



# FarmaNews EXTRA

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE PER MEDICI E OPERATORI SANITARI

GENNAIO - MARZO 2022

*A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza Abruzzo*



# NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

- ▶ **COVID-19: recenti dati di sicurezza rassicurano sull'uso dei vaccini a mRNA in gravidanza**

(Pagina 1)

- ▶ **Dati preliminari indicano che i vaccini anti-COVID-19 rimangono efficaci contro la malattia grave e i ricoveri dovuti alla variante Omicron**

(Pagina 2)

- ▶ **EMA raccomanda l'autorizzazione di Evusheld, medicinale anti-COVID-19**

(Pagina 3)



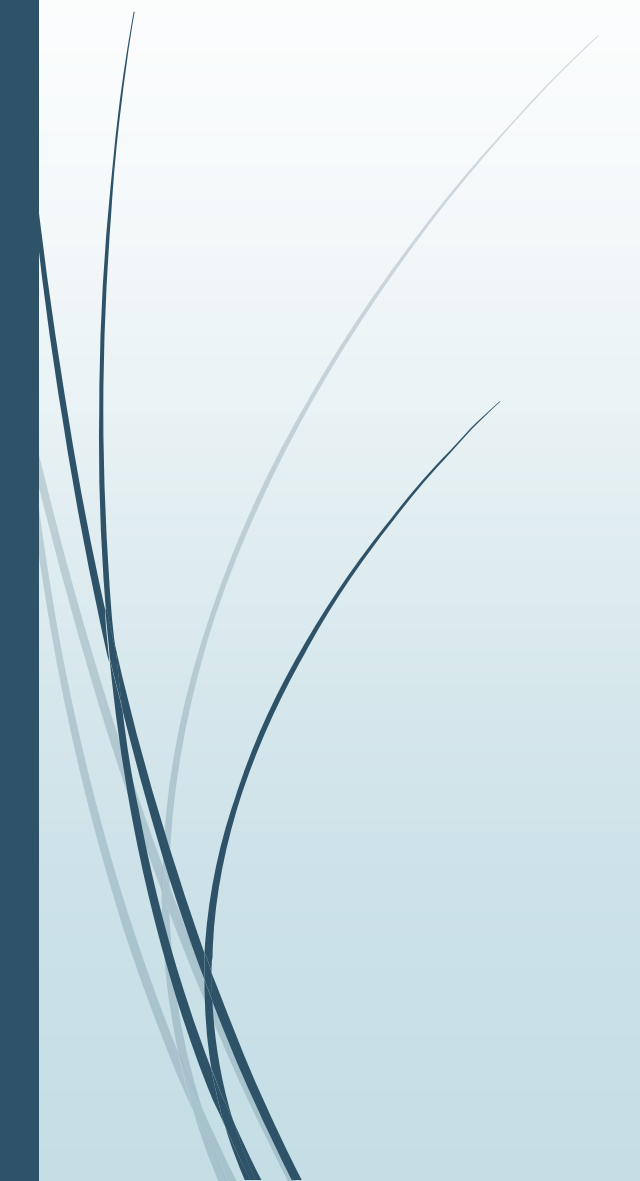
# SELEZIONE DALLA LETTERATURA



## Focus on Miocardite

*A cura di Ilaria Di Cesare*

(Pagina 4)



## 8/01/2022\_COVID-19: recenti dati di sicurezza rassicurano sull'uso dei vaccini a mRNA in gravidanza.

Dal momento che le varianti del virus continuano a diffondersi ed essendo stata la gravidanza associata a un rischio più elevato di COVID-19 grave, in particolare nel secondo e terzo trimestre, le donne che sono in gravidanza o che potrebbero iniziare una gravidanza nel prossimo futuro sono incoraggiate a procedere con la vaccinazione, in linea con le raccomandazioni nazionali.

Secondo la task force EMA contro la pandemia da COVID-19 (COVID-ETF) i vaccini anti-COVID-19 a mRNA non causano complicazioni in gravidanza né per le gestanti né per i neonati. Gli unici effetti indesiderati più comuni risultano essere simili a quelli della popolazione vaccinata in generale, tra questi figurano: arrossamento, dolore e gonfiore nel sito dell'iniezione, stanchezza, mal di testa, dolore muscolare e brividi. Tali effetti sono in genere di entità lieve o moderata e migliorano entro alcuni giorni dalla vaccinazione.

Dalle analisi dettagliate che sono state effettuate dalla COVID-ETF su diversi studi di vaccini anti-COVID-19 (le informazioni a disposizione finora provengono dai vaccini a mRNA ovvero Comirnaty e Spikevax) che hanno coinvolto 65.000 donne in diverse fasi della gravidanza, non è emerso alcun segnale relativo a un maggiore rischio di complicanze come aborti spontanei, nascite premature o effetti avversi nei nati. Nonostante alcune limitazioni nei dati, i risultati appaiono coerenti in tutti gli studi e hanno dimostrato che i vaccini anti-COVID-19 sono efficaci nel ridurre il rischio di ricovero ospedaliero e di decesso tanto nelle donne in gravidanza quanto in quelle non in gravidanza.

I vaccini anti-COVID-19 sono sottoposti ad attento monitoraggio, tutte le nuove informazioni vengono raccolte costantemente e analizzate tempestivamente. Sebbene un numero elevato di persone ha già ricevuto i vaccini anti-COVID-19, alcuni effetti indesiderati possono ancora emergere man mano che si prosegue con le campagne di vaccinazione.

Il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA continuerà a monitorare la sicurezza in gravidanza, inoltre le aziende, così come le autorità, dovranno monitorare la sicurezza e l'efficacia dei rispettivi vaccini nel momento in cui sono somministrati al pubblico, compreso l'uso in gravidanza.

Queste misure consentono alle autorità regolatorie di valutare rapidamente i dati provenienti da una serie di fonti diverse e di adottare, se necessario, misure adeguate per proteggere la salute pubblica.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/2022.01.20\\_com-EMA\\_rassicurazioni\\_vaccini\\_mRNA\\_in\\_gravidanza\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/2022.01.20_com-EMA_rassicurazioni_vaccini_mRNA_in_gravidanza_IT.pdf)

20/01/2022\_ Dati preliminari indicano che i vaccini anti-COVID-19 rimangono efficaci contro la malattia grave e i ricoveri dovuti alla variante Omicron.

L'Agenzia Europea dei medicinali (EMA) continua con il monitoraggio dei dati sull'efficacia dei vaccini anti-COVID-19, compresa la malattia dovuta alla variante Omicron, che si sta rapidamente diffondendo nell' UE.

Diversi studi dimostrano che l'infezione da Omicron, nonostante appaia più contagiosa rispetto alle altre varianti, comporta un minore rischio di ricovero in ospedale (si stima compreso tra un terzo e la metà di quello connesso con la variante Delta).

Numerosi studi pubblicati di recente mostrano che i vaccini sono meno efficaci rispetto alla malattia sintomatica da Omicron e che la stessa efficacia tende a diminuire nel tempo. Di conseguenza molto probabilmente a causa di questa variante ci saranno un maggior numero di persone vaccinate che svilupperanno la malattia nonostante la vaccinazione.

Tuttavia questi studi dimostrano che la vaccinazione fornisce un elevato livello di protezione contro la malattia grave e il ricovero in ospedale associati a Omicron. Le ultime evidenze, che includono i dati di efficacia dal mondo reale, suggeriscono che le persone che hanno ricevuto una dose di richiamo dispongono di una protezione migliore rispetto a chi ha ricevuto il solo ciclo primario.

Dati provenienti dal Sudafrica indicano che le persone che hanno ricevuto due dosi di un vaccino anti-COVID-19 sono protette fino al 70% dal rischio di ricovero in ospedale e dati simili, provenienti dal Regno Unito, mostrano che, sebbene la protezione diminuisca alcuni mesi dopo la vaccinazione, la dose di richiamo riporta al 90% il livello di protezione contro il ricovero ospedaliero.

L'EMA continuerà ad esaminare sia i dati sull'efficacia del vaccino che quelli sulla gravità della malattia, nonché sull'evoluzione della situazione in termini di varianti in circolazione ed esposizione naturale ad Omicron, avendo un impatto sulle future strategie di vaccinazione raccomandate dagli esperti negli Stati membri dell'UE/SEE.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/2022.01.20\\_com-EMA\\_vaccini\\_anti-COVID-19\\_efficaci\\_contro\\_Omicron\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/2022.01.20_com-EMA_vaccini_anti-COVID-19_efficaci_contro_Omicron_IT.pdf)

Evusheld è il medicinale sviluppato da AstraZeneca AB per prevenire l'infezione da COVID-19 negli adulti e negli adolescenti a partire dai 12 anni di età e con un peso minimo di 40 kg, prima di una potenziale esposizione al virus SARS-CoV-2. Evusheld è composto da tixagevimab e cilgavimab, due anticorpi monoclonali progettati per legarsi in due siti differenti alla proteina spike del SARS-CoV-2. Legandosi alla proteina spike, i due anticorpi di Evusheld impediscono al virus di penetrare nelle cellule dell'organismo e di replicarsi.

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Evusheld, andando a valutare i dati provenienti da uno studio condotto su oltre 5000 persone. Da questo studio è emerso che Evusheld, somministrato sotto forma di due iniezioni intramuscolari (contenenti rispettivamente 150 mg di tixagevimab e 150 mg di cilgavimab), ha ridotto del 77% il rischio di COVID-19 con una durata stimata della protezione dal virus pari ad almeno sei mesi.

Nello studio è stato somministrato Evusheld o un placebo ad adulti che non avevano mai avuto COVID-19 e non avevano ricevuto alcun vaccino anti-COVID-19 o altri trattamenti preventivi. Dei soggetti che avevano ricevuto Evusheld, lo 0,2% (8 su 3441) presentava COVID-19 "breakthrough" (eventi che si presentano nonostante il trattamento) confermata da esami di laboratorio nei primi sei mesi successivi al trattamento, rispetto all'1,0% (17 su 1731) di coloro che avevano ricevuto placebo.

Il profilo di sicurezza di Evusheld risulta così favorevole e gli effetti indesiderati sono stati generalmente lievi; infatti ad esser state segnalate solo da un ridotto numero di soggetti sono state le reazioni al sito di iniezione o l'ipersensibilità.

Il CHMP ha concluso che, per l'uso approvato, i benefici del medicinale superano i rischi e trasmetterà le proprie raccomandazioni alla Commissione europea che adotterà rapidamente una decisione applicabile in tutti gli Stati membri dell'UE. I dati dello studio sono stati però raccolti prima dell'emergere della variante Omicron, che è attualmente alla base della diffusione dell'infezione in tutto il mondo. Studi di laboratorio dimostrano che la variante Omicron BA.1 risulta meno sensibile a tixagevimab e cilgavimab (a dosi di 150 mg) rispetto alla variante Omicron BA.2. L'EMA valuterà quindi nelle prossime settimane i dati per stabilire se un regime posologico alternativo possa essere appropriato per prevenire la malattia causata dalle varianti emergenti.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

# *Focus on Myocardite*

*A cura di Ilaria Di Cesare*



Di Cesare I., Capodifoglio S., De Carlo I., Senesi I. I DATI DI FARMACOVIGILANZA IN REGIONE ABRUZZO ED IN EUROPA: FOCUS ON MIOCARDITE. Giornale italiano di Farmacia clinica 2022, 36, Suppl. 1 al n. 3

Nel presente Focus sono state prese in considerazione le Schede di segnalazione di eventi avversi della Regione Abruzzo inserite in Rete Nazionale di Farmacovigilanza nel periodo 01 Gennaio 2021 - 31 Marzo 2022 relative ai casi di miocardite, pericardite, pleuropericardite e versamento pericardico.

## Analisi segnalazioni per genere

Dall'analisi condotta attraverso l'applicazione di data warehousing Vigisegn – Finder, in regione Abruzzo, nel periodo di riferimento e relativamente agli eventi avversi oggetto del focus, si attesta una leggera prevalenza di segnalazioni relativamente al sesso maschile (54%) rispetto al sesso femminile (46%) (grafico 1).

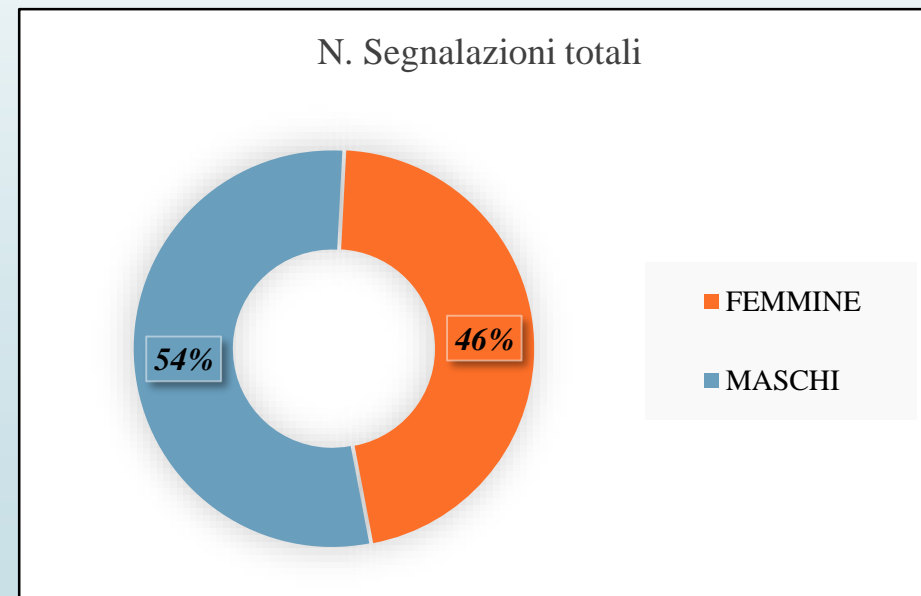


Grafico 1\_ distribuzione percentuale dei casi per genere.



## Analisi per fascia d'età e per sesso

Il maggior numero di segnalazioni riguarda la popolazione adulta (80%), a seguire la popolazione anziana (12%) e adolescente (8%) (grafico 2). A tal proposito, è da prendere in considerazione che l'offerta vaccinale a determinate fasce d'età quali adolescente/pediatrica è subentrata diversi mesi dopo l'avvio della campagna vaccinale. Inoltre, sia la popolazione femminile sia la maschile presentano una netta prevalenza di segnalazione nella fascia adulta con percentuali rispettivamente pari al 92% ed al 69%. La popolazione maschile, a differenza della femminile, coinvolge, seppur con distribuzione percentuale bassa, anche la fascia adolescente (grafici 3- 4).

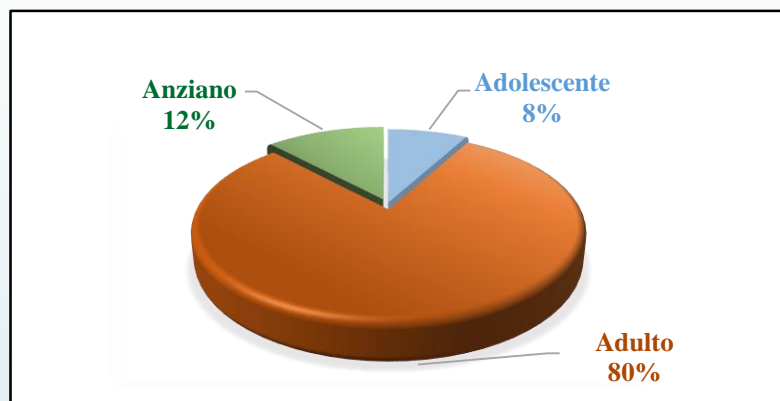


Grafico 2\_ distribuzione percentuale dei casi per fascia d'età.

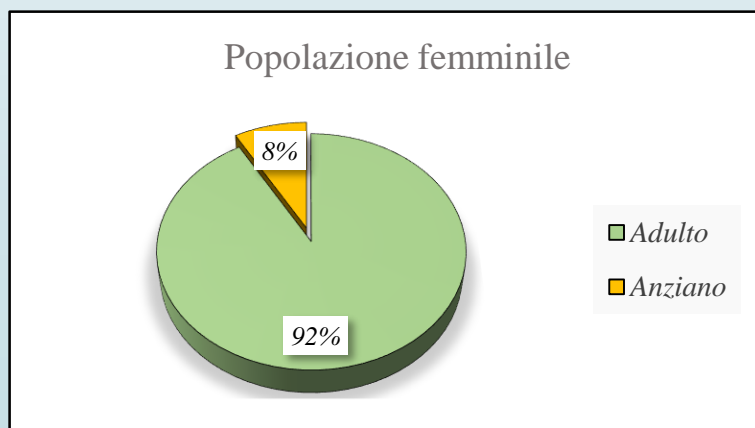


Grafico 3\_ Distribuzione percentuale dei casi per fascia d'età relativamente al sesso femminile.

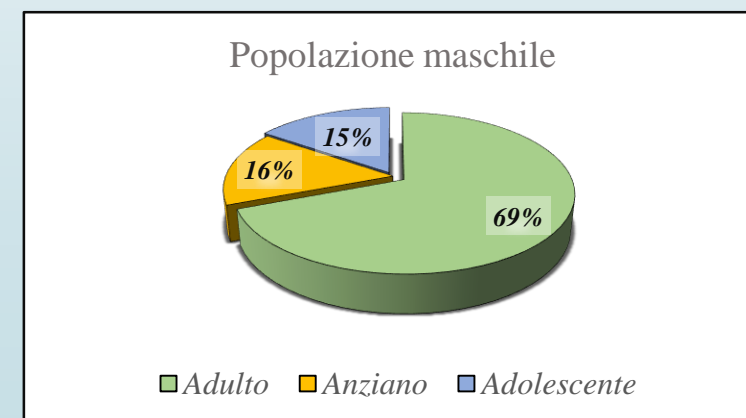


Grafico 4\_ Distribuzione percentuale dei casi per fascia d'età relativamente al sesso maschile.

## Analisi per fonte

Il maggior numero di segnalazioni proviene dalla figura del paziente (58%), seguita dal medico (38%) e da altro operatore sanitario (4%) (grafico 5 e relativa tabella 1).



Grafico 5 \_Distribuzione percentuale dei casi per fonte.

Altro operatore sanitario	Medico	Paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria
1	10	15

Tabella 1\_ Distribuzione delle segnalazioni per fonte.

## Analisi segnalazioni per gravità

La maggioranza delle segnalazioni risulta essere grave (80,77%) (grafico 6).

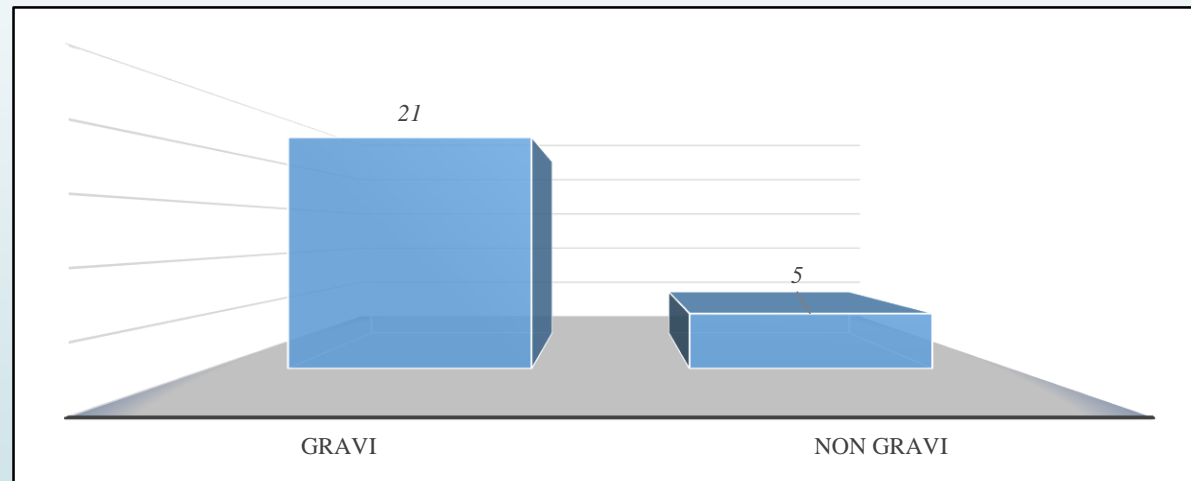


Grafico 6 \_ Distribuzione dei casi per gravità.

## Distribuzione segnalazioni Gravi e Non Gravi per Genere

Analizzando il grafico che correla sesso e gravità di evento avverso, si attesta che per entrambe le popolazioni, prevalgono sempre reazioni gravi rispetto alle non gravi, con proporzioni rispettivamente pari al 75% per la popolazione femminile ed al 85,7% per quella maschile (grafico 7).

Sul totale delle segnalazioni gravi, per entrambi i sessi, c'è prevalenza di segnalazione nella fascia adulta, a seguire quella anziana. Per la fascia d'età adolescente, i cui casi sono tutti relativi a soggetti di sesso maschile, la gravità si attesta al 9% (grafici 8-9).

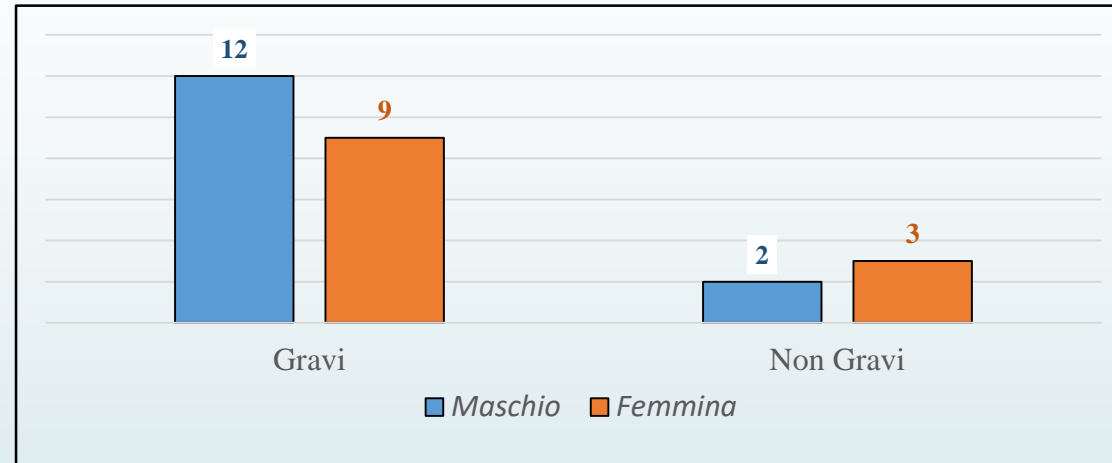


Grafico 7 \_Distribuzione delle segnalazioni per gravità.

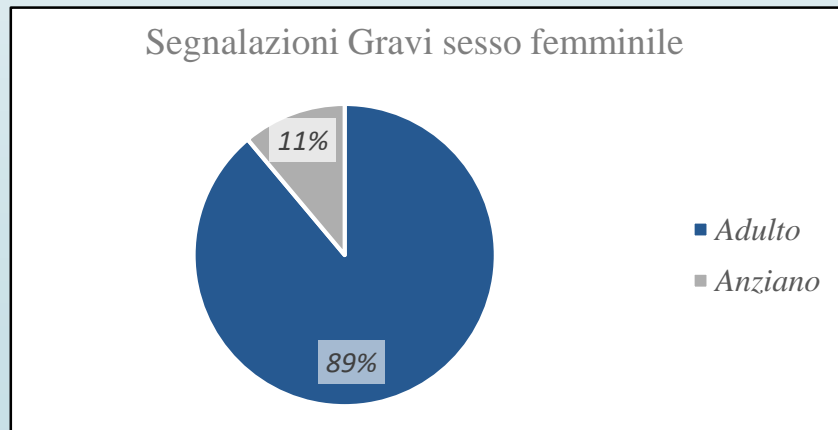


Grafico 8 \_Distribuzione percentuale delle segnalazioni gravi per fascia d'età relativamente al sesso femminile.

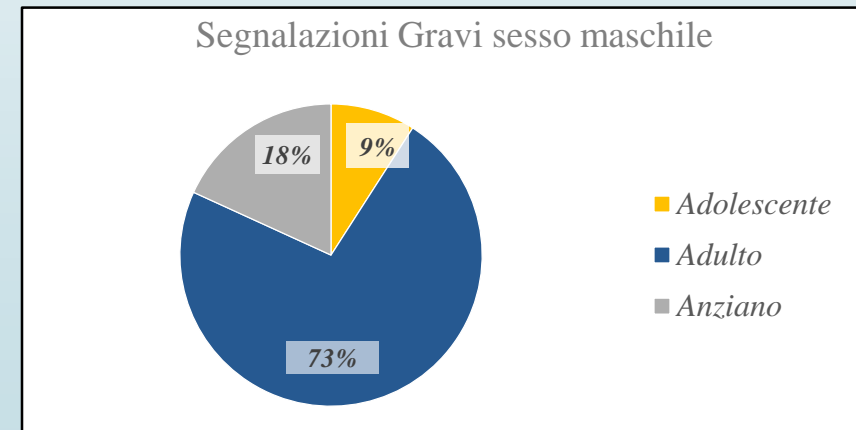


Grafico 9 \_Distribuzione percentuale delle segnalazioni gravi per fascia d'età relativamente al sesso maschile.

# Distribuzione percentuale segnalazioni Gravi per criterio di gravità, genere e fascia d'età

Per quanto riguarda le reazioni gravi, prevale «ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione» (45%) rispetto a «altra condizione clinicamente rilevante» (30%) ed a «pericolo di vita» (5%) (grafico 10).

Per entrambi i sessi, si attesta un maggior numero di segnalazioni con «ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione», rispettivamente con distribuzioni percentuali pari al 45% per le donne ed al 50% per gli uomini. Per quanto riguarda il sesso femminile, seguono «altra condizione clinicamente rilevante» (44%) e «pericolo di vita» (11%) (grafico 11). Per la popolazione maschile emergono con percentuali decrescenti «pericolo di vita» (25%), «altra condizione clinicamente rilevante» (17%) ed un caso di «invalidità grave o permanente» (8%) di cui non è nota l'età del paziente (grafico 12).

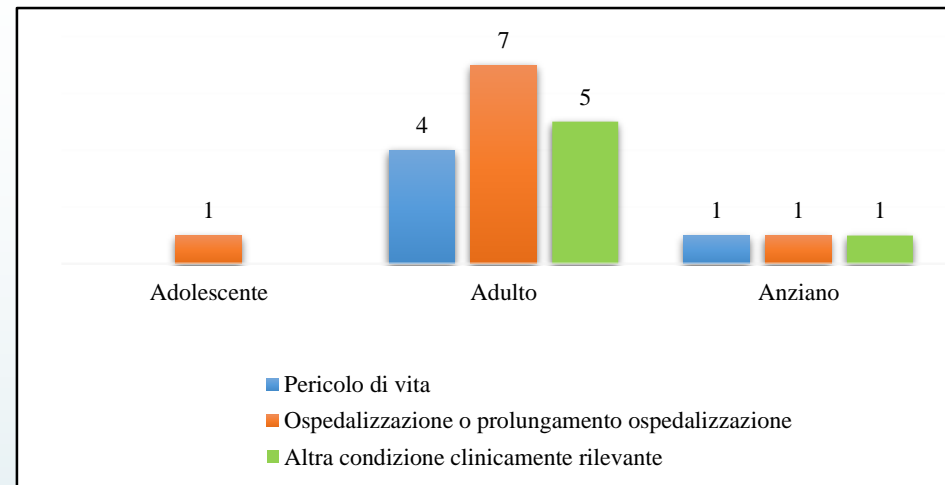


Grafico 10 \_Distribuzione delle segnalazioni per criterio di gravità e fascia d'età.

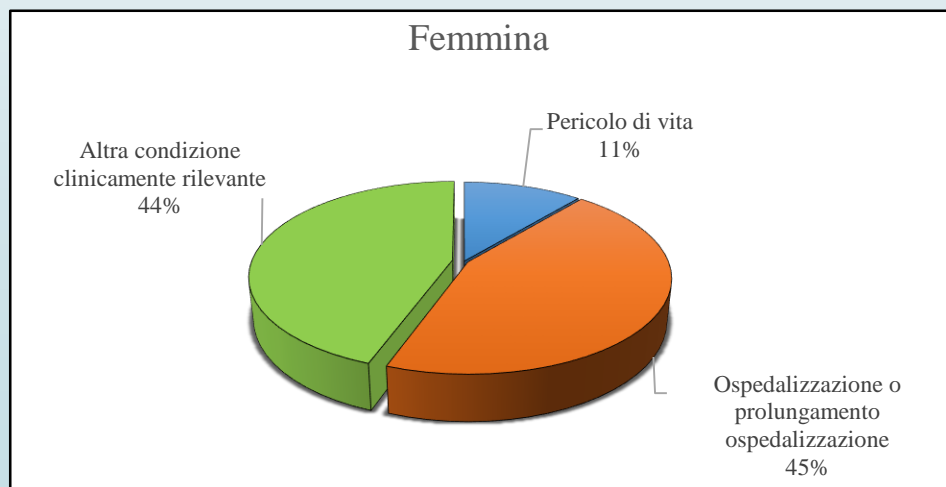


Grafico 11 \_Distribuzione delle segnalazioni per criterio di gravità. Sesso femminile.

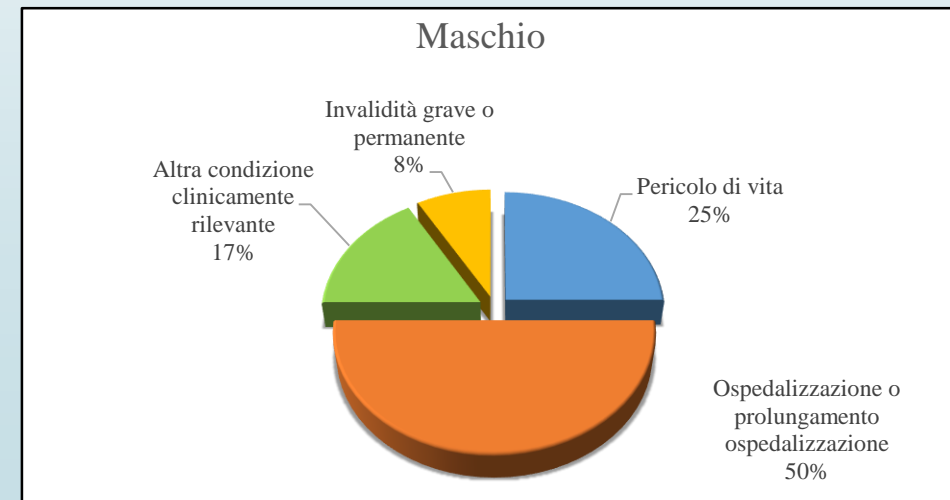


Grafico 12 \_Distribuzione delle segnalazioni per criterio di gravità. Sesso maschile.

## Distribuzione percentuale segnalazioni Gravi per genere ed esito

Analizzando i grafici che correlano le segnalazioni gravi con il sesso e l'esito dell'evento avverso manifestatosi, si evidenzia che in entrambi i sessi c'è una prevalenza dell'esito «non ancora guarito», con percentuali pari al 56% per il sesso femminile e per il sesso maschile si attesta una percentuale pari al 33%. Per quanto riguarda il sesso femminile, seguono «miglioramento» (22%) e «risoluzione con postumi» (11%). L'esito «risoluzione completa» è presente solo nei pazienti di sesso maschile con percentuale pari al 25% e con medesima percentuale di «miglioramento», segue la «risoluzione con postumi» (17%) (grafici 13 e 14).

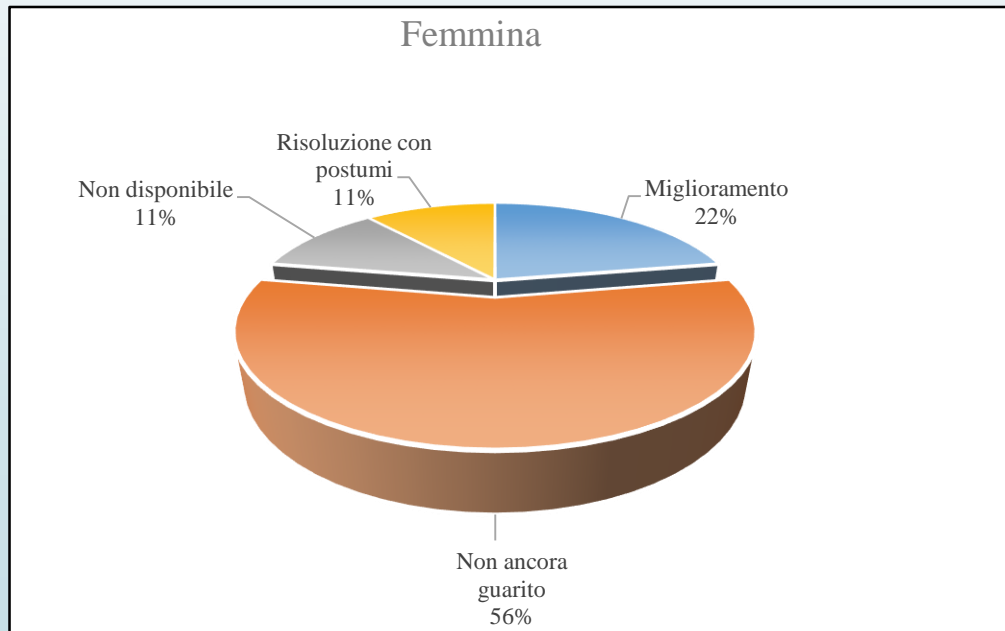


Grafico 13 \_Distribuzione delle segnalazioni gravi per esito relativamente al sesso femminile.

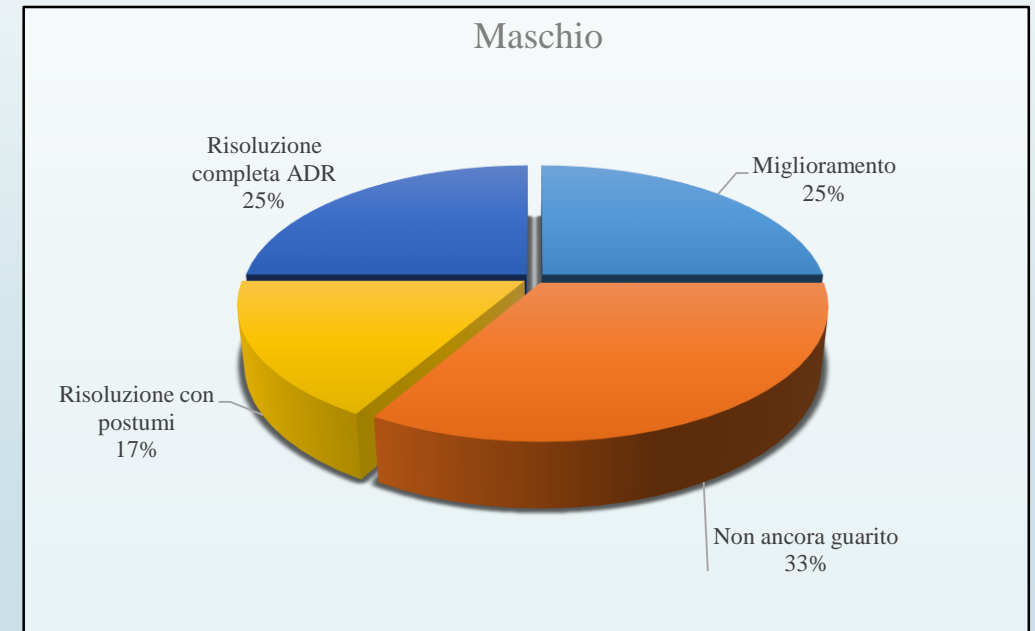


Grafico 14 \_Distribuzione delle segnalazioni gravi per esito relativamente al sesso maschile.

## Distribuzione percentuale segnalazioni per tipo di Specialità Medicinale

Dall'analisi delle schede di segnalazione, emerge che tutti i casi di miocardite e similari sono successivi a somministrazione di vaccino anti Covid-19. In un solo caso (codice scheda RNF 815881), oltre al vaccino Spikevax era stato indicato come sospetto anche il vaccino antinfluenzale (antigene di superficie, inattivato, adiuvato) Fluad Tetra. In questo caso specifico, gli eventi avversi sono comparsi in una paziente anziana 12h dopo la somministrazione dell'antinfluenzale, mentre il primo ciclo vaccinale anti-Covid19 con Spikevax era stato effettuato 5 mesi prima c.a.; oltre alla miocardite ed alla pericardite, erano segnalati i pt ischemia miocardica, iperpiressia, dolore toracico e dispnea.

Più della metà delle segnalazioni sono relative al vaccino ad mRNA Comirnaty (55%), il vaccino Spikevax rappresenta il farmaco sospetto nel 37% delle schede di riferimento, mentre per il vaccino a vettore virale Vaxzevria la percentuale è del 4%. (Grafico 15).

NB: Tali percentuali non sono da confondere con i tassi per il cui calcolo occorrerebbe rapportare il numero di eventi alle dosi di vaccino somministrate.

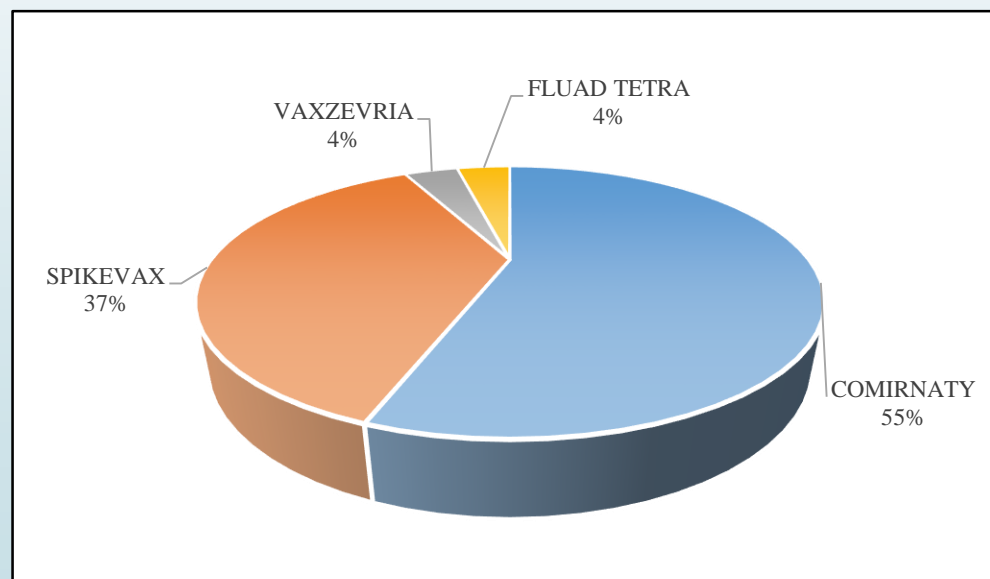


Grafico 15 \_Distribuzione percentuale delle segnalazioni per tipo di vaccino.

## Distribuzione segnalazioni per gravità e vaccino

Per ogni vaccino prevalgono gli eventi avversi gravi rispetto ai non gravi; sul totale dei casi gravi (n=21) Comirnaty rappresenta il 57,14 %. Il vaccino antinfluenzale Fluad Tetra, come già esposto precedentemente, è presente in una sola scheda Grave in cui compare anche Spikevax come farmaco sospetto; mentre per Vaxzevria è presente una sola scheda di segnalazione grave (Grafico 16). Dall'analisi condotta su ogni singolo vaccino, risulta evidente che prevalgono sempre reazioni gravi rispetto alle non gravi anche se con proporzioni differenti. In particolare, sia per Comirnaty sia per Spikevax la percentuale di schede gravi è pari al 80% rispetto alle non gravi (20%) (Grafici 17 e 18).

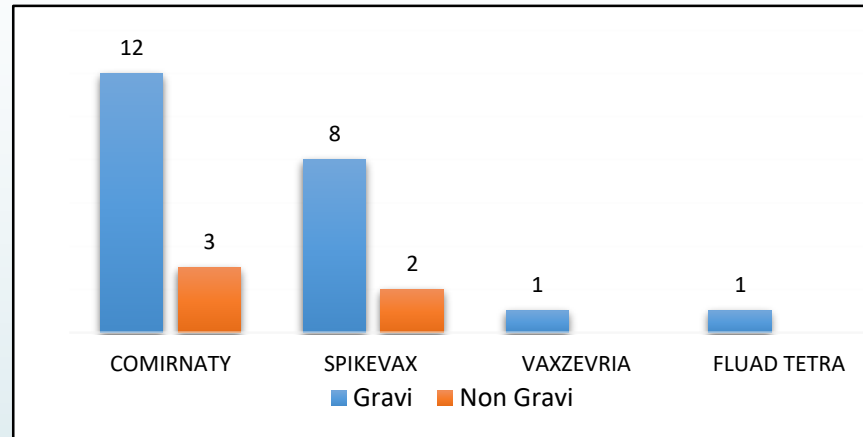


Grafico 16 \_Distribuzione percentuale delle segnalazioni per gravità e tipo di vaccino.

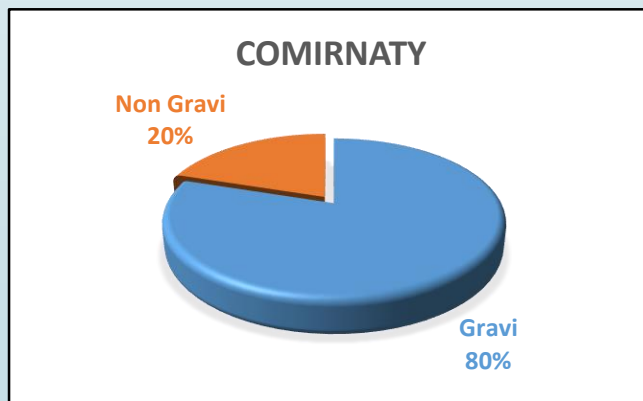


Grafico 17 \_Distribuzione percentuale delle segnalazioni per vaccino Comirnaty.

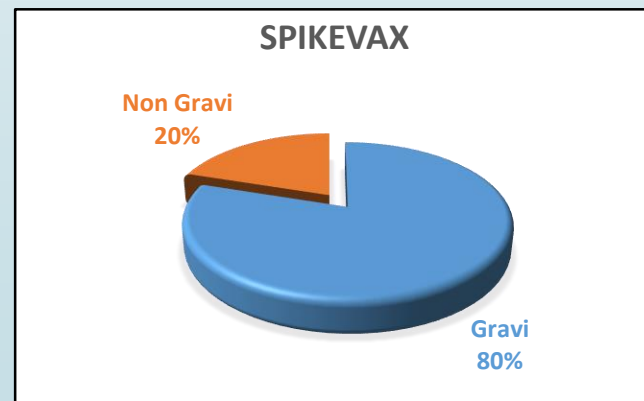


Grafico 18 \_Distribuzione percentuale delle segnalazioni per vaccino Spikevax.

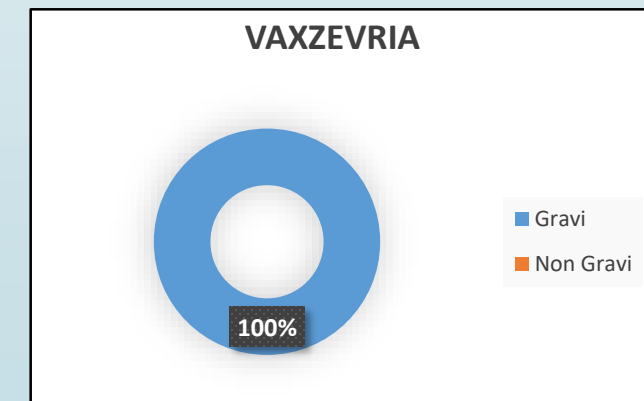


Grafico \_Distribuzione percentuale delle segnalazioni vaccino Vaxzevria.



## Segnalazioni Gravi, occorrenza vaccinale ed insorgenza dei sintomi

In riferimento al totale delle segnalazioni Gravi (n=21), il maggior numero di segnalazioni deriva da II dose, con il 48% delle schede.

I casi relativi a I dose rappresentano il 33%; il 14% delle schede si riferisce a III dose.

Una segnalazione è relativa a Vaxzevria, ma non è nota l'occorrenza vaccinale (Grafico 19 e rispettiva tabella 2).

Occorrenza Vaccinale	Numero schede
I Dose	7
II Dose	10
III Dose	3
Non definito	1

Tabella 2\_ Distribuzione delle segnalazioni con correlazione dose somministrata/insorgenza dei sintomi.

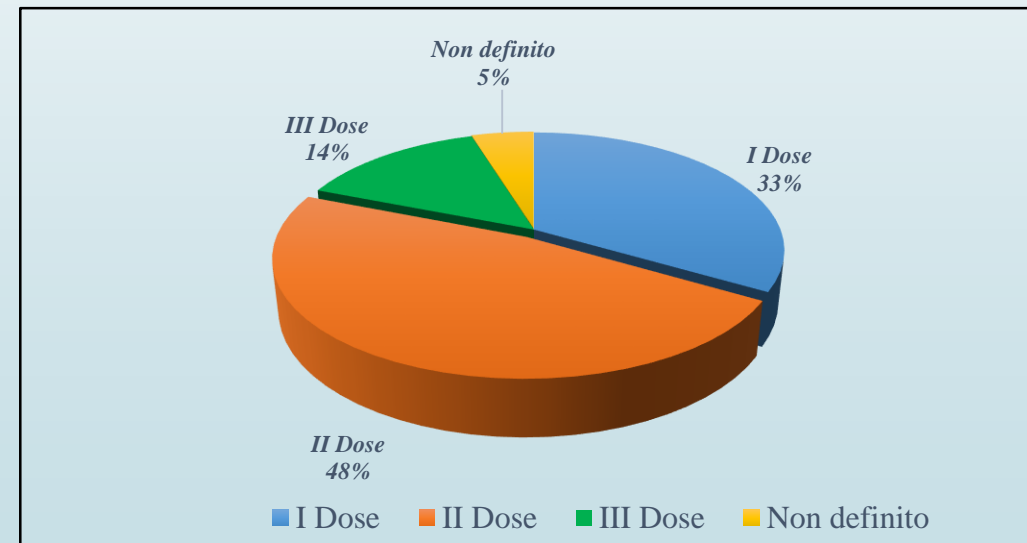


Grafico 19 \_Distribuzione percentuale delle segnalazioni con correlazione dose somministrata/insorgenza dei sintomi.

## Segnalazioni Gravi, occorrenza vaccinale, tipo di vaccino ed insorgenza dei sintomi

Nello specifico, analizzando il tipo di vaccino somministrato ed il numero di dose corrispondente, per quanto riguarda la I dose, si attesta una netta prevalenza di segnalazioni inerenti il vaccino Comirnaty con l'85,7%, segue Spikevax con il 14,3%. Medesima situazione presente per la II dose, in cui c'è netta prevalenza di segnalazioni per Comirnaty (60%), segue Spikevax (40%). Per quanto riguarda la III dose, ci sono tre schede di segnalazione effettuate in seguito a somministrazione di III dose Spikevax.

Se si pone attenzione sui singoli vaccini somministrati, si attesta che la distribuzione percentuale di casi relativi a Comirnaty è la medesima in corrispondenza di I e II dose, non ci sono casi di III dosi; Spikevax ha percentuale maggiore di segnalazioni riferite a II dose con il 50% (sul totale di schede riferite a Spikevax), a seguire III dose con il 37,5% e infine 12,5% per la I dose. Vaxzevria, come già esposto precedentemente, è da attribuire ad un'unica segnalazione, ma non è noto il numero di dose corrispondente (Grafico 20 e rispettiva tabella 3).

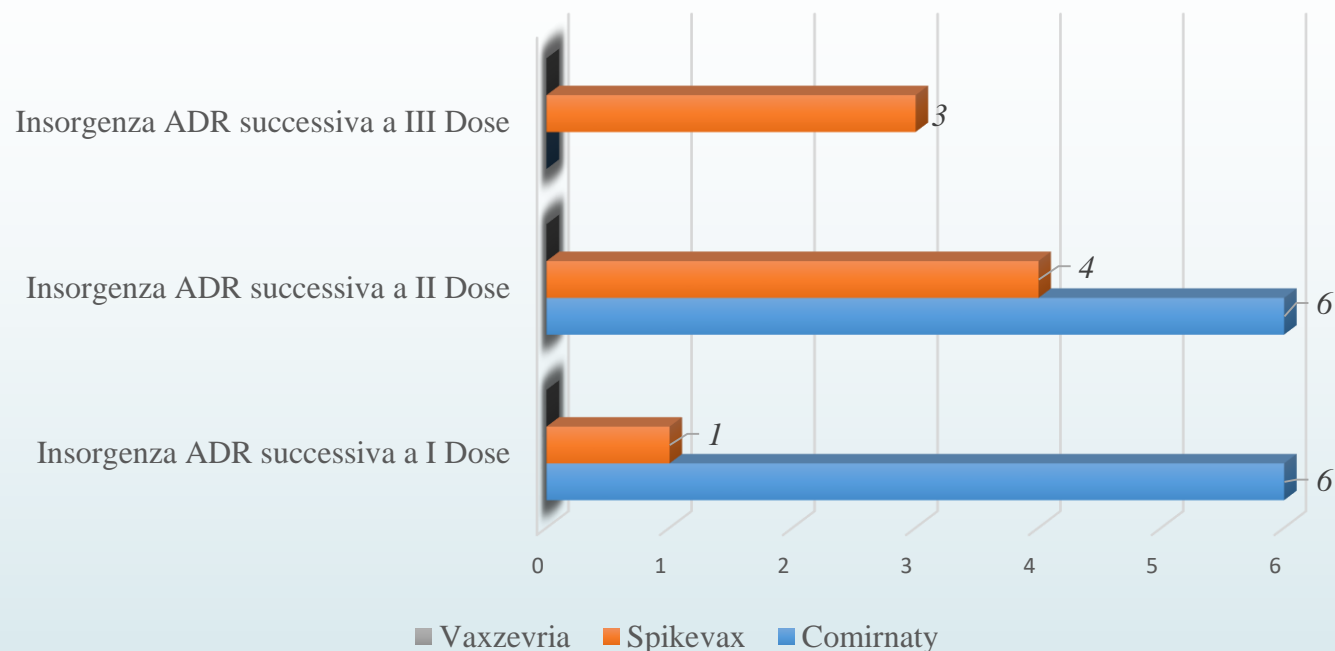


Grafico 20 \_Distribuzione percentuale delle segnalazioni con correlazione dose somministrata/insorgenza dei sintomi.

Vaccino	Insorgenza ADR successiva a I Dose	Insorgenza ADR successiva a II Dose	Insorgenza ADR successiva a III Dose
Comirnaty	6	6	0
Spikevax	1	4	3
Vaxzevria	0	0	0

Tabella 3\_ Distribuzione delle segnalazioni con correlazione dose somministrata/insorgenza dei sintomi.

## Vaccinazione omologa o eterologa

L'analisi relativa a vaccinazione eterologa (somministrazione di tipi diversi di vaccino) o omologa (stesso vaccino) ha evidenziato la presenza di 2 casi di vaccinazione eterologa e 6 casi di omologa.

Per i due casi di eterologa i sintomi sono insorti successivamente alla III dose. In un caso il ciclo primario è stato effettuato con Comirnaty, nell'altro caso con Vaxzevria. In entrambi i casi per la III dose è stato somministrato Spikevax.

Nei sei casi di vaccinazione omologa le ADR si sono manifestate, tutte, successivamente a II dose. Di queste, tre cicli vaccinali sono stati effettuati con Comirnaty, tre cicli vaccinali con Spikevax.

Sono presenti 5 schede che si riferiscono a II/III dose e di cui non sono noti i tipi di vaccini precedentemente somministrati. Nello specifico emergono quattro eventi avversi manifestatesi dopo la II dose; di cui tre eventi da Comirnaty e uno da Spikevax. Una ADR è insorta dopo la III dose di Spikevax (Tabella 4).

Tipo di Ciclo Vaccinale	Numero Schede
Vaccinazione Eterologa	2
Vaccinazione Omologa	6
Non Disponibile	5

Tabella 4\_ Distribuzione delle segnalazioni. Correlazione dose somministrata/insorgenza dei sintomi.

The number of individual cases identified in EudraVigilance for **TOZINAMERAN** is **905,088** (up to 16/04/2022)

Dall'analisi dei dati Europei contenuti all'interno della banca dati Eudravigilance sino al 16/04/2022, si evidenzia che i casi totali per il vaccino Comirnaty risultano essere pari a 905.088. Più frequentemente le reazioni hanno riguardato la fascia d'età 18-64 anni, che rappresenta il 75,7% del totale (Tabella 5 e relativo Grafico 21).

Number of individual cases by Age Group

Age Group	Cases	%
Not Specified	52,101	5.8%
0-1 Month	306	0.0%
2 Months - 2 Years	595	0.1%
3-11 Years	3,456	0.4%
12-17 Years	24,355	2.7%
18-64 Years	685,394	75.7%
65-85 Years	115,749	12.8%
More than 85 Years	23,132	2.6%
<b>Total</b>	<b>905,088</b>	<b>100.0%</b>

Tabella 5 \_ Distribuzione dei casi totali per fascia d'età. Vaccino Comirnaty. Europa.

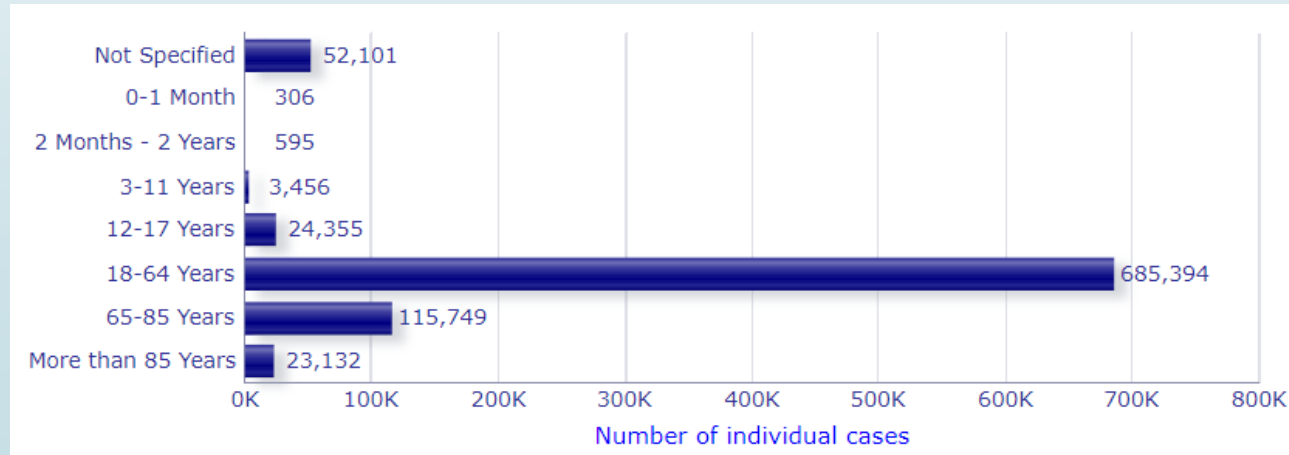


Grafico 21 \_ Distribuzione dei casi totali per fascia d'età. Vaccino Comirnaty. Europa.

Reaction Groups\Age Group	Number of individual cases								Total
	Not Specified	0-1 Month	2 Months - 2 Years	3-11 Years	12-17 Years	18-64 Years	65-85 Years	More than 85 Years	
Blood and lymphatic system disorders	3,057	18	12	195	1,393	55,240	3,533	461	63,909
Cardiac disorders	3,998	13	15	159	3,200	53,770	9,619	2,257	73,031
Congenital, familial and genetic disorders	157	11	7	0	21	338	91	16	641
Ear and labyrinth disorders	1,456	4	6	42	424	21,574	3,679	315	27,500
Endocrine disorders	160	2	0	6	26	2,098	251	22	2,565
Eye disorders	1,799	9	9	105	881	23,101	4,507	551	30,962
Gastrointestinal disorders	7,589	70	157	735	4,455	122,124	16,763	2,905	154,798
General disorders and administration site conditions	27,808	153	301	1,821	12,627	407,926	59,092	11,874	521,602
Hepatobiliary disorders	120	0	0	8	59	1,450	613	125	2,375
Immune system disorders	1,317	3	8	81	636	16,969	2,822	411	22,247
Infections and infestations	7,939	22	49	379	3,045	78,338	19,296	4,306	113,374
Injury, poisoning and procedural complications	4,963	83	337	181	817	27,247	6,211	902	40,741
Investigations	3,065	13	29	115	1,754	35,487	8,320	2,054	50,837
Metabolism and nutrition disorders	815	11	41	78	471	8,378	2,808	854	13,456
Musculoskeletal and connective tissue disorders	12,432	59	42	389	3,763	196,399	25,098	2,436	240,618
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	303	0	0	6	45	1,123	654	124	2,255
Nervous system disorders	17,273	101	121	1,078	9,167	262,059	35,449	5,512	330,760
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	444	23	12	0	7	2,559	9	0	3,054
Product issues	44	0	0	1	11	179	44	8	287
Psychiatric disorders	2,526	19	69	109	727	27,398	4,920	1,183	36,951
Renal and urinary disorders	482	1	2	30	217	4,757	1,651	458	7,598
Reproductive system and breast disorders	5,623	5	6	43	2,517	79,903	785	61	88,943
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4,675	28	52	255	2,760	63,547	12,821	3,015	87,153
Skin and subcutaneous tissue disorders	5,290	32	68	615	2,680	69,510	13,220	2,047	93,462
Social circumstances	406	0	0	20	134	3,734	566	106	4,966
Surgical and medical procedures	3,321	2	3	4	100	16,338	4,103	311	24,182
Vascular disorders	2,682	10	9	111	1,069	33,227	10,444	2,123	49,675
<b>Total</b>	<b>52,101</b>	<b>306</b>	<b>595</b>	<b>3,456</b>	<b>24,355</b>	<b>685,394</b>	<b>115,749</b>	<b>23,132</b>	<b>905,088</b>

Tabella 6 \_ Casi di miocardite . Distribuzione dei casi totali per SOC e fascia d'età. Vaccino Comirnaty.

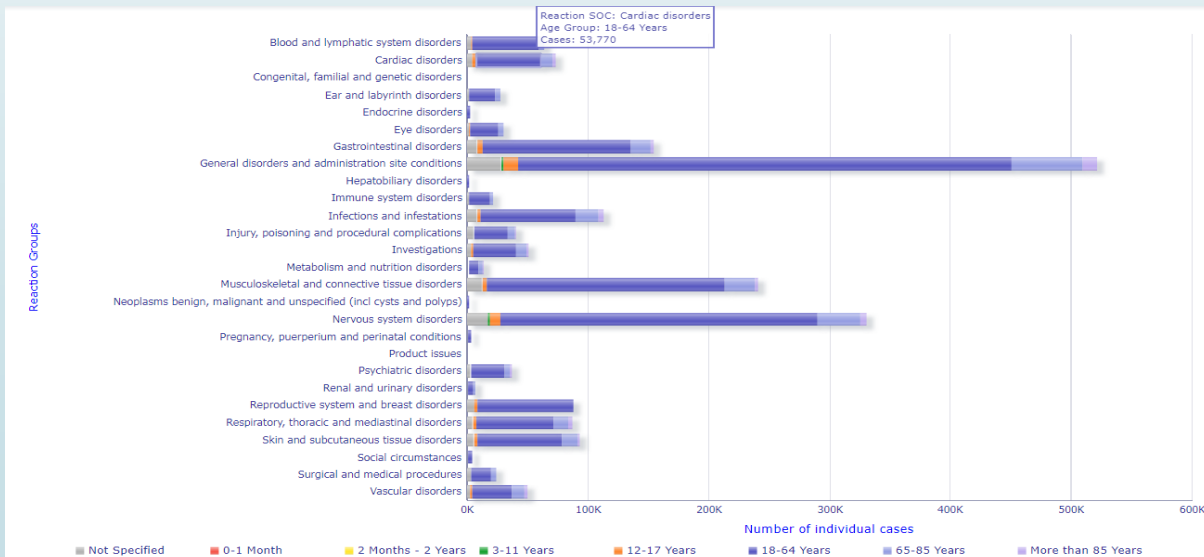


Grafico 22 \_ Distribuzione dei casi totali per SOC e fascia d'età. Vaccino Comirnaty.

La SOC prevalente risulta essere correlata ai «General disorders and administration site conditions» (57,63%) seguita da «nervous system disorders» (36,54%) (Tabella 6 e relativo Grafico 22).

Globalmente la SOC «cardiac disorders» presenta 73.031 casi e corrisponde all'8,07% del totale dei casi (n=905.088) . Relativamente alla fascia d'età 18-64 anni i casi totali sono pari a 685.394 e di questi 53.770 appartengono alla SOC Cardiac disorders (7,85%) (Tabella 7).

Age Group\Sex	Number of individual cases			Total
	Female	Male	Not Specified	
Not Specified	2,095	1,479	424	3,998
0-1 Month	9	2	2	13
2 Months - 2 Years	10	5	0	15
3-11 Years	68	87	4	159
12-17 Years	1,007	2,169	24	3,200
18-64 Years	34,101	19,134	535	53,770
65-85 Years	5,376	4,158	85	9,619
More than 85 Years	1,441	805	11	2,257
<b>Total</b>	<b>44,107</b>	<b>27,839</b>	<b>1,085</b>	<b>73,031</b>

Tabella 7 \_ SOC «cardiac disorders». Distribuzione dei casi per sesso e fascia d'età. Vaccino Comirnaty.

Considerando i 73.031 casi della SOC «patologie cardiache», i Preferred Terms miocardite e pericardite rappresentano rispettivamente il 14,58% ed il 12,11%. Il sesso maschile e la fascia d'età 18-64 anni prevale in entrambi i PT (Tabelle 8 e 9). Per quanto concerne l'esito, relativamente ai casi di miocardite, si attestano percentuali di casi pari al 29,90% non ancora guariti, per il 26,36% l'informazione non è disponibile, il 16,10% dei casi con risoluzione completa e l'1,24% sono risultati fatali (Grafico 23); nel caso della pericardite risultano percentuali di casi pari al 35,10% non ancora guarito, 26,31% con informazione non disponibile, 12,85% con risoluzione completa e 0,27% dei casi con esito fatale (Grafico 24).

Age Group \ Sex	Number of individual cases			Total
	Female	Male	Not Specified	
Not Specified	310	459	111	880
0-1 Month	0	0	0	0
2 Months - 2 Years	0	0	0	0
3-11 Years	11	30	0	41
12-17 Years	252	1,272	13	1,537
18-64 Years	2,670	4,705	87	7,462
65-85 Years	315	320	10	645
More than 85 Years	54	30	1	85
<b>Total</b>	<b>3,612</b>	<b>6,816</b>	<b>222</b>	<b>10,650</b>

Tabella 8 \_ Casi di miocardite . Distribuzione dei casi totali per sesso e fascia d'età. Vaccino Comirnaty.

Age Group \ Sex	Number of individual cases			Total
	Female	Male	Not Specified	
Not Specified	234	283	69	586
0-1 Month	0	0	0	0
2 Months - 2 Years	2	0	0	2
3-11 Years	7	20	0	27
12-17 Years	149	411	5	565
18-64 Years	3,355	3,494	70	6,919
65-85 Years	321	353	10	684
More than 85 Years	31	31	1	63
<b>Total</b>	<b>4,099</b>	<b>4,592</b>	<b>155</b>	<b>8,846</b>

Tabella 9 \_ Casi di pericardite . Distribuzione dei casi totali per sesso e fascia d'età. Vaccino Comirnaty.

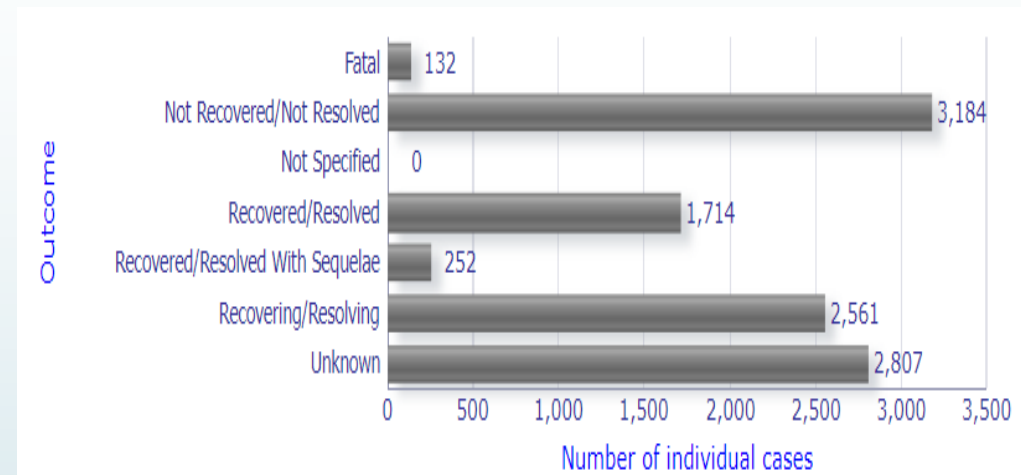


Grafico 23 \_ Casi di miocardite . Distribuzione dei casi totali per esito. Vaccino Comirnaty.

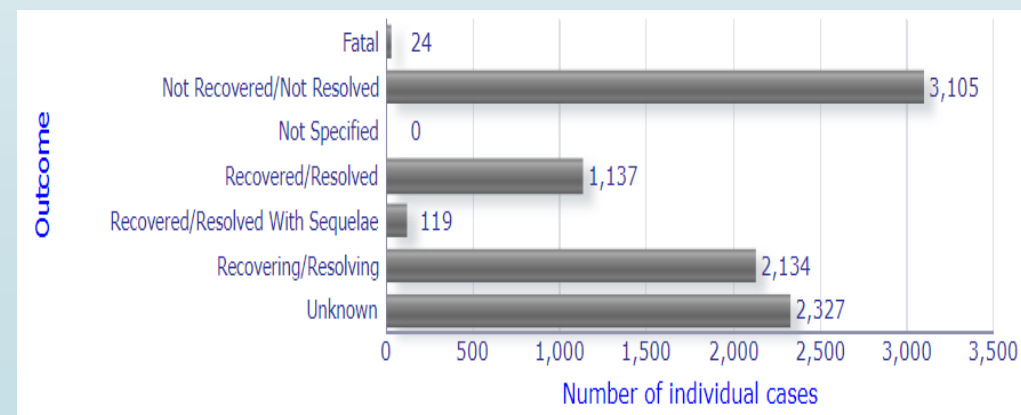


Grafico 24 \_ Casi di pericardite . Distribuzione dei casi totali per esito. Vaccino Comirnaty.

Relativamente ai PT pleuropericardite e versamento pericardico, essi rappresentano rispettivamente lo 0,08% ed il 1,62% della SOC «patologie cardiache» (n= 73.031). Come per gli eventi precedentemente analizzati, anche in questi casi prevalgono il sesso maschile e la fascia d'età 18-64 anni (Tabelle 10 e 11). In riferimento all'esito degli eventi di pleuropericardite, si attesta una prevalenza di casi in miglioramento (40,35%), segue la risoluzione completa (28,07%) ed i casi non ancora guariti (24,56%), non sono presenti esiti fatali (Grafico 25). Differente situazione si presenta nei casi di versamento pericardico, in cui prevalgono i casi non ancora guariti (34,51%), a seguire in miglioramento (24,22%), il 14,51% degli eventi si è risolto completamente, mentre l'1,86% dei casi è risultato fatale (Grafico 26).

Age Group \ Sex	Number of individual cases			Total
	Female	Male	Not Specified	
Not Specified	1	0	0	1
0-1 Month	0	0	0	0
2 Months - 2 Years	0	0	0	0
3-11 Years	0	0	0	0
12-17 Years	0	1	0	1
18-64 Years	17	16	1	34
65-85 Years	11	7	0	18
More than 85 Years	1	2	0	3
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>26</b>	<b>1</b>	<b>57</b>

Tabella 10 \_ Casi di pleuropericardite . Distribuzione dei casi totali per sesso e fascia d'età. Vaccino Comirnaty.

Age Group \ Sex	Number of individual cases			Total
	Female	Male	Not Specified	
Not Specified	37	31	1	69
0-1 Month	0	0	0	0
2 Months - 2 Years	0	0	0	0
3-11 Years	1	1	0	2
12-17 Years	18	54	0	72
18-64 Years	506	248	9	763
65-85 Years	135	99	2	236
More than 85 Years	23	20	0	43
<b>Total</b>	<b>720</b>	<b>453</b>	<b>12</b>	<b>1,185</b>

Tabella 11 \_ Casi di versamento pericardico. Distribuzione dei casi totali per sesso e fascia d'età. Vaccino Comirnaty.

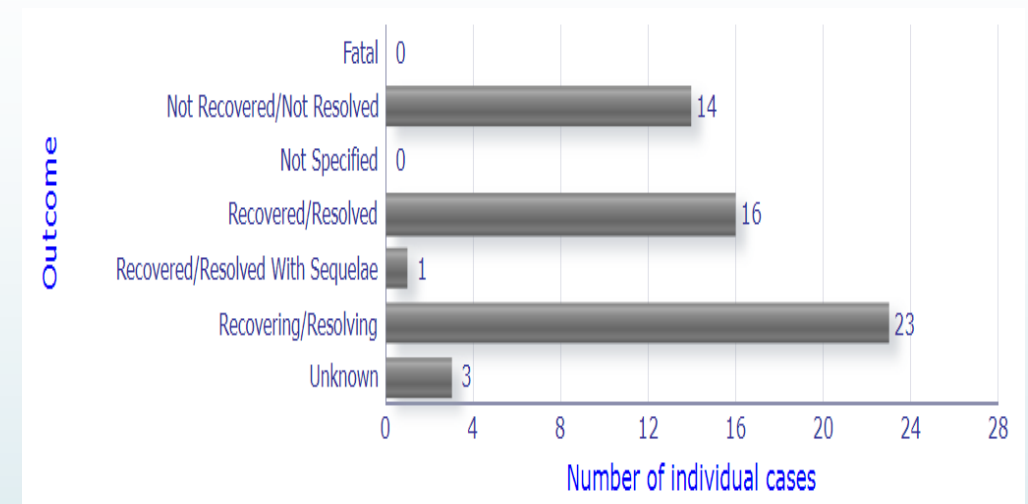


Grafico 25 \_ Casi di pleuropericardite . Distribuzione dei casi totali per esito. Vaccino Comirnaty.

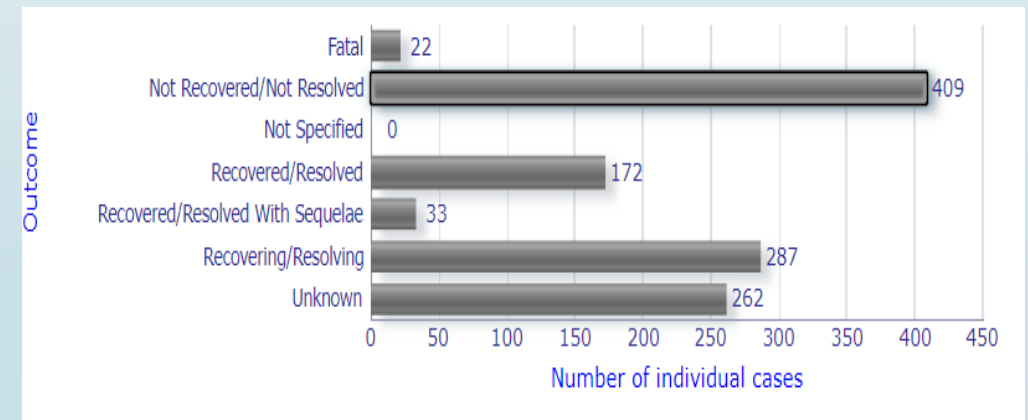


Grafico 26 \_ Casi di versamento pericardico . Distribuzione dei casi totali per esito. Vaccino Comirnaty.

# COVID-19 VACCINE SPIKEVAX

The number of individual cases identified in EudraVigilance for COVID-19 MRNA VACCINE MODERNA (CX-024414) is 276,806 (up to 16/04/2022)

Medesima analisi è stata condotta per il vaccino Spikevax (Moderna), i casi totali sono pari a 276,806, corrispondente al 23,42% del totale dei casi riferiti a vaccini ad mRNA (Comirnaty rappresenta invece il 76,58% con i suoi 905.088 casi). Tuttavia, anche in questo caso la fascia d'età maggiormente interessata corrisponde ai 18-64 anni (78,57%) (Tabella 12 e relativo Grafico 27).

Number of individual cases by Age Group

Age Group	Cases	%
Not Specified	10,361	3.7%
0-1 Month	83	0.0%
2 Months - 2 Years	132	0.0%
3-11 Years	48	0.0%
12-17 Years	1,751	0.6%
18-64 Years	217,482	78.6%
65-85 Years	41,462	15.0%
More than 85 Years	5,487	2.0%
<b>Total</b>	<b>276,806</b>	<b>100.0%</b>

Tabella 12 \_ Distribuzione dei casi totali per fascia d'età. Vaccino Spikevax. Europa.

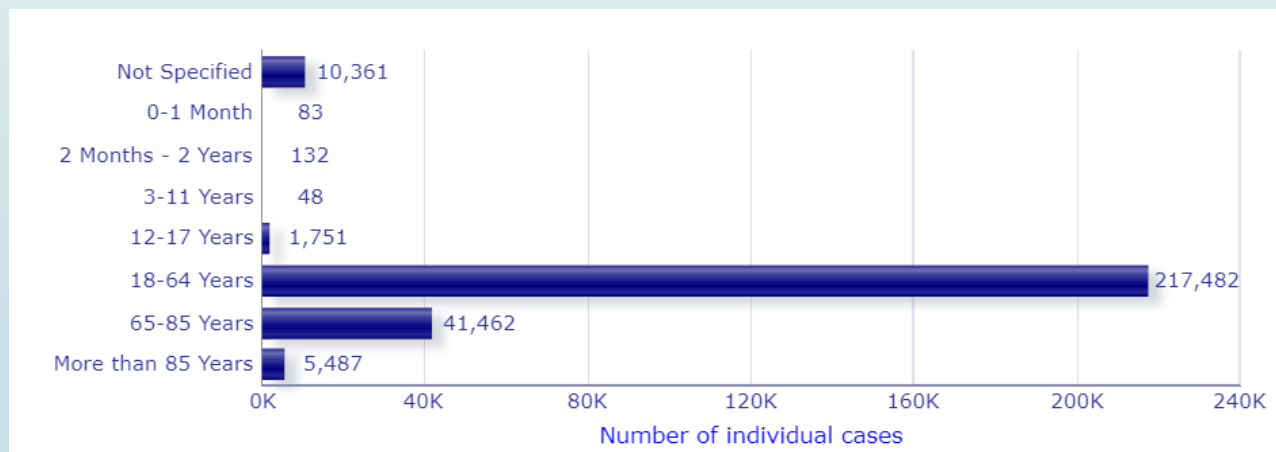


Grafico 27 \_ Distribuzione dei casi totali per fascia d'età. Vaccino Spikevax. Europa.



Reaction Groups\Age Group	Number of individual cases								Total
	Not Specified	0-1 Month	2 Months - 2 Years	3-11 Years	12-17 Years	18-64 Years	65-85 Years	More than 85 Years	
Blood and lymphatic system disorders	555	4	0	1	120	15,926	1,474	139	18,219
Cardiac disorders	1,009	1	4	5	208	17,179	4,233	611	23,250
Congenital, familial and genetic disorders	25	3	4	0	2	131	39	6	210
Ear and labyrinth disorders	283	2	1	1	40	6,418	1,093	68	7,906
Endocrine disorders	21	0	0	0	0	544	95	8	668
Eye disorders	344	3	0	1	51	6,978	1,584	118	9,079
Gastrointestinal disorders	1,959	19	39	4	295	44,219	7,050	706	54,291
General disorders and administration site conditions	5,895	57	65	29	1,001	144,913	24,532	3,072	179,564
Hepatobiliary disorders	33	0	0	0	6	577	262	38	916
Immune system disorders	223	1	0	0	51	5,465	980	57	6,777
Infections and infestations	954	4	4	5	84	19,899	6,686	1,343	28,979
Injury, poisoning and procedural complications	832	15	75	10	130	7,256	2,564	475	11,357
Investigations	450	3	3	2	58	10,475	3,372	570	14,933
Metabolism and nutrition disorders	196	2	14	0	34	3,364	1,584	346	5,540
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2,915	21	11	11	274	70,945	9,465	585	84,227
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	78	0	0	0	0	355	320	40	793
Nervous system disorders	3,849	28	15	19	625	91,954	14,335	1,480	112,305
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	79	2	2	0	1	918	3	0	1,005
Product issues	18	0	0	0	1	68	26	4	117
Psychiatric disorders	449	2	15	1	48	8,003	2,216	406	11,140
Renal and urinary disorders	86	0	0	0	14	2,111	1,165	212	3,588
Reproductive system and breast disorders	900	1	1	0	97	16,746	254	21	18,020
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	976	3	14	2	150	19,479	6,129	1,045	27,798
Skin and subcutaneous tissue disorders	1,382	11	15	7	233	27,692	4,990	448	34,778
Social circumstances	84	0	1	0	7	1,891	480	89	2,552
Surgical and medical procedures	217	1	1	0	21	3,927	1,018	141	5,326
Vascular disorders	457	3	1	2	47	9,809	3,521	491	14,331
<b>Total</b>	<b>10,361</b>	<b>83</b>	<b>132</b>	<b>48</b>	<b>1,751</b>	<b>217,482</b>	<b>41,462</b>	<b>5,487</b>	<b>276,806</b>

Tabella 13 \_ Casi di miocardite . Distribuzione dei casi totali per SOC e fascia d'età. Vaccino Spikevax.

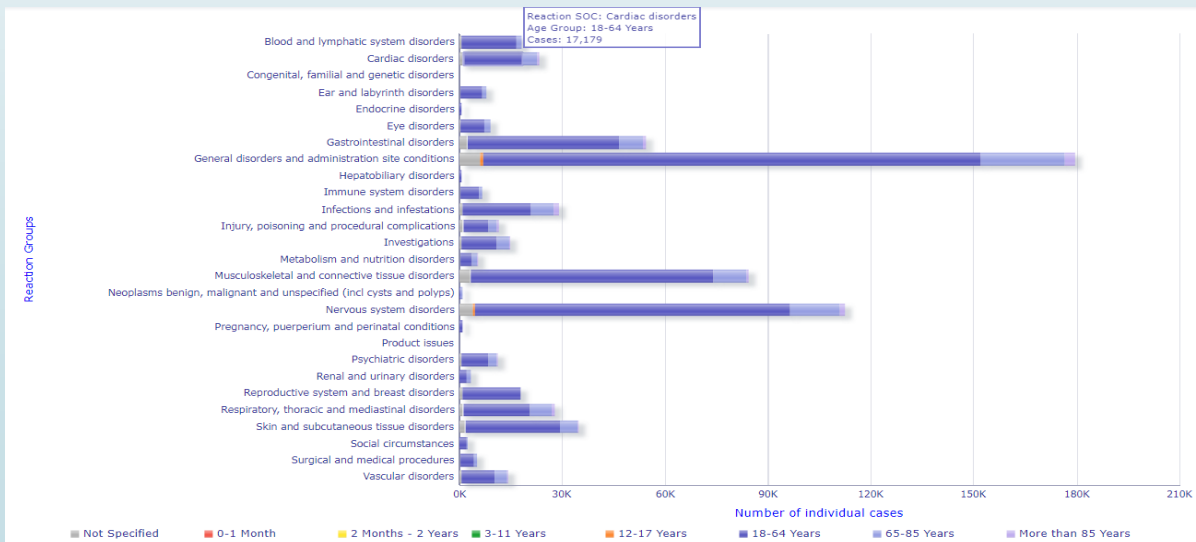


Grafico 28 \_ Distribuzione dei casi totali per SOC e fascia d'età. Vaccino Spikevax.

Analogamente al vaccino Comirnaty, sul totale dei casi, la SOC maggiormente coinvolta è correlata ai «General disorders and administration site conditions» (64,87%), seguono i «nervous system disorders» (40,57%) (Tabella 13 e relativo Grafico 28).

Globalmente, 23.250 casi sono inerenti la SOC «cardiac disorders», corrispondente all'8,40% del totale dei casi (n=276.806). Relativamente alla fascia d'età 18-64 anni maggiormente coinvolta (n casi totali=217482), percentuale pari al 7,90% (n=17.179) appartengono alla SOC Cardiac disorders (Tabella 14).

Age Group\Sex	Number of individual cases			Total
	Female	Male	Not Specified	
Not Specified	467	490	52	1,009
0-1 Month	1	0	0	1
2 Months - 2 Years	0	4	0	4
3-11 Years	3	2	0	5
12-17 Years	50	157	1	208
18-64 Years	9,811	7,250	118	17,179
65-85 Years	2,265	1,943	25	4,233
More than 85 Years	351	257	3	611
<b>Total</b>	<b>12,948</b>	<b>10,103</b>	<b>199</b>	<b>23,250</b>

Tabella 14 \_ SOC «cardiac disorders». Distribuzione dei casi per sesso e fascia d'età. Vaccino Spikevax.

Considerando i 23.250 casi della SOC «patologie cardiache», il Preferred Term miocardite prevale rispetto ai casi di pericardite e rappresentano rispettivamente il 14,79% ed il 7,80%. Per entrambi i PT, prevale il sesso maschile e la fascia d'età 18-64 anni (Tabelle 15 e 16). Per quanto concerne l'esito, relativamente ai casi di miocardite, come per il vaccino Comirnaty, si attestano percentuali maggiori di casi non ancora guariti (30,31%), mentre il 26,96% sono in miglioramento, il 21,64% degli eventi insorti sono risolti completamente e l'1,25% sono risultati fatali (Grafico 29); nel caso della pericardite risultano percentuali di casi pari al 37,29% casi non sono ancora guariti, 26,25% in miglioramento, 19,36% con risoluzione completa e 0,50% dei casi con esito fatale (Grafico 30).

Age Group\Sex	Number of individual cases			Total
	Female	Male	Not Specified	
Not Specified	76	251	8	335
0-1 Month	0	0	0	0
2 Months - 2 Years	0	0	0	0
3-11 Years	0	0	0	0
12-17 Years	9	115	0	124
18-64 Years	628	2,141	15	2,784
65-85 Years	96	89	0	185
More than 85 Years	4	6	0	10
<b>Total</b>	<b>813</b>	<b>2,602</b>	<b>23</b>	<b>3,438</b>

Tabella 15 \_ Casi di miocardite . Distribuzione dei casi totali per sesso e fascia d'età. Vaccino Spikevax.

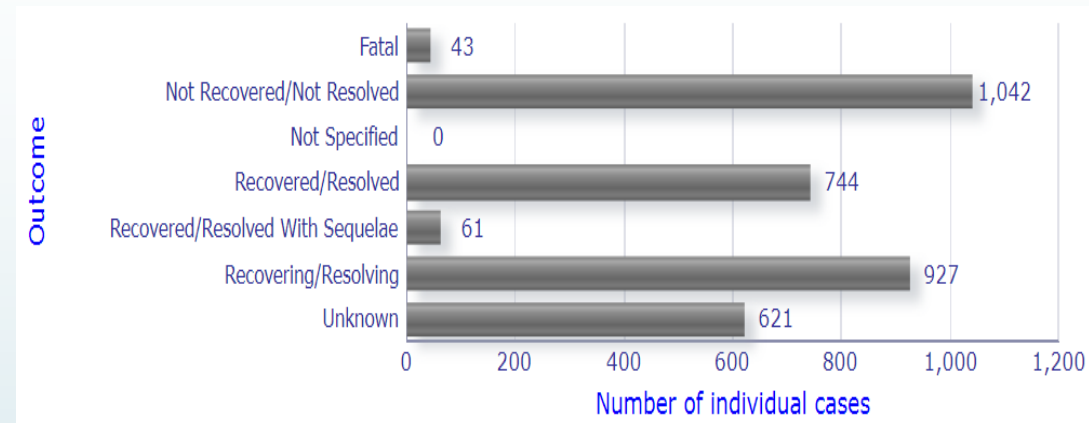


Grafico 29 \_ Casi di miocardite . Distribuzione dei casi totali per esito. Vaccino Spikevax.

Age Group\Sex	Number of individual cases			Total
	Female	Male	Not Specified	
Not Specified	37	68	2	107
0-1 Month	0	0	0	0
2 Months - 2 Years	0	0	0	0
3-11 Years	0	0	0	0
12-17 Years	8	18	0	26
18-64 Years	621	834	11	1,466
65-85 Years	98	109	2	209
More than 85 Years	4	1	0	5
<b>Total</b>	<b>768</b>	<b>1,030</b>	<b>15</b>	<b>1,813</b>

Tabella 16 \_ Casi di pericardite . Distribuzione dei casi totali per sesso e fascia d'età. Vaccino Spikevax.

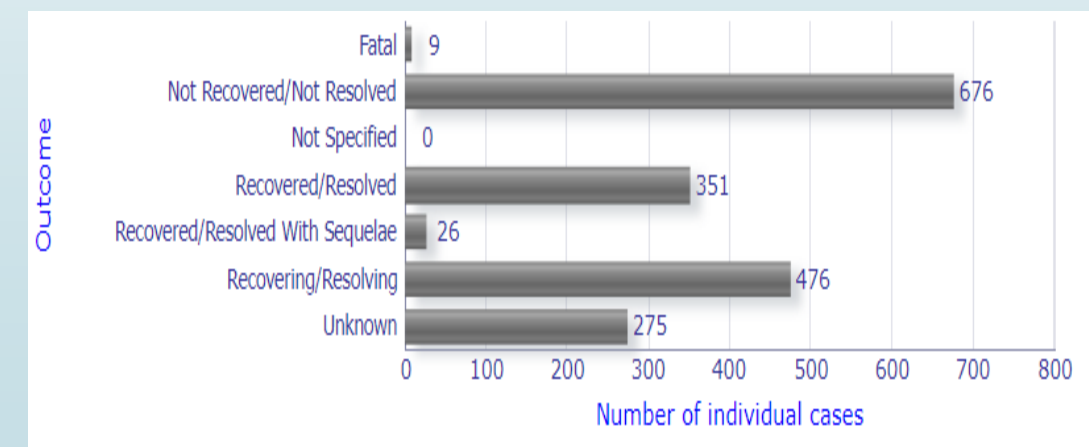


Grafico 30 \_ Casi di pericardite . Distribuzione dei casi totali per esito. Vaccino Spikevax.

Per quanto concerne i PT pleuropericardite e versamento pericardico, essi rappresentano rispettivamente lo 0,09% e l'1,60% della SOC «patologie cardiache» (n= 23.250). Come per gli eventi precedentemente analizzati, anche in questi casi prevalgono il sesso maschile e la fascia d'età 18-64 anni (Tabelle 17 e 18). In riferimento all'esito dei casi di pleuropericardite, prevalgono i casi in miglioramento (38,10%), seguono con medesima percentuale i casi non ancora risolti e con risoluzione completa (23,81%) e, come nel caso di Comirnaty, non sono presenti esiti fatali (Grafico 31). Differente situazione si presenta nei casi di versamento pericardico, in cui prevalgono i casi non ancora guariti (40,16%), a seguire i casi con esito non disponibile (24,53%), il 20,22% degli eventi si è risolto completamente, mentre l'1,89% dei casi è risultato fatale (Grafico 32).

Age Group\Sex	Number of individual cases			Total
	Female	Male	Not Specified	
Not Specified	0	0	0	0
0-1 Month	0	0	0	0
2 Months - 2 Years	0	0	0	0
3-11 Years	0	0	0	0
12-17 Years	0	0	0	0
18-64 Years	6	6	0	12
65-85 Years	6	3	0	9
More than 85 Years	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>9</b>	<b>0</b>	<b>21</b>

Tabella 17 \_ Casi di pleuropericardite . Distribuzione dei casi totali per sesso e fascia d'età. Vaccino Spikevax.

Age Group\Sex	Number of individual cases			Total
	Female	Male	Not Specified	
Not Specified	8	13	1	22
0-1 Month	0	0	0	0
2 Months - 2 Years	0	0	0	0
3-11 Years	0	0	0	0
12-17 Years	0	0	0	0
18-64 Years	150	92	0	242
65-85 Years	58	38	0	96
More than 85 Years	9	2	0	11
<b>Total</b>	<b>225</b>	<b>145</b>	<b>1</b>	<b>371</b>

Tabella 18 \_ Casi di versamento pericardico. Distribuzione dei casi totali per sesso e fascia d'età. Vaccino Spikevax.

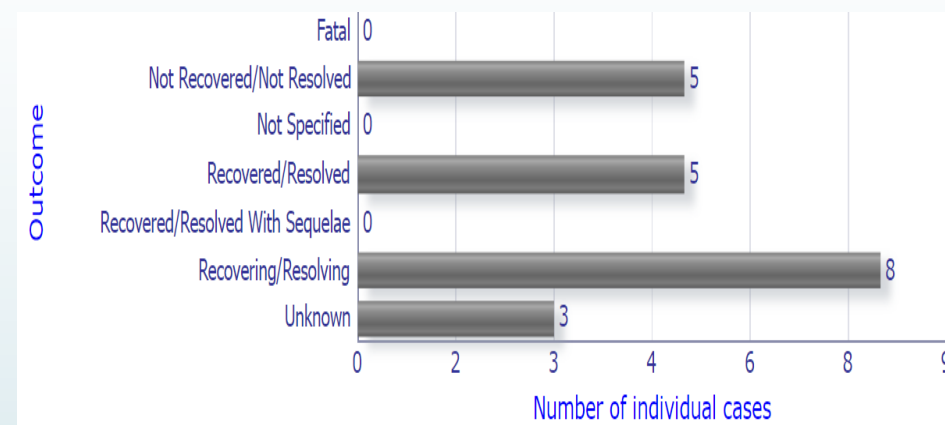


Grafico 31 \_ Casi di pleuropericardite . Distribuzione dei casi totali per esito. Vaccino Spikevax.

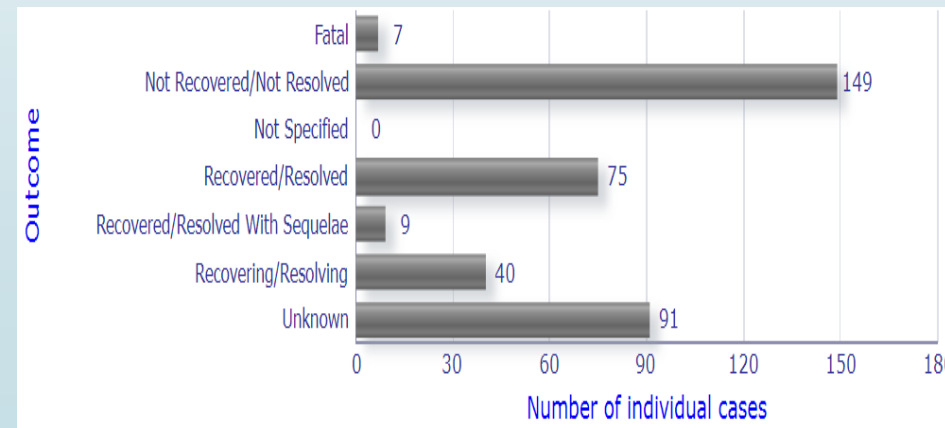


Grafico 32 \_ Casi di versamento pericardico . Distribuzione dei casi totali per esito. Vaccino Spikevax.

## COVID-19 VACCINE ASTRAZENECA

The number of individual cases identified in EudraVigilance for COVID-19 VACCINE ASTRAZENECA (CHADOX1 NCOV-19) is 475,403 (up to 16/04/2022)

In riferimento al vaccino Vaxzevria, i casi emersi globalmente sono pari a 475.403, con distribuzione maggiore rispetto a Spikevax, ma minore di Comirnaty. Più frequentemente le reazioni hanno riguardato la fascia d'età 18-64 anni, che rappresenta il 77,8% del totale (Tabella 19 e relativo Grafico 33).

Number of individual cases by Age Group

Age Group	Cases	%
Not Specified	32,368	6.8%
0-1 Month	291	0.1%
2 Months - 2 Years	339	0.1%
3-11 Years	281	0.1%
12-17 Years	286	0.1%
18-64 Years	370,023	77.8%
65-85 Years	68,801	14.5%
More than 85 Years	3,014	0.6%
<b>Total</b>	<b>475,403</b>	<b>100.0%</b>

Tabella 19 \_ Distribuzione dei casi totali per fascia d'età. Vaccino Vaxzevria. Europa.

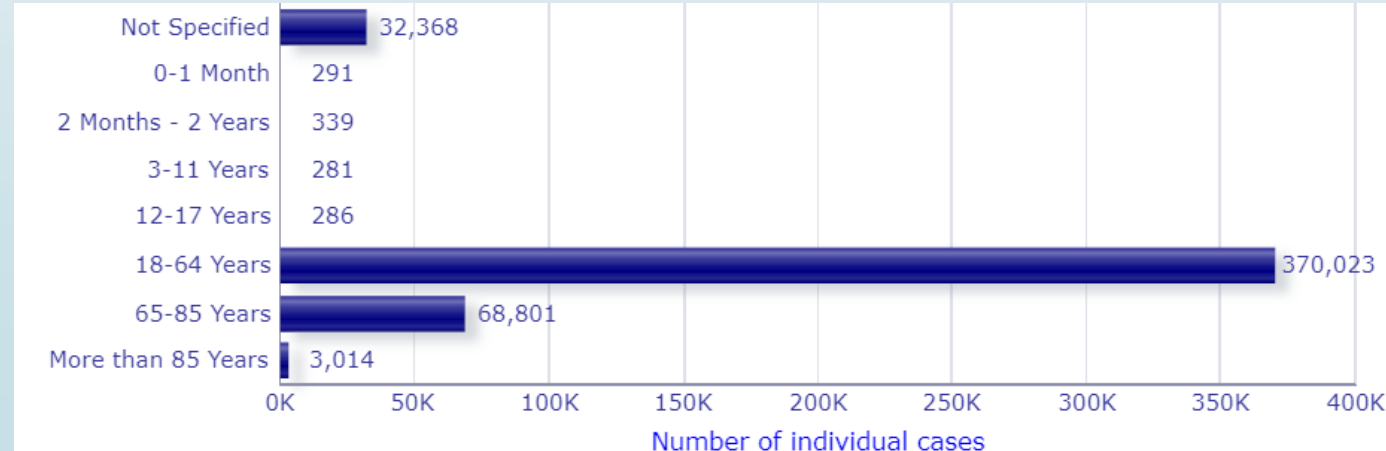


Grafico 33 \_ Distribuzione dei casi totali per fascia d'età. Vaccino Vaxzevria. Europa.

Reaction Groups\Age Group	Number of individual cases								Total
	Not Specified	0-1 Month	2 Months - 2 Years	3-11 Years	12-17 Years	18-64 Years	65-85 Years	More than 85 Years	
Blood and lymphatic system disorders	1,056	7	6	5	4	11,207	2,180	157	14,622
Cardiac disorders	1,484	26	5	12	18	16,754	3,890	253	22,442
Congenital, familial and genetic disorders	36	4	3	0	1	189	27	2	262
Ear and labyrinth disorders	1,169	1	3	10	3	11,091	2,005	39	14,321
Endocrine disorders	60	1	0	0	0	595	93	4	753
Eye disorders	1,742	15	11	5	14	16,241	2,966	103	21,097
Gastrointestinal disorders	6,789	67	88	76	93	91,396	13,313	416	112,238
General disorders and administration site conditions	18,613	218	196	184	211	267,554	38,990	1,248	327,214
Hepatobiliary disorders	68	0	0	0	0	786	237	21	1,112
Immune system disorders	494	1	5	2	1	4,705	783	26	6,017
Infections and infestations	2,705	34	34	28	29	38,564	8,799	492	50,685
Injury, poisoning and procedural complications	1,798	15	88	6	27	10,178	2,324	186	14,622
Investigations	2,463	14	17	11	13	21,915	4,648	309	29,390
Metabolism and nutrition disorders	913	11	18	11	13	10,663	2,039	150	13,818
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10,698	110	94	95	100	148,778	17,472	375	177,722
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	103	0	0	0	0	492	218	17	830
Nervous system disorders	15,253	173	154	151	178	201,197	28,527	918	246,551
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	82	2	1	0	0	578	15	0	678
Product issues	31	0	0	0	0	140	29	3	203
Psychiatric disorders	1,843	10	30	17	12	17,053	3,016	245	22,226
Renal and urinary disorders	328	3	2	2	1	3,264	920	81	4,601
Reproductive system and breast disorders	2,211	5	8	8	11	15,237	359	15	17,854
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3,073	20	31	19	23	32,543	7,489	569	43,767
Skin and subcutaneous tissue disorders	4,050	35	49	30	31	42,815	7,651	238	54,899
Social circumstances	195	2	1	0	1	1,566	177	17	1,959
Surgical and medical procedures	435	1	1	1	2	1,670	615	29	2,754
Vascular disorders	2,203	21	13	11	12	20,848	6,605	457	30,170
<b>Total</b>	<b>32,368</b>	<b>291</b>	<b>339</b>	<b>281</b>	<b>286</b>	<b>370,023</b>	<b>68,801</b>	<b>3,014</b>	<b>475,403</b>

Tabella 20\_ Casi di miocardite . Distribuzione dei casi totali per SOC e fascia d'età. Vaccino Vaxzevria.

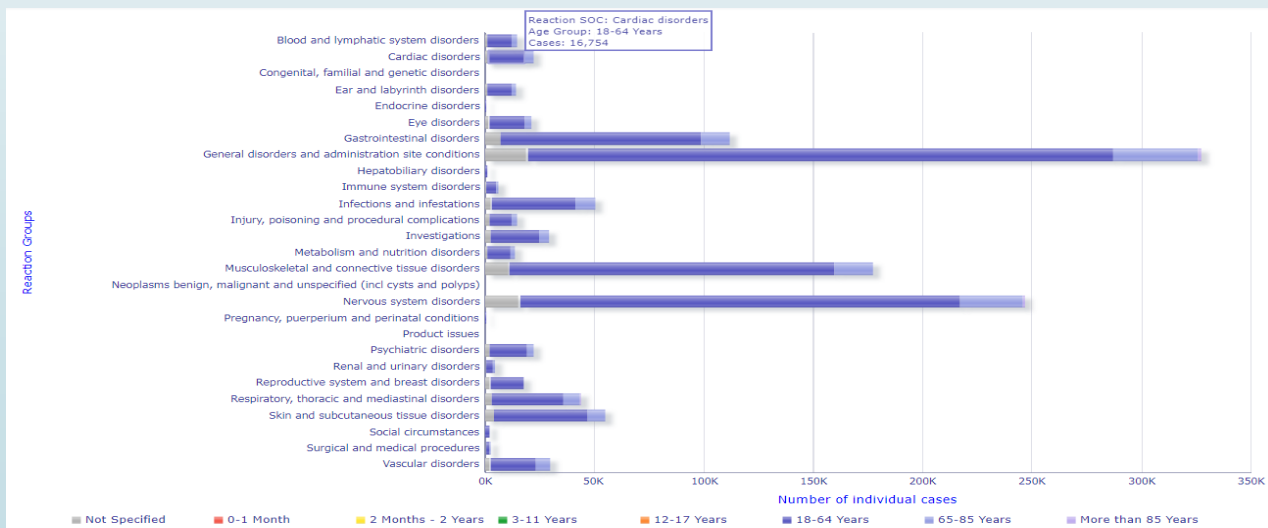


Grafico 34\_ Distribuzione dei casi totali per SOC e fascia d'età. Vaccino Vaxzevria.

Come per i due vaccini precedentemente oggetto di analisi, anche sul totale dei casi, la SOC maggiormente coinvolta è correlata ai «General disorders and administration site conditions» (68,83%), seguono i «nervous system disorders» (56,86%) (Tabella 20 e relativo Grafico 34). Globalmente, 22.442 casi sono inerenti la SOC «cardiac disorders», corrispondente al 4,72% del totale dei casi (n=475.403). Relativamente alla fascia d'età 18-64 anni maggiormente coinvolta (n casi totali=370.023), percentuale pari al 4,53% (n=16.754) appartengono alla SOC Cardiac disorders (Tabella 21).

Age Group\Sex	Number of individual cases			Total
	Female	Male	Not Specified	
Not Specified	907	396	181	1,484
0-1 Month	21	4	1	26
2 Months - 2 Years	4	1	0	5
3-11 Years	9	3	0	12
12-17 Years	10	8	0	18
18-64 Years	12,122	4,398	234	16,754
65-85 Years	2,285	1,541	64	3,890
More than 85 Years	157	96	0	253
<b>Total</b>	<b>15.515</b>	<b>6.447</b>	<b>480</b>	<b>22.442</b>

Tabella 21 \_ SOC «cardiac disorders». Distribuzione dei casi per sesso e fascia d'età. Vaccino Vaxzevria.

Gli eventi con il Preferred Term miocardite prevale rispetto ai casi di pericardite e rappresentano rispettivamente il 3,28% ed il 2,67% della SOC «patologie cardiache» (n=22.442). Per entrambi i PT, prevale il sesso maschile e la fascia d'età 18-64 anni (Tabelle 22 e 23). Relativamente all'esito, per i casi miocardite, si attestano percentuali maggiori di casi non ancora guariti (40,14%), seguono i casi con esito non disponibile 21,1%, il 19,59% sono in miglioramento, il 2,45% sono risultati fatali (Grafico 35). Nel caso della pericardite risultano percentuali di casi pari al 31,39% per l'esito miglioramento, il 30,1% di non ancora guariti, il 18,53% con risoluzione completa e lo 0,66% dei casi con esito fatale (Grafico 36).

Age Group\Sex	Number of individual cases			Total
	Female	Male	Not Specified	
Not Specified	35	31	13	79
0-1 Month	0	0	0	0
2 Months - 2 Years	0	0	0	0
3-11 Years	0	1	0	1
12-17 Years	2	1	0	3
18-64 Years	256	264	4	524
65-85 Years	59	64	3	126
More than 85 Years	2	0	0	2
<b>Total</b>	<b>354</b>	<b>361</b>	<b>20</b>	<b>735</b>

Tabella 22 \_ Casi di miocardite . Distribuzione dei casi totali per sesso e fascia d'età. Vaccino Vaxzevria.

Age Group\Sex	Number of individual cases			Total
	Female	Male	Not Specified	
Not Specified	21	17	5	43
0-1 Month	0	0	0	0
2 Months - 2 Years	1	0	0	1
3-11 Years	0	0	0	0
12-17 Years	0	1	0	1
18-64 Years	212	208	4	424
65-85 Years	56	68	1	125
More than 85 Years	2	3	0	5
<b>Total</b>	<b>292</b>	<b>297</b>	<b>10</b>	<b>599</b>

Tabella 23 \_ Casi di pericardite . Distribuzione dei casi totali per sesso e fascia d'età. Vaccino Vaxzevria.

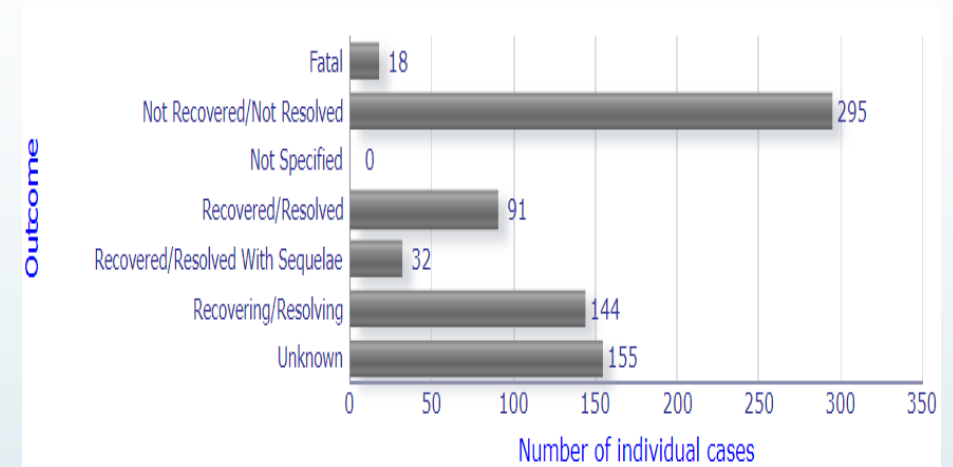


Grafico 35 \_ Casi di miocardite . Distribuzione dei casi totali per esito. Vaccino Vaxzevria.

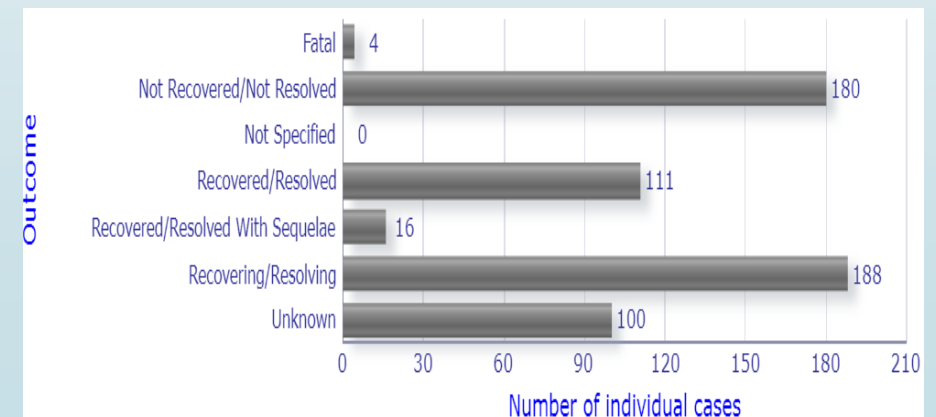


Grafico 36 \_ Casi di pericardite . Distribuzione dei casi totali per esito. Vaccino Vaxzevria.

Relativamente ai PT pleuropericardite e versamento pericardico, essi rappresentano rispettivamente lo 0,04% e lo 0,69% della SOC «patologie cardiache» (n= 22.442). Come per gli eventi precedentemente analizzati, anche nel caso del versamento pericardico prevale il sesso maschile e la fascia d'età 18-64 anni (Tabella 25), mentre nel caso della pleuropericardite, prevale, per poco più rispetto alla fascia d'età adulta, la fascia d'età 65-85 anni (Tabella 24). In riferimento all'esito degli eventi di pleuropericardite, prevalgono, con eguale percentuale del 40%, i casi in miglioramento e non ancora guariti, seguono la risoluzione completa (10%) e la risoluzione con postumi (10%), non sono presenti esiti fatali (Grafico 37). Differente situazione si presenta nei casi di versamento pericardico, in cui prevalgono i casi con esito non disponibile (31,61%), seguono i non ancora guariti (29,68%), il 27,1% degli eventi è in miglioramento, mentre lo 0,65% dei casi è risultato fatale (Grafico 38).

Age Group\Sex	Number of individual cases			Total
	Female	Male	Not Specified	
Not Specified	0	0	0	0
0-1 Month	0	0	0	0
2 Months - 2 Years	0	0	0	0
3-11 Years	0	0	0	0
12-17 Years	0	0	0	0
18-64 Years	1	3	0	4
65-85 Years	3	2	0	5
More than 85 Years	1	0	0	1
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>10</b>

Tabella 24 \_ Casi di pleuropericardite . Distribuzione dei casi totali per sesso ed età. Vaccino Vaxzevria.

Age Group\Sex	Number of individual cases			Total
	Female	Male	Not Specified	
Not Specified	4	3	0	7
0-1 Month	0	0	0	0
2 Months - 2 Years	0	0	0	0
3-11 Years	0	0	0	0
12-17 Years	0	0	0	0
18-64 Years	65	34	0	99
65-85 Years	23	23	0	46
More than 85 Years	2	1	0	3
<b>Total</b>	<b>94</b>	<b>61</b>	<b>0</b>	<b>155</b>

Tabella 25 \_ Casi di versamento pericardico. Distribuzione dei casi totali per sesso ed età. Vaccino Vaxzevria.

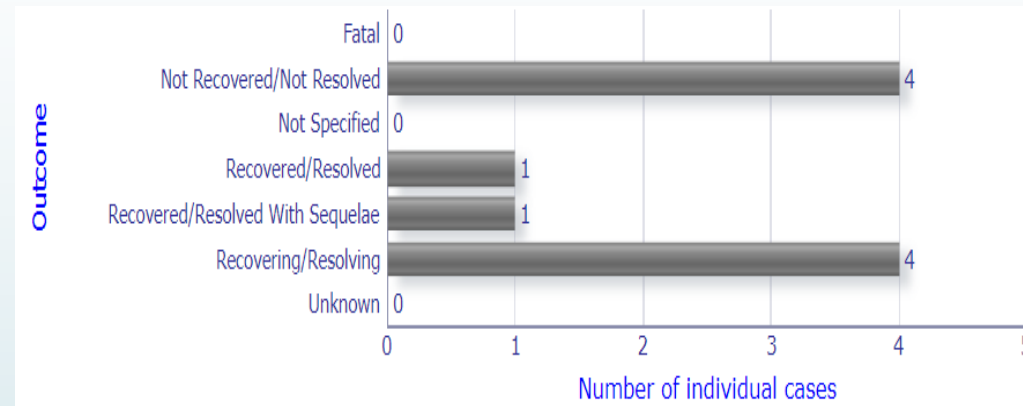


Grafico 37 \_ Casi di pleuropericardite . Distribuzione dei casi totali per esito. Vaccino Vaxzevria.

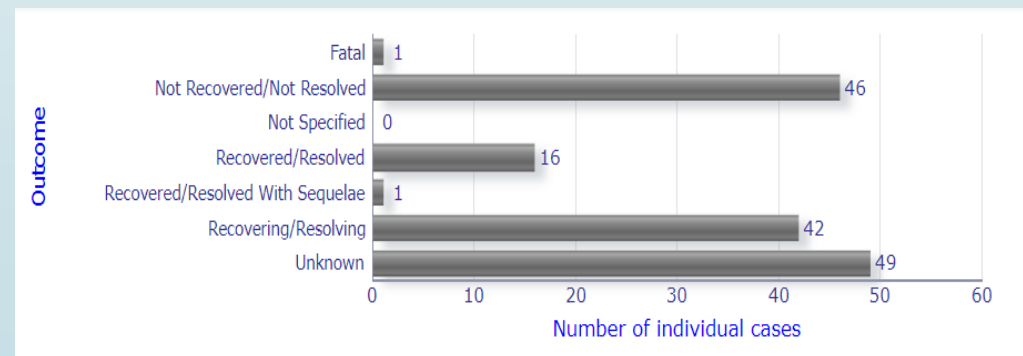


Grafico 38 \_ Casi di versamento pericardico . Distribuzione dei casi totali per esito. Vaccino Vaxzevria.

# COMIRNATY

MedDRA SOC Cardiac Disorder– MedDRA PT – Regione Abruzzo  
(dal 01/01/2021 al 31/03/2022)

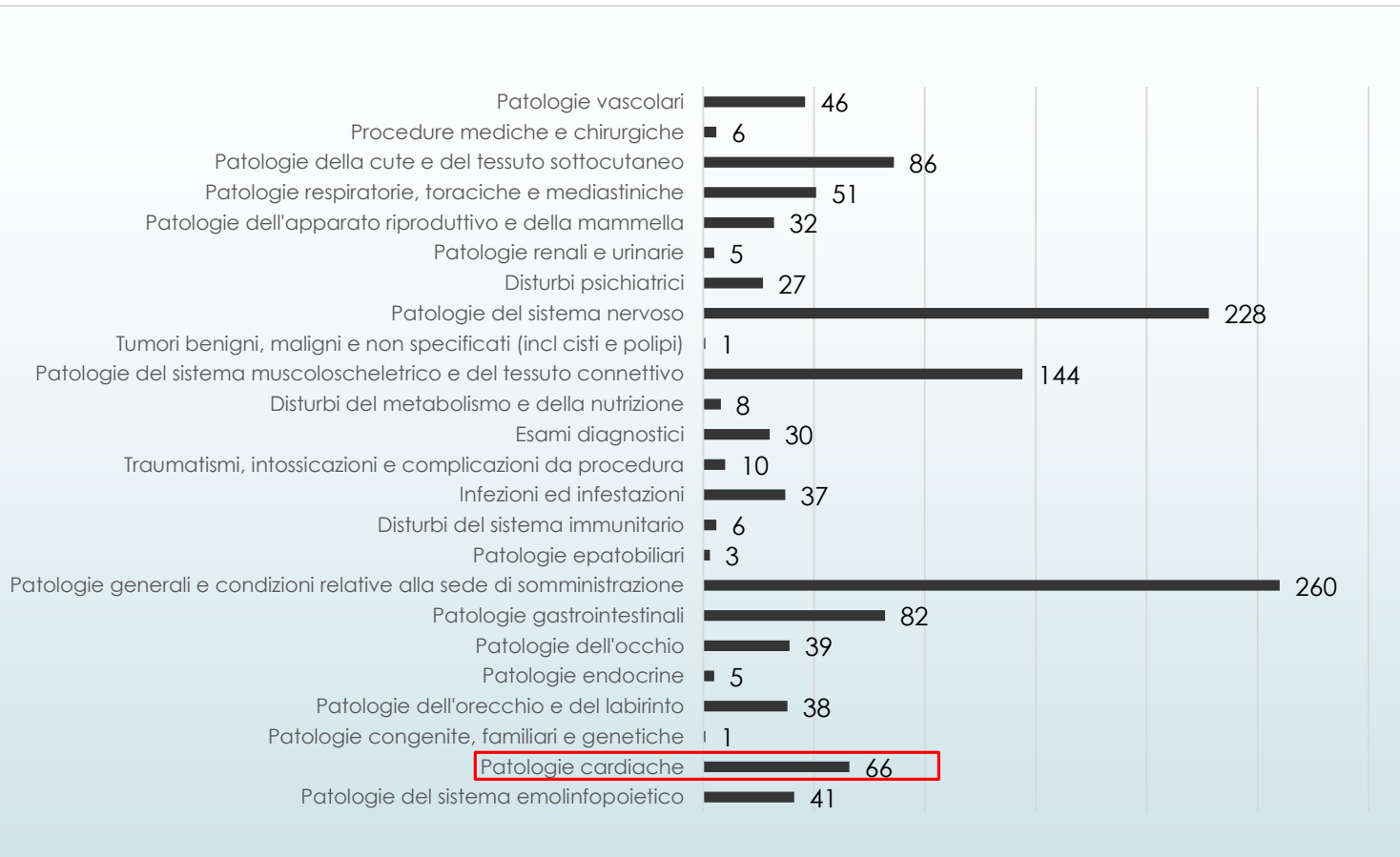


Grafico 39 \_ Distribuzione SOC. Vaccino Comirnaty. Regione Abruzzo.

Dall'analisi dei dati contenuti all'interno della data warehousing Vigisegn dal 01/01/2021 al 31/03/2022, analizzando la distribuzione dei casi per singolo vaccino, risultano **558 casi** totali relativi al vaccino Comirnaty che, sul totale dei casi relativi ai vaccini anti-Covid19 (Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria e Janssen, n totale=1066), rappresenta il 52,35%. Più frequentemente le reazioni hanno riguardato le patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione (21%) e le patologie del sistema nervoso (18%) mentre la SOC «patologie cardiache» rappresenta il 5% del totale (Grafico 39). Tra i 66 casi della SOC «patologie cardiache», i Preferred Terms di esame rappresentano il 26% ed in particolare le percentuali dei casi di miocardite, pericardite, pleuropericardite e versamento pericardico sono rispettivamente pari al 8%, 12%, 2% e 5% della SOC (Grafico 40).

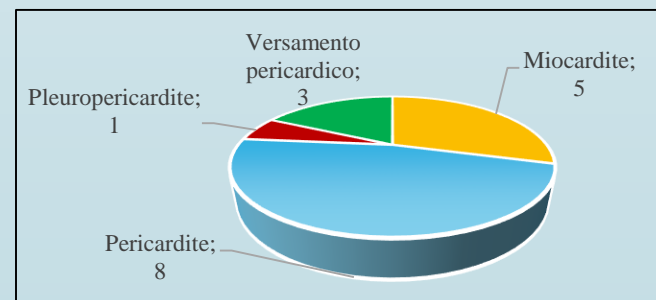


Grafico 40 \_ Distribuzione dei Preferred Terms del Focus. Vaccino Comirnaty. Regione Abruzzo.



## SPIKEVAX

MedDRA SOC – MedDRA PT – Regione Abruzzo  
(dal 01/01/2021 al 31/03/2022)

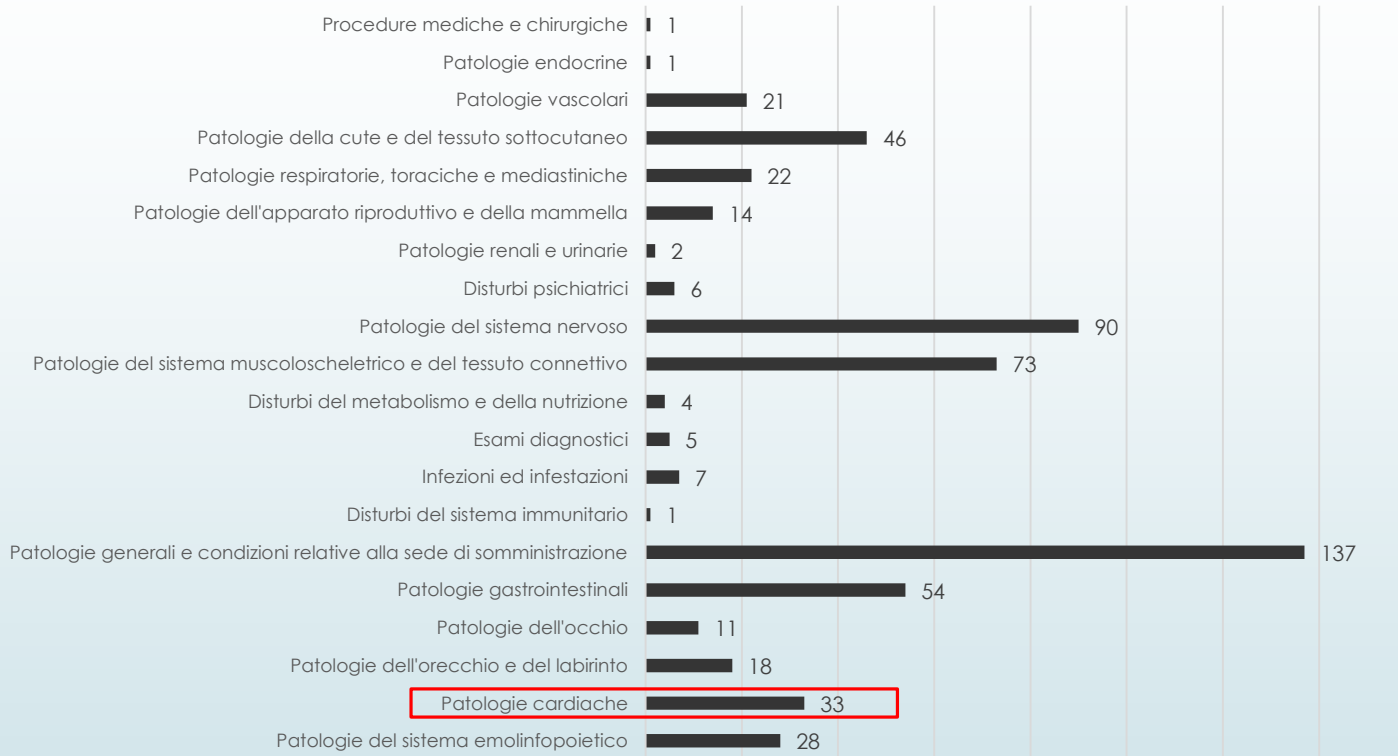


Grafico 41 \_ Distribuzione SOC. Vaccino Spikevax. Regione Abruzzo.

Dalla analisi condotta sul vaccino Spikevax, risultano **236 casi** totali che rappresentano il 22,14 % sul totale dei casi relativi ai vaccini anti-Covid19 (n totale=1066). Le reazioni più interessate risultano essere le patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione (24%) e le patologie del sistema nervoso (16%) mentre la SOC «patologie cardiache» rappresenta il 6% del totale (Grafico 41). I Preferred Terms miocardite, pericardite e versamento pericardico globalmente rappresentano il 33% dei casi totali della SOC «patologie cardiache» (n=33). In particolare i casi di miocardite, pericardite e versamento pericardico sono rispettivamente pari al 15%, 15% e 3% della SOC (Grafico 42).

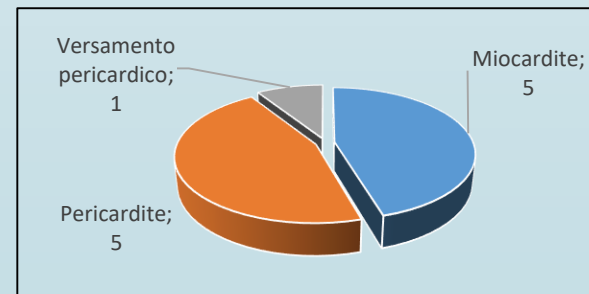


Grafico 42\_ Distribuzione dei Preferred Terms del Focus. Vaccino Spikevax. Regione Abruzzo.

# VAXZEVRIA

MedDRA SOC – MedDRA PT – Regione Abruzzo  
(dal 01/01/2021 al 31/03/2022)



Grafico 43 \_ Distribuzione SOC. Vaccino Vaxzevria. Regione Abruzzo.

Per quanto concerne il vaccino Vaxzevria, si attestano **252 casi** totali che rappresentano il 23,64 % sul totale dei casi relativi ai vaccini anti-Covid19 (n totale=1066). Le reazioni più interessate risultano essere le patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione (24%) e le patologie del sistema nervoso (20%) mentre la SOC «patologie cardiache» rappresenta il 4% del totale (Grafico 43). L'unico Preferred Term presente, tra quelli presi in considerazione nel focus, è «miocardite» e rappresenta il 4,17% dei casi totali della SOC «patologie cardiache» (n=24) (Grafico 44).

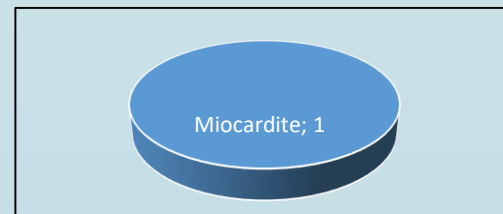


Grafico 44\_ Distribuzione dei Preferred Terms del Focus. Vaccino Vaxzevria. Regione Abruzzo.

# Conclusioni

La presente analisi ha dimostrato che in regione Abruzzo tutti i PT considerati sono da riferirsi a Vaccini AntiCovid-19 con prevalenza di casi relativi a vaccini ad mRNA e tra questi Comirnaty è maggiormente coinvolto.

In Europa, tra i vaccini antiCovid19 considerati (Comirnaty, Spikevax e Vaxzevria) prevale Comirnaty per i PT analizzati.

Sia in regione sia in Europa, relativamente agli eventi del Focus, prevalgono il sesso maschile e la fascia d'età adulta.

Nello specifico le 26 schede di segnalazione regionali hanno riguardato:

Classi di età	Numero schede
$12 \leq x \leq 17$	2
$18 \leq x \leq 30$	8
$31 \leq x \leq 50$	9
$51 \leq x \leq 64$	3
$x > 64$	3
nd	1

Inoltre, in Regione, il maggior numero di segnalazioni sono gravi (n=21, n tot=26) e tra queste prevale per entrambi i sessi il criterio di gravità “ospedalizzazione o prolungamento di ospedalizzazione” e l’esito “non ancora guarito”.

Le segnalazioni derivano prevalentemente da II dose (48% delle schede gravi) e sono relative a Comirnaty (60% delle schede da II dose).

Per quanto riguarda la III dose, sono presenti tre schede di segnalazione effettuate in seguito a somministrazione di Spikevax, di cui in un caso il ciclo primario è stato effettuato con Comirnaty, in un altro caso con Vaxzevria, nell’altro non è noto il ciclo primario.

## Confronto Dato Regionale vs Dato Europeo

### Comirnaty:

- ❖ SOC «cardiac disorders» / totale casi: Abruzzo 5% vs Europa 8%.
- ❖ PT di riferimento / SOC «cardiac disorders» : Abruzzo 26% vs Europa 28%.
- ❖ PT prevalenti e % nella SOC cardiac disorders : Abruzzo, pericardite (12%), miocardite (8%) vs Europa, miocardite (14,6%), pericardite (12%).

### Spikevax:

- ❖ SOC «cardiac disorders» / totale casi: Abruzzo 6% vs Europa 8,40%.
- ❖ PT di riferimento / SOC «cardiac disorders» : Abruzzo 33% vs Europa 24,27%.
- ❖ PT prevalenti e % nella SOC cardiac disorders : Abruzzo, miocardite e pericardite con percentuali pari al 15% vs Europa, miocardite 14,8%, pericardite 7,79%.

### Vaxzevria:

- ❖ SOC «cardiac disorders» / totale casi: Abruzzo 4% vs Europa 4,72%.
- ❖ PT di riferimento / SOC «cardiac disorders» : Abruzzo 4,17 % vs Europa 6,67%.
- ❖ PT prevalenti e % nella SOC cardiac disorders : Abruzzo, solo miocardite con il 4,17% vs Europa, miocardite con il 3,28%.

Dei 21 segnali di farmacovigilanza sottoposti al PRAC, sono emerse evidenze sufficienti per supporre l'esistenza di un plausibile nesso di causalità con la somministrazione del vaccino relativamente ai segnali presentati nella Tabella sottostante. Per questi il PRAC ha raccomandato di aggiornare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il Foglio Illustrativo.

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

Tabella \_Segnali confermati.

Nel corso dell'attività di monitoraggio, ad Aprile 2021 il PRAC ha iniziato una revisione dei casi di pericardite e miocardite segnalati dopo vaccinazione con vaccini a mRNA nello spazio economico europeo (EEA) e in tutto il mondo. Le conclusioni di questa prima fase di valutazione, pubblicate il 9 luglio 2021 evidenziavano una possibile associazione fra la somministrazione dei vaccini a mRNA Comirnaty e Spikevax e casi molto rari di miocardite e pericardite con frequenza non nota, soprattutto entro 14 giorni dalla vaccinazione, con sintomi quali dolore toracico acuto e persistente, respiro affannoso o palpitazioni nei giovani adulti di sesso maschile e più spesso dopo la seconda dose ma i benefici della vaccinazione continuano a superare i rischi. Queste nuove informazioni sono state inserite nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio Illustrativo di entrambi i vaccini e sono state fornite indicazioni su questi eventi ai pazienti e agli operatori sanitari attraverso una Nota Informativa Importante.

I dati disponibili suggeriscono che il decorso non è diverso da quello della miocardite o della pericardite in generale. Il rischio di miocardite in seguito alla terza dose non è ancora stato caratterizzato ed è oggetto di continua osservazione. Nella popolazione generale si osservano ogni anno circa 10-20 nuovi casi di miocarditi e fino a circa 28 nuovi casi di pericardite ogni 100.000 persone, con una frequenza maggiore nei maschi giovani (16-65 anni).

Il segnale è stato successivamente rivalutato alla luce dei risultati di due studi epidemiologici europei, condotti uno nell'ambito di un registro di pazienti affetti da miocardite e pericardite nei paesi scandinavi (non ancora pubblicato), l'altro sui dati del sistema sanitario nazionale francese (Epi-phare). Entrambi gli studi hanno confermato le precedenti conclusioni del PRAC ma hanno permesso di aggiornare la reale frequenza di questi eventi da "non nota" a "molto rara" (fino a una persona vaccinata su 10.000). Le miocarditi associate a vaccinazione sono un evento estremamente raro (circa lo 0,1% di 620.000 report presenti nel VAERS statunitense, in un arco temporale di 18 anni), al momento associate solo al vaccino con virus attenuato del vaiolo. Più frequentemente, invece, le miocarditi e le pericarditi riconoscono una causa infettiva accertata o presunta, soprattutto adenovirus, enterovirus, virus influenzali e coronavirus, compreso il SARS-CoV-2. Anche il Comitato Consultivo per le Vaccinazioni del Centro per il Controllo delle Malattie statunitense (CDC Advisory Committee on Immunization Practices) giungeva alle stesse conclusioni, in base all'evidenza di un numero di casi segnalati superiore all'atteso, prevalentemente nel sesso maschile e dopo la seconda dose, con un tasso di segnalazione nei soggetti fino a 39 anni di circa 12,6 casi ogni 1.000.000 di seconde dosi somministrate. Dati sovrapponibili sono stati inoltre riportati dal Ministero della Salute israeliano, che ha descritto un eccesso di segnalazioni per miocardite entro i 30 giorni successivi alla somministrazione dei vaccini a mRNA, soprattutto dopo la seconda dose e nei maschi giovani (fino a 30 anni).

La maggior parte degli studi finora effettuati confermano in linea generale le conclusioni della procedura di segnale al PRAC e degli approfondimenti di farmacovigilanza condotti negli Stati Uniti e in Israele e sono riportati di seguito:

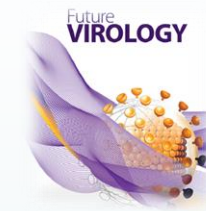
- ❑ Barda et al, NEJM 2021: studio osservazionale israeliano su una popolazione di età superiore ai 16 anni e vaccinata con Comirnaty che ha riscontrato un eccesso di rischio di miocardite compreso fra 1 e 5 eventi ogni 100.000 persone dopo la somministrazione di questo vaccino<sup>171</sup>;
- ❑ Wittberg et al, NEJM 2021: studio successivo al precedente degli stessi autori che ha meglio caratterizzato il rischio di miocardite, con un'incidenza stimata di circa 2,13 casi per 100.000 persone e una maggiore incidenza nei maschi di età compresa fra 16 e 29 anni;
- ❑ Mevorach et al NEJM 2021: studio retrospettivo israeliano su database di cartelle cliniche che ha evidenziato una bassa incidenza di miocardite nella popolazione vaccinata e una associazione con Comirnaty, in particolar modo dopo la seconda dose e nei soggetti giovani di sesso maschile, con quadri clinici nella maggior parte classificati come lievi;
- ❑ Simone et al JAMA Internal Medicine 2021: studio osservazionale sul database sanitario del Kaiser Permanente Southern California su una popolazione di età superiore ai 18 anni con almeno 1 dose di vaccino a mRNA, che ha osservato una frequenza rara della miocardite dopo vaccinazione, con un'incidenza di circa 5,8 casi ogni 1.000.000 di seconde dosi somministrate, più evidente nei giovani di sesso maschile;
- ❑ Diaz et al JAMA 2021: studio su coorte di vaccinati che ha evidenziato un aumento dell'incidenza di forme lievi di miocardite e pericardite a seguito di vaccinazione con vaccini a mRNA, più evidente dopo la seconda dose e nei soggetti di sesso maschile, con un tempo mediano di insorgenza di circa 3,5 giorni e una diversa distribuzione per età in base alla quale la miocardite interessa soggetti più giovani (età mediana: 36 anni) rispetto alle pericarditi (età mediana: 59 anni);

- ❑ Li et al J Pers Med 2021: studio osservazionale sui dati del VAERS con un approccio di estrazione dei dati a tipo studio su popolazione che riporta una frequenza rara di miocardite e pericardite dopo vaccinazione, con un'incidenza di 5,98 casi per milione di dosi somministrate; i vaccini a mRNA ma non quelli a vettore virale erano associati a un rischio aumentato di miocardite e pericardite che risultava più elevato nei maschi giovani (fino a 24 anni di età) e dopo la seconda dose;
- ❑ Husby et al BMJ, 2021: studio su coorte di vaccinati di età superiore ai 2 anni che ha evidenziato un incremento contenuto del rischio di miocardite/miopericardite in entrambi i sessi a seguito di vaccinazione con Spikevax e nelle donne a seguito di vaccinazione con Comirnaty, prevalentemente nella popolazione giovane (fino a 39 anni);
- ❑ Patone et al Nature Medicine, 2021: studio self controlled sulla popolazione vaccinata di età uguale o superiore a 16 anni che ha osservato un aumento del rischio di miocardite nei 28 giorni successivi alla prima dose di vaccino a vettore virale e alla prima e seconda dose dei vaccini a mRNA, soprattutto nella popolazione fino a 40 anni, a fronte di un maggior incremento del rischio di miocardite, pericardite e aritmia cardiaca associato all'infezione da SARS-CoV-2.

I meccanismi alla base di questa associazione non sono al momento del tutto noti. In base al decorso clinico, alcuni autori hanno ipotizzato che la miocardite e la pericardite associate ai vaccini a mRNA possano essere causate da una risposta infiammatoria simile alle reazioni di ipersensibilità o possano dipendere da un fenomeno autoimmune o un meccanismo di mimetismo molecolare, come già osservato in precedenza con il vaccino contro il vaiolo, per il quale la relazione causale è nota. La diversa frequenza osservata per età e sesso potrebbe dipendere dagli aumentati livelli di citochine infiammatorie in epoca puberale e dal diverso ruolo pro-infiammatorio del testosterone nei maschi e antinfiammatorio degli estrogeni nelle donne.



Una ulteriore ipotesi eziologica è stata avanzata da Milano G e coll. in un recente articolo apparso sulla rivista Future Virology di cui se ne propone di seguito una sintesi.



FUTURE VIROLOGY VOL. 17,  
NO. 3 SPECIAL REPORT

## **Myocarditis and COVID-19 mRNA vaccines: a mechanistic hypothesis involving dsRNA**

La miocardite\*, fenomeno infiammatorio del muscolo cardiaco che può estendersi al pericardio causando miopericardite, è emerso come possibile segnale di sicurezza associato all'utilizzo dei vaccini a mRNA contro la COVID-19.

Inizialmente, Gargano JW e coll.<sup>1)</sup> hanno riportato tassi più elevati in giovani adulti di sesso maschile. Nei casi segnalati è stata esclusa l'infezione da COVID-19 e nessuno dei pazienti presentava segni clinici o risultati di laboratorio compatibili con una malattia autoimmune. Sebbene in alcuni casi vi sia stata conferma istologica, rimane da accertare la causa eziologica. Tali casi sono considerati possibili reazioni avverse dopo la vaccinazione e la FDA statunitense ha introdotto le informazioni relative al rischio di miocardite nelle schede informative per l'uso di emergenza del vaccino Pfizer-BioNTech e Moderna<sup>1)</sup>.

Sulla base dei referti clinici di un gruppo di 2.000.287 di soggetti che hanno ricevuto almeno una dose di vaccinazione COVID-19, Diaz e coll.<sup>2)</sup> hanno indicato che dopo la vaccinazione si potevano osservare due distinte sindromi di miocardite: una forma a rapida insorgenza nei soggetti più giovani e per lo più dopo la seconda dose, ed un fenomeno più tardivo di pericardite che colpisce i pazienti più anziani con insorgenza dopo prima o seconda dose. L'analisi di Diaz e coll.<sup>2)</sup> ha, inoltre, sottolineato che miocardite e pericardite si sono verificate alle rispettive frequenze di 1,0 per 100.000 e 1,8 per 100.000. Tuttavia, l'associazione non dimostra il nesso di causalità; sembrano quindi necessarie ulteriori indagini a livello clinico per determinare con maggiore precisione l'incidenza, per stabilire i fattori di rischio e le strategie di trattamento al fine di valutare l'impatto a lungo termine della miocardite correlata alla vaccinazione, nonché per chiarire i meccanismi sottostanti.

Alcuni ricercatori ritengono che la risposta infiammatoria dell'ospite possa essere all'origine di queste sindromi. Chiaramente l'infiammazione del miocardio, che coinvolge i macrofagi e le cellule dendritiche, gioca un ruolo chiave nell'innescare la miocardite in generale<sup>3)</sup>.

In aggiunta, l'EMA ha segnalato che l'RNA a doppio filamento (dsRNA) sembrerebbe essere un'impurità a bassa concentrazione presente nei vaccini mRNA COVID-19 (Comirnaty e Moderna), prodotta durante la preparazione *in vitro* del vaccino mRNA<sup>4), 5)</sup>.

\*comprende i termini miocardite, pericardite e miopericardite

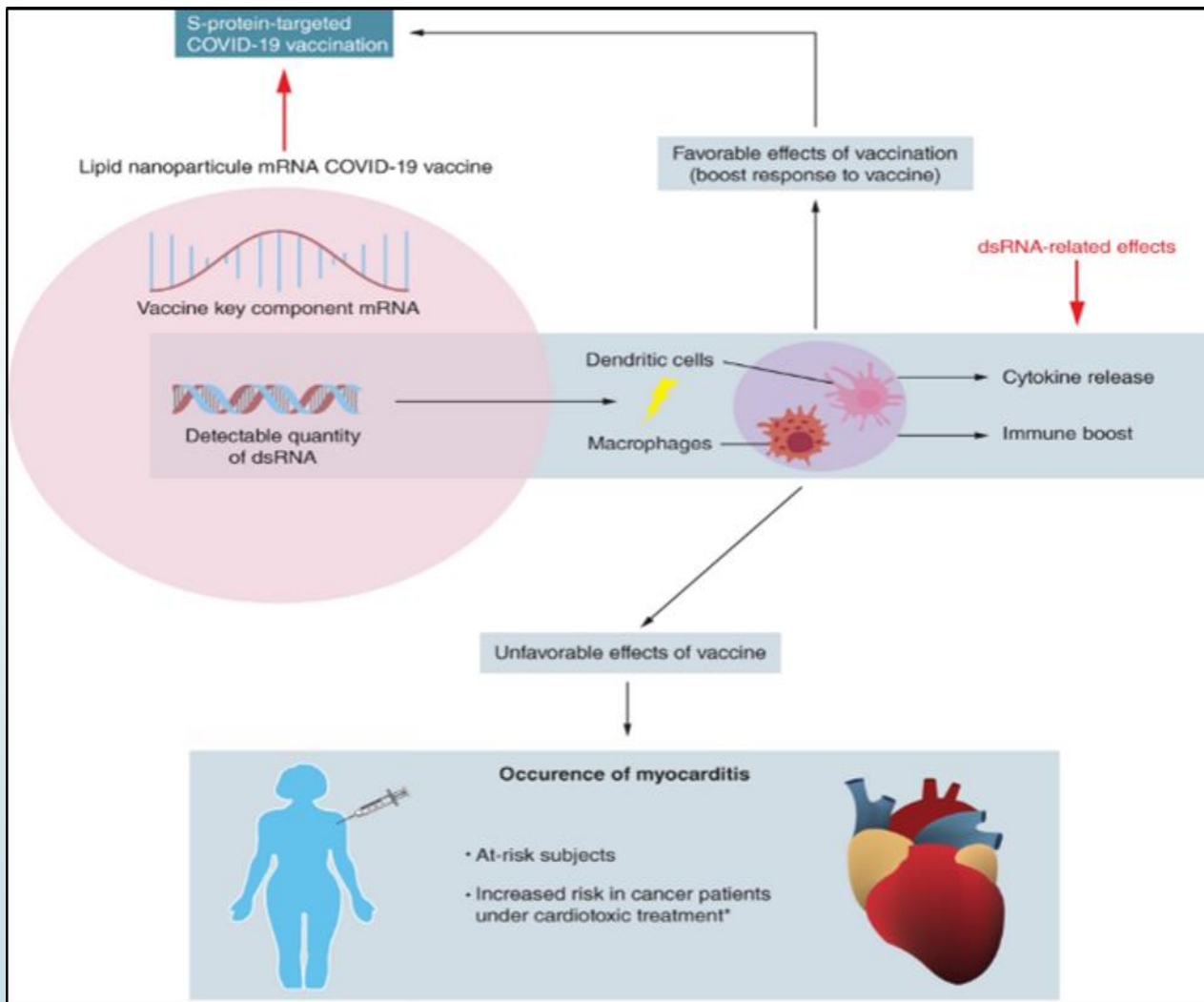


Figura 1\_Miocardite nell'ambito della vaccinazione con mRNA COVID-19.

Nello specifico, il dsRNA è un forte induttore di reazioni immuno-infiammatorie e come osservato da G. Milano e coll. si potrebbe ipotizzare che, tra gli altri possibili fattori, il dsRNA inneschi l'induzione della miocardite. Pertanto, se da un lato il dsRNA potrebbe fornire un vantaggio (adiuvante intrinseco) inducendo un'elevata risposta immunologica, d'altro canto potrebbe aumentare l'induzione di alcune reazioni immuno-infiammatorie incontrollate e potenzialmente dannose, come la miocardite (Figura 1).

Il dsRNA viene rilevato dalle cellule presentanti l'antigene, dalle cellule endoteliali e dall'epitelio delle vie aeree <sup>6)</sup> e dà luogo all'attivazione immunitaria innata dose-correlata <sup>7)</sup>.

Meccanicamente, il dsRNA è un agonista del recettore toll-like 3 (TLR3) forte induttore dell'immunità umorale e cellulo-mediata che viene principalmente generata attraverso le citochine infiammatorie <sup>8)</sup>. Inoltre, il dsRNA porta al rilascio cellulare di TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , principali driver della tempesta di citochine e della morte cellulare verificatesi nelle forme gravi di COVID-19 <sup>9)</sup>.

È stato scoperto che una protein chinasi (PKR) attivata da dsRNA svolge un ruolo chiave nel *signaling* infiammatorio <sup>10)</sup> inclusa la secrezione di TNF- $\alpha$ .

Di particolare interesse nel contesto della COVID-19, è l'osservazione che l'enzima antivirale OAS1 indotto da interferone e attivato da dsRNA contribuisce in modo significativo alla risposta antivirale contro SARS-CoV-2, dal momento che OAS1 riconosce le strutture corte degli RNA di SARS-CoV-2.

È importante sottolineare che un polimorfismo genetico in OAS1 introduce un sensing variabile di dsRNA ed influenza la gravità di COVID-19 <sup>11)</sup>. Nel caso della miocardite, va notato che, quando introdotto in nanoparticelle lipidiche, il dsRNA viene trasferito preferenzialmente alle cellule fagocitiche di derivazione monocitica, come i macrofagi e le cellule dendritiche, che sono attori chiave nell'immunità <sup>12)</sup>. Studi recenti indicano che i precursori delle cellule dendritiche comunicano con le cellule dendritiche immature che risiedono nei tessuti periferici come reni, pelle e miocardio. Le cellule dendritiche attivano le risposte immunitarie nei tessuti linfoidi al rilevamento precoce di agenti patogeni infettivi.

In generale, le cellule dendritiche formano una rete sentinella che modula le risposte immunitarie con la capacità di produrre immunità protettiva o *self-tolerance*; inoltre, svolgono un ruolo importante nella fisiopatologia delle malattie infiammatorie. Pertanto l'uptake di dsRNA da parte delle cellule dendritiche potrebbe innescare reattività immunitaria e reazioni infiammatorie.

La presenza di dsRNA, anche a bassi livelli, solleva interrogativi sulle sue possibili conseguenze favorevoli e sfavorevoli, tenendo presente che recentemente è stata segnalata una nuova tecnica per rimuovere il dsRNA <sup>13)</sup>. Questo metodo di purificazione dell'mRNA, difficilmente trasponibile su scala industriale, consiste nell'adsorbimento di contaminanti dsRNA alla cellulosa e potrebbe funzionare meglio dei metodi cromatografici di rimozione del dsRNA dai campioni di mRNA IVT.





La ricerca di una migliore comprensione di tutti gli aspetti dei vaccini COVID-19 inclusa la presenza di impurità di dsRNA, aiuterà a chiarire l'origine degli effetti indesiderati e la loro prevenzione e, pertanto non dovrebbe essere considerata come sfiducia, ma come una legittima richiesta di maggiore trasparenza e di ottimizzazione delle competenze di base data la gamma in espansione di vaccini COVID-19 disponibili. E' necessario quindi che le informazioni sui rischi probabilmente correlati ai vaccini siano comunicate in modo trasparente.

## *Bibliografia:*

- 1) Gargano JW, Wallace M, Hadler SC et al. Use of mRNA COVID-19 vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: update from the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, June 2021. **Morb. Mortal. Wkly. Rep.** 70(27), 977 (2021).
- 2) Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, Meier AR, Hutchinson IV, Robicsek A. Myocarditis and pericarditis after vaccination for COVID-19. **JAMA** 326(12), 1210–1212 (2021).
- 3) Van Der Borgh K, Lambrecht BN. Heart macrophages and dendritic cells in sickness and in health: a tale of a complicated marriage. **Cell. Immunol.** 330, 105–113 (2018)
- 4) Assessment report: COVID-19 vaccine Moderna. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 5) Assessment report: comirnaty. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 6) Blume C, Reale R, Held M et al. Cellular crosstalk between airway epithelial and endothelial cells regulates barrier functions during exposure to double-stranded RNA. **Immun. Inflamm. Dis.** 5(1), 45–56 (2017).
- 7) Kariko K, Muramatsu H, Ludwig J, Weissman D. Generating the optimal mRNA for therapy: HPLC purification eliminates immune activation and improves translation of nucleoside-modified, protein-encoding mRNA. **Nucleic Acids Res.** 39(21), e142 (2011)
- 8) Mitchell WM, Nicodemus CF, Carter WA, Horvath JC, Strayer DR. Discordant biological and toxicological species responses to TLR3 activation. **Am. J. Pathol.** 184(4), 1062–1072 (2014)
- 9) Karki R, Sharma BR, Tuladhar S et al. Synergism of TNF-alpha and IFN-gamma triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes. **Cell** 184(1), 149–168; e117 (2021).
- 10) Sud N, Rutledge AC, Pan K, Su Q. Activation of the dsRNA-activated protein kinase PKR in mitochondrial dysfunction and inflammatory stress in metabolic syndrome. **Curr. Pharm. Des.** 22(18), 2697–2703 (2016)
- 11) Wickenhagen A, Sugrue E, Lytras S et al. A prenylated dsRNA sensor protects against severe COVID-19. **Science** 374(6567), eabj3624 (2021).
- 12) Kranz LM, Diken M, Haas H et al. Systemic RNA delivery to dendritic cells exploits antiviral defence for cancer immunotherapy. **Nature** 534(7607), 396–401 (2016). •• Underlines the immunological importance of double-strand RNA delivery in dendritic cells.
- 13) Pardi N, Hogan MJ, Weissman D. Recent advances in mRNA vaccine technology. **Curr. Opin. Immunol.** 65, 14–20 (2020). • Summarizes the technological support for the development of mRNA vaccines



# CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA ABRUZZO

<b>Ruolo</b>			
<b>Responsabile</b>	Ilenia Senesi	0861. 888550	<a href="mailto:ilenia.senesi@aslteramo.it">ilenia.senesi@aslteramo.it</a>
<b>Farmacista</b>	Ilenia De Carlo	0861. 888522	<a href="mailto:ilenia.decarlo@aslteramo.it">ilenia.decarlo@aslteramo.it</a>
<b>Farmacista</b>	Ilaria Di Cesare	0861. 888357	<a href="mailto:ilaria.dicesare@aslteramo.it">ilaria.dicesare@aslteramo.it</a>
<b>Farmacista</b>	Sabrina Capodifoglio	0861.888525	<a href="mailto:sabrina.capodifoglio@aslteramo.it">sabrina.capodifoglio@aslteramo.it</a>
<b>Referente Vaccin vigilanza</b>	Francesca Sanità		<a href="mailto:francesca.sanita@ausl.pe.it">francesca.sanita@ausl.pe.it</a>
	CRFV		<a href="mailto:crfv@aslteramo.it">crfv@aslteramo.it</a>