



# FarmaNews EXTRA

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE PER MEDICI E OPERATORI SANITARI

NOVEMBRE 2022

*A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza Abruzzo*



# NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

- **Nota Informativa Importante su vaccini bivalenti Spikevax**

(Pagina 1)

## SELEZIONE DALLA LETTERATURA

- **Focus on Spike Protein**

*A cura di Ilenia De Carlo*

(Pagina 2)

## 11/11/2022\_Nota Informativa Importante su vaccini bivalenti Spikevax

Segnalazioni di sottodosaggio accidentale della dose booster dei vaccini bivalenti Spikevax somministrati come dose di 0,25 mL (equivalente a 25 µg) invece di 0,5 mL (50 µg).

Nella maggior parte dei casi, tale sottodosaggio era dovuto a una confusione in merito alla dose, in quanto il volume della dose booster per il vaccino monovalente originario Spikevax impiegato agli inizi del 2022 era di 0,25 mL (equivalente a 50 µg).

Le dosi booster con i vaccini bivalenti Spikevax sono state recentemente approvate dall'EMA per l'impiego nei soggetti di età pari o superiore a 12 anni. La dose corretta è di 0,5 mL (50 µg).

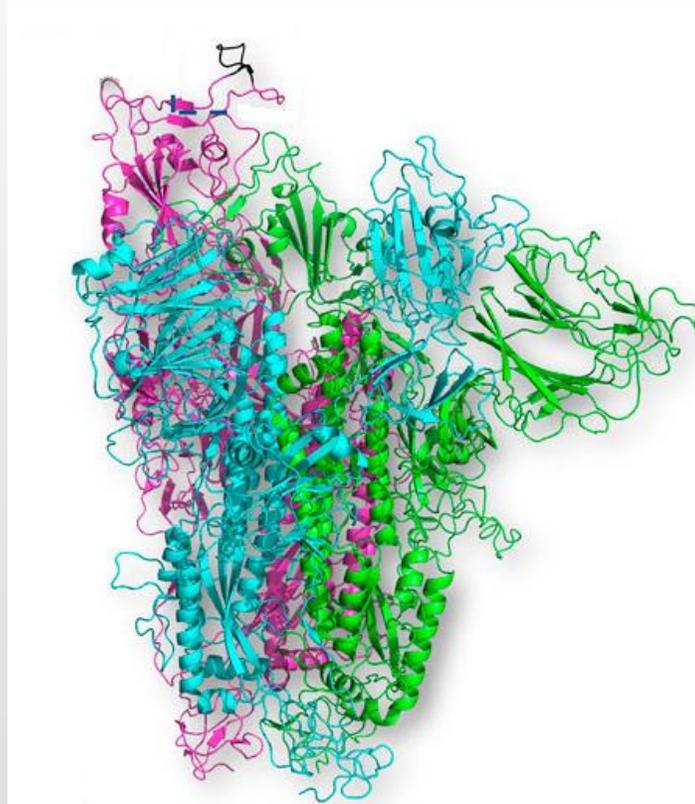
Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

<https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-vaccini-bivalenti-spikevax>

# *Focus on Spike Protein*

*A cura di Ilenia De Carlo*



## Opinion

# Adverse effects of COVID-19 mRNA vaccines: the spike hypothesis

Ioannis P. Trougakos <sup>1,\*</sup>, Evangelos Terpos,<sup>2</sup> Harry Alexopoulos,<sup>1</sup> Marianna Politou,<sup>3</sup> Dimitrios Paraskevis,<sup>4</sup> Andreas Scorilas,<sup>5</sup> Efstathios Kastiris,<sup>2</sup> Evangelos Andreakos,<sup>6</sup> and Meletios A. Dimopoulos<sup>2</sup>

Nel luglio 2022 viene pubblicato sulla rivista *Trends in Molecular Medicine* un articolo di Trougakos e colleghi in cui viene discusso il ruolo della spike vaccinale e le possibili implicazioni in termini di eventi avversi.

In primis gli autori evidenziano la necessità del monitoraggio attivo degli eventi avversi riportati dopo la vaccinazione.

Sebbene rari, scrivono Trougakos e colleghi, gli eventi avversi includono gravi manifestazioni cliniche come infarto miocardico acuto, Paralisi di Bell, trombosi del seno venoso cerebrale, sindrome di Guillain-Barré, miocardite/pericardite (soprattutto in giovane età), embolia polmonare, ictus, trombosi con sindrome trombocitopenica, linfadenopatia, appendicite, riattivazione dell'herpes zoster, complicanze neurologiche e autoimmunità (ad esempio, epatite autoimmune e neuropatie periferiche autoimmuni).

Osservano, inoltre, che “A parte gli eventi avversi documentati negli studi clinici, la maggior parte delle sindromi o le manifestazioni isolate sono state riportate in studi osservazionali retrospettivi multicentrici o addirittura studi osservazionali prospettici nazionali e serie di casi” e che “le basi molecolari di questi eventi avversi rimangono in gran parte sconosciute” e su questo punto, in conclusione affermano che “[...] una comprensione delle basi molecolari-cellulari degli eventi avversi indotti dall’*m*-RNA anti-SARS-CoV-2 del vaccino [...] è fondamentale e deve essere accelerata come priorità urgente e vitale per la salute pubblica.”

Partendo dalla considerazione che la maggior parte di questi eventi (se non tutti) si possono manifestare dopo infezione da Sars-Cov2, gli autori ipotizzano che essi siano correlati anche all'infiammazione acuta causata sia dal virus sia dal vaccino così come alla proteina S, denominatore comune tra il virus e il vaccino.

Anche i lipidi ionizzabili all'interno degli LNP possono innescare risposte pro-infiammatorie attivando i recettori Toll-like (TLR) ed è stato osservato che gli LNP utilizzati in fase preclinica negli studi sui vaccini con *m*-RNA modificato con nucleosidi sono (indipendentemente dalla via di somministrazione) altamente infiammatori nei topi, come evidenziato da un'eccessiva infiltrazione di neutrofili, attivazione di diversi pathway infiammatori e produzione di varie citochine e chemochine infiammatorie.

Questo potrebbe spiegare la potente attività adiuvante degli LNP, supportando l'induzione di una robusta risposta immunitaria adattiva. E, dicono gli autori, è interessante notare che le risposte infiammatorie possono essere esacerbate dalla presenza di condizioni infiammatorie preesistenti, come è stato recentemente dimostrato in un modello murino dopo somministrazione di m-RNA-LNP.

Viene anche segnalata la possibile presenza di RNA a doppio filamento (dsRNA) che, [NdR: come ipotizzato da Milano G. e colleghi potrebbe aumentare l'induzione di alcune reazioni immuno-infiammatorie incontrollate e potenzialmente dannose, come la miocardite (G. Milano et al. Myocarditis and COVID-19 mRNA vaccines: a mechanistic hypothesis involving dsRNA. Future Virology Vol. 17, No. 3 Special Report)] e il rischio che frequenti vaccinazioni di richiamo possano aumentare la frequenza e/o la gravità degli eventi avversi segnalati.

Uno degli aspetti approfondito nell'articolo è quello della distribuzione dell'antigene codificato dal vaccino nel corpo umano e delle possibili interazioni con proteine umane.

Gli autori riportano che dopo la vaccinazione, una cellula può presentare la proteina S prodotta (o le sue subunità/frammenti peptidici) per mobilitare risposte immunitarie o essere eliminata dal sistema immunitario.

Pertanto grandi quantità dell'antigene S o dei suoi detriti rilasciati dalle cellule trasfettate possono entrare in circolo e distribuirsi a tutti i tessuti. In linea con una plausibile distribuzione sistemica dell'antigene, è stato riscontrato che la proteina S circola nel plasma dei destinatari del vaccino BNT162b2 o mRNA-1273 già il giorno dopo la prima iniezione di vaccino.

La clearance dell'antigene è correlata con la produzione di immunoglobuline antigene-specifiche o può rimanere in circolo (ad esempio, negli esosomi) per periodi più lunghi fornendo una spiegazione ragionevole (tra le altre) per le risposte immunitarie sistemiche robuste e durature riscontrate nei vaccinati.

Pertanto, è probabile che vi sia un'ampia gamma di interazioni attese tra proteina S fluttuante/subunità/frammenti peptidici e ACE2 circolante nel sangue (o linfa), o ACE2 espresso nelle cellule di vari tessuti/organi.

Inoltre, possono verificarsi ulteriori interazioni con le proteine umane in circolo, nonché la presentazione al sistema immunitario di epitopi antigenici della proteina S che imitano le proteine umane.

Ulteriori preoccupazioni includono il possibile sviluppo di anticorpi anti-idiotipo diretti contro gli anticorpi indotti da vaccinazione e la capacità di questi anticorpi di mimare la stessa proteina S e legare ACE2, con possibile innesco di una vasta gamma di eventi avversi.

Frequenti vaccinazioni, portando a titoli molto elevati di immunoglobuline, possono potenziare gli Ab anti idiotipo inficiando così la risposta sierologica alla proteina S ancestrale e riducendo al minimo la protezione contro nuove varianti S virali.

L'interazione della Spike con l'ACE2 solubile o di membrana promuovendone l'internalizzazione e la degradazione porta ad un'ampia destabilizzazione del sistema renina-angiotensina (RAS) che può quindi innescare vasocostrizione, aumento dell'infiammazione e/o trombosi a causa degli effetti incontrastati di ACE e angiotensina-2.

Trougakos e colleghi sottolineano poi l'importanza cruciale della misurazione della proteina S indotta dal vaccino nel sangue e nei tessuti e il suo decorso temporale.

## Trends in Molecular Medicine

CelPress

### Letter

The spike hypothesis in vaccine-induced adverse effects: questions and answers

Marco Cosentino <sup>1,\*</sup> and Franca Marino<sup>1</sup>



Su questo aspetto interviene una lettera pubblicata sulla medesima rivista a firma di M. Cosentino e F. Marino.

In essa si evidenzia che:

- la presenza di proteina S circolante nel sangue è stata documentata per la prima volta in 11 soggetti su 13 già un giorno dopo l'iniezione del vaccino Moderna COVID-19, fino a 150 pg/mL e per circa due settimane dopo l'iniezione.

Tali concentrazioni erano di diversi ordini di grandezza inferiori a quelli necessari per legare i recettori ACE2, e in ogni caso dopo due settimane nessuna traccia della proteina era rilevabile nel sangue.

[Ogata, A.F.; Cheng, C.A.; Desjardins, M.; Senussi, Y.; Sherman, A.C.; Powell, M.; Novack, L.; Von, S.; Li, X.; Baden, L.R.; et al. Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients. Clin. Infect. Dis. 2022, 74, 715–718]

In merito gli autori della lettera osservano che la proteina S vaccinale circolante origina da produzione endogena e la sua concentrazione è quindi probabilmente più elevata nei tessuti dove avviene la produzione, così come nel caso della dopamina i cui livelli sono fino a 100 milioni di volte superiori nelle aree del cervello in cui viene prodotta rispetto al plasma dove si rinviene per effetto dello *spillover* tissutale.

Bisognerebbe indagare se la stessa situazione si verifica per la proteina S indotta dal vaccino, portando infine a concentrazioni potenzialmente tossiche nei tessuti e organi in cui è prodotta.

- in una donna affetta da trombocitopenia indotta dal vaccino Moderna-COVID-19 vengono documentati livelli plasmatici di proteina S pari a 10 ng/mL 10 giorni dopo la vaccinazione, ovvero quasi 100 volte superiori a quelli riportati da Ogata e coll., suggerendo un'eccessiva produzione di proteina S indotta dal vaccino come determinante di tossicità.

[ Appelbaum, J.; Arnold, D.M.; Kelton, J.G.; Gernsheimer, T.; Jevtic, S.D.; Ivetic, N.; Smith, J.W.; Nazy, I. SARS-CoV-2 spike-dependent platelet activation in COVID-19 vaccine-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2022, 6, 2250–2253.]

- Prove circostanziali suggeriscono anche che la produzione endogena di proteina S in seguito la vaccinazione può durare a lungo. Sia l'mRNA del vaccino sia la proteina S indotta dal vaccino sono stati rilevati nei linfonodi ascellari fino a 60 giorni dopo la seconda dose di vaccino Moderna o BioNTech– Pfizer.

[ Röltgen, K.; Nielsen, S.C.A.; Silva, O.; Younes, S.F.; Zaslavsky, M.; Costales, C.; Yang, F.; Wirz, O.F.; Solis, D.; Hoh, R.A.; et al. Immune imprinting, breadth of variant recognition, and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Cell* 2022, 185, 1025–1040.]

Su quest'ultimo aspetto ulteriori prove sono state riportate dagli stessi autori in un successivo articolo pubblicato a settembre 2022 sull'*International Journal of Molecular Sciences* che ha discusso e approfondito le implicazioni del ruolo della proteina Spike e l'approccio farmacologico più appropriato per una migliore caratterizzazione dei vaccini anti-Covid19, con l'obiettivo di fornire una guida verso il loro uso razionale e individualizzato.

Opinion

## Understanding the Pharmacology of COVID-19 mRNA Vaccines: Playing Dice with the Spike?

Marco Cosentino \* and Franca Marino

Di seguito le ulteriori evidenze a supporto del possibile collegamento tra l'espressione inappropriata di proteina S nei tessuti sensibili e il conseguente danno tissutale:

- La proteina S è stata identificata nelle biopsie endomiocardiche di pazienti con miocardite fino a quasi due mesi dopo la vaccinazione COVID-19.

[Baumeier, C.; Aleshcheva, G.; Harms, D.; Gross, U.; Hamm, C.; Assmus, B.; Westenfeld, R.; Kelm, M.; Rammos, S.; Wenzel, P.; et al. Intramyocardial Inflammation after COVID-19 Vaccination: An Endomyocardial Biopsy-Proven Case Series. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 6940.]

- La proteina S è stata identificata nei monociti circolanti di pazienti con sequele post-acute di sintomi simili a long COVID-19 (PASC) a seguito di vaccinazione COVID-19.

[Patterson, B.K.; Francisco, E.B.; Yogendra, R.; Long, E.; Pise, A.; Beatyn, C.; Osgood, E.; Bream, J.; Kreimer, M.; Vander Heide, R.; et al. SARS-CoV-2 S1 Protein Persistence in SARS-CoV-2 Negative Post-Vaccination Individuals with Long COVID/ PASC-Like Symptoms, PREPRINT (Version 1). 12 July 2022. Available online: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1844677/v1> (accessed on 8 September 2022)]

- La proteina S è stata identificata nei cheratinociti vescicolari e nelle cellule endoteliali del derma in un paziente che presentava lesioni cutanee persistenti dovute alla riattivazione del virus varicella zoster (VZV) oltre tre mesi dopo la vaccinazione contro il COVID-19.

[Yamamoto, M.; Kase, M.; Sano, H.; Kamijima, R.; Sano, S. Persistent varicella zoster virus infection following mRNA COVID-19 vaccination was associated with the presence of encoded spike protein in the lesion. *J. Cutan Immunol. Allergy* 2022, 1–6.]

- L'mRNA della proteina S è stata rinvenuta nel muscolo deltoide e nei quadricipiti di una donna con miosite un mese dopo l'iniezione del Vaccino BioNTech-Pfizer COVID-19 mRNA somministrato nel muscolo deltoide sinistro.

[Magen, E.; Mukherjee, S.; Bhattacharya, M.; Detroja, R.; Merzon, E.; Blum, I.; Livoff, A.; Shlapobersky, M.; Baum, G.; Talisman, R.; et al. Clinical and Molecular Characterization of a Rare Case of BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine-Associated Myositis. *Vaccines* 2022, 10, 1135.]

Sulla base di queste premesse, gli autori osservano che una delle principali spiegazioni degli effetti avversi a seguito della vaccinazione COVID-19 potrebbe essere che i vaccini mRNA inducono in individui selezionati una produzione eccessiva di proteina S, troppo a lungo e/o in tessuti e organi inappropriati, e questo evento è attualmente imprevedibile, dal momento che la biodistribuzione sistemica e la disposizione del vaccino a mRNA COVID-19 finora non è mai stata considerata un problema, e di conseguenza non è mai stata studiata come avrebbe effettivamente meritato.

Un ulteriore aspetto è quello relativo alla natura da attribuire a questi prodotti dal momento che si comportano allo stesso tempo da profarmaco e da principio attivo.

Infatti, mentre i vaccini convenzionali contengono uno o più antigeni che rappresentano la loro componente attiva, esercitando a loro volta il loro effetto per l'azione su bersagli endogeni (le cellule del sistema immunitario), i vaccini a mRNA contengono una molecola (l'mRNA) che non è in grado di innescare alcuna risposta immunitaria anti-SARS-CoV-2 a meno che l'mRNA non sia tradotto dal metabolismo cellulare endogeno in una frazione attiva, che è la proteina S virale.

In altri termini, gli mRNA contenuti nei vaccini soddisfano pienamente la definizione di “profarmaco” come riportato, ad esempio, nel Dizionario Merriam-Webster: “una sostanza farmacologicamente inattiva che viene convertita nel corpo (come per azione enzimatica) in un farmaco farmacologicamente attivo”, e questo è il caso dell'mRNA derivato dal vaccino, convertito in proteina S attiva dai ribosomi attraverso la loro attività peptidil transferasi catalitica che lega gli amminoacidi insieme, portando alla sintesi proteica.

I profarmaci mancano dell'attività farmacologica; tuttavia, possono contribuire al profilo generale di sicurezza e tossicità del prodotto farmaceutico, e quindi la loro valutazione è solitamente inclusa nella valutazione complessiva dei nuovi preparati.

Una recente *review* ha focalizzato l'attenzione sulla possibilità che i vaccini a mRNA alla fine alterino il genoma delle cellule umane attraverso la retroposizione e l'integrazione e su questo aspetto l'autore della revisione chiede esperimenti per valutare specificamente il problema della sicurezza dell'integrazione del genoma.

In effetti, l'integrazione delle copie del DNA delle sequenze SARS-CoV-2 nel genoma delle cellule umane infette è stata recentemente descritta e le trascrizioni chimeriche sono state rilevate nei tessuti derivati da paziente, una scoperta che ha sollevato polemiche e dibattiti significativi.

Recentemente è stata anche descritta la persistenza dell'RNA virale e dell'antigene nell'appendice, pelle e tessuti mammari di due pazienti con long Covid a 163 e 426 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi e la retrotrascrizione dell'mRNA del vaccino BioNTech-Pfizer COVID-19 in vitro nella linea di cellule epatiche umane Huh7 la cui rilevanza dovrà essere valutata in modelli in vivo.

La definizione della natura dei vaccini a mRNA non è semplicemente una disquisizione scientifica, ma ha effetti sul piano regolatorio.

Le Agenzie Regolatorie nel definire questi prodotti come vaccini convenzionali hanno fatto riferimento alle linee guida di prodotto applicabili per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Le linee guida sulla valutazione dei vaccini si concentrano ovviamente sulla loro capacità di stimolare il sistema immunitario, poiché non sono previste altre attività, mentre le linee guida sulla valutazione dei farmaci richiedono una valutazione globale della farmacodinamica, farmacocinetica e farmacologia clinica.

Le linee guida dell'*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) raccomandano *“primary pharmacodynamic studies (in vivo and/or in vitro) [ . . . ] intended to investigate the mode of action and/or effects of a substance in relation to its desired therapeutic target” as well as “safety pharmacology studies [including] the assessment of effects on cardiovascular, central nervous and respiratory systems.”*

Sono, inoltre, obbligatori gli studi di tossicocinetica e farmacocinetica (inclusi assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione), nonché gli studi tossicità acuta e a dosi ripetute e di genotossicità, i test per mutazione genica (a supporto di studi di sviluppo clinico a dose singola) o come test per il danno cromosomico nei sistemi dei mammiferi (per gli studi di sviluppo clinico a dose multipla).

Il complesso profilo farmacologico sia dei vaccini COVID-19 a mRNA sia della risultante proteina S, insieme alle prove della loro distribuzione sistemica, si adatterebbe meglio alla valutazione globale raccomandata per i prodotti farmaceutici, rispetto alla valutazione incentrata sulle proprietà immunogeniche richieste per i vaccini convenzionali.

Le linee guida dell'OMS sulla valutazione clinica dei vaccini sono coerenti con le linee guida non cliniche e si occupano in primo luogo della valutazione dell'immunogenicità e della conseguente efficacia protettiva.

Una delle più importanti differenze rispetto alle linee guida ICH per i prodotti farmaceutici è che “La raccolta di dati sui test di laboratorio (ematologia, chimica e analisi delle urine) non è necessaria in molte sperimentazioni cliniche sui vaccini”.

Mentre le linee guida ICH raccomandano chiaramente di considerare “i risultati di laboratorio che riflettono effettivi o possibili gravi effetti medici”, poiché “la valutazione dei soggetti che sperimentano gravi anomalie nei valori di laboratorio ("valori anomali") possono essere utili per identificare sottogruppi di individui che sono particolarmente a rischio per alcuni eventi avversi”.

Occorre notare che esistono studi spontanei che suggeriscono l'utilità dei test di laboratorio dopo la vaccinazione per caratterizzare meglio gli effetti indotti dal vaccino COVID-19, identificando eventualmente soggetti potenzialmente a rischio per lo sviluppo di reazioni avverse clinicamente rilevanti.

Ad esempio, uno studio su 281 soggetti vaccinati, di cui 143 vaccinati con il Vaccino BioNTech-Pfizer, ha mostrato che il 6,8% (5,6% di coloro che hanno ricevuto il vaccino BioNTech-Vaccino Pfizer) è risultato positivo agli anticorpi anti-PF4/polianione dopo la vaccinazione che sono associati a trombocitopenia trombotica immunitaria (VITT) e sebbene in questo studio i livelli anticorpali non siano mai stati abbastanza elevati da indurre l'aggregazione piastrinica, i soggetti con anticorpi anti-PF4/polianione potrebbero essere considerati un sottogruppo a rischio di VITT e quindi da sottoporre a un lungo monitoraggio ed eventualmente a un trattamento tempestivo.

Un altro studio su 566 pazienti monitorati per rischio cardiovascolare ha documentato l'incremento di vari marker infiammatori predittivi del rischio a 5 anni di sindrome coronarica acuta dopo vaccinazione con Pfizer o Moderna.

Un ulteriore studio ha trovato, nei soggetti con sintomatologia simil long Covid-19 (PASC, *post acute sequelae of COVID-19*), marker di attivazione piastrinica e di incremento delle citochine proinfiammatorie che erano, invece, assenti in individui sani e in soggetti vaccinati che non mostravano sintomi simil- PASC.

La mancata inclusione delle valutazioni cliniche di laboratorio nella valutazione clinica dei vaccini di COVID-19 ha portato molti governi e istituzioni a prendere questa “assenza di prove come prova di assenza” e conseguentemente a non raccomandare (e in alcuni casi anche a sconsigliare) di eseguire qualsiasi tipo di esame prima o dopo le vaccinazioni.

Relativamente alla valutazione di sicurezza *post-marketing* (farmacovigilanza) i vaccini COVID-19 a mRNA sono stati inclusi nell'elenco di monitoraggio aggiuntivo dell'EMA in quanto contengono nuovi principi attivi non contenuti in nessun precedente prodotto medicinale autorizzato e sono stati immessi in commercio con un'autorizzazione condizionata.

Sebbene i piani di gestione del rischio per questi prodotti includano alcuni studi specifici aggiuntivi per affrontare, ad esempio, il rischio di miocardite/pericardite, la sicurezza nei soggetti pediatrici e in gravidanza, la maggior parte della valutazione di sicurezza post-marketing si basa essenzialmente sulle attività relative alla ricezione e alla revisione delle singole segnalazioni spontanee di eventi avversi inviate da medici, altri operatori sanitari e dal pubblico in generale.

Questo approccio soffre di due grandi limiti. Il primo è il ben noto *under-reporting* (sottosegnalazione), che in tempi “normali” è stato stimato nell'ordine dell'82-98% di tutti gli eventi avversi (anche superiore per gli eventi gravi), e che nel caso dei vaccini COVID-19 potrebbe essere ancora più drammatica ed estrema.

Se si confrontano i dati italiani che per il 93% derivano dalla farmacovigilanza passiva (segnalazione spontanea) con quelli del sistema v-safe degli USA (farmacovigilanza attiva) si osserva che in Italia meno di 1 evento avverso su 1000 viene segnalato al sistema.

Infatti, se in Italia si registrano circa 100 eventi avversi sospetti per 100.000 dosi somministrate, nel sistema v-safe ci sono circa 68.600 reazioni locali e 52.700 reazioni sistemiche per 100.000 dosi dopo la prima dose e 71.700 reazioni locali e 70.800 reazioni sistemiche per 100.000 dosi dopo la seconda dose, pari a 70.300 per 100.000 reazioni locali e 61.750 per 100.000 reazioni sistemiche.

Così, nonostante il monitoraggio aggiuntivo EMA, prendendo l'Italia come riferimento (ed effettivamente lo è, visto che è costantemente tra i Paesi con il più alto numero assoluto di segnalazioni da vaccini COVID-19 incluse nel sistema EudraVigilance) è probabile che per questi prodotti manchino nei sistemi di farmacovigilanza più di 999 eventi avversi di qualsiasi gravità per 1000 eventi e più di 4998 eventi avversi gravi per 5000 eventi.

Nonostante la sottostima del dato, quello dell'under-reporting è un elemento meno importante rispetto al fatto che i prodotti a base di mRNA siano considerati vaccini convenzionali. Infatti, ogni segnalazione è sottoposta a valutazione formale del nesso di causalità, tuttavia, le procedure su cui si basa tale valutazione sono profondamente diverse per i vaccini convenzionali e per i prodotti farmaceutici.

Nelle linee guida dell'Uppsala Monitoring Center per la standardizzazione della valutazione del nesso di causalità per farmaci, si afferma che "Poiché la farmacovigilanza è particolarmente preoccupata del rilevamento di reazioni avverse sconosciute e inattese, altri criteri come la conoscenza precedente e la probabilità statistica giocano un ruolo meno importante nel sistema."

Al contrario, le linee guida dell'OMS per la valutazione del nesso di causalità di un evento avverso successivo a immunizzazione mettono in particolare rilievo l'esistenza di "prove nella letteratura pubblicata su revisione paritaria che questo vaccino possa causare un tale evento se somministrato correttamente" e se "l'evento si è verificato entro una finestra temporale plausibile dopo la somministrazione del vaccino".

Inoltre, "è importante considerare i tassi di background per il verificarsi di un evento di interesse e quindi dopo che una popolazione ha ricevuto il vaccino, determinare se il tasso osservato di quell'evento è superiore ai tassi di fondo."

È chiaro, quindi, che la valutazione del nesso di causalità per i farmaci mira espressamente a identificare qualsiasi reazione avversa "sconosciuta e inaspettata", e a tal fine, si afferma chiaramente che "conoscenze pregresse e probabilità statistica" non sono questioni fondamentali, mentre per i vaccini convenzionali le "prove pubblicate in letteratura sottoposte a revisione paritaria" rappresentano un prerequisito e si richiede che "il tasso osservato di tale evento" sia "superiore ai tassi di base".

Inoltre, in presenza di plausibilità biologica e compatibilità temporale per un'associazione causale tra il vaccino e l'evento, le linee guida OMS raccomandano di cercare ogni possibile prova che il vaccino potrebbe non aver causato quell'evento.

Un esempio delle conseguenze di questo approccio è fornito dal caso della miocardite/pericardite.

Fino a giugno 2021, i Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) hanno ritenuto possibile l'associazione tra vaccini mRNA COVID-19 e miocardite, tuttavia, con un'incidenza di circa 0,5 casi su 100.000 sulla base delle segnalazioni spontanee. Nell'agosto 2021, tuttavia, i dati provenienti dai reparti di emergenza o dai ricoverati con diagnosi di miocardite o pericardite dopo i vaccini COVID-19 di una rete di 40 ospedali a Washington, Oregon, Montana e nella contea di Los Angeles, in California, hanno mostrato che l'incidenza poteva arrivare fino a 1 caso su 100.000 per la miocardite e 1,8 per la pericardite.

Lo studio non ha affrontato casi al di fuori delle strutture di cura e casi di miocardite o pericardite subclinica. Molti altri studi hanno successivamente affrontato la questione interrogando database di assistenza sanitaria di grandi dimensioni e riportando cifre ancora più elevate.

Alcuni studi hanno anche confrontato i rischi associati ai vaccini COVID-19 a quelli associati alla COVID-19: un esempio importante si basa sui dati del database inglese NIMS.

Gli autori hanno collegato i dati nel database NIMS, a livello di singolo paziente, ai dati nazionali per mortalità, ricoveri ospedalieri e infezione da SARS-CoV-2, trovando, ad esempio, che nella popolazione generale il vaccino BioNTech-Pfizer, il vaccino Moderna e l'infezione da SARS-CoV-2 erano associati rispettivamente a 1, 16 e 40 casi di miocardite per 1.000.000 di esposti e che nelle persone di età inferiore ai 40 anni si sono verificati 5, 23 e 10 casi in eccesso per 1.000.000 di esposti, rispettivamente.

Uno studio basato sui dati del National Health Data System (SNDS) francese, che copre oltre il 99% della popolazione francese, ha recentemente dimostrato che l'odds ratio per la miocardite o pericardite associata ai vaccini mRNA COVID-19 era in media di 6,3 e 3,9, rispettivamente, con una storia di infezione da SARS-CoV-2 nei 30 giorni precedenti e fino a 140 e 250 per quelli con una storia di miocardite o pericardite.

In base alle considerazioni soprariportate sulle linee guida OMS per gli AEFI, è stato pertanto escluso qualsiasi ruolo per i vaccini.

Relativamente alla finestra temporale, occorre osservare che per i vaccini convenzionali essa è piuttosto stretta dal momento che si prevede che la maggior parte delle reazioni avverse si verifichi a causa di un'eccessiva o parziale infiammazione e risposta immunitaria. Nella maggior parte degli studi sui vaccini COVID-19, compresi gli esempi sopra menzionati, le finestre temporali sono solitamente fissate a due settimane dopo ogni dose o in alcuni casi a 4-6 settimane dopo il completamento del ciclo di vaccinazione.

Una finestra temporale così ristretta è adottata anche da enti regolatori, come, ad esempio, quello italiano che dichiara apertamente che una finestra temporale di sole due settimane vale anche per gli eventi gravi e mortali.

Tuttavia, da un recente studio sui database sanitari nazionali dei veterani degli Stati Uniti una serie di eventi avversi gravi è stata rilevata in un periodo di 38 settimane dopo i vaccini mRNA COVID-19: 1512,9 eventi ogni 10.000 (vaccinati) con il prodotto BioNTech–Pfizer e 1422,3 eventi ogni 10.000 (vaccinati) con il prodotto Moderna, con un eccesso nel gruppo BioNTech-Pfizer di 10,9 ictus ischemici, 14,8 infarti miocardici, 11,3 altri eventi tromboembolici e 17,1 lesioni renali, il che costituisce un totale di 53,1 eventi avversi gravi ogni 10.000 soggetti vaccinati, ovvero circa 1 su 200.

Questi dati sono coerenti con quelli emersi da un'analisi secondaria di eventi avversi gravi negli RCT Pfizer e Moderna, incentrata sugli eventi avversi di particolare interesse della Brighton Collaboration.

I vaccini a mRNA di BioNTech-Pfizer e Moderna sono stati associati a un aumento assoluto del rischio di eventi avversi gravi di particolare interesse di 12,5 per 10.000, sulla base di un follow-up mediano di circa 2 mesi, rispetto a una riduzione del rischio di ospedalizzazione per COVID-19 rispetto al gruppo placebo di 2,3 (BioNTech–Pfizer) e 6,4 (Moderna) per 10.000 partecipanti.

Infine, un recente studio su 301 studenti di età compresa tra 13 e 18 anni che hanno ricevuto la seconda dose di BioNTech-Pfizer ha evidenziato elevazione dei biomarker cardiaci o valutazioni positive di laboratorio nel 2,3% (7 studenti), un partecipante aveva miopericardite, due partecipanti avevano sospetta pericardite e quattro partecipanti avevano sospetto di miocardite subclinica.

In sintesi, nel loro *opinion paper* Cosentino e Marino sostengono che “i vaccini COVID-19 a mRNA sono in realtà farmaci e di conseguenza la loro farmacocinetica e la farmacodinamica, e possibilmente anche la loro farmacogenetica, devono essere opportunamente caratterizzate per fornire un solido bagaglio di conoscenze per un loro uso razionale e mirato, smettendo così di “giocare a dadi” con questi prodotti a causa dell'errata convinzione che lo stesso vaccino alla stessa dose fa bene a tutti e che gli effetti avversi si verificano solo per caso.

Una valutazione corretta, rigorosa e completa dei vaccini m-RNA COVID-19 sarà di fondamentale importanza per assicurare il pubblico sul loro uso sicuro ed efficace, superando infine l'esitazione vaccinale”.

NdR: Per quanto concerne l'incidenza di miocardite e pericardite a seguito di infezione da Sars-Cov2, uno studio retrospettivo di coorte su 196,992 adulti non vaccinati con infezione contratta nel periodo da marzo 2020 a gennaio 2021 ha trovato 9 casi di miocardite (0.0046%) e 11 casi di pericardite (0.0056%). Nella coorte di controllo (590.976 adulti non infettati) si sono verificati 27 casi di miocardite (0.0046%) e 52 pericarditi (0.0088%). Gli autori concludono che l'infezione da Sars-Cov2 non è associata né a miocardite né a pericardite.

(Tuvali O, Tshori S, Derazne E, Hannuna RR, Afek A, Haberman D, Sella G, George J. The Incidence of Myocarditis and Pericarditis in Post COVID-19 Unvaccinated Patients-A Large Population-Based Study. *J Clin Med.* 2022 Apr 15;11(8):2219. doi: 10.3390/jcm11082219.)

### *Bibliografia:*

- 1) I P. Trougakos, E. Terpos, MA Dimopoulos, et al. Adverse effects of COVID-19 mRNA vaccines: the spike hypothesis. **Trends in Molecular Medicine** 2022;28(7):542.
- 2) M. Cosentino, F. Marino. Understanding the Pharmacology of COVID-19 mRNA Vaccines: Playing Dice with the Spike?. **Int J Mol Sci.** 2022 Sep 17;23(18):10881.

*Gli articoli in full possono essere richiesti scrivendo a [crfv@aslteramo.it](mailto:crfv@aslteramo.it)*



# 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 Vaccinovigilanza</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>