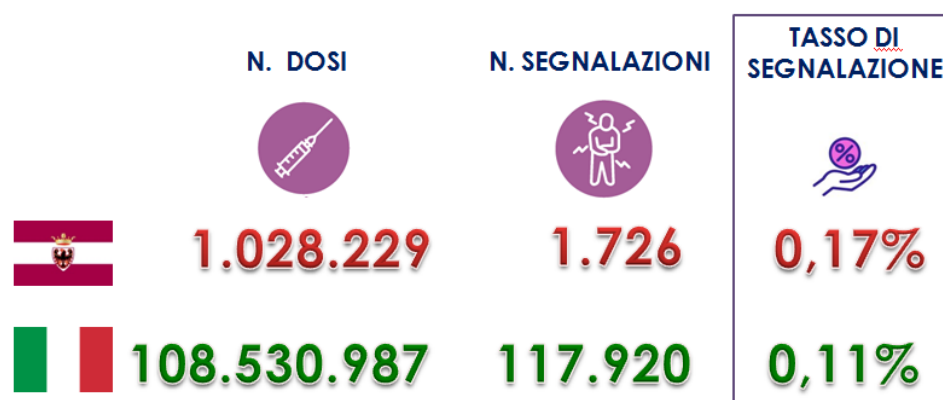
L'Agenzia Italiana del Farmaco, in collaborazione con i Centri regionali di farmacovigilanza, ha pubblicato fino a settembre 2021 un rapporto mensile su queste segnalazioni ed il 9 febbraio ha rilasciato il primo rapporto annuale, relativo al periodo dal 27 dicembre 2020 al 26 dicembre 2021 (<https://www.aifa.gov.it/-/aifa-pubblica-rapporto-annuale-su-sicurezza-vaccini-anti-covid-19>).

In **Trentino**, nello stesso periodo, sono state somministrate **poco più di un milione di dosi di vaccini** contro SARS-CoV-2 e sono state inserite nella RNF **1.726 segnalazioni**; il **tasso di segnalazione è pari al 0,17%**, più elevato di quello nazionale (Figura 1).

Anche il Centro provinciale di farmacovigilanza ha pubblicato, dall'inizio della campagna vaccinale, report mensili di vaccinovigilanza sul sito VaccinarSì in Trentino.

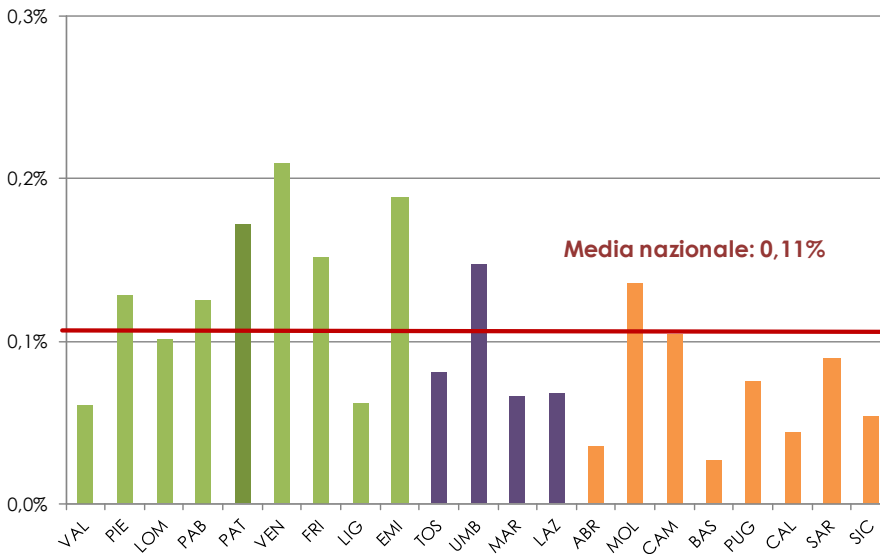
Il presente rapporto analizza le segnalazioni pervenute al Centro provinciale di farmacovigilanza trentino ed inserite nella RNF dall'inizio della campagna vaccinale fino a dicembre 2021, confrontandole con i dati nazionali, pubblicati sul primo Rapporto annuale dell'AIFA.

Figura 1 - Tasso di segnalazione Trentino ed Italia



¹ Il tasso di segnalazione si ottiene dividendo il numero di segnalazioni per le dosi somministrate. Può essere espresso in percentuale (numero di segnalazioni ogni 100 dosi), oppure come numero di segnalazioni ogni 100.000 dosi.

Grafico 1 - Tasso di segnalazione sulle dosi erogate (%)



Il Trentino si colloca al terzo posto tra le Regioni/Province autonome italiane per tasso di segnalazione, a testimonianza del buon funzionamento del sistema di farmacovigilanza locale e della elevata sensibilità dei professionisti e dei cittadini sul tema della sicurezza dei vaccini (Grafico 1).

Sia in Trentino che a livello nazionale, Comirnaty è stato il vaccino più utilizzato (70% circa delle dosi), seguito da Spikevax (18,3%), Vaxzevria (11,2%) e Janssen (1,4%).

Con tutti i vaccini, il tasso di segnalazione è più elevato con la prima dose, che con quelle successive. Questa differenza è particolarmente evidente con il vaccino Vaxzevria.

In generale, i vaccini a vettore virale (vedi box) presentano un tasso di segnalazione più elevato di quelli a mRNA (Grafico 2).

BOX- Vaccini attualmente autorizzati ed utilizzati in Italia

Comirnaty (Pfizer/BioNTech), vaccino a mRNA autorizzato dal 22/12/2020 e utilizzato dal 27/12/2020;

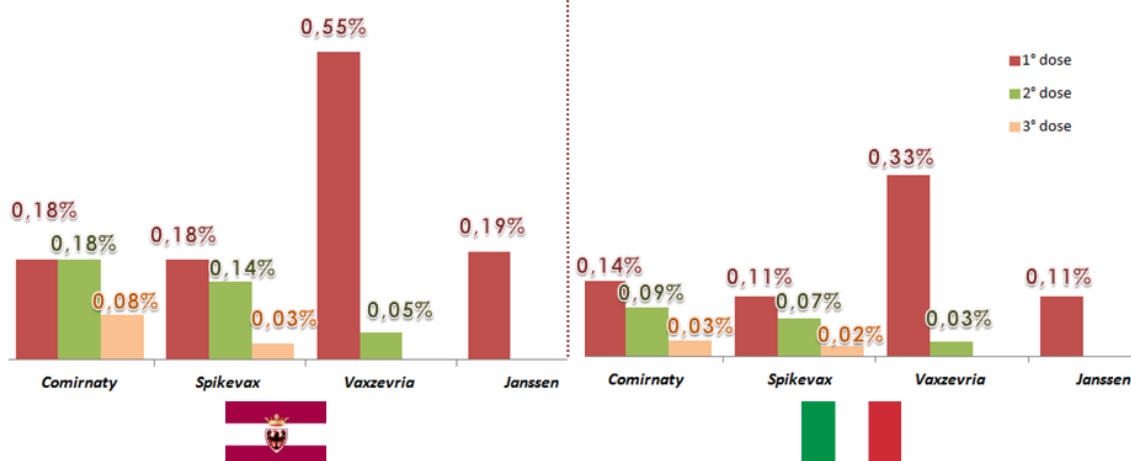
Spikevax (Moderna), vaccino a mRNA autorizzato dal 07/01/2021 e utilizzato dal 14/01/2021;

Vaxzevria (AstraZeneca), vaccino a vettore virale ricombinante autorizzato dal 29/01/2021 e utilizzato dal 01/02/2021;

COVID-19 Vaccino Janssen (Janssen Cilag), vaccino a vettore virale autorizzato dal 12/03/2021 e utilizzato dal

Distribuzione per età e sesso

Grafico 2 - Tasso di segnalazione per vaccino e numero di dose



Il tasso di segnalazione è più che doppio nel sesso femminile rispetto a quello maschile, indipendentemente dal tipo di vaccino (Grafico 3).

Questa differenza è particolarmente evidente nelle fasce di età centrali (20-59 anni), alle quali si riferiscono la maggior parte delle segnalazioni (Grafico 4).

Grafico 3 - Tasso di segnalazione per sesso

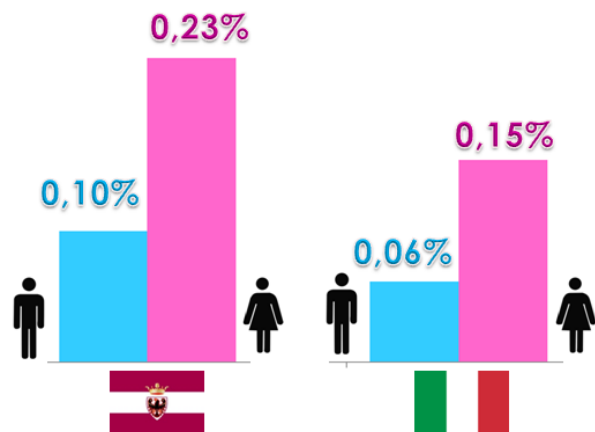
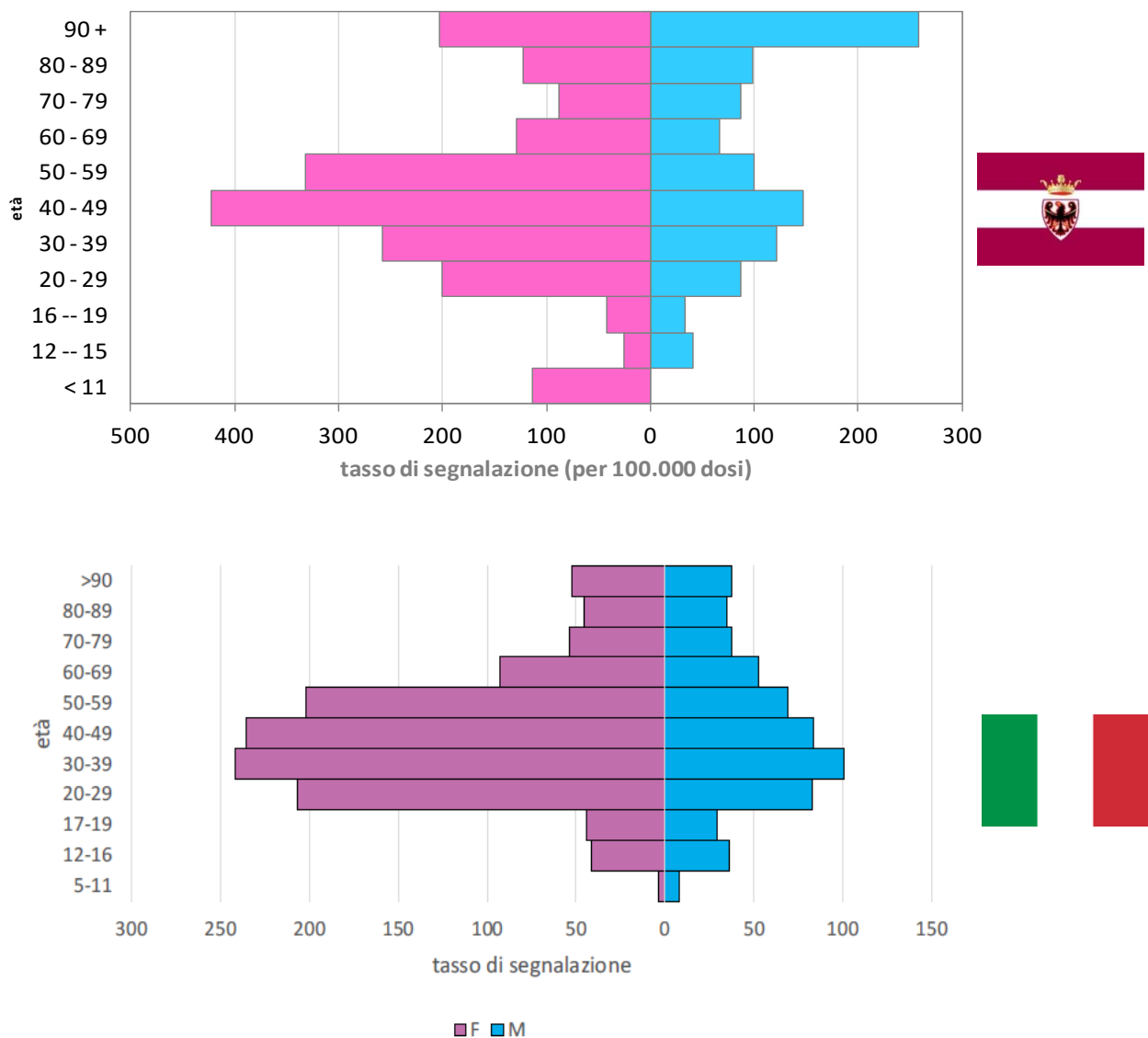


Grafico 4 - Tasso di segnalazione per sesso ed età



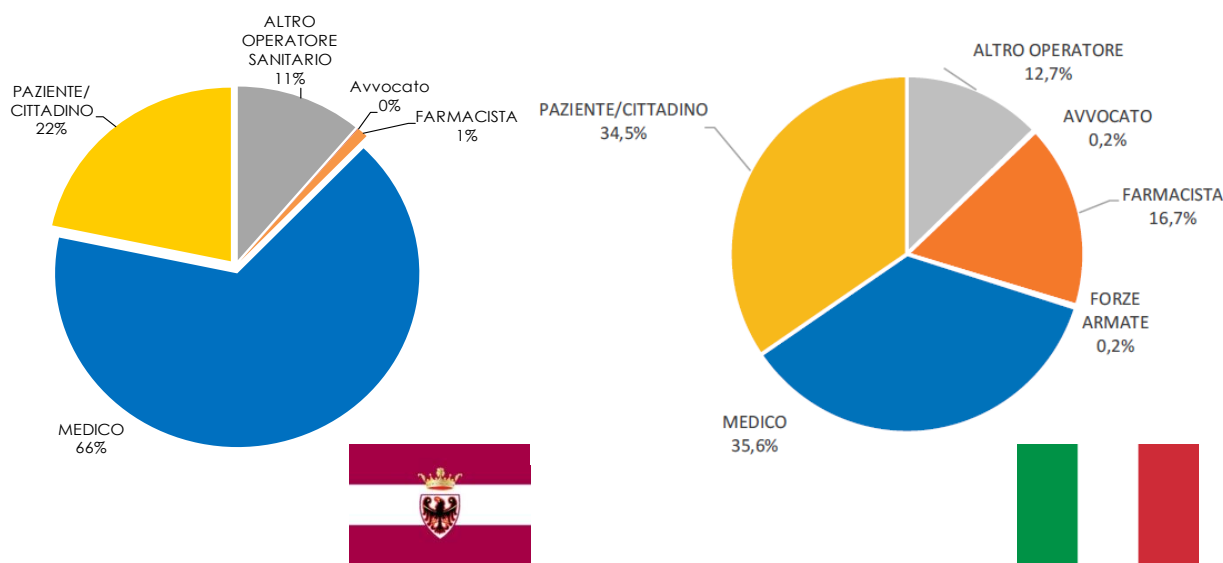
Tipologia di segnalatore

A livello nazionale, le segnalazioni sono state effettuate per circa due terzi da medici, farmacisti ed altri operatori sanitari. Le segnalazioni dei cittadini hanno rappresentato il 34,5%.

In Trentino, invece, la quota di segnalazioni proviene per due terzi circa dai medici, per il 22% dai cittadini e solo per l'1% dai farmacisti (Grafico 5).

Sarebbe quindi auspicabile un maggior coinvolgimento di questa categoria di professionisti sanitari nell'attività di segnalazioni spontanea.

Grafico 5 – Tipologia di segnalatore



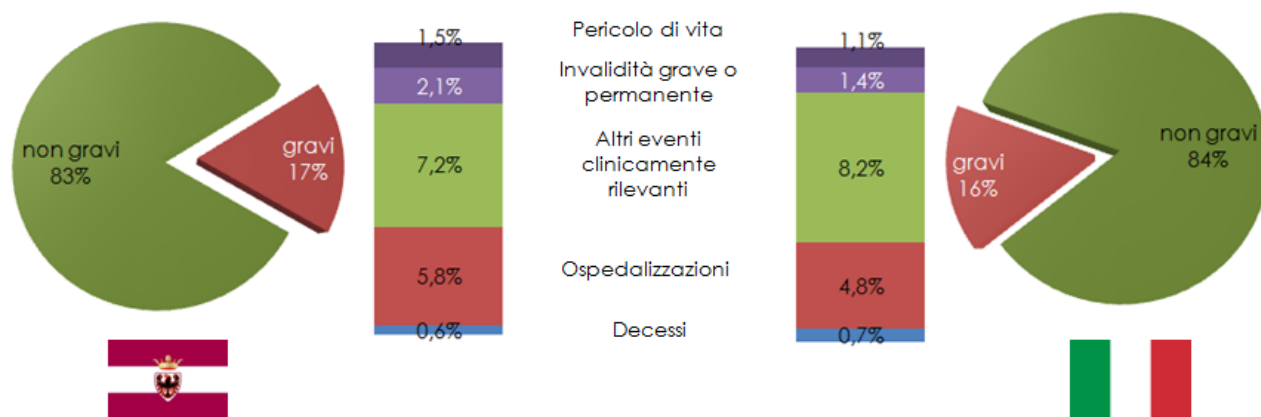
Distribuzione per gravità

Il sistema di farmacovigilanza europeo, analogamente a quelli britannico e statunitense, prevede la classificazione delle segnalazioni in base alla gravità: vengono definite “**gravi**” le reazioni a cui segue un decesso, quelle che mettono in pericolo la vita del soggetto, che causano un’invalidità grave o permanente, che provocano o prolungano il ricovero ospedaliero, che provocano anomalie congenite e/o difetti alla nascita. Inoltre, sono classificati come “gravi” gli eventi “cl clinicamente rilevanti”, riportati in una lista aggiornata periodicamente dall’Agenzia europea dei medicinali.

Per esclusione, tutte le altre reazioni sono classificate come “**non gravi**”.

A livello nazionale, le reazioni “gravi” hanno rappresentato circa il 16 % delle segnalazioni, indipendentemente dal tipo di vaccino, dalla dose somministrata e dal ruolo causale della vaccinazione; in Trentino, si riscontra una quota analoga di reazioni “gravi” (17%). Quasi il 5% delle segnalazioni a livello nazionale (quasi il 6% in Trentino) riporta l’ospedalizzazione (Grafico 6).

Grafico 6 - Gravità delle segnalazioni (classificazione AIFA)



Un'altra classificazione, adottata nei report di "Canale Verde", a cura del UOC di Immunologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, prevede la suddivisione delle reazioni avverse in tre livelli di gravità: "lievi", quando di moderata entità, "rilevanti", se clinicamente significative ma con risoluzione spontanea o avvenuta in poche ore o qualche giorno in seguito a terapia, oppure "gravi"; quest'ultima categoria comprende le manifestazioni cliniche che richiedono trattamento medico prolungato, ricovero motivato in ambiente ospedaliero, i casi di interessamento neurologico, il riscontro di postumi permanenti, le anomalie congenite e le patologie neonatali, i casi con pericolo di vita ed i decessi.

Nei rapporti periodici del Centro provinciale di farmacovigilanza è stata adottata anche questa classificazione, che non è invece disponibile nei rapporti nazionali.

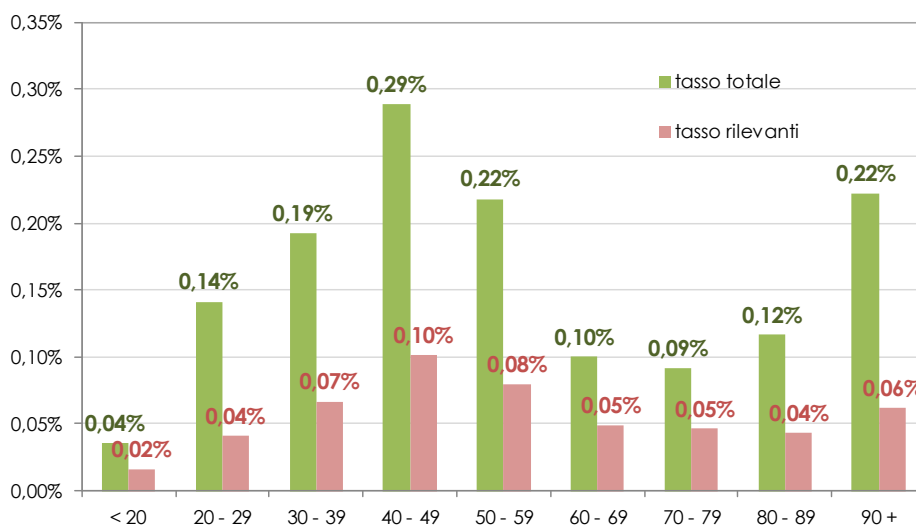
Come si evince dalla Tabella 1, i vaccini a vettore virale presentano un tasso di segnalazioni "rilevanti" o "gravi" maggiore, rispetto ai vaccini a mRNA. La quasi totalità degli eventi rilevanti o gravi associati a Vaxzevria è avvenuta dopo la prima dose, in linea con il tasso di segnalazione già evidenziato nel Grafico 2.

Tabella 1 - Tasso di segnalazione degli eventi "rilevanti" o "gravi" in Trentino, per tipo di vaccino

	N. dosi	N. segnalazioni "rilevanti" o "gravi"	Tasso di segnalazione (%)
TOTALE COMIRNATY	792.711	472	0,06
TOTALE VAXZEVRIA	75.842	85	0,11
TOTALE SPIKEVAX	150.867	68	0,05
TOTALE JANSSEN	4.666	6	0,13

In alcune classi di età, le segnalazioni "rilevanti" o "gravi" rappresentano la metà del totale (Grafico 7).

Grafico 7 - Tasso di segnalazione di eventi totali e "rilevanti" o "gravi", per classe di età



Nella Tabella 2 sono riportati gli eventi “rilevanti” o “gravi” segnalati in Trentino nel primo anno di campagna vaccinale, distinti per tipo di vaccino. Per gli eventi evidenziati in “grassetto”, sono sintetizzate le informazioni riportate negli specifici “focus” contenuti nel Rapporto nazionale.

Tabella 2 - Eventi “rilevanti” o “gravi” segnalati in Trentino nel primo anno di campagna vaccinale

COMIRNATY (Numero dosi: 792.711)	n. totale
Parestesie	83
Eruzioni cutanee estese	54
Febbre > 39 °C	45
Eventi cardiovascolari	41
Reazioni allergiche (trattate con cortisonici e/o antistaminici)	24
Paralisi facciali	14
Riattivazione herpes sistemico	11
Decesso	8
Miocarditi/pericarditi	5
Altro	131

JANSSEN (Numero dosi: 4.666)	n. totale
Reazioni allergiche (trattate con cortisonici e/o antistaminici)	1
Eventi cardiovascolari	1
Febbre > 39 °C	1
Riattivazione herpes sistemico	1
Eruzioni cutanee estese	1
Altro	1

SPIKEVAX (Numero dosi: 150.867)	n. totale
Febbre > 39 °C	15
Eventi cardiovascolari	10
Parestesie	10
Eruzioni cutanee estese	6
Reazioni allergiche (trattate con cortisonici e/o antistaminici)	3
Riattivazione herpes sistemico	3
Miocarditi/pericarditi	2
Paralisi facciali	1
Decesso	1
Altro	7

VAXZEVRIA (Numero dosi: 75.842)	n. totale
Febbre > 39 °C	19
Eventi cardiovascolari	16
Parestesie	9
Eruzioni cutanee estese	7
Reazioni allergiche (trattate con cortisonici e/o antistaminici)	5
Paralisi facciali	1
Riattivazione herpes sistemico	1
Miocarditi/pericarditi	1
Altro	25

In Trentino, così come a livello nazionale, sono stati segnalati **decessi** dopo la vaccinazione. In questi casi, il Centro di farmacovigilanza locale acquisisce una relazione clinica dettagliata, contenente i dati anamnestici e le eventuali terapie assunte.

Dei 9 casi segnalati in Trentino, 6 riguardano uomini; l'età media è di 85 anni (intervallo: 68-99) e la media del tempo intercorrente tra la somministrazione e il decesso è di 41 giorni (intervallo: 5 – 195 giorni).

Nessun caso è correlabile con la vaccinazione: in 3 casi il decesso è avvenuto oltre 50 giorni dopo la vaccinazione, in 2 casi i pazienti sono deceduti per polmonite interstiziale da COVID-19, avendo contratto l'infezione immediatamente dopo la prima dose, quando la protezione vaccinale era ancora insufficiente, negli ultimi 4 il decesso era attribuibile ad altre cause.

L'AIFA, a seguito di un'analisi su tutti i casi di decesso segnalati a livello nazionale, ha concluso che nella popolazione vaccinata i decessi osservati sono inferiori a quelli attesi in una popolazione simile ma non vaccinata.

Come si può osservare, una parte consistente degli eventi “rilevanti” è rappresentata dalla **iperpiressia**, definita come temperatura corporea superiore a 39°C; questo evento è infatti inserito nella lista degli “eventi clinicamente rilevanti”, redatta dall'EMA.

Le **parestesie** rappresentano gli eventi “rilevanti” più segnalati per Comirnaty.

Anche a livello nazionale, rientrano tra gli eventi avversi neurologici più frequentemente segnalati per tutti i vaccini, anche se non sempre rappresentano un sintomo neurologico; possono infatti essere causate anche da problemi circolatori, possono rientrare tra i sintomi dell'anafilassi o avere una causa psicogena.

Le parestesie comprendono diverse tipologie di sensazioni: formicolio, sensazione di “addormentamento”, prurito, punture di spillo, bruciore. Queste sensazioni compaiono improvvisamente, indipendentemente dagli stimoli, e possono persistere per un tempo variabile.

Si manifestano prevalentemente alle estremità, ma possono includere anche altre parti del corpo ed interessare sia la cute, che le mucose. La loro frequenza attualmente non è nota.

La scheda tecnica di Comirnaty è stata aggiornata, successivamente alla commercializzazione, per includere le parestesie/disestesie.

La **paralisi acuta del nervo facciale** si manifesta come debolezza o paralisi dei muscoli del viso.

È stata osservata con tutti i vaccini per il COVID-19, sia durante la sperimentazione clinica, che dopo la commercializzazione ed è riportata nella scheda tecnica di Comirnaty, Spikevax e Vaxzevria, come effetto indesiderato “raro” (frequenza $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$).

Le **miocarditi** e le **pericarditi** sono malattie infiammatorie che interessano, rispettivamente, il muscolo cardiaco (miocardio) e la membrana che lo riveste (pericardio).

Sono frequentemente associate ad una causa infettiva (accertata o presunta), compresa l'infezione da coronavirus SARS-CoV-2: dal 12% al 20% dei pazienti ospedalizzati per COVID-19 presentano un'evidenza di danno cardiaco. Questi eventi erano quindi stati inseriti nella lista prioritaria degli “eventi avversi di particolare interesse” da monitorare per i vaccini per il COVID-19.

Già nell'aprile 2021, il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA aveva iniziato una valutazione dei casi di miocardite e pericardite segnalati dopo la commercializzazione dei vaccini ad mRNA ed a luglio aveva confermato una possibile associazione,

inserendo questi eventi nelle schede tecniche di Comirnaty e di Spikevax e pubblicando una “Nota informativa importante” con indicazioni per i pazienti e per i professionisti sanitari.

Successivamente, due studi epidemiologici europei hanno permesso di definire la frequenza di questi eventi, stimata in 1 caso ogni 10.000 persone vaccinate.

I nuovi studi hanno confermato che il rischio è più elevato nei giovani maschi, che miocardite e pericardite possono svilupparsi entro pochi giorni dalla vaccinazione, ma principalmente entro 14 giorni e che sono più frequenti dopo la seconda dose di vaccino.

Si sottolinea tuttavia che l’incidenza di miocarditi e pericarditi post vaccinazione è inferiore al rischio associato all’infezione da COVID-19, stimato in circa 4,5 casi ogni 10.000 persone infettate.