FarmaNews n.5

BOLLETTINO D'INFORMAZIONE PER MEDICI E OPERATORI SANITARI

SETTEMBRE-OTTOBRE 2024

A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza Abruzzo

NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

- **Nota Informativa Importante su Oxbryta (voxelotor)**
- **Nota Informativa Importante su Medrossiprogesterone acetato**
- **Nota Informativa Importante su medicinali contenenti 5-fluorouracile**
- **Nota Informativa Importante su medicinali a base di tiocolchicoside**

07/10/2024_Nota Informativa Importante su Oxbryta (voxelotor)

Oxbryta è autorizzato nella UE per il trattamento dell'anemia emolitica dovuta a malattia a cellule falciformi (SCD – Sickle Cell Disease) nei pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 12 anni, in monoterapia o in associazione a idrossicarbamide. A seguito dei dati emersi, nel luglio 2024 l'EMA ha avviato una revisione di Oxbryta in tutta la UE con conseguente sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco. Il medicinale, ritirato dal commercio, vede sospese anche tutte le sperimentazioni cliniche e i programmi di accesso controllato al trattamento, attualmente in corso.

Ai pazienti non deve più essere prescritto Oxbryta. I medici devono contattare i pazienti attualmente in terapia con Oxbryta per interrompere il trattamento e illustrare le opzioni terapeutiche alternative. Gli altri professionisti sanitari a cui si rivolgono i pazienti attualmente trattati con Oxbryta devono rinviare questi pazienti al medico prescrittore. I medici devono continuare a monitorare i pazienti per gli eventi avversi anche dopo l'interruzione del trattamento con Oxbryta e garantire un follow-up appropriato dal momento che non è possibile escludere complicanze quando si interrompe il trattamento improvvisamente.

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

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-oxbryta-voxelotor-

10/10/2024_Nota Informativa Importante su Medrossiprogesterone acetato

I medicinali a base di medrossiprogesterone acetato sono disponibili nell'Unione Europea sia in formulazioni iniettabili che orali con indicazioni terapeutiche ginecologiche (comprese contraccezione ed endometriosi, attualmente non autorizzate in Italia) ed indicazioni terapeutiche oncologiche.

Sulla base dei risultati di uno studio osservazionale caso-controllo francese, basato sui dati del sistema sanitario nazionale francese (SNDS – Système National des Données de Santé) che ha incluso una popolazione di 18.061 donne sottoposte ad intervento chirurgico intracranico per meningioma, è stata osservata un'associazione tra medrossiprogesterone acetato e meningioma. Le analisi hanno mostrato un incremento del rischio di meningioma con l'uso di medrossiprogesterone acetato 150mg/3ml (9/18.061 casi (0,05%) rispetto a 11/90.305 controlli (0,01%), odds ratio (OR) 5,55 (IC 95% da 2,27 a 13,56)). Questo maggior rischio sembra essere determinato dall'uso prolungato (≥ 3 anni) di medrossiprogesterone acetato 150mg/3ml. Sebbene il rischio di sviluppare meningioma sia significativamente aumentato con l'uso di medrossiprogesterone acetato ad alte dosi, il rischio assoluto è molto basso.

Al momento non è stato identificato alcun problema di sicurezza relativo al rischio di meningioma associato all'uso di medrossiprogesterone a basse dosi (<100 mg) e alle formulazioni in associazione contenenti medrossiprogesterone. Pertanto, le raccomandazioni non si applicano alle formulazioni orali a basso dosaggio di medrossiprogesterone acetato.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e il Foglio Illustrativo (FI) di tutti i medicinali a base di medrossiprogesterone acetato saranno aggiornati con l'aggiunta della reazione avversa "meningioma" con una frequenza "non nota".

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

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-medrossiprogesterone-acetato

24/10/2024_Nota Informativa Importante su medicinali contenenti 5-fluorouracile

Il 5-fluorouracile (5-FU) somministrato per via parenterale rappresenta una terapia standard per vari tumori maligni, tra cui il cancro del colon-retto, del pancreas, gastrico, della mammella, cervello e del collo. Viene utilizzato principalmente in combinazione con altri agenti antitumorali. L'enzima limitante nel catabolismo del 5-FU è la diidropirimidina deidrogenasi (DPD). Di conseguenza, i pazienti con una funzione enzimatica DPD compromessa sono a maggior rischio di tossicità grave o potenzialmente letale quando trattati con 5-FU o con uno dei suoi profarmaci. Per questo motivo, si raccomanda la fenotipizzazione e/o la genotipizzazione prima dell'inizio del trattamento.

Per identificare questi pazienti, si raccomanda il test per la carenza di DPD prima del trattamento.

Se i livelli di uracile nel sangue vengono utilizzati per determinare il fenotipo DPD, il risultato del fenotipo deve essere interpretato con cautela nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave, poiché quest'ultima può portare ad un aumento dei livelli di uracile nel sangue. Questo potrebbe portare ad una diagnosi errata di carenza di DPD e, di conseguenza, ad un sotto dosaggio di 5-FU o altre fluoropirimidine in questi pazienti. "Nella scelta dell'approccio più appropriato per determinare l'attività della DPD dovrebbero essere prese in considerazione le linee guida nazionali."

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

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-medicinali-contenenti-5-fluorouracile

28/10/2024_Nota Informativa Importante su medicinali a base di tiocolchicoside

I medicinali a base di tiocolchicoside sono utilizzati per il trattamento adiuvante di contratture muscolari dolorose nelle patologie acute della colonna vertebrale negli adulti e negli adolescenti dai 16 anni in poi.

Come già noto, i risultati di studi preclinici hanno indicato un rischio di genotossicità legato al metabolita di tiocolchicoside ad uso sistemico (ovvero forme orali e intramuscolari). In particolare, negli studi preclinici è stato dimostrato che uno dei metaboliti di tiocolchicoside induce aneuploidia a livelli di concentrazione vicini a quelli osservati negli esseri umani a seguito dell'assunzione della dose orale massima raccomandata di 8 mg due volte al giorno. L'aneuploidia è considerata un fattore di rischio di teratogenicità, tossicità embrio/fetale, aborto spontaneo e ridotta fertilità maschile ed un potenziale fattore di rischio tumorale. Il rischio aumenta con l'esposizione a lungo termine e a dosi elevate.

Per questa ragione, il medicinale è già controindicato in donne in età fertile che non adottano misure contraccettive, e in donne in gravidanza e in allattamento. Ora la controindicazione è stata estesa a:

- uomini che non siano disposti ad utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per i 3 mesi successivi all'interruzione del trattamento, per evitare il concepimento ed eventuali conseguenti rischi per il feto;
- donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi efficaci anche per 1 mese successivamente alla sospensione del trattamento, per evitare gravidanze ed eventuali conseguenti rischi per il feto.

Si ricorda agli operatori sanitari che le dosi giornaliere massime raccomandate e la durata del trattamento sono, rispettivamente, 16 mg al giorno fino a 7 giorni per via orale, 8 mg al giorno fino a 5 giorni per via intramuscolare.

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

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-medicinali-a-base-di-tiocolchicoside

SELEZIONE DALLA LETTERATURA

Bellavite P., Donzelli A., Isidoro C.

The WHO Algorithm for Causality Assessment of Adverse Effects Following Immunization with Genetic-Based Anti-COVID-19 Vaccines: Pitfalls and Suggestions for Improvement

J. Clin. Med. 2024, 13,
7291. https://doi.org/10.3390/
jcm13237291.

A cura di Ilenia De Carlo

L'algoritmo dell'OMS per la valutazione della causalità degli effetti avversi a seguito dell'immunizzazione con vaccini anti-COVID-19 su base genetica: insidie e suggerimenti per il miglioramento

In sintesi

La valutazione di causalità è una procedura fondamentale nella farmacovigilanza e ha implicazioni significative per le campagne di vaccinazione per mantenere la fiducia del pubblico nella politica sanitaria. L'OMS ha sviluppato un sistema algoritmico composto da passaggi logici, ma lascia diverse domande senza risposta.

La pandemia di COVID-19 ha evidenziato che gli attuali algoritmi potrebbero non essere applicabili ai vaccini di nuova introduzione, né efficaci quando si tratta di malattie rare e segnalate senza precedenti a causa dell'inapplicabilità o del rischio di errata interpretazione di alcuni passaggi.

Per affrontare la pandemia di COVID-19 e nella speranza di arrestare la diffusione del virus, nel 2021, i governi di tutto il mondo hanno implementato la vaccinazione di massa con una nuova classe di prodotti genetici pro-immunogenici, basati su mRNA modificato o vettori adenovirali.

Dopo solo pochi mesi di studi clinici con un numero relativamente piccolo (~ 43.000 e 30.000) di volontari sani, questi vaccini hanno ricevuto l'approvazione di emergenza e sono stati poi rapidamente distribuiti a tutta la popolazione, compresi i pazienti vulnerabili con comorbilità, donne incinte, bambini e persino individui immunizzati naturalmente dopo l'infezione.

I vaccini sono generalmente considerati sufficientemente sicuri da poter essere somministrati anche a individui sani in tenera età. Tuttavia, alcuni dei vaccinati potrebbero manifestare reazioni avverse prima o poi. Oltre agli studi clinici necessari per la loro registrazione, la sicurezza dei vaccini viene studiata attraverso molti approcci diversi, di cui alcuni molto importanti sono la farmacovigilanza post-marketing dell'incidenza degli eventi avversi successivi all'immunizzazione (AEFI) e la valutazione della causalità, problematiche tra loro strettamente collegate. Determinare il possibile ruolo del vaccino nel causare AEFI è essenziale per fornire alla popolazione valutazioni affidabili del rapporto beneficio/rischio e per mantenere la fiducia nei vaccini e nelle agenzie sanitarie. Inoltre, tale valutazione ha importanti implicazioni nei programmi di risarcimento per lesioni gravi e permanenti raramente causate dai vaccini, previsti dalle legislazioni nazionali.

Un AEFI è definito come "qualsiasi evento medico sfavorevole che segue l'immunizzazione e che non ha necessariamente una relazione causale con l'uso del vaccino. "

È quindi essenziale indagare sulla possibile correlazione tra vaccino ed eventi avversi, sia a livello individuale sia di popolazione. Nel primo caso la domanda è: "Il vaccino somministrato a un particolare individuo ha causato il particolare evento riportato?".

Rispondere a questa domanda è importante sia per la persona coinvolta, sia per il rischio clinico (ad es. rischio di ulteriori reazioni) e medico-legale (ad esempio, programmi di compensazione governativa).
Come evidenziato nell'opuscolo dell'OMS, raramente è possibile ottenere una risposta diretta a questa domanda in un singolo caso, quindi nella maggior parte dei casi la valutazione si conclude con la probabilità che i due eventi siano correlati o meno. A livello di popolazione, la domanda è: "Può il vaccino dato causare un particolare evento avverso?" (vale a dire: «Può farlo?").

Le valutazioni a livello di popolazione e il monitoraggio del vaccino vengono condotti durante la distribuzione del vaccino attraverso vari sistemi come il Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), il V-safe e il Vaccine Safety Datalink (VSD) negli Stati Uniti, la Yellow card nel Regno Unito, lo SmartVax in Australia, e il Canadian National Vaccine Safety (CANVAS) Network in Canada.
I metodi epidemiologici per la valutazione della sicurezza vengono applicati anche per progetti di ricerca specifici, come serie di casi di coorte, caso-controllo e seri di casi con autocontrolli (SCCS).

Infine, un'eccezionale rilevanza della valutazione della sicurezza nel "mondo reale" presuppone la farmacovigilanza post-commercializzazione, che a sua volta può essere passiva (spontanea) o attiva (solitamente basata su questionari o strumenti simili e promemoria per i non rispondenti).
In ogni caso, una corretta registrazione dei dati di farmacovigilanza necessita di una valutazione di causalità in ogni segnalazione di caso, in particolare quelli riguardanti gli eventi avversi di interesse speciale ed eventi mortali.

Nel caso particolare della COVID-19, la reale incidenza degli eventi avversi correlati ai vaccini è difficile da determinare per due ragioni principali:
(a) il sistema di sorveglianza vaccinale nella maggior parte dei paesi (compresa l'Italia) è tipicamente passivo e si è ampiamente dimostrato inefficiente, come discusso altrove, e
(b) quando si ha a che fare con una nuova generazione di vaccini, i segnali di sicurezza possono essere raccolti solo dopo che è stato ampiamente distribuito a popolazioni diverse e quando esiste una conoscenza sufficiente dei meccanismi patogenetici che può spiegare il nesso causale con gli eventi avversi.

Un esempio di valutazione della causalità è stato formulato dall'Accademia Nazionale Coreana di Medicina, che si basa su prove epidemiologiche e meccanicistiche.
Tuttavia, è stato sottolineato che la mancanza di un chiaro meccanismo biologico (che è unico per ciascun tipo di vaccino) non deve essere preso come pretesto per escludere a priori un nesso causale in particolare quando le conoscenze sulla farmacodinamica e sulla farmacocinetica del vaccino sono ancora limitate.
Pertanto, gli studi sperimentali ed epidemiologici volti a determinare o escludere un nesso causale deve specificare chiaramente i criteri e i determinanti utilizzati.

La valutazione della causalità è una procedura complessa e difficile, che richiede molteplici competenze interdisciplinari e che dà luogo a ulteriori elementi di incertezza. Quest'ultimo aspetto riguarda, in particolare, gli eventi avversi gravi post-vaccinazione, come i decessi. Per esempio, nella valutazione dei decessi dopo vaccinazione anti-COVID segnalati nei primi due anni (2021-2022) all'AIFA, (l'applicazione dell'algoritmo OMS ha determinato una classificazione del) 28,0% come "indeterminato" e del 9,1% come "non classificabile". Qui ci concentreremo su questi aspetti cruciali e passeremo in rassegna la letteratura recente che ha affrontato questi problemi.

Per monitorare la sicurezza di un nuovo vaccino ampiamente utilizzato in uno scenario di emergenza infettiva, dovrebbe essere obbligatorio un sistema di farmacovigilanza proattivo e rafforzato. A questo riguardo, in molti Paesi sono stati compiuti sforzi per migliorare in modo proattivo la sorveglianza passiva per AEFI e avviare studi per raccogliere dati per valutare la possibile causalità degli eventi avversi.

Sfortunatamente, questo non è stato adottato in tutti i Paesi a tempo debito. Gli studi clinici randomizzati (RCT) possono identificare solo gli eventi avversi più comuni, soprattutto se non sono progettati per identificare eventi specifici e se il periodo d'osservazione è limitato a pochi mesi, il che non è sufficiente perché si manifestino effetti cronici.
Tuttavia, condurre studi randomizzati per valutare la sicurezza di un vaccino durante la pandemia non era fattibile (o potrebbe essere considerato non etico). Pertanto, ulteriori prove sulla sicurezza dovrebbero provenire da studi di fase IV basati sulla popolazione e dai sistemi di farmacovigilanza. La necessità di sistemi di sorveglianza delle reazioni avverse post-marketing per i nuovi vaccini COVID-19 è stata riconosciuta dalle autorità sanitarie, ma le piattaforme utilizzate dai diversi Paesi erano diverse e inadeguate per garantire la valutazione della sicurezza di questi vaccini.

Molte reazioni avverse nuove e inaspettate ai vaccini covid-19 sono apparse nei primi mesi di lancio. Le più frequenti erano le trombosi (soprattutto venose), miocardite/pericardite, vasculite e patologie infiammatorie dermatologiche e disturbi del ciclo mestruale. Quest’ultimo costituisce un caso di studio perfetto e particolarmente significativo per l’argomento che stiamo trattando. Infatti, qualsiasi nesso causale tra disturbi mestruali e vaccinazione è stato a lungo negato a causa dell’elevata prevalenza del fenomeno nella popolazione, che ne ha ritardato il riconoscimento come segnale di allarme da parte dei sistemi di farmacovigilanza. Successivamente sono stati condotti studi epidemiologici che hanno confermato il segnale, tanto che l’EMA ne ha raccomandato l’inserimento tra gli effetti avversi dei vaccini nelle informazioni sul prodotto di Comirnaty e
Spikevax il 27 ottobre 2022, a quasi due anni dall'inizio della campagna vaccinale.

Nelle banche dati di farmacovigilanza sono riportate molte altre malattie e patologie d’organo, nonché un numero di eventi avversi gravi maggiore rispetto a quelli riportati per altri vaccini. La correlazione tra diversi eventi avversi insoliti e vaccini è ancora oggetto di indagine.
Un esempio che illustra chiaramente l'inaffidabilità della farmacovigilanza passiva riguarda i dati diffusi dall'AIFA, l'Agenzia italiana del farmaco, che, nel suo 12° rapporto, afferma che gli effetti avversi gravi sono stati 18,1 ogni 100.000 dosi, di cui solo un terzo potrebbe essere considerato correlato al vaccino. Ciò contrasta in modo stridente con i risultati degli RCT di fase III condotti dalle aziende farmaceutiche, dove gli eventi avversi gravi associati ai due vaccini mRNA riportati nel gruppo vaccino sono stati 980 ogni 100.000 partecipanti, circa 54 volte superiore al numero totale emerso dalla farmacovigilanza passiva. Si noti che rispetto al placebo, i due vaccini a mRNA presi insieme sono stati associati ad un eccesso di eventi avversi gravi di particolare interesse: Risk Ratio1,43 (IC 95% da 1,07 a 1,92). In alcuni studi, la differenza tra le reazioni avverse gravi e gli eventi avversi segnalati tra la farmacovigilanza passiva e quella attiva era di circa 1 a 1000.

Una stima abbastanza accurata della differenza tra vigilanza passiva e attiva si ottiene confrontando i dati del sistema VAERS (segnalazione spontanea) con quelli del Sistema V-safe (monitoraggio attivo). Nel sistema VAERS, le segnalazioni di eventi avversi gravi negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni dopo aver ricevuto il vaccino Pfizer-BioNTech sono state 1.726 su 32.268.525 dosi somministrate (tasso di segnalazione = 5,3/100.000).
Il sistema V-safe ha riportato dati relativi a 172.032 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni che hanno completato il monitoraggio dei sintomi entro una settimana dall'iniezione. Di questi, circa il 4% non ha potuto andare a scuola, il 3,1% lamentava un grave affaticamento e lo 0,6% necessitava di cure mediche. Quest’ultimo dato (0,6%) rappresenta un tasso di 600/100.000, oltre 100 volte superiore al tasso di eventi avversi gravi segnalati tramite VAERS.
Esempi di farmacovigilanza attiva per gli effetti avversi correlati al vaccino sono la fase in cieco degli studi sul vaccino mRNA-1273 SARS-CoV-2 negli adulti e negli adolescenti; V-safe; sorveglianza attiva per miocardite e pericardite e per il vaccino contro morbillo-parotite-rosolia-varicella.
L'esempio sopra riportato porta a presupporre che la valutazione del rapporto rischi/benefici dei vaccini non dovrebbe basarsi solo sui dati di farmacovigilanza passiva, trascurando i loro limiti metodologici intrinseci.

La farmacovigilanza passiva, infatti, è utile per la scoperta dei “segnali di sicurezza” che emergono dall’uso diffuso dei vaccini. Infatti, un segnale di sicurezza è “un’informazione che suggerisce un’associazione nuova e potenzialmente causale, o un nuovo aspetto di un'associazione nota, tra un intervento e un evento o un insieme di eventi correlati, avversi o benefici, che è giudicato sufficientemente verosimile da giustificare un'azione verificativa”, ma non può avere un valore quantitativo a livello epidemiologico.
Come notato sopra, numerosi studi preclinici e clinici, studi analitici post-marketing, nonché la farmacovigilanza post-marketing concorrono alla valutazione complessiva di sicurezza del vaccino. Va inoltre notato che gli effetti a lungo termine o cronici (positivi o negativi) dei vaccini sulla popolazione nel suo insieme possono essere valutati mediante studi epidemiologici come la mortalità per tutte le cause o per cause cardiache in serie di casi autocontrollati e studi caso-controllo appaiati.
Come discusso in precedenza, la valutazione della possibile correlazione causale viene sempre eseguita su singoli casi di AEFI, che nella maggior parte dei casi non possono portare ad una certa identificazione della causa determinante (vaccino o un agente indipendente o altro fattore casuale) a causa della complessità della situazione clinica. Ciò, però, non giustifica “escludere” la causalità di una serie di singoli casi. Insomma, se la valutazione della sicurezza dei vaccini si basasse sulla farmacovigilanza passiva e sull’esclusione della correlazione (a causa dell’incertezza), ne conseguirebbe che qualsiasi conclusione sul rapporto benefici/danni sarebbe inaffidabile, a causa della sottostima del denominatore.

I molteplici criteri e algoritmi esistenti per stabilire una relazione causale tra un farmaco e una reazione avversa sono basati essenzialmente su:

- correlazione dose e tempo tra la somministrazione del farmaco e la comparsa dell'evento;
- plausibilità biologica in base ai meccanismi patologici;
- eventuali cause alternative;
- coerenza con precedenti rapporti in letteratura;
- effetti di dechallenge/rechallenge (vale a dire, sospensione e reintroduzione del farmaco), quando possibile.

Non tutti questi criteri possono essere applicati ai vaccini, come la dipendenza dalla dose o il criterio del dechallenge/rechallenge.
I diversi metodi esistenti per valutare la causalità di AEFI, non sempre sono d'accordo tra loro. Il metodo che alla fine si è rivelato prevalente è quello sviluppato dall'OMS nell'ultimo decennio, che analizza progressivamente i vari aspetti del problema, consentendo infine di suddividere gli eventi segnalati in tre gruppi: associazione causale coerente, associazione causale incoerente e indeterminata (vedi figura sottostante).

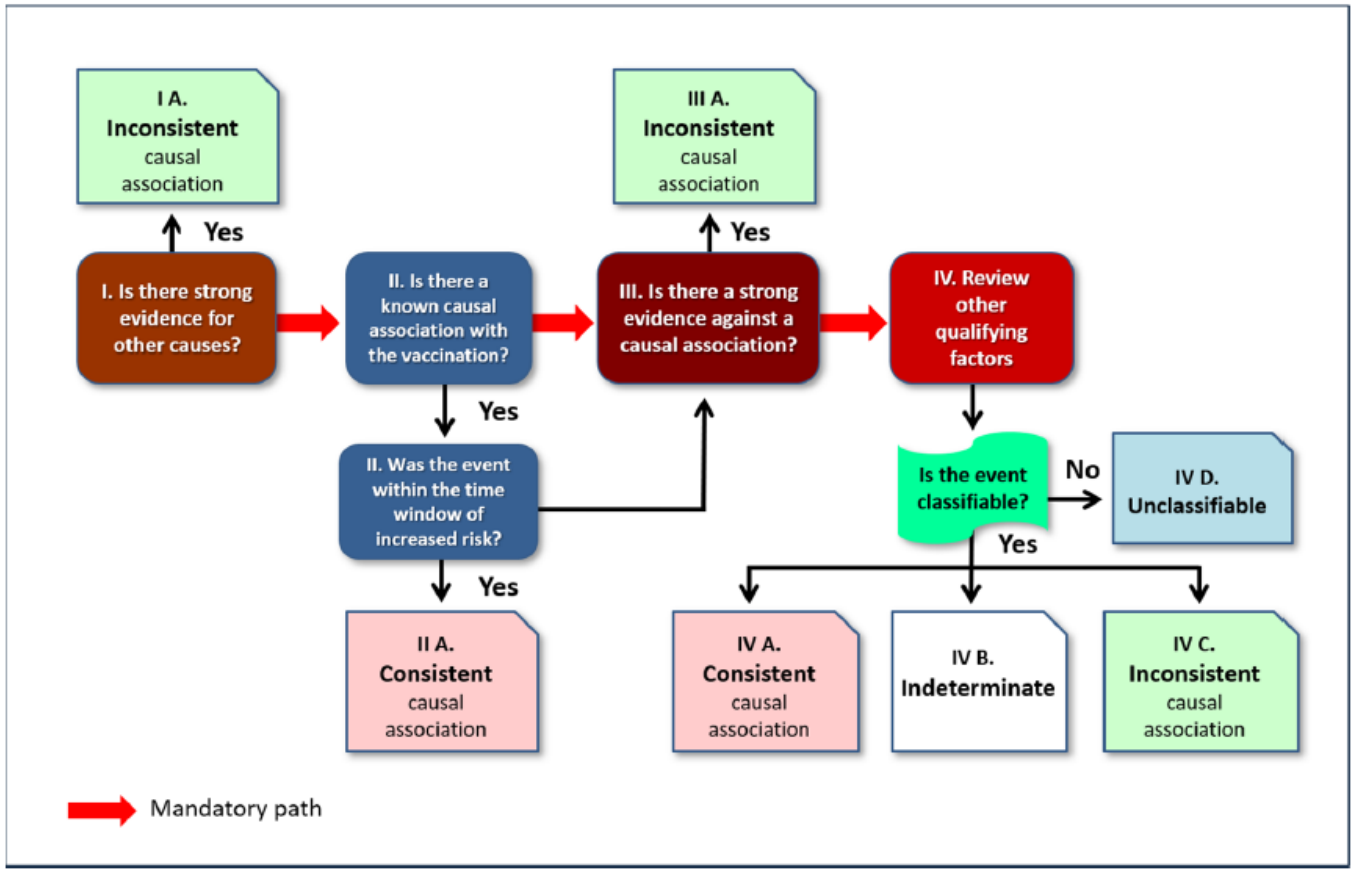


Figure 1. Causality assessment algorithm according to WHO manual [17]. Re-drawn under the Creative Commons Attribution-Non Commercial-Share Alike 3.0 IGO license.

La premessa concettuale è ben spiegata all'inizio del citato manuale "La causalità è la relazione tra due eventi (la causa e l'effetto), dove il secondo evento è conseguenza del primo.
Una causa diretta è un fattore in assenza del quale l'effetto non si verificherebbe (causa necessaria). A volte ci sono più fattori che possono precipitare l'effetto (evento) o possono funzionare come cofattori affinché l'effetto (evento) si verifichi.
Queste importanti espressioni concettuali sembrano semplici e dirette, ma non sono di facile applicazione nel campo della vaccinologia per i seguenti motivi.

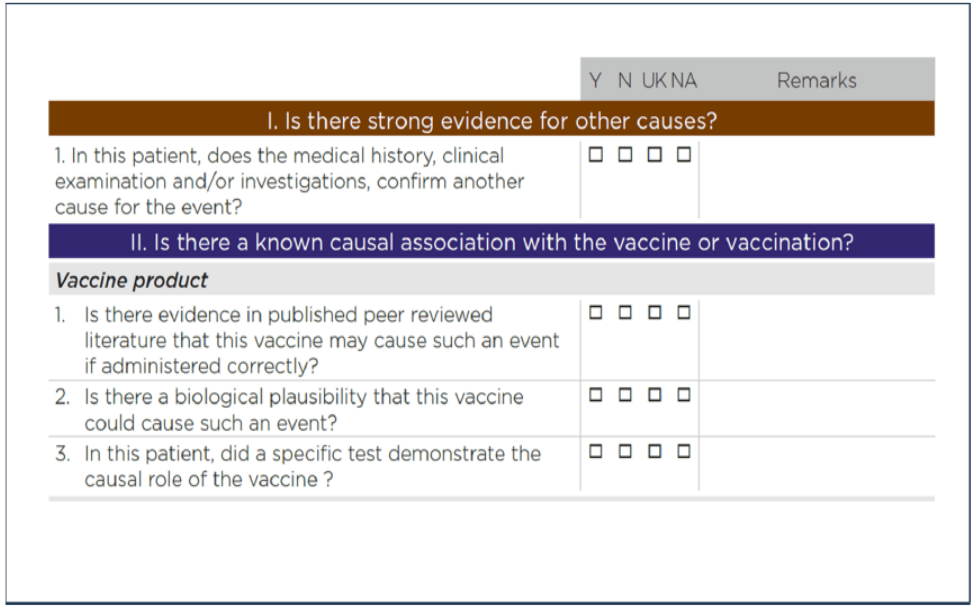
La definizione di "causa diretta" implica che il vaccino debba essere l'unico fattore diretto e "necessario" nel provocare l'evento avverso, cosa difficile o addirittura impossibile da dimostrare. In altre parole, solo quelle malattie che si manifestano specificamente a causa della vaccinazione dovrebbero essere presa in considerazione.

Ma quali potrebbero essere queste malattie? Certamente non i disturbi più osservati come l'iperpiressia, l'affaticamento muscolare, l'artralgia, mal di testa, trombosi, autoimmunità, miocardite e altre più gravi, fino alla morte improvvisa. Queste condizioni cliniche possono essere causate anche da altri fattori e verificarsi anche in assenza del vaccino.

Sono oggettivamente poche e rare le malattie che non si verificherebbero in assenza di vaccinazione. Secondo questo criterio, quindi, il vaccino non potrà mai essere considerato la causa "diretta" e unica dei comuni mali lamentati dai vaccinati.

In effetti, i criteri sopra indicati si applicano a una malattia causata solo da un vaccino, una condizione assolutamente improbabile!
L'altra condizione è un test che dimostri non solo la presenza del materiale vaccinale (il che è ovvio, se è stato iniettato in un corpo), ma anche che il materiale specifico è stato la causa dell'evento.
Il citato manuale, infatti, afferma che "Per questo motivo, una definita associazione causale o assenza di associazione spesso non può essere provata o confutata per un evento individuale". Ne consegue che praticamente tutte le reazioni avverse ai vaccini rientrano nella seconda categoria, in cui il vaccino è solo uno dei fattori scatenanti dell'evento, in presenza di suscettibilità individuali, dovute ad altri fattori più o meno identificabili. Per questi motivi è essenziale stabilire l'entità del ruolo del vaccino come cofattore e la possibilità di un causalità interattiva di eventi multipli.

Il manuale dell'OMS raccomanda di rispondere a una lista di domande, come mostrato nella Figura sottostante:

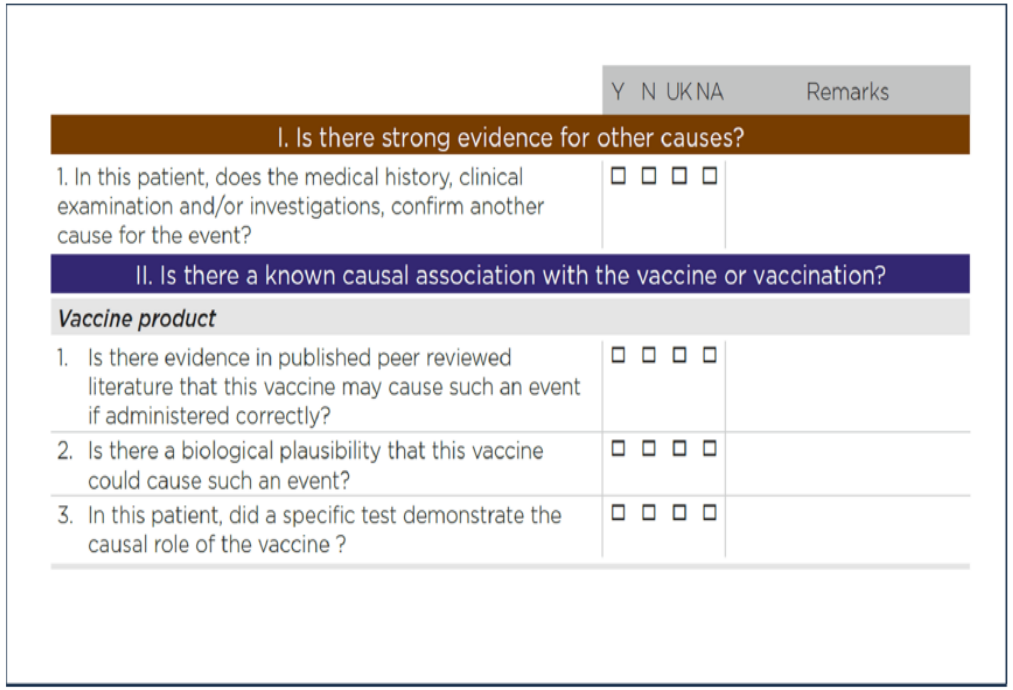


	Y	N	UK	NA	Remarks
I. Is there strong evidence for other causes?					
1. In this patient, does the medical history, clinical examination and/or investigations, confirm another cause for the event?	☐	☐	☐	☐	
II. Is there a known causal association with the vaccine or vaccination?					
Vaccine product					
1. Is there evidence in published peer reviewed literature that this vaccine may cause such an event if administered correctly?	☐	☐	☐	☐	
2. Is there a biological plausibility that this vaccine could cause such an event?	☐	☐	☐	☐	
3. In this patient, did a specific test demonstrate the causal role of the vaccine ?	☐	☐	☐	☐	

Figure 2. First two steps of the WHO protocol for causality assessment and part of the related "checklist" [17]. This work is available under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO license.

La prima domanda, “Esistono prove evidenti di altre cause?”, implica che se esistono altre cause “forti”, il vaccino è esonerato. Questa è una domanda apparentemente logica, ma mal posta, perché non considera le interazioni tra molteplici cause, cosa che potrebbe verificarsi.

L’algoritmo dell’OMS definisce l’associazione causale tra l’inoculazione del vaccino e l’AEFI come « una relazione causa-effetto tra un fattore causativo e una malattia, senza che intervengano altri fattori nel processo». Sebbene formalmente corretto, la definizione esclude la possibilità che l’associazione causale derivi da fattori multipli e interagenti, vaccino incluso.
Ad esempio, nel caso dei decessi registrati da AIFA nel periodo dicembre 2020-dicembre 2022, per un totale di 971, possibilmente sottostimati, l’applicazione dell’algoritmo ha portato ad affermare che “ il 59% dei casi non era correlato, il 28% è stato valutato come indeterminato e il 9,1% inclassificabile per mancanza di informazioni sufficienti.



	Y	N	UK	NA	Remarks
I. Is there strong evidence for other causes?					
1. In this patient, does the medical history, clinical examination and/or investigations, confirm another cause for the event?	☐	☐	☐	☐	
II. Is there a known causal association with the vaccine or vaccination?					
Vaccine product					
1. Is there evidence in published peer reviewed literature that this vaccine may cause such an event if administered correctly?	☐	☐	☐	☐	
2. Is there a biological plausibility that this vaccine could cause such an event?	☐	☐	☐	☐	
3. In this patient, did a specific test demonstrate the causal role of the vaccine ?	☐	☐	☐	☐	

Figure 2. First two steps of the WHO protocol for causality assessment and part of the related “checklist” [17]. This work is available under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO license.

Complessivamente 29 casi sugli 812 (3,6%) valutati erano collegati alla vaccinazione anti-COVID-19” e “le valutazioni dei casi suggeriscono l'assenza di responsabilità del vaccino nella maggioranza di questi, poiché spesso sono soggetti con patologie intercorrenti o pregresse, con fragilità cliniche, quali: cardiovascolari, metaboliche, oncologiche, autoimmunitarie, neurodegenerative, respiratorie, renali, epatiche, pancreatiche, del sistema linfopoietico (difetti di coagulazione).”
Sorprendentemente, le malattie elencate includono quelle più comunemente rappresentate nella popolazione italiana. Così, applicando l’algoritmo dell’Oms, coloro che sono morti dopo il vaccino ed erano portatori di “altre malattie” non sono morti per il vaccino, ma per le malattie che avevano prima.

Si tratta di un errore concettuale molto grave, perché ignora ogni possibilità che il vaccino possa essere un fattore scatenante nelle persone “con vulnerabilità clinica”. Si tratta di un errore concettuale molto grave, perché ignora ogni possibilità che il vaccino possa essere un fattore scatenante nelle persone “con vulnerabilità clinica”. In altre parole, la possibilità che questi pazienti possano vivere più a lungo se non vaccinati contro il Covid-19 non è considerato.

Sfortunatamente, una coorte di controlli (non vaccinati) non è mai stata presa in considerazione per il confronto. Inoltre, è da sottolineare che ai pazienti “vulnerabili” è stato fortemente raccomandato di vaccinarsi con priorità e di vaccinarsi più volte.

Ancora più importante, l’errata applicazione dell’algoritmo in questi pazienti emerge se si considera che molte delle malattie considerate la vera causa di morte (ad es. malattie del sistema cardiovascolare, di autoimmunità e linfopoietiche e difetti della coagulazione) potrebbero invece essere una conseguenza della vaccinazione anti-COVID-19.

Inoltre, un’analisi dei vaccini COVID-19 a mRNA segnalati al VAERS ha mostrato che i pazienti con le condizioni di malattie cardiovascolari sottostanti avevano una probabilità significativamente maggiore di manifestare eventi avversi cardiovascolari gravi rispetto alle persone senza tali condizioni.

Se applicato sistematicamente ai singoli casi, tale malinteso potrebbe portare, in una popolazione numerosa, ad una sottostima del rischio vaccinale per ampie categorie di persone affette da malattie preesistenti.

Quando si tratta di malattie multifattoriali, una condizione suscettibile non dovrebbe essere presa in considerazione come causa dell'evento fatale, e dovrebbe essere considerata la possibilità che fattori intervenuti agiscano come fattori scatenanti che fanno precipitare la condizione clinica. Questo è particolarmente rilevante quando il fattore che interviene può influenzare direttamente o indirettamente l'organo malato (come potrebbe essere il caso dei vaccini contro la COVID-19).

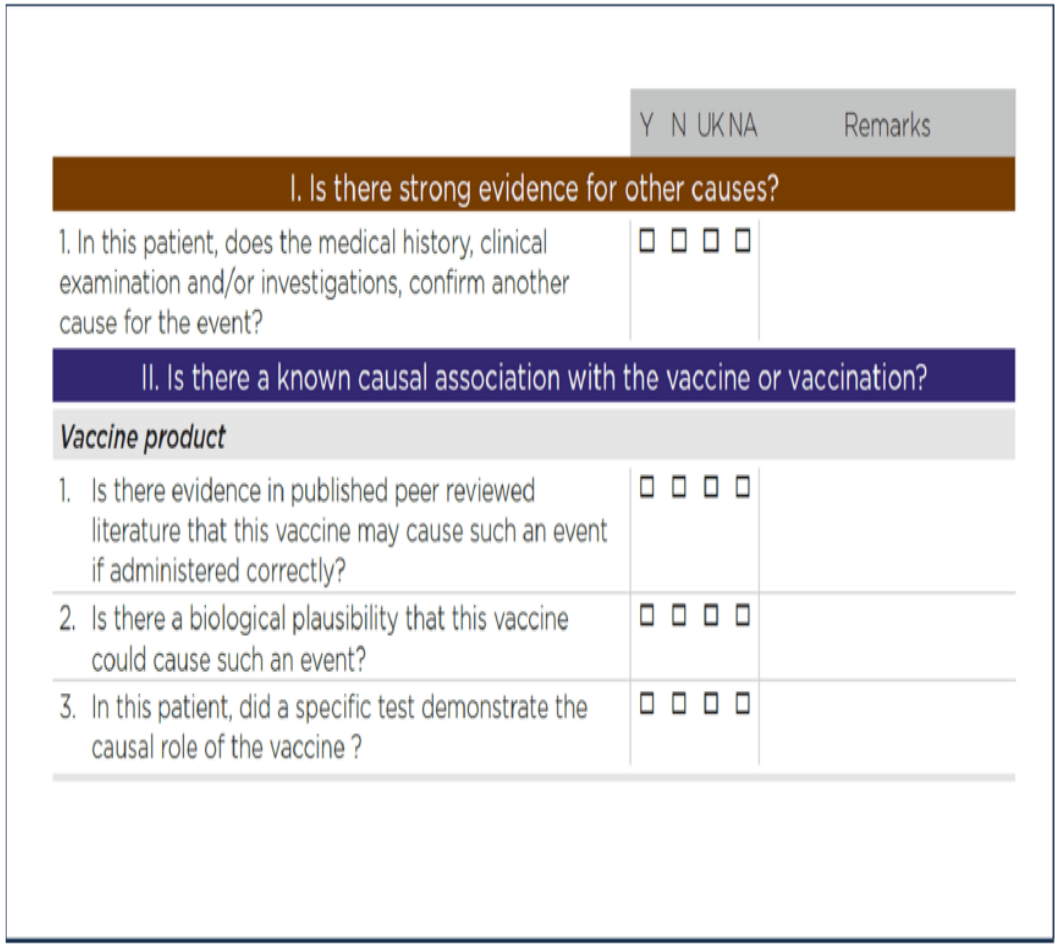
In questo contesto, un esempio emblematico è offerto dal manuale dell'OMS (Allegato 2, pagina 61), dove viene presentato un caso di meningoencefalite con convulsioni iniziate a cinque giorni dopo l'immunizzazione con il vaccino coniugato anti-meningococco.
Dal momento che l'analisi del liquido cerebrospinale ha rivelato la presenza del virus dell'herpes simplex, l'associazione della meningoencefalite con l'immunizzazione è stata giudicata "incoerente" a seguito del primo step dell'algoritmo.
Tuttavia, questa conclusione ignora la possibilità di riattivazione del virus dell'herpes a seguito della vaccinazione, eventualità già riscontrata più volte nel caso dei vaccini genetici anti-COVID-19, e in precedenza per l'epatite A, la rabbia e vaccini antinfluenzali trivalenti.

Pertanto, si dovrebbe considerare se quel particolare vaccino e il programma di vaccinazione possano causare uno stato di immunosoppressione transitoria che ha scatenato un'infezione latente o altra malattia immuno-dipendente.

La seconda fase della valutazione del nesso di causalità prevede il porre diverse domande sul prodotto vaccinale.
Di particolare interesse sono le prime tre domande (Figura 2):

1. Esistono prove nella letteratura pubblicata sottoposta a *peer review* che questo vaccino possa causare tale evento se somministrato correttamente? Ovviamente, questa domanda ha senso solo dopo che i vaccini sono stati utilizzati per un certo tempo, e certamente non nella fase sperimentale e nel primo periodo di somministrazione. Più precisamente, avrebbe senso se la risposta fosse positiva, cioè se il rischio di questo evento avverso fosse già stato riportato in letteratura.

D'altra parte, una risposta negativa (mancanza di prove) non può essere considerata come "prova di assenza", perché rari eventi avversi legati alla vaccinazione potrebbero verificarsi dopo un lungo periodo di utilizzo del vaccino in molte persone.
Pertanto, questa domanda dovrebbe essere riformulata o includere avvertenze nella "checklist« riguardo al significato di una risposta negativa quando applicato ai vaccini di nuova introduzione.



	Y	N	UK	NA	Remarks
I. Is there strong evidence for other causes?					
1. In this patient, does the medical history, clinical examination and/or investigations, confirm another cause for the event?	☐	☐	☐	☐	
II. Is there a known causal association with the vaccine or vaccination?					
Vaccine product					
1. Is there evidence in published peer reviewed literature that this vaccine may cause such an event if administered correctly?	☐	☐	☐	☐	
2. Is there a biological plausibility that this vaccine could cause such an event?	☐	☐	☐	☐	
3. In this patient, did a specific test demonstrate the causal role of the vaccine ?	☐	☐	☐	☐	

Figure 2. First two steps of the WHO protocol for causality assessment and part of the related "checklist" [17]. This work is available under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO license.

Per quanto riguarda i vaccini anti-COVID-19, un quadro degli effetti avversi provocati dalla vaccinazione è emerso in letteratura solo con il tempo.

Il rischio di trombosi immunitaria e trombocitopenia (VITT) associate al vaccino è stato riconosciuto come effetto avverso raro dei vaccini adenovirali anti-COVID-19 nelle prime settimane di aprile, ovvero nell'arco di tre mesi dopo la diffusione dei vaccini; miocardite e pericardite come complicanza dei vaccini a mRNA, soprattutto nei giovani maschi, sono state riconosciute nel giugno 2021; a ottobre 2021 è stato pubblicato un potenziale problema di sicurezza, piccolo, ma statisticamente significativo per la sindrome di Guillain-Barré; le irregolarità mestruali dopo la vaccinazione contro la COVID-19 sono state negate durante il 2022, ma sono state riconosciute nel 2023.

Questi esempi, tra i tanti possibili, suggeriscono che non si può fare affidamento sulla mancanza di prove in letteratura per escludere una possibile correlazione tra un evento avverso e l'inoculazione di un nuovo vaccino. Anche su questo particolare aspetto sarebbe utile un chiarimento nella checklist associata all'algoritmo dell'OMS.

2. Esiste una plausibilità biologica che questo vaccino possa causare un simile evento?

In farmacologia, la plausibilità biologica di un nesso causale, cioè quanto credibile, convincente e/o logico sia il rapporto causa-effetto, dipende dalla conoscenza del meccanismo d'azione del prodotto utilizzato e della sua farmacocinetica e farmacodinamica. Ancora una volta, sembra ragionevole che la plausibilità biologica delle reazioni avverse causate da un nuovo vaccino potrebbero emergere nel tempo e con l'approfondimento degli studi. Ad esempio, molti degli effetti biologici della proteina Spike non erano noti nemmeno per quella del virus e non furono studiati ulteriormente fino a dopo la distribuzione dei vaccini.

Inizialmente si credeva, o almeno si affermava, che le nanoparticelle lipidiche sarebbero rimaste “in situ”. Pertanto, eventuali eventi avversi potevano essere attribuiti solo a reazioni locali o sistemiche causate dalla risposta immunitaria, come febbre, affaticamento o artralgia, come nel caso di altri vaccini.

Successivamente è stato scoperto che il materiale vaccinale (genetico) poteva colpire tutti gli organi, compreso il cuore. Questa scoperta ha reso più plausibili reazioni cardiovascolari come l'ipertensione, la miocardite, la pericardite e le malattie autoimmuni.
I disturbi della coagulazione, come la trombosi, sono diventati plausibili grazie alla scoperta di reazioni anticorpali contro la proteina spike e il complesso solubile ACE2 o alla scoperta di anticorpi anti-PF4 o altri anticorpi nel plasma delle persone vaccinate.

La questione della plausibilità è rilevante anche per le segnalazioni di farmacovigilanza. Per i vaccini sviluppati con le nuove tecnologie, è concepibile che alla fine si manifestino eventi avversi inaspettati che non sono stati descritti per i vaccini convenzionali.
Ad esempio, all’inizio della campagna vaccinale, molte segnalazioni di fenomeni trombotici sono state considerate casuali o non correlate, perché sembrava impossibile (non plausibile) che i vaccini potessero causare trombosi. Eppure, in seguito, l’agenzia europea Ema ha confermato un possibile nesso causale tra il vaccino di AstraZeneca e casi molto rari di coaguli di sangue insoliti con piastrine basse.
Pertanto, sarebbe saggio segnalare attivamente tutti gli AEFI con un nuovo vaccino, non solo quelli considerati plausibili sulla base di precedenti esperienze con altri vaccini.

La plausibilità si riferisce anche alla “finestra temporale” menzionata nella fase II dell’algoritmo dell’OMS. Nel caso di un nuovo vaccino non è possibile stabilire un arco temporale entro il quale considerare le reazioni avverse finché non si sia consolidata l'osservazione dei diversi segnali di pericolo. Ad esempio, le reazioni autoimmuni di solito si manifestano molto tempo dopo (da settimane a...anni) dall’esposizione iniziale alla sostanza scatenante. Le malattie autoimmuni dipendono da vari fattori predisponenti, tra cui la genetica, il sesso, altre malattie, i farmaci e l’infezione precedente o successiva da virus SARS-CoV-2.

La relazione causale tra vaccinazione COVID-19 e autoimmunità è controversa e difficile da valutare perché le conseguenze autoimmuni potrebbero diventare clinicamente evidenti anni dopo la vaccinazione. Inoltre, le vaccinazioni contro la COVID-19 possono essere seguite da condizioni patologiche subacute o croniche, possibilmente con un background autoimmune, il che rende più impegnativa la valutazione della causalità nei singoli casi, in particolare quando i sintomi clinici non si manifestano subito dopo la vaccinazione, ma dopo un lungo periodo e in concomitanza con cofattori confondenti.

Da un lato, è stato riscontrato che la vaccinazione contro la COVID-19 riduce il rischio di sviluppare diverse malattie autoimmuni causate dall'infezione da SARS-CoV2. Inoltre, un ampio studio di coorte basato sulla popolazione coreana condotto per un anno, ha concluso che il rischio per la maggior parte delle malattie autoimmuni non è aumentato in seguito alle vaccinazioni a base di mRNA, sebbene la frequenza di alcune di esse sia aumentata dopo il richiamo.

D'altra parte, un numero crescente di segnalazioni indica un possibile aumento del rischio di nuova insorgenza o peggioramento di malattie autoimmuni preesistenti a seguito della vaccinazione contro la COVID-19.
Sono state segnalate serie di casi di conseguenze autoimmuni a seguito della vaccinazione COVID-19 associate, tra gli altri, a effetti cardiovascolari, ematologici, epatici, renali, neurologici ed endocrini.
Sebbene non ancora validati da studi analitici, questi segnali meritano chiaramente un monitoraggio attivo.

Coerentemente, uno studio prospettico di follow-up condotto su operatori sanitari ha rivelato che il livello plasmatico di diversi autoanticorpi aumentava in stretta correlazione con il numero di iniezioni di vaccino. Il probabile colpevole di tali reazioni avverse è la proteina "spike" del vaccino, che può simulare l'azione patogena della controparte virale, innescandosi così risposte immunitarie disregolate, probabilmente attraverso il mimetismo molecolare o meccanismi anti-idiotipo.

È un dato di fatto che sia le proteine spike virali sia quelle vaccinali condividono una considerevole omologia con proteine o peptidi umani, con un ovvio potenziale di indurre malattie autoimmuni. È importante considerare questi fattori quando si valuta la potenziale azione patogena dei vaccini poiché potrebbero agire come concause.

Anche la questione della finestra temporale è fondamentale per la valutazione dell'efficacia e sicurezza dei vaccini. In generale, la protezione vaccinale completa (coincidente con la più alta concentrazione di IgG anti-Spike) si presume inizi dopo 14 giorni dalla seconda dose o dal richiamo. In base a ciò si è ipotizzato che prima di tale periodo il soggetto vaccinato sarebbe stato considerato "non vaccinato", cioè non protetto e quindi suscettibile alle infezioni e alle gravi conseguenze correlate alle infezioni, inclusa la morte.
Infatti, in molti studi epidemiologici, questi individui sono esclusi dal conteggio degli esiti gravi della COVID-19, inclusa la morte. Secondo tale criterio, adottato anche da alcune agenzie sanitarie governative, i soggetti deceduti per COVID-19 nelle prime due settimane dopo la vaccinazione venivano considerati nel gruppo dei "non vaccinati". Sulla stessa linea, uno studio recente ha dimostrato che dopo aver aggiustato tutti i potenziali fattori confondenti, il rischio di sviluppare un'occlusione vascolare retinica aumentava significativamente due anni dopo la vaccinazione con il pro-vaccino mRNA anti-COVID-19. Pertanto, una finestra temporale arbitraria introduce chiaramente una distorsione nella valutazione complessiva dell'efficacia e della sicurezza del vaccino nel caso in cui il vaccino aumentasse la probabilità di gravi AEFI.

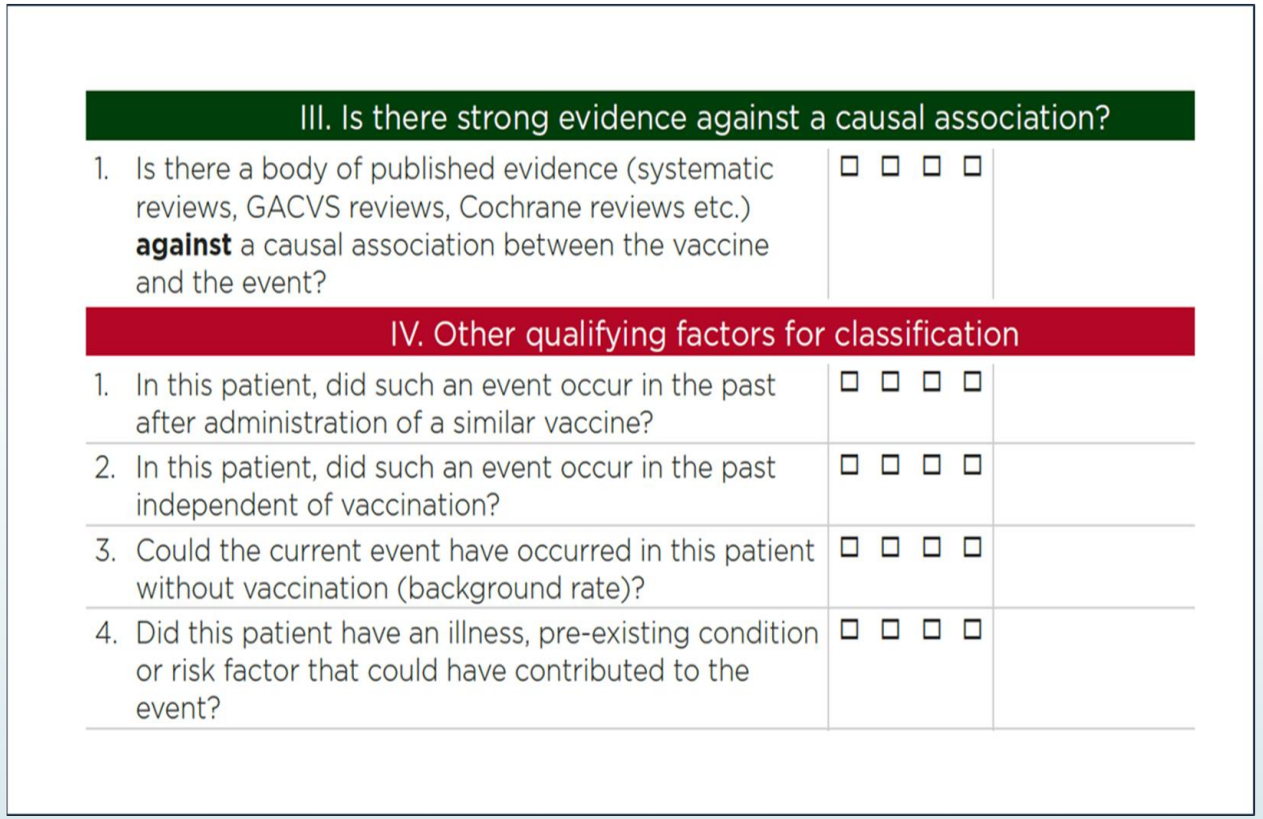
3. Un test specifico ha dimostrato il ruolo causale del vaccino?

Definire un test di laboratorio in grado di dimostrare specificamente il nesso causale tra un nuovo vaccino e un AEFI richiede molto tempo e questo tipo di test non era disponibile in occasione della campagna vaccinale anti-COVID-19. Attualmente, due anni dopo l'inizio delle vaccinazioni è possibile distinguere la proteina "spike" del vaccino da quella del virus mediante spettrometria di massa. Pertanto, quando si applica l'algoritmo dell'OMS ad un vaccino di nuova concezione, una risposta negativa a questa domanda non dovrebbe essere presa in considerazione come prova di una mancanza di correlazione a meno che non sia disponibile un test specifico.

Un altro test importante che dovrebbe essere considerato per stabilire un ruolo causale del vaccino è la concentrazione sierica di anticorpi contro gli antigeni virali S e N. Ciò è importante per i casi in cui i sintomi dell'AEFI potrebbero essere simili ai sintomi della COVID-19 (o della sindrome post-COVID-19). Nei casi in cui nel siero vengono rilevati solo anticorpi anti-S, la probabilità che i sintomi siano in realtà dovuti ad una reazione al vaccino è maggiore, come recentemente descritto in un caso.

Allo stesso modo, l'immunocolorazione di un pannello di antigeni antivirali insieme agli S derivati dal vaccino nel plasma o negli organi malati (come nelle autopsie, per esempio) può aiutare a discriminare il nesso causale dell'AEFI con il vaccino o con il virus. Qui vale la pena ricordare che l'autopsia si è dimostrata efficace nella determinazione di correlazione tra la vaccinazione (con ChAdOx1 Astrazeneca) e gli eventi fatali che si sono verificati in due individui a 16 e 24 giorni dopo la vaccinazione, rispettivamente.

Gli step III e IV dell'algoritmo e della check list pongono ulteriori questioni che richiedono un chiarimento quando applicati a vaccini di nuova generazione.
L'algoritmo dell'OMS valuta se ci sono prove scientifiche pubblicate contrarie alla relazione di causalità tra il vaccino e un particolare evento. Se questo possa essere applicato ai vaccini per la COVID-19 che sono basati su una nuova tecnologia è discutibile.
Infatti, escludere una relazione causale è impegnativo e, soprattutto per eventi rari, questo può essere determinato solo dopo che numerosi studi epidemiologici siano stati inclusi in revisioni sistematiche. Come nel caso di malattie causate che possono emergere clinicamente dopo un lungo periodo, ad esempio i tumori.



III. Is there strong evidence against a causal association?		
1. Is there a body of published evidence (systematic reviews, GACVS reviews, Cochrane reviews etc.) **against** a causal association between the vaccine and the event?	☐ ☐ ☐ ☐	
IV. Other qualifying factors for classification		
1. In this patient, did such an event occur in the past after administration of a similar vaccine?	☐ ☐ ☐ ☐	
2. In this patient, did such an event occur in the past independent of vaccination?	☐ ☐ ☐ ☐	
3. Could the current event have occurred in this patient without vaccination (background rate)?	☐ ☐ ☐ ☐	
4. Did this patient have an illness, pre-existing condition or risk factor that could have contributed to the event?	☐ ☐ ☐ ☐	

Negli studi di biodistribuzione della Pfizer è presente un *warning* «Questo prodotto contiene una sostanza chimica nota allo Stato della California come causa di cancro». Ciò richiederebbe almeno alcuni anni di attento monitoraggio di tali potenziali eventi avversi gravi nei riceventi umani. Rispetto ai tumori solidi, i tumori ematologici possono svilupparsi più rapidamente e possono essere più facilmente rilevati clinicamente e confermati con esami di laboratorio. Alcuni casi clinici di tumori linfopoietici e anche alcuni di tumori solidi temporaneamente associati ai vaccini mRNA COVID-19 sono stati segnalati in letteratura già nel 2021.

Pertanto, per escludere qualsiasi relazione causale tra lo sviluppo del tumore e tali vaccini, abbiamo bisogno di più dati e più tempo.
In sintesi, sulla base delle conoscenze attuali, lo step III non può essere utilizzato per quegli AEFI gravi poco conosciuti in letteratura o per i quali gli studi analitici non hanno ancora fornito risposte certe. Ovviamente questa limitazione vale soprattutto per le fasi iniziali dopo il lancio della vaccinazione e per gli eventi avversi più inattesi e rari.

STEP IV punto 1: Un evento del genere si è verificato in passato dopo la somministrazione di un vaccino simile?
È ovvio che questa domanda non è applicabile ad un singolo paziente per i nuovi vaccini, soprattutto se realizzati con una nuova tecnologia a base genetica e per malattie non segnalate da precedenti vaccini "simili". Non può essere applicato nemmeno a dosi precedenti dello stesso vaccino, perché quando si verifica un evento avverso grave che lascia il paziente con gravi conseguenze, una dose successiva dello stesso prodotto dovrebbe (si spera) essere evitata.

STEP IV punto 2: Un evento del genere si è verificato in passato indipendentemente dalla vaccinazione?
Questa è una domanda logica, soprattutto se si parla di malattie che si verificano frequentemente nella popolazione. Ad esempio, nel suo manuale l'OMS parla di allergie cutanee, comuni durante l'infanzia e suggerisce che se la dermatite si sviluppa dopo la vaccinazione MMR, questa potrebbe benissimo essere una coincidenza in assenza di una prova forte e diretta della causalità. Tuttavia, questa affermazione non dovrebbe essere presa come prova che il vaccino sia completamente innocente, ma piuttosto come un punto che la correlazione casuale non consente di incolpare il vaccino senza altri criteri positivi.

STEP IV punto 3: L'evento attuale potrebbe essersi verificato in questo paziente senza vaccinazione (*Background Rate*)?
Anche questa domanda ha senso, a quanto pare. Tuttavia, il verificarsi di un simile evento non dovrebbe essere considerato in termini assoluti, ma piuttosto in termini di frequenza relativa. Infatti, alcune malattie, ad esempio la trombosi venosa cerebrale e la miocardite clinica, sono rare nella popolazione generale, ma possono verificarsi più frequentemente nei soggetti vaccinati. Ciò potrebbe essere correlato alla predisposizione di un background genetico specifico o concomitanti condizioni fisiopatologiche.

Inoltre, vi è il caso di malattie segnalate dopo la vaccinazione che potrebbero essere relativamente frequenti anche nella popolazione non vaccinata. Come gli eventi trombotici, cardiovascolari, malattie autoimmuni e tumori.

Se solo l'1% dei decessi legati a queste malattie fosse causato dal vaccino (il che rappresenterebbe già un aumento significativo in termini assoluti), questo aumento potrebbe passare inosservato. Pertanto, la probabilità statistica non può essere l'unico criterio utilizzato, e i criteri precedentemente menzionati devono essere considerati nel loro insieme.

Ancora una volta dobbiamo sottolineare che la comparsa di una malattia in una persona vaccinata non dimostra necessariamente che sia stata causata dal vaccino, soprattutto se tale malattia è relativamente comune nella popolazione generale. Tuttavia, se il criterio di plausibilità e la finestra temporale vengono rispettati, ciò non smentisce che la causa sia il vaccino.

Quindi, l'utilità della domanda IV (Figura 3) come criterio per valutare la causalità è discutibile e la sua applicazione acritica può portare a un'errata interpretazione dei dati e, infine, a disinformazione.

In conclusione, l'applicazione dell'algoritmo dell'OMS per la valutazione della relazione causale tra un vaccino genetico contro la COVID-19 nei primi 12-24 mesi appare inadeguata a causa dei molti fattori sconosciuti e imprevedibili in quel momento, come il sito, la quantità e la durata della sintesi immunogena, i meccanismi patogeni associati all'immunogeno, la scarsa letteratura sull'argomento, la farmacovigilanza carente nella raccolta dei dati AEFI e il breve periodo di osservazione. Sebbene con il tempo tali limitazioni potrebbero essere parzialmente o totalmente superate, la presente analisi evidenzia la necessità di considerare tali problematiche in relazione a possibili futuri eventi pandemici. Da questo punto di vista il metodo dovrebbe essere rivisto e reso più flessibili e adeguato alla realtà epidemiologica e ai complessi meccanismi d'azione dei vaccini immunogenici di nuova introduzione. Ai fini della ricerca epidemiologica, e quindi delle raccomandazioni alla popolazione, i criteri che comprendono una scala di maggiore o minore probabilità di correlazione sono molto più utile della conclusione "indeterminato" prevista dall'algoritmo dell'OMS per i prodotti vaccinali. Nelle future edizioni del manuale dell'OMS, una maggiore gradualità delle classificazioni finali potrebbe consentire un migliore utilizzo dei dati di farmacovigilanza per quantificare i rischi dei nuovi vaccini a livello di popolazione.

CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA ABRUZZO

Ruolo			
Responsabile	Ilenia Senesi	0861. 888550	ilenia.senesi@aslteramo.it
Farmacista	Ilenia De Carlo	0861. 888522	ilenia.decarlo@aslteramo.it
Farmacista	Ilaria Di Cesare	0861. 888357	ilaria.dicesare@aslteramo.it
Farmacista	Sabrina Capodifoglio	0861.888525	sabrina.capodifoglio@aslteramo.it
Referente Vaccinovigilanza	Francesca Sanità		francesca.sanita@ausl.pe.it
	CRFV		crfv@aslteramo.it