



REGIONE DEL VENETO



**PROGRAMMA REGIONALE DI CONSULENZA PREVACCINALE  
E SORVEGLIANZA DEGLI EVENTI AVVERSI A VACCINAZIONE  
“CANALE VERDE”**



# **RELAZIONE SULL'ATTIVITA' PER LE VACCINAZIONI COVID-19**

**ANNO 2021**

**Dicembre 2023**

A cura di:

*Giovanna Zanoni, Rocco Scarmozzino, Alessandra Arcolaci*

U.O.C. di Immunologia,

Programma Regionale Di Consulenza Prevaccinale e Sorveglianza degli Eventi

Avversi a Vaccinazione “Canale Verde”

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

*Ugo Moretti, Laura Augusta Gonella*

Centro di Farmacovigilanza Regione Veneto

*Francesca Moretti*

*Silvia Colpo, Sara Montresor, Francesca Mortara, Adele Olivieri, Lydia Segalla, Francesco Zunino*

Dipartimento di Igiene e Medicina Preventiva e Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università di Verona

## Indice

|                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Riassunto .....                                                                               | 1  |
| Summary .....                                                                                 | 3  |
| Introduzione e sintesi metodologica.....                                                      | 5  |
| Analisi delle segnalazioni di eventi avversi a vaccini contro il Covid-19 dell'anno 2021..... | 8  |
| Analisi e monitoraggio degli eventi avversi gravi.....                                        | 10 |
| Consulenze pre e post-vaccinali .....                                                         | 17 |
| Considerazioni conclusive .....                                                               | 20 |
| Bibliografia .....                                                                            | 22 |
| Tabelle e figure.....                                                                         | 25 |

## RIASSUNTO

La presente Relazione sull'attività del Canale Verde illustra i dati relativi alle segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini (RAV) Covid-19 somministrati nella regione Veneto nel corso dell'anno 2021 ed inserite in Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) entro il 30/06/2022.

Le schede di sospetta reazione avversa sono state in totale 19.608 con un tasso di segnalazione regionale pari a 21,4/10.000 dosi di vaccino somministrate nel 2021.

La maggior frequenza di segnalazioni riguarda il vaccino Comirnaty (71,3%), seguito da Vaxzevria (16,5%), Spikevax (11,7%) e infine Janssen (0,5%). Il tasso di segnalazione più elevato è riferito a Vaxzevria (34,3 per 10.000 dosi somministrate). Il 61,3% delle segnalazioni si riferiscono alla I dose. La fascia di età più rappresentata è quella di 20-59 anni (78,4%). L'intervallo di insorgenza dell'evento avverso si colloca entro le 24 ore dalla vaccinazione nel 39,5% dei casi.

Gli eventi avversi più segnalati sul totale delle schede risultano le reazioni locali in sede di iniezione (32,4%), febbre (30,5%) e cefalea (27,8%).

Le reazioni gravi totali sono risultate 1.963 pari a un tasso di segnalazione di 2,2/10.000 dosi somministrate; 1.781 (91%) schede sono state riscontrate classificabili.

Sulla base dei criteri di causalità le manifestazioni gravi correlabili sono state 347 (1,8% del totale e 19,5% sul totale delle reazioni gravi classificabili), pari ad un tasso di 0,38/10.000 dosi somministrate. Sono riferite nella maggior parte dei casi al vaccino Comirnaty (1233 segnalazioni), seguito da Vaxzevria (404 segnalazioni), Spikevax (298 segnalazioni) e Janssen (28 segnalazioni). Il tasso più elevato è riferito al vaccino Janssen (0,66 per 10.000 dosi distribuite). Le manifestazioni cardiache (miocarditi, pericarditi e miopericarditi) rappresentano l'evento grave correlabile più segnalato (102 schede, 29,4% del totale delle reazioni gravi correlabili). Al momento della segnalazione le manifestazioni gravi correlabili risultavano risolte completamente o in miglioramento in 234 casi (67,4%).

### Anno 2021

- 19.608 segnalazioni di eventi avversi a vaccini
- 878 consulenze pre e post-vaccinali

### Segnalazioni di eventi avversi

(19.608 schede)

- Dosi somministrate: 9.142.267
- Tasso di segnalazione: 21,4/10.000 dosi
- Distribuzione per vaccino:
  - 71,3% Comirnaty
  - 16,5% Vaxzevria
  - 11,7% Spikevax
  - 0,5% Janssen

### Reazioni avverse gravi correlabili (347 soggetti)

1,8% del totale delle segnalazioni

Tasso: 0,38/10.000 dosi

Un totale di 1.126 eventi gravi è risultato indeterminato e include tra le reazioni più segnalate casi di riattivazione di Herpes zoster (148 casi corrispondenti al 13,1% di tutte le indeterminate) e di eventi trombotici e tromboembolici (474 casi corrispondenti al 42% delle indeterminate). Allo stato attuale le evidenze disponibili non consentono di fornire una chiara correlabilità rispetto a tali eventi, ma non modificano il rapporto rischio-beneficio a favore della vaccinazione. In generale, non sono emersi segnali di allarme nei confronti dei vaccini utilizzati, se si escludono quelli precocemente rilevati dai sistemi di sorveglianza internazionale durante la campagna vaccinale. Il tasso regionale di segnalazione dei principali eventi risulta in linea o inferiore rispetto a quanto riportato in scheda tecnica o nella letteratura disponibile.

Non sono stati segnalati decessi né causalmente correlabili alla vaccinazione né indeterminati, a conferma della sicurezza dei vaccini e delle procedure di vaccinazione in atto in questa regione.

L'attività di consulenza vaccinale nel corso del 2021 è stata effettuata su 878 casi, dei quali 423 per sospetto

evento avverso a vaccinazione, 451 per accertamento di controindicazioni e 4 per altre motivazioni. L'85% dei soggetti delle valutazioni già concluse è risultato idoneo alla vaccinazione (743 soggetti), con precauzioni personalizzate nel 38% dei casi (281 soggetti); solo per 50 è stata consigliata la sospensione e per 1 caso l'esonero. L'esito delle vaccinazioni effettuate in 639 soggetti, ha fatto registrare 21 (3,3%) reazioni avverse di cui 20 non gravi e risolte rapidamente e una grave dovuta al peggioramento di patologie preesistenti.

La presente Relazione dell'Attività del Canale Verde per le vaccinazioni anti-Covid-19 e le relazioni annuali sui vaccini non-Covid-19 sono accessibili all'indirizzo web:  
[https://www.aovr.veneto.it/ricerca?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_assetEntryId=43596&\\_101\\_type=content&\\_101\\_urlTitle=canale-verde-vaccinazioni&inheritRedirect=false](https://www.aovr.veneto.it/ricerca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=43596&_101_type=content&_101_urlTitle=canale-verde-vaccinazioni&inheritRedirect=false)

## SUMMARY

### REPORT ON AEFI SURVEILLANCE AND PRE-VACCINATION CONSULTATION FOR THE YEAR 2021 ON COVID-19 VACCINATION - GREEN CHANNEL REGIONAL ACTIVITY

The present report on the activity of the Green Channel Center provides an overview of data concerning reports of suspected adverse reactions to Covid-19 vaccines administered in the Veneto region during the year 2021 and entered into the National Pharmacovigilance Network (RNF) by June 30th, 2022.

A total of 19,608 reports of suspected adverse reactions have been collected, resulting in a regional reporting rate of 21.4 per 10,000 administered doses. Comirnaty accounted for the majority of reports (71.3%), followed by Vaxzevria (16.5%), Spikevax (11.7%), and Janssen (0.5%). The highest reporting rate was associated with Vaxzevria (34.3 per 10,000 doses administered).

Among the total of reports, 61.3% were related to the first dose, and the age group most represented was 20-59 years (78.4%). Adverse events typically occurred within 24 hours from vaccination in 39.5% of cases. The most reported adverse events included injection site reactions (32.4%), fever (30.5%), and headache (27.8%).

A total of 1.963 serious reactions have been detected, resulting in a reporting rate of 2.2/10,000 administered doses. Among these, 90.7% were judged as classifiable. Based on causality criteria, 347 serious reactions were judged consistent with vaccination (1.8% of total reports and 19.5% of classifiable serious reactions), with a reporting rate of 0.38/10,000 administered doses.

The majority of consistent serious reactions were associated with Comirnaty (1,233 reports), followed by Vaxzevria (404 reports), Spikevax (298 reports), and Janssen (28 reports). Janssen vaccine showed the highest reporting rate (0.66 per 10,000 doses administered).

Cardiac manifestations (myocarditis, pericarditis and myopericarditis) were the most reported serious events (102 reports, 29.4% of all consistent serious reactions). At the time of reporting, consistent serious events were completely resolved or improved in 234 cases (67.4%).

A total of 1.126 severe reactions were classified as indeterminate, including cases of Herpes zoster reactivation (148 cases, 13.1% of all indeterminate cases) and various thrombotic and thromboembolic events (474 cases, 42% of indeterminate cases). Current evidence does not provide a causal correlation between these events and COVID-19 vaccination. Therefore, it maintains the risk-benefit ratio in favor of immunization.

No deaths were reported in causal or indeterminate correlation with vaccination, confirming the safety of vaccines and vaccination procedures implemented in this region.

In 2021, consultancy activities were carried out for 878 cases, including 423 for suspected adverse vaccine events, 451 for evaluation of potential contraindications, and 4 for other reasons. Following specialized evaluation, 85% were considered eligible for vaccination (743 subjects), with personalized precautions in 38% of cases (281 subjects). The outcomes of administered vaccinations, available for 639 subjects, recorded only 21 adverse events, including 20 non-severe reactions and one serious reaction due to the exacerbation of pre-existing conditions.

#### Year 2021

- 19,608 AEFI reports
- 878 pre and post-vaccination consultations

#### AEFI reports (19.608 forms)

- Vaccine doses: 9.142.267
- Reporting rate: 21,4/10,000 doses
- Vaccines distribution:
  - 71,3% Comirnaty
  - 16,5% Vaxzevria
  - 11,7% Spikevax
  - 0,5% Janssen

#### Serious AEFI with causality consistent

(347 subjects)

1,8% of total forms

Rate: 0.38/10,000 doses

The reports on the Green Channel's activity for Covid-19 vaccinations and the annual reports on non-Covid-19 vaccines are available at the following web address:

[https://www.aovr.veneto.it/ricerca?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_assetEntryId=43596&\\_101\\_type=content&\\_101\\_urlTitle=canale-verde-vaccinazioni&inheritRedirect=false](https://www.aovr.veneto.it/ricerca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=43596&_101_type=content&_101_urlTitle=canale-verde-vaccinazioni&inheritRedirect=false)

## INTRODUZIONE E SINTESI METODOLOGICA

In questa XXV relazione sono riportati e discussi i dati relativi alle schede di segnalazione di sospetta reazione avversa a vaccini (RAV) Covid-19 somministrati nell'anno 2021 e alle consulenze pre- e post-vaccinali effettuate nello stesso anno. La scelta di redigere per l'analisi dei dati un documento separato dal report sulle RAV non Covid-19 è motivata da un lato dall'elevato numero di segnalazioni pervenute, dall'altro dalle caratteristiche peculiari che le differenziano rispetto agli altri vaccini sia riguardo ai preparati che alla popolazione vaccinata costituita prevalentemente da soggetti adulti.

Le segnalazioni analizzate nel presente documento sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) gestita dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) entro il 30/6/2022 e trasferite al Canale Verde dal Centro Regionale di Farmacovigilanza della regione Veneto (CRFV) dell'Università di Verona, secondo il vigente flusso di trasmissione. Inoltre, il CRFV ha sviluppato un sistema di segnalazione online dedicato alle sospette reazioni avverse a vaccini Covid-19 ([www.VigiCovid.it](http://www.VigiCovid.it)). Il sistema, attivo da Febbraio 2021, ha consentito ai cittadini residenti nel territorio regionale di effettuare direttamente la segnalazione anche da dispositivo mobile attraverso una web-app. Nell'anno 2021, mediante VigiCOVID, sono pervenute alla RNF 4046 segnalazioni (20,6% del totale delle segnalazioni da vaccini Covid-19), dato che ne conferma l'efficacia come strumento per facilitare il monitoraggio del profilo di sicurezza, fondamentale soprattutto per vaccini di nuova immissione sul mercato. Inoltre, nella scheda di VigiCOVID sono inserite informazioni specifiche rispetto alla normale scheda di segnalazione, che riguardano la vaccinazione eterologa (cambiamento del tipo di vaccino nelle successive somministrazioni), precedenti reazioni allergiche, pregresse infezioni da Covid-19 e eventuale co-somministrazione con il vaccino antiinfluenzale. Con questo sistema è stato possibile raccogliere ed elaborare più facilmente informazioni importanti per meglio definire il profilo di rischio di questi vaccini. Tale sistema di segnalazione ad hoc per i vaccini Covid-19 rappresenta l'unica realtà sviluppata nel contesto italiano in linea con quanto istituito in altri Paesi Europei. Inoltre, alcune regioni, tra cui il Veneto, sono state coinvolte nel progetto europeo "Covid-19 Vaccine-Monitor" (E-CVM), finanziato dall'European Medicine Agency (EMA) con l'obiettivo di stimare l'incidenza di reazioni avverse, sia a breve che lungo termine, associate ai vaccini Covid-19 tramite una raccolta prospettica delle informazioni utilizzando una web app sviluppata ad hoc per questo studio. I dati raccolti in Italia sono stati trasferiti in automatico nella RNF. Il progetto è stato approvato da AIFA e la rilevazione è iniziata ufficialmente il 9 giugno 2021.

Anche per questo rapporto annuale si utilizza il criterio di estrazione della data di somministrazione del vaccino, al fine di ricavare i tassi di segnalazione sulla base delle dosi effettivamente somministrate, che rappresentano il denominatore più preciso per una migliore qualità delle analisi [1].

La procedura del Canale Verde prevede l'esame di tutte le segnalazioni provenienti da operatori sanitari o cittadini e la loro classificazione per provenienza, tipo di vaccino, età, intervallo temporale e tipo di reazione. La descrizione degli Eventi Avversi a vaccini (AEFI) viene codificata nella RNF tramite i "Preferred Terms" (termini preferiti - PT) del dizionario medico MedDRA. Gli AEFI sono stati classificati in base alle classi Sistemico Organiche (System Organ Classes, SOC) di MedDRA che raggruppano gli eventi per causa, organo o apparato interessato e le analisi sono state condotte a livello di PT al fine di non perdere informazioni relative alla segnalazione originale.

Generalmente, l'attività di sorveglianza e analisi delle segnalazioni condotta da CV prevede la rivalutazione di gravità, sulla base di specifici criteri clinici, di tutte le segnalazioni, consentendo una classificazione a tre livelli: lievi, quando di moderata entità; rilevanti, se clinicamente significative ma a risoluzione spontanea o con terapia entro poche ore o qualche giorno; o gravi.

Questa modalità di classificazione del nostro sistema regionale si differenzia da quella nazionale [2] che prevede solo le categorie "grave" e "non grave" presenti nella scheda standardizzata, che il segnalatore seleziona sulla base di un suo giudizio soggettivo che di norma, se non chiaramente in contrasto con quanto riportato, viene



acquisito dall'AIFA senza ulteriori rivalutazioni.

Per il presente report si è mantenuta l'attività di rivalutazione delle schede sulla base di un giudizio clinico potenzialmente diverso da quello del segnalatore; tuttavia, è stata utilizzata la classificazione con i due livelli "grave" e "non grave". Infatti, nella popolazione di adulti e anziani, target principale della campagna vaccinale per il Covid-19 nell'anno 2021, la presenza di comorbidità e di conseguenti potenziali confondenti, nonché la segnalazione di eventi inattesi mai rilevati in precedenza con i vaccini di routine, limita la possibilità di individuare criteri di adeguata validità atti a definire una classe intermedia di gravità. Questa scelta ha consentito di ottenere una più affidabile definizione clinica di tutte le segnalazioni potenzialmente gravi.

Le manifestazioni segnalate da vaccini sono state quindi classificate come *non gravi*, quando di lieve o moderata entità, e *gravi*, se clinicamente significative. In questa seconda categoria sono comprese le manifestazioni cliniche che richiedono trattamento medico prolungato, ricovero motivato in ambiente ospedaliero, il riscontro di postumi permanenti, le anomalie congenite e le patologie neonatali ed i casi con potenziale o reale pericolo di vita o exitus [3]. Ad esempio si è proceduto a riclassificare a "non gravi" i casi di febbre  $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$  (iperpiressia), manifestazione inclusa nella lista IME (Important Medical Events, lista sviluppata e periodicamente aggiornata da EMA), ma non da considerarsi di per sé clinicamente grave. Viceversa, gli eventi riferiti ad Herpes Zoster vengono generalmente indicati come gravi o non gravi a seconda di un giudizio clinico che tiene conto dell'estensione della lesione. Nel presente report sono stati tutti classificati come "gravi" al fine di non perdere dati utili ad identificare un possibile segnale.

L'esito nella RNF include le seguenti possibilità: risoluzione completa, miglioramento, non ancora guarito, risoluzione con postumi, e fa riferimento a quanto riportato al momento della segnalazione, con possibilità di aggiornamento con informazioni di follow-up inviate dal segnalatore.

Il principale obiettivo del presente report è condurre una analisi approfondita di tutte le reazioni clinicamente significative attribuibili ai vaccini Covid-19. La valutazione del nesso di causalità riportata nella presente relazione è stata quindi effettuata solo sulle segnalazioni "gravi" adottando criteri predefiniti della vaccinovigilanza, che tengano conto di elementi quali intervallo temporale, presenza di cause alternative, plausibilità biologica, specificità dell'associazione, dati epidemiologici relativi alla manifestazione in esame, nonché di approfondimenti diagnostici, della terapia, della durata e dell'evoluzione clinica.

Tale valutazione è stata effettuata da un gruppo di medici specificamente formati così da garantire una classificazione omogenea per tutto il campione di schede. I casi dubbi o oggetto di dissenso tra i valutatori venivano risolti mediante discussione di gruppo e valutazione finale da parte dei medici del Centro. Tale aspetto ha consentito di ridurre la potenziale variabilità nella definizione del nesso di causalità imputabile all'inevitabile soggettività della valutazione.

È stata applicata la classificazione della causalità elaborata dall'OMS nel 2013 aggiornata al 2019, [4] utilizzata a livello nazionale nelle analisi pubblicate dall'AIFA [2] e a livello internazionale (**Figura 1**).

Le schede caratterizzate da assenza di dati essenziali relativi alla vaccinazione o alla manifestazione rientrano tra quelle "**inclassificabili**" in attesa delle informazioni necessarie, che sono state richieste al segnalatore da parte del CRFV o di Canale Verde. Tali segnalazioni vengono riclassificate quando si rende disponibile documentazione clinica utile per la valutazione. Si fa presente che in molti casi non è stato possibile ottenere un riscontro, anche per il fatto che il personale sanitario reclutato nei centri vaccinali di popolazione per l'attività di vaccinazione contro il Covid-19 è stato ingaggiato temporaneamente, limitando le possibilità di successivi contatti per richiedere documentazione e follow-up sui casi segnalati. Inoltre, molte segnalazioni, grazie anche all'implementazione della piattaforma VigiCOVID, sono pervenute da cittadini con conseguenti ulteriori difficoltà nel perseguire l'attività di follow up.

Le schede gravi classificabili rientrano in una delle tre seguenti categorie della causalità:

- "**correlabile**" (*consistent*): l'associazione causale tra evento e vaccino è considerata plausibile.

Comprende le manifestazioni note e attribuibili al vaccino, a difetti di qualità, ad errori di somministrazione e reazioni legate allo stress da vaccinazione.

- **“indeterminato”** (*indeterminate*): se le prove che il vaccino possa aver causato l'evento sono insufficienti o sono presenti elementi sia a favore che contro l'associazione causale con la vaccinazione; potrebbe pertanto trattarsi di reazione da vaccino o da altra causa concomitante. Il nesso può essere rivalutato successivamente in base alle evidenze derivanti da nuovi studi.
- **“non correlabile”** (*inconsistent, coincidental*): qualora vengano identificate condizioni di base o esposizioni a fattori causali diversi dal vaccino, talvolta in fase evolutiva (es. infezioni, farmaci, malattie congenite), oppure quando siano disponibili pubblicazioni di numerosi e robusti studi epidemiologici che abbiano dimostrato la mancanza di una relazione causale tra evento avverso e vaccino. Esse possono in alcuni casi rendersi evidenti o essere chiarite successivamente, a distanza dall'esordio della sintomatologia.

La classificazione del nesso di causalità delle segnalazioni reazioni gravi ha lo scopo principale di distinguere le manifestazioni chiaramente non correlabili e confermare sulla base di criteri oggettivi le reazioni correlabili; è ammesso invece un margine di dubbio sul nesso per gli eventi che potrebbero essere dovuti al vaccino o ad altra causa (indeterminati), a conferma del fatto che nell'ambito della sorveglianza passiva alcuni segnali non possono essere approfonditi sulle singole notifiche ma solo attraverso studi epidemiologici *ad hoc*.

In questa relazione il termine “reazione avversa a vaccino” (RAV) viene utilizzato per le manifestazioni correlabili causalmente; in caso di sospetta reazione avversa in cui non sia stata ancora effettuata la valutazione di nesso col vaccino o ne sia stata esclusa la correlazione viene utilizzato il termine “evento avverso a vaccino” (EAV), secondo i termini in uso nella vaccinovigilanza.

È importante sottolineare che, trattandosi di vaccini nuovi rivolti nel 2021 prevalentemente alla popolazione adulta, la quota di schede classificate come “indeterminate” è attesa essere superiore rispetto a quella del report relativo ai vaccini non Covid-19, ormai consolidati e somministrati prevalentemente alla popolazione pediatrica. Di fatto, non sempre sono già disponibili robusti studi epidemiologici che consentano di escludere con certezza la relazione causale tra vaccini contro il Covid-19 ed evento avverso per stabilire una “non correlabilità”; inoltre la popolazione vaccinata può essere affetta da patologie e/o condizioni cliniche che possono agire come potenziali cause concomitanti all'estrinsecarsi dell'evento avverso, impedendo di stabilire una chiara correlazione con la somministrazione del vaccino.

L'attribuzione del nesso di causalità va quindi contestualizzata sulla base della letteratura scientifica e delle conoscenze disponibili al momento della valutazione. Il continuo aggiornamento delle evidenze scientifiche rende anche la definizione di causalità un processo dinamico in continua evoluzione. Inoltre, è importante precisare che tale valutazione del nesso non giunge a confermare l'eziologia vaccinale dell'evento, ma attribuisce alla stessa un criterio probabilistico [4]. Pertanto, la presente classificazione delle segnalazioni può discostarsi dall'eventuale giudizio della Commissione Medica Ospedaliera (CMO) militare ai fini dell'indennizzo per danni da vaccinazione ai sensi della Legge 210/92 e successive modifiche, che ha finalità ispirate al principio della solidarietà sociale verso coloro che abbiano riportato gravi danni in conseguenza di determinati trattamenti sanitari ai quali si siano sottoposti.

Per i suddetti motivi nella presente relazione sono stati classificati e considerati complessivamente tutti gli eventi avversi segnalati; la valutazione del nesso di causalità è stata effettuata solo sulle segnalazioni gravi. È stata quindi condotta un'analisi specifica sulle segnalazioni gravi correlabili causalmente e ne è stata riportata una descrizione dettagliata con le principali caratteristiche.

## ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI EVENTI AVVERSI A VACCINI CONTRO IL COVID-19 DELL'ANNO 2021

In questa relazione è riportata l'analisi delle 19.608 segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccini covid-19, che includono 62.215 eventi da vaccini somministrati nell'anno 2021 e inviate alla Farmacovigilanza entro il 30/6/2022, a fronte di 9.142.267 dosi di vaccini somministrate. Il tasso regionale di segnalazione per l'anno 2021 è di 21,4/10.000 dosi. Il tasso risulta circa 3 volte maggiore rispetto a quello regionale relativo ai vaccini non Covid-19 per lo stesso anno (6,9/10.000). Questa differenza era attesa data la maggiore attenzione nel monitoraggio del profilo di sicurezza dei vaccini appena immessi in commercio. Inoltre, il tasso di segnalazione riscontrato è circa il doppio rispetto a quello nazionale relativo ai vaccini Covid-19 (10,9/10.000 dosi, riferito alle segnalazioni pervenute alla RNF nel periodo compreso tra il 27/12/2020 e il 26/12/2021) [5]. Il Veneto è infatti risultato la terza regione per numero di segnalazioni da vaccini Covid-19 e non Covid-19 nel 2021, dopo Friuli-Venezia Giulia e Piemonte.

Analizzando le segnalazioni per dose somministrata, 12.014 (61,3%) si riferiscono alla I dose, 6.263 (31,9%) alla II dose e 1.022 (5,2%) alla I dose booster, mentre per le restanti 309 (1,6%) l'informazione non è disponibile. La maggiore proporzione di segnalazioni ascrivibili alla I dose rispetto alle successive è verosimilmente legata ad una maggiore attenzione a possibili effetti avversi dopo la prima somministrazione piuttosto che ad una maggiore reattività. Una revisione sistematica e metanalisi della letteratura condotta su 48 Studi Clinici Controllati Randomizzati (RCT) ha evidenziato una maggiore reattogenicità dopo la seconda dose per i vaccini a mRNA e dopo la prima dose per i vaccini a vettore virale [6]. Il tasso di segnalazione per 10.000 dosi somministrate dopo la seconda dose si mantiene infatti elevato sia per Comirnaty (20,82 vs 27,6 dopo I dose) che per Spikevax (15,28 vs 21,58 dopo I dose) mentre risulta molto inferiore per Vaxzevria (5,27 vs 58,07 dopo la I dose).

Per quanto riguarda la distribuzione delle segnalazioni per Aziende Ulss (**Tabella 1 e Figura 2**), si rileva che il maggior numero di schede proviene dalle Aziende Ulss 6 Euganea, dall' Ulss 9 Scaligera e dall'Ulss 8 Berica. Nel caso di eventi gravi e correlabili la variabilità tra strutture è molto inferiore, a conferma di un limitato effetto di sottosegnalazione per questi eventi.

Il tasso di segnalazione per singola Azienda Ulss per l'anno 2021 non è calcolabile per mancanza dei dati dettagliati delle dosi somministrate in ogni Ulss.

Nel territorio della nostra regione vige storicamente una notevole eterogeneità tra le Ulss nella attitudine alla notifica, più soggettiva nel caso di eventi non gravi, più elevata nel caso degli eventi gravi e soggetta ad una minore variabilità (**Tabella 1**).

La frequenza delle segnalazioni distinte per tipologia di soggetti che hanno inviato la scheda è riportata in **Figura 3**. La maggior parte proviene da personale sanitario (medici, farmacisti e altri operatori sanitari), e il restante 28,7% da paziente/cittadino, quest'ultima categoria notevolmente aumentata rispetto a quella rilevata nello stesso periodo per i vaccini non Covid-19 (1,7%) in conseguenza delle raccomandazioni di segnalare tutti gli eventi avversi da nuovi vaccini e della disponibilità della APP VigiCOVID. In particolare, il 76% (4256/5627) del totale delle segnalazioni provenienti dal cittadino è stato raccolto mediante l'App VigiCOVID. Questo dato mostra come, per un vaccino di nuova immissione sul mercato, il paziente/cittadino si senta più coinvolto nella

### Segnalazioni totali di EAV (19.608 schede)

- Dosi somministrate: 9.142.267
- Tasso di segnalazione: 21,4/10.000 dosi somministrate
- Tasso/10000 dosi somministrate per vaccino:

- 22,1 Comirnaty
- 16,5 Vaxzevria
- 12,9 Spikevax
- 12,6 Janssen

**Età 5-19 anni:** 1,9%  
**Età 20-59 anni:** 78,4%  
**Età > 60 anni:** 18,9%

**Intervallo <24 ore:** 39,5%

#### Segnalatore:

Operatore sanitario 71,3%

segnalazione degli eventi avversi, e da un lato contribuisca ad arricchire la quantità di dati utili alla valutazione del profilo di sicurezza e, dall'altro, renda ancora più stringente la necessità di promuovere un'informazione accurata e trasparente alla cittadinanza.

Storicamente la segnalazione da parte dell'operatore sanitario, che nella maggior parte dei casi del Veneto proviene dai Servizi Vaccinali, è risultata tendenzialmente di migliore qualità rispetto a quella inviata da altre figure. Analizzando l'andamento degli ultimi anni continua ad essere scarsamente rappresentata la figura del farmacista, presumibilmente perché questo professionista non viene adeguatamente coinvolto nella segnalazione delle RAV.

La **Tabella 2** mostra il dato di segnalazione per Azienda Ulss e la fonte delle segnalazioni. Oltre alle segnalazioni riferite alle ASL ve ne sono altre 31 inserite dalle aziende farmaceutiche in EudraVigilance (database di EMA). Tali schede, riferite a segnalazioni provenienti da pazienti, sono caricate anche in RNF sulla base dei flussi vigenti.

La **Figura 4** e le **Tabelle 3 e 4** mostrano la distribuzione per fascia di età e sesso in termini di numerosità totale e tasso di segnalazione per 10.000 dosi somministrate. La frequenza di segnalazione appare distribuita lungo tutte le classi di età a partire dai 20 anni con una maggiore incidenza nel sesso femminile. Tale distribuzione è in linea con quanto riportato in letteratura e va interpretata anche alla luce di una assodata maggiore propensione alla segnalazione delle donne rispetto agli uomini [7], e alla preponderanza di donne tra il personale che opera nelle strutture del SSN (68,6% al 31/12/2020). [8] Un recente studio di coorte su 31.033 individui vaccinati per il Covid-19 con follow up di 6 mesi per la presenza di eventuali AEFI mostra un rischio di avere almeno un AEFI di 5,52 volte maggiore nel sesso femminile in confronto a quello maschile (95%CI 5.22-5.83;  $p < 0.001$ ) [9]. La stessa pubblicazione riporta anche i risultati di una revisione sistematica della letteratura condotta su 84 studi volta a esplorare il ruolo del sesso sulla frequenza di eventi avversi dopo vaccinazione per Covid-19, che conferma ulteriormente la maggior frequenza di reazioni nel sesso femminile (80/84 studi), con un rischio medio di riportare almeno un evento circa doppio rispetto a quanto rilevato per il sesso maschile (OR=1.93, range: 0.85-3.45), anche se tale dato non è risultato statisticamente significativo. La distribuzione delle segnalazioni per intervallo temporale tra somministrazione del vaccino e l'insorgenza dell'EAV mostra che il 39,5% delle manifestazioni è insorto tra le 0 e le 24 ore e il 35,8% tra le 24 e le 48 ore (con una frequenza cumulativa di eventi entro le 48 ore del 75,3% (**Figura 5**). Per il 2,2% delle schede non è stato possibile calcolare l'intervallo temporale.

L'analisi sulla base del tipo di vaccino evidenzia che per il 2021 la maggior frequenza di segnalazione di eventi avversi riguarda il vaccino Comirnaty (13.989 – 71,3% delle schede); considerando il numero di dosi somministrate, il tasso di segnalazione più elevato è attribuito a Vaxzevria (34,3/10.000 dosi) (**Tabella 5**).

Si sottolinea che il dato della segnalazione risente anche dell'impatto mediatico che, nel corso del 2021, si è particolarmente concentrato su possibili eventi avversi gravi in giovani donne in seguito a vaccinazione con Vaxzevria. La rapida circolazione di notizie anche allarmanti per apparenti segnali spesso non confermati da dati scientifici, ha portato ad una maggiore attenzione alla sicurezza di tale vaccino, con conseguente aumento del tasso di segnalazione.

Per trasparenza e completezza di informazione si riporta la tipologia e la frequenza degli eventi correlabili e non correlabili segnalati nelle 19.608 schede, considerando come cut-off un numero minimo di 30 segnalazioni per evento (**Tabella 6**). Prevalgono per frequenza le reazioni in sede di iniezione (32,4%), la febbre (30,5%), la cefalea (27,8%) e la mialgia (19%). Conseguentemente, se si considerano gli eventi avversi per classe sistemico-organica (SOC) prevalgono, come per i vaccini non Covid-19, le "patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" (39,8% degli eventi segnalati, presenti nel 68,4% delle schede – **Tabella 7**).

#### EAV più segnalati (19.608 schede)

- Reazioni in sede: 32,4%
- Febbre: 30,5%
- Cefalea: 27,8 %
- Mialgia: 19%

## ANALISI E MONITORAGGIO DEGLI EVENTI AVVERSI GRAVI

La distribuzione per gravità mostra che il 10% delle schede (N=1.963) riporta eventi definiti gravi (**Tabella 8**) secondo i criteri di classificazione riportati a pagina 5 (tasso 2,2/10.000 dosi). Tali dati includono tutte le segnalazioni classificate come gravi, indipendentemente dal rapporto di causalità con il vaccino. In relazione al numero di dosi, 1083 (55,2%) schede gravi si riferiscono alla I dose, 707 (36%) alla II dose e 121 (6,2%) alla I dose booster, mentre per 52 schede (2,6%) il dato non è disponibile. La distribuzione delle schede gravi per tipo di vaccino mostra una proporzione maggiore per la specialità Janssen (29,2%). L'analisi del grado di causalità, aspetto principale dell'attività di vaccinovigilanza, è stata condotta su tutte le segnalazioni gravi

### Segnalazioni di EAV gravi (19.608 schede)

- Eventi non gravi: 17.645
  - Eventi avversi gravi: 1963
    - Correlabili: 347
    - Indeterminati: 1126
    - Non correlabili: 308
    - Inclassificabili: 182
- Tasso reazioni gravi: 2,2/10.000  
Tasso gravi correlabili: 0,38/10.000

applicando i criteri dell'OMS secondo la classificazione revisionata nel 2019 e descritta nella sintesi metodologica (1,5). Sul totale delle 1.963 segnalazioni gravi, 1.781 sono risultate classificabili e 182 inclassificabili per mancanza di dati essenziali. La **Figura 6** mostra la distribuzione per nesso di causalità delle schede gravi. Sul totale delle segnalazioni classificabili la percentuale di schede definite come correlabili è risultata essere del 19,5% (347/1.781), con un tasso complessivo pari a 0,38/10.000 dosi somministrate. In merito alla distribuzione per vaccino, il tasso di gravi correlabili risulta più elevato per Janssen (0,66/10.000 dosi somministrate), dato tuttavia influenzato dal basso numero di dosi somministrate (**Tabella 8**). A parte il vaccino Janssen che prevede una unica dose, il tasso per 10.000 dosi somministrate stratificato per dose e per vaccino mostra, come atteso, una diminuzione dell'incidenza di segnalazione dalla I dose, alla II dose e I dose booster (rispettivamente per Comirnaty 0,47, 0,36 e 0,12; per Spikevax 0,68, 0,51 e 0,09 e per Vaxzevria 0,55 e 0,11, non è prevista la I dose booster).

L'elevata proporzione di reazioni indeterminate (63,2% sul totale delle schede gravi classificabili e 57,4% sul totale delle schede gravi) è in parte attesa, trattandosi, come già sottolineato, di vaccini nuovi somministrati per l'anno 2021 alla popolazione adulta nella maggioranza dei casi. Tale popolazione è, infatti, a prescindere dalla vaccinazione, a rischio di presentare manifestazioni cliniche a carico di vari organi e apparati rendendo l'attribuzione del nesso di causalità tra vaccinazione ed evento avverso un processo difficile che richiede studi epidemiologici di lunga durata. Per questo motivo nel presente rapporto il tasso di segnalazione delle reazioni gravi è calcolato considerando solo le segnalazioni correlabili senza includere gli eventi indeterminati.

Di seguito si riporta l'analisi relativa alle 347 schede gravi risultate correlabili. La distribuzione per dose di vaccino evidenzia 202 schede (58,2%) riferite alla I dose, 120 (34,6%) alla II dose e 19 (5,5%) alla I dose booster. Sei schede (1,7%) non riportano il dato della dose. Le segnalazioni di reazioni gravi con nesso causale "correlabile" sono state inviate per la maggior parte da personale sanitario (73,2%); una quota rilevante (26,8%) è stata inoltrata da pazienti/cittadini.

Nella **Tabella 9** è riportata la distribuzione di tutte le segnalazioni di reazioni gravi correlabili per Azienda ULSS di provenienza. La distribuzione per classi di età riportata nella **Tabella 10** mostra il tasso più elevato tra i 20 e i 29 anni (0,63/10.000), andando poi a diminuire al crescere dell'età. In termini di tipologia di reazioni, le 58 schede gravi correlabili per la classe 20-29 anni riportano la seguente distribuzione di termini preferiti (PT): il 67,2% (39/58) con almeno un PT riferito a "pericardite", "miocardite", e "miopericardite" (rispettivamente il 36,2%, 20,7% e 10,3% delle schede), il 12,1% (7/58) almeno un PT riferito a "paralisi facciale" o "paralisi di Bell", il 6,9% (4/58) almeno un PT riferito a edema della lingua, faringe o laringe e il 5,2% (3/58) almeno un PT riferito a "shock anafilattico" o "reazione anafilattica". Al fine di contestualizzare i dati degli eventi avversi maggiormente segnalati per ciascuna classe di età, le organizzazioni sanitarie e scientifiche che coordinano le

attività di vaccinovigilanza hanno sollecitato studi volti a definire per ciascuna classe di età i tassi di incidenza (background rate) delle principali sindromi cliniche causate dall'infezione da Sars-Cov-2; l'analisi del rapporto osservato/atteso (manifestazioni temporalmente associate alla vaccinazione contro il Covid-19 vs relativo tasso di base) consente di interpretare correttamente potenziali segnali rilevati mediante studi di sorveglianza passiva. [10]

La **Tabella 11** mostra i PT clinicamente più rilevanti riferiti al totale delle 347 schede gravi correlabili. Complessivamente al momento della segnalazione 126 (36,3%) casi risultavano guariti, 108 (31,1%) in miglioramento, 84 (24,2%) non ancora guariti, 13 (3,8%) in risoluzione con postumi, mentre per 16 (4,6%) il dato non era disponibile. Nella **Tabella 12** vengono riportati i relativi tassi di segnalazione per 10.000 dosi somministrate. Di seguito si riporta una analisi descrittiva dei casi riferiti alle reazioni avverse più frequenti e di maggiore interesse:

- 102 casi di miocardite, pericardite e miopericardite che rappresentano il 29,4% delle segnalazioni gravi correlabili: rispettivamente 25 casi di miocarditi, 61 di pericarditi e 16 di miopericarditi (**Tabella 11**). Il 68,6% dei casi (N=70) si sono verificati dopo somministrazione del vaccino Comirnaty e il 31,4% (N=32) dopo somministrazione di Spikevax corrispondenti ad una incidenza di segnalazione rispettivamente di 0,11 e 0,18 per 10.000 dosi somministrate. Per quanto riguarda le miocarditi, 21/25 (84%) riguardano maschi, 3/25 (12%) femmine, mentre per una scheda il dato sul sesso non è disponibile; l'età media è risultata di 27 anni (DS=11). Le pericarditi si sono presentate in 32/61 (52,5%) femmine con età media di 38 anni (DS=18); infine le miopericarditi sono manifestate in 13/16 (81,2%) maschi con età media è di 32 anni (DS=13). Al momento della segnalazione, 25 (24,5%) schede riportano la risoluzione completa e 39 (38%) un quadro di miglioramento, mentre 29/102 (28,4%) risultano non ancora guariti e 4/102 (3,9%) riportano una risoluzione con postumi. Per 5/102 schede (4,9%) il dato sull'esito non è presente. L'andamento delle segnalazioni per numero di dose permane costante anche alla II dose per Spikevax (16 segnalazioni dopo la I dose e 14 dopo la II, corrispondenti a un tasso di 0,29 e 0,30 per 10.000 dosi somministrate) e aumenta per Comirnaty (29 segnalazioni dopo la I dose e 35 dopo la II dose corrispondenti rispettivamente a un tasso di 0,10 e 0,14 per 10.000 dosi somministrate). Il tempo medio di insorgenza della reazione risulta simile dopo I e II dose: per Comirnaty: 8,3 giorni in media dopo la I dose e 8,2 dopo la II; per Spikevax: 6,4 giorni in media dopo la I dose e 7,7 dopo la II.

In una recente revisione sistematica [11] che include 42 studi osservazionali per un totale di 1.604.254.833 persone, 2.575.129.450 dosi somministrate e 16.978 casi di miocardite, l'incidenza di miocardite rilevata dopo vaccinazione anti-Covid risulta di 8,84 eventi per milione di dosi somministrate, più elevata del tasso di segnalazione di 3,08 casi correlabili per milione di dosi somministrate ricavati dai presenti dati di sorveglianza. Un'altra revisione della letteratura sull'insorgenza di miocarditi dopo vaccinazione anti-Covid-19 evidenzia caratteristiche sovrapponibili a quelle dei casi segnalati in Veneto per tipologia di vaccino (99,4% mRNA), distribuzione per sesso (73,4% maschi) ed età (26 anni  $\pm$  14.anni) [12]. Inoltre, le evidenze confermano il rischio più elevato nella popolazione di giovani maschi (incidenza di 37,76 casi per milione di dosi, 5 volte maggiore di quello della popolazione femminile) dopo la somministrazione della seconda dose (2 volte maggiore rispetto alla prima) e di vaccino Spikevax (rispetto a Comirnaty) [11,13,14]. Anche i risultati di uno studio di sorveglianza attiva sul rischio di sviluppare miocardite e pericardite post-vaccinica condotto in Italia sono in linea con questi dati [15].

Una metanalisi mostra che il rischio di manifestare miocardite dopo infezione da SARS-Cov-2 supera di circa 7 volte (107,88 eventi per milione di persone, 95% IC 61,80-153,96) il rischio di svilupparla dopo vaccinazione [16]. Un' altra revisione della letteratura volta a esplorare il rischio di miocardite e pericardite nella popolazione di giovani di età  $\leq$ 19 anni, conferma che per i pazienti di sesso maschile l'incidenza risulta significativamente più alta rispetto all'atteso, ma con tasso simile a quello dopo l'infezione da Covid-19. [13].



- 76 casi di paralisi del nervo facciale (di Bell), riportati nel 21,9% delle segnalazioni gravi correlabili. Il 63,2% delle segnalazioni (N=48) si riferisce alla somministrazione del vaccino Comirnaty, il 19,7% a Spikevax (N=15) ed il 17,1% (N=13) alla somministrazione di Vaxzevria. Il 57,9% delle segnalazioni (N=44) riguarda il sesso femminile; l'età media è di 49 anni (DS=18) con la seguente distribuzione per classi di età: 12% fino a 30 anni, 20% tra i 30-39 anni, 21% tra i 40-49 anni, 24% tra i 50-59 anni ed il restante 23% sopra i 60 anni. Al momento della segnalazione, 23 (30%) delle schede riportano una completa risoluzione e 21 (27,6%) un miglioramento, 24 (31,6%) risultano non ancora guariti, 4 (5,3%) riportano una risoluzione con postumi, mentre per 4 schede (5,3%) il dato sull'esito non è presente. L'insorgenza di paralisi di Bell dopo vaccinazione anti-Covid19 è stata identificata già in fase pre-clinica per Spikevax, Comirnaty e Vaxzevria. Sebbene l'incidenza fosse estremamente bassa, l'occorrenza in assenza di altri fattori causali oltre alla vaccinazione ha reso necessario il monitoraggio continuo in fase post-marketing raccomandato da tutte le Agenzie regolatorie internazionali [17]. Il tasso di segnalazione per milione di dosi somministrate è risultato di 8,31. Nella **tabella 12** è riportato il tasso per singolo vaccino che risulta, in linea con la letteratura, più elevato per Vaxzevria. Una revisione sistematica e metanalisi riporta un tasso di incidenza complessivo di 25,3 per milione di individui, con il tasso più elevato riscontrato per Vaxzevria (178,6 per milione di dosi) [18]. Gli autori sottolineano come la rarità dell'evento non impatti sul rapporto rischio beneficio a favore della vaccinazione. Anche due recenti revisioni sistematiche rilevano un rischio trascurabile di sviluppare paralisi di Bell dopo vaccinazione anti-Covid19 rispetto ai non vaccinati (Rischio Relativo non significativo tra 1,02 e 1,06) non diverso tra prima e seconda dose [19,20]. L'incidenza di Paralisi di Bell nei non vaccinati risultava rispettivamente di 112 e di 60 casi per milione di individui. Inoltre, i dati della letteratura mostrano un tasso di incidenza di paralisi di Bell dopo infezione da SARS-Cov2 superiore rispetto al rischio associato alla vaccinazione (Rischio Relativo=3,23, IC95% 1,57-6,62)

- 70 segnalazioni di edema della lingua e delle alte vie respiratorie riportati nel 20,2% delle segnalazioni gravi correlabili [21]. Il 71,4% dei casi (N=50) si è verificato dopo la vaccinazione con Comirnaty, il 20% è avvenuto dopo somministrazione di Spikevax (N=14) ed il restante 8,6% (N=6) dopo Vaxzevria. Il 91,4% dei casi (N=64) riguarda il sesso femminile, 7,1% il sesso maschile (N=5), mentre per 1 scheda il dato non è presente. L'età media dei pazienti è di 48 anni (DS=11) e le classi di età in cui si è verificato l'evento con maggiore frequenza sono 30-39 anni (20% dei casi), 40-49 anni (31% dei casi) e 50-59 anni (34% dei casi). L'81,4% (N=57) dei casi risulta risolto (N=41) o in miglioramento (N=16) al momento della segnalazione, l'8,6% (N=6) risulta non ancora guarito, il 7,1% (N=5) riporta una risoluzione con postumi; per 2 schede (2,9%) il dato sull'esito non è presente. Delle 70 schede, 16 (22,9%) sono pervenute tramite la piattaforma VigiCOVID consentendo di avere l'informazione riferita a pregresse allergie: 11/16 (68,8%) risultano avere un'anamnesi positiva.

- 22 casi di anafilassi (corrispondente al 6,3% delle segnalazioni gravi correlabili) di cui 12 con shock anafilattico (3,5% delle segnalazioni gravi correlabili). Il 77,3% dei casi (N=17) si è verificato dopo la somministrazione di Comirnaty (9 dopo la prima dose, 7 dopo la II e uno dopo la I dose booster), il 13,6% (N=3) dopo Spikevax (tutte dopo la I dose) e 9,1% (N=2) dopo la prima dose di Vaxzevria. Il 63,6% (N=14) riguarda il sesso femminile. I casi si riferiscono ad una popolazione con un'età media di 47 anni (DS=16). L'81,8% (N=18) delle schede riporta un quadro clinico completamente risolto (N=12) o in miglioramento (N=6), il 4,5% (N=1) risulta non ancora guarito, il 9,1% (N=2) riporta una risoluzione con postumi, mentre per una scheda non è disponibile il dato sull'esito. In riferimento ai casi di shock anafilattico, l'83,3% (10/12) ha fatto seguito a vaccinazione con Comirnaty (6 dopo la I dose e 4 dopo la II), 1 dopo la I dose di Vaxzevria e 1 dopo Spikevax (il dato sulla dose non è disponibile). Dei 12 casi, 8 (66,7%) sono stati trattati con adrenalina. Il 58,3% (7/12) si riferiscono al sesso femminile. L'età media è di 52 anni (DS=18) distribuiti tra tutte le classi di età (4 casi tra i 20-29 anni, 3 dai 30-39, 5 dai 40-49, 6 dai 50-59, 2 dai 60-69 1 caso tra i 70-79 e 1 caso over 80). Al momento della segnalazione, 9/12 (75%) risultavano guariti o in miglioramento, 2/12 (16,7%) riportavano risoluzione con postumi mentre per un caso non è presente il dato sull'esito. È importante sottolineare che dopo un'iniziale segnale di apparente

aumento del rischio di anafilassi dopo vaccini a mRNA, il problema è stato ridimensionato e l'incidenza di reazioni allergiche gravi è stata confermata come molto rara, con tassi di poco superiori a quelli dei vaccini di routine [22,23] e non si sono verificati decessi [22]. Va precisato che alcune manifestazioni immediate sono state amplificate dall'impatto emotivo e mediatico che questa vaccinazione ha comportato, al punto che molti casi riportati in letteratura sono stati classificati come reazioni da stress legato all'immunizzazione. Con l'occasione, la definizione di caso di anafilassi della Brighton Collaboration è stata revisionata nel 2023 con una versione che valorizza maggiormente i parametri e sintomi oggettivi aumentandone la specificità [24].

- 7 casi di piastrinopenia ed 1 di porpora non meglio specificata (2.3% delle segnalazioni gravi correlabili). Il caso di porpora ha fatto seguito alla somministrazione di Comirnaty, mentre i restanti 7 casi (87,5%) sono occorsi dopo somministrazione di vaccino a vettore virale (4 casi dopo Janssen e 3 dopo Vaxzevria). Nella tabella 12 viene riportato il tasso per vaccino. Il 62,5% (N=5) dei pazienti è di sesso femminile. L'età media è di 69 anni (DS=9 anni) e la distribuzione per classi di età include 4 casi nella classe tra i 60-69 anni, 3 casi tra i 70-79 anni, e 1 caso over 80. Tra i casi di piastrinopenia, due sono stati segnalati come ITP (trombocitopenia immune), entrambi a seguito di vaccinazione a vettore virale (Janssen) e insorti rispettivamente 2 e 21 giorni dopo la vaccinazione in una donna di 60 anni ed in un uomo di 62 anni (corrispondente ad un tasso di segnalazione sui vaccini a vettore virale di 0,02 per 10.000 dosi somministrate e per il vaccino Janssen di 0,26 per 10.000 dosi somministrate). Al momento della segnalazione, 1 caso risulta completamente risolto e 2 in miglioramento, 4 risultano non ancora guariti mentre per 1 caso l'informazione sull'esito non è disponibile. L'insorgenza di piastrinopenia lieve/transitoria associata a vaccini a vettore virale viene riportata in scheda tecnica come un evento "comune" ( $\geq 1$  caso su 100 e  $< 1$  caso su 10), in base degli studi clinici condotti in fase pre-marketing, mentre non viene segnalata in relazione ai vaccini a mRNA [25]. Gli studi post-marketing confermano tale evidenza. Uno studio di sorveglianza condotto in Scozia tra Dicembre 2020 e Aprile 2021 mediante l'utilizzo di dati individuali di popolazione (incluso lo stato vaccinale) disponibili su 5,4 milioni di persone (99% della popolazione totale) mediante l'utilizzo di una rete di database, ha consentito di valutare l'incidenza di effetti avversi nella corte di vaccinati (2,53 milioni di persone corrispondenti al 57,7% della popolazione adulta  $> 18$  anni) a confronto con i non-vaccinati. L'insorgenza di trombocitopenia (esclusa ITP) è risultata entro i 6 giorni dalla vaccinazione circa 3 volte superiore nei vaccinati con Vaxzevria (Rischio Relativo aggiustato=2,80, 95% IC 1,39-5,67)[26]. Non si è invece rilevato un aumento di rischio a seguito di vaccinazione con vaccino mRNA. Per quanto riguarda l'insorgenza di ITP, lo stesso studio ha rilevato un aumento di rischio entro i 27 giorni dalla vaccinazione con Vaxzevria di circa 6 volte (Rischio Relativo aggiustato=5,77, 95% IC 2.41–13,83), con un picco tra i 21 e 27 giorni (aumentato rischio di circa 14 volte; Rischio Relativo aggiustato = 14.07, 95% IC 2.46–80.31). Nonostante la presumibile associazione causale, l'incidenza stimata è risultata molto bassa di 1,3 (0.62–1,63) casi per 100.000 dosi. Anche per l'ITP non è stato rilevato un aumento di rischio per i vaccini a mRNA. Dati di sorveglianza passiva inviati al sistema VAERS americano hanno fatto rilevare 84 casi di piastrinopenia (inclusa ITP) dopo vaccinazione con Janssen corrispondente ad un tasso di segnalazione di 0,051 per 10.000 dosi, inferiore rispetto a quanto emerso dai nostri dati (0,525 per 10.000 dosi) [27]. La letteratura è concorde nello stimare il rischio emorragico associato a piastrinopenia come un evento molto raro che non incide sul rapporto rischio beneficio a favore della vaccinazione (Rischio Relativo emorragico a seguito di vaccinazione con Vaxzevria a confronto con popolazione di non vaccinati tra 0 e 27 giorni dopo la vaccinazione= 1,48, IC95%: 1,12–1,96)[26,28]. E' importante sottolineare che sono descritti molti casi di piastrinopenia a seguito di infezione da Covid -19 [29].
- 3 casi di vasculite che corrispondono allo 0,9% delle segnalazioni gravi correlabili. Un caso di vasculite necrotizzante con mucosite ulcerativa si è verificato 3 giorni dopo somministrazione di Comirnaty in un uomo di 53 anni, completamente guarito. I restanti 2 casi sono occorsi 2 e 9 giorni dopo Vaxzevria rispettivamente in una donna e un uomo di 73 anni. Entrambi i casi risultavano non ancora guariti al momento della segnalazione,



nel secondo caso all'elettromiografia sono stati riscontrati reperti compatibili con polineuropatia sensitivo-motoria assonale iniziale.

- 2 casi di sindrome di Guillain-Barré dopo vaccino a vettore virale, che all'epoca della segnalazione risultavano in miglioramento (nello specifico, una donna di 48 anni e un uomo di 66 anni rispettivamente dopo somministrazione di Vaxzevria e Janssen). Una revisione sistematica della letteratura condotta su 71 studi ha stimato un tasso di prevalenza complessiva dopo vaccinazione anti-Covid di 8,1 (95% CI 30-220) per milione di vaccinazioni. L'associazione veniva identificata con i vaccini a vettore virale ma non con i preparati a mRNA [30]. L'incidenza nella popolazione generale è stimata molto superiore (tra 1,2 e 3,1 per 100.000 persone anno) [31].
- 2 casi di trombosi dei seni venosi cerebrali associati a piastrinopenia e anticorpi anti-PF4 positivi (Trombocitopenia trombotica immune indotta da vaccino - VITT), corrispondenti allo 0,6% delle segnalazioni gravi correlabili. Entrambi i casi si sono verificati dopo prima dose di Vaxzevria 3 e 9 giorni dopo la somministrazione in due donne rispettivamente di 61 e 60 anni. Al momento della segnalazione un caso ha avuto come esito disfasia ed epilessia, per l'altro caso sono riportati minimi segni cognitivi. Una revisione sistematica su 18 studi riporta un tasso di incidenza di VITT dopo vaccinazione Vaxzevria di 28 per 100.000 dosi somministrate (IC95%: 12-52), un'età media di 46 anni (95% IC: 44-47) e una predominanza del sesso femminile (70%) [32]. Il tasso di VITT con trombosi venosa cerebrale risultava di 23 per 100.000 persone anno, molto superiore a quanto riscontrato nei nostri dati e in fase pre-pandemica (0,9 per 100.000 persone anno).
- 1 caso di trombosi della arteria carotide con transitoria piastrinopenia 10 giorni dopo somministrazione di Vaxzevria in una donna di 50 anni. Al momento della segnalazione i deficit neurologici risultavano in miglioramento, ma non è stato possibile ottenere informazioni successive.

Per quanto riguarda le 1.126 schede gravi classificate come "indeterminate", più della metà riguardavano manifestazioni di Herpes zoster o eventi trombotici/tromboembolici di varia natura. Complessivamente, al momento della segnalazione, 195 (17,3%) sono risultati guariti, 317 (28,2%) in miglioramento, 430 (38,2%) non ancora guariti, 85 (7,5%) in risoluzione con postumi, mentre per 99 (8,8%) l'esito non era noto.

Di seguito si riporta una descrizione dei PT più frequenti e di maggior interesse.

- 148 casi di Herpes zoster (HZ) (corrispondente al 13,1% di tutte le schede gravi indeterminate), di cui 7 segnalazioni (0,6%) riferite a zoster oftalmico. Il tasso per 10.000 dosi somministrate è di 0,162 casi, rispettivamente 0,148 casi per i vaccini a mRNA e 0,275 per quelli a vettore virale. Il 53,1% delle segnalazioni riguarda il sesso femminile. L'età media dei casi è di 56 anni (DS=17 anni) con il 63,5% riferiti alla fascia di età 40-69 anni.

Una recente revisione sistematica degli studi epidemiologici di coorte disponibili al 31 dicembre 2021 non ha mostrato un incremento di rischio di zoster a seguito di vaccinazione anti-Covid-19 a confronto con i non vaccinati (Rischio Relativo=1.06; 95% IC: 0.91-1.24) [33]. Una più recente revisione sistematica di 16 studi osservazionali e RCT a Novembre 2022 mostra invece un lieve aumento del rischio (OR=1,32, IC95%: 1,09-1,62). I vaccini a mRNA risultavano associati ad un rischio quasi 2 volte maggiore rispetto ai vaccini a vettore virale (Rapporto di Rischio - Odds Ratio=1.67; IC95% 1.19-2.35), mentre non rilevavano differenze tra Spikevax e Comirnaty (Rapporto di Rischio - Odds Ratio=0.64; IC95%: 0.18-2.21) [34]. Si sottolinea che gli autori tra i limiti rilevano anche una bassa qualità degli studi inclusi. Un più recente studio di coorte sui vaccini mRNA condotto in Giappone su 339.548 individui ha rilevato un aumento significativo del rischio di HZ solo per le fasce di età inferiori a 50 anni dopo la seconda dose di Comirnaty (Rischio Relativo=2.94, IC95%:1.41-6.13) [35]. Non venivano registrati casi associati a Spikevax. Il tasso di incidenza per HZ in Europa viene stimato con una frequenza di 2-3 casi su 1.000 persone/anno negli adulti tra i 20 e i 50 anni, per poi aumentare progressivamente

con l'età (5 casi su 1.000 nel sesto decennio di vita, 6-7 casi dal settimo all'ottavo e fino a oltre 1 caso su 100 sopra i 90 anni) [36]. Tali dati appaiono di molto superiori al tasso di segnalazione riscontrato nella presente analisi (Tasso per 1.000 dosi somministrate per età 20-50 anni e  $\geq 50$  anni rispettivamente di 0,012 e 0,019). I dati a disposizione non consentono interpretazioni univoche sulla possibile associazione tra vaccinazione anti-Covid e riattivazione dell'infezione da HZ. La difficoltà nello stabilire un nesso causale dipende anche dalla elevata diffusione dei casi nella popolazione soprattutto di età avanzata. Inoltre, le evidenze mostrano un possibile lieve aumentato rischio (Rischio Relativo aggiustato=1,15; 95%IC: 1,07-1,24) di HZ dopo infezione da SARS-Cov2 (rispetto ai non infetti) nella popolazione sopra i 50 anni [37].

- 474 casi (corrispondente al 42% di tutti gli eventi indeterminati) riferiti a eventi trombotici, tromboembolici di varia natura ed eventi cerebrovascolari e cardiovascolari. Queste segnalazioni in parte risentono probabilmente del bias di notorietà imputabile ad un'aumentata allerta su tali eventi da parte della popolazione e degli operatori sanitari a seguito di casi registrati in concomitanza temporale con la vaccinazione, soprattutto con Vaxzevria. Al riguardo AIFA in data 15 marzo 2021, aveva emanato un provvedimento in via precauzionale recante il divieto temporaneo di utilizzo di tutti i lotti presenti sul territorio nazionale del vaccino COVID-19 AstraZeneca, in attesa della valutazione del rischio da parte di EMA.

In data 19/3/2021, lo stesso provvedimento veniva revocato, sulla base delle conclusioni del Comitato per la Sicurezza dell'EMA (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) che riportava come *"i benefici del vaccino nel prevenire il ricovero in ospedale e la morte per COVID-19 superano il rischio di sviluppare coagulazione intravascolare disseminata o coaguli nei vasi che drenano sangue dal cervello"*. Nonostante la revoca, l'impatto sulla opinione pubblica, amplificato dal ruolo dei media, può avere comunque comportato un aumento dei livelli di attenzione con conseguente aumento delle segnalazioni.

Da segnalare che solo i casi di "trombosi con trombocitopenia" (VITT), e di "trombosi cerebrovascolare venosa e dei seni" risultano riportati nella scheda tecnica di Vaxzevria rispettivamente con incidenza molto rara,  $<1/10.000$ , e non nota. Nel presente rapporto è stata data evidenza ai suddetti casi mediante analisi dettagliata. Per quanto riguarda gli altri eventi di natura trombotica descritti in letteratura come associati alla vaccinazione anti-Covid-19, non sono ad oggi state riscontrate evidenze che ne confermino un possibile nesso causale [11,38].

Per completezza di seguito si riporta nel dettaglio la distribuzione per PT principale del suddetto gruppo di segnalazioni con i relativi tassi di segnalazione per vaccino.

- 238 casi di eventi trombotici venosi (nello specifico 125 casi di trombosi superficiale, 70 casi di trombosi venosi profonda e 43 casi segnalati come "trombosi"), corrispondenti al 21,1% di tutte le segnalazioni indeterminate. Di questi, 164 hanno fatto seguito a vaccinazione con mRNA (tasso di segnalazione = 0,20 per 10.000 dosi somministrate) e 74 a vaccino a vettore virale (tasso di segnalazione = 0,73 per 10.000 dosi somministrate).
- 94 casi di eventi cardiovascolari (quali infarto miocardico, insufficienza cardiaca, ipertensione arteriosa) e disturbi del ritmo cardiaco, corrispondenti al 8,4% di tutte le segnalazioni indeterminate. Di questi, 75 hanno fatto seguito a somministrazione di vaccino a mRNA (tasso di segnalazione = 0,09 per 10.000 dosi somministrate) e 19 casi sono susseguiti alla somministrazione di Vaxzevria (tasso di segnalazione = 0,20 per 10.000 dosi somministrate).
- 72 casi riferiti a eventi di natura cerebrovascolare: nello specifico, 9 casi di trombosi cerebrale e 63 segnalati come "incidenti cerebrovascolari", corrispondenti al 6,5% di tutte le segnalazioni indeterminate. Di questi, 44 hanno fatto seguito a vaccinazione con mRNA (tasso di segnalazione = 0,05 per 10.000 dosi somministrate) e 29 a vaccino a vettore virale (tasso di segnalazione = 0,28 per 10.000 dosi somministrate).
- 70 casi identificati come tromboembolie polmonari, corrispondenti al 6,2% di tutte le segnalazioni

indeterminate; di questi, 49 sono seguiti alla somministrazione di vaccino a mRNA (tasso di segnalazione = 0,06 per 10.000 dosi somministrate) e 21 casi dopo Vaxzevria (tasso di segnalazione = 0,22 per 10.000 dosi somministrate).

In totale sono stati segnalati 71 decessi, di cui 44 non correlabili alla vaccinazione per la presenza di chiare cause alternative e 27 non classificabili nonostante ripetuti tentativi di recuperare dal segnalatore le informazioni necessarie. L'età media dei casi di decesso risulta di 76 anni, 42 erano maschi (59,2%). Non sono stati segnalati decessi né causalmente correlabili alla vaccinazione né indeterminati, a conferma della sicurezza dei vaccini e delle procedure di vaccinazione.

## CONSULENZE PRE- E POST-VACCINALI

La consulenza viene effettuata per valutazione specialistica delle modalità di vaccinazione di soggetti con presunte controindicazioni o che abbiano presentato eventi avversi a vaccini precedenti, o che necessitino di adattamenti della schedula per patologie. La richiesta di valutazione deve essere inoltrata dal Medico Referente dell'Azienda ULSS della Regione Veneto secondo la procedura descritta nella DRG 1935 del 29/11/16.

La modalità di accesso prevede attualmente la compilazione da parte del medico vaccinatore di una scheda informativa certificata (MU/AMB 304501 20). Il parere viene erogato in teleconsulto via e-mail sulla base della documentazione clinica fornita e, in casi selezionati, con valutazione ambulatoriale del paziente presso il Centro o in telemedicina, quando ritenuto necessario.

La procedura di consulenza si basa su un'anamnesi approfondita e, in casi selezionati, su accertamenti mirati che vengono prescritti qualora indicato. Per tutti viene stilata una relazione individuale conclusiva contenente le modalità consigliate per la prosecuzione del percorso vaccinale, per il monitoraggio della protezione sierologica o per la profilassi in caso di esonero (es. vaccinazione dei contatti suscettibili).

Per la valutazione delle svariate problematiche inerenti i vaccini contro il Covid-19 sono state utilizzate linee guida e raccomandazioni che si sono progressivamente rese disponibili, redatte da istituzioni sanitarie e società scientifiche, per la gestione delle potenziali criticità nell'idoneità alle vaccinazioni in soggetti con patologie di base o pregresse reazioni a vaccini. In caso di mancanza di indicazioni a causa delle iniziali lacune conoscitive su vaccini ottenuti da piattaforme mai utilizzate prima, si è proceduto alla valutazione di rischi e benefici sulla base dell'esperienza maturata con altri vaccini, delle informazioni di prima mano ottenute dalla farmacovigilanza regionale e nazionale e della conoscenza dei meccanismi immunologici che sottendono ad alcune reazioni.

Per gli utenti della regione Veneto, la visita di consulenza pre- o post-vaccinale e le eventuali prestazioni correlate (esami diagnostici, visite specialistiche) si effettuano in regime di esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria con impegnativa del Servizio Sanitario Nazionale.

Nel caso in cui si renda necessaria la vaccinazione in ambiente protetto, il personale del Canale Verde organizza la vaccinazione dei residenti presso i reparti dell'A.O.U.I. di Verona collegati; per i pazienti di altre ULSS fornisce ai referenti dei Servizi vaccinali indicazioni specifiche sulla procedura di somministrazione con precauzioni individuali.

Nell'anno 2021 sono state effettuate 878 consulenze pre- o post- vaccinali per soggetti che avevano presentato eventi avversi a vaccini Covid-19 o con potenziali controindicazioni da approfondire a livello specialistico; nella **Tabella 13** viene riassunta la distribuzione della provenienza dei pazienti; la numerosità più elevata si è osservata per le ULSS 9, 7 e 8. Oltre il 95% delle consulenze ha riguardato adulti di età superiore ai 17 anni.

Il 51,4% delle valutazioni ha riguardato l'accertamento di controindicazioni generali o specifiche alla somministrazione dei vaccini, il 48% l'idoneità alla prosecuzione delle vaccinazioni dopo una sospetta reazione avversa, lo 0,6 % dei casi ha riguardato altre situazioni (parere sulla schedula, valutazione della risposta immunitaria). La consulenza si è svolta presso l'ambulatorio del Centro o in telemedicina per 105 soggetti (12%), 4 dei quali sono stati sottoposti a test allergologici con le componenti dei vaccini (PEG e polisorbato) presso i centri con esperienza di farmacoallergia.

### Consulenze per EAV (423 casi)

- 12,5% manifestazioni neurologiche
- 12,% manifestazioni cutanee
- 8% febbre e sintomi sistemici
- 8% reazioni allergiche non anafilattiche

Tra le consulenze per EAV, risultano più numerosi i casi di manifestazioni neurologiche (12,5%), cutanee (12,5%), le reazioni febbrili accompagnate da sintomi sistemici e le sospette reazioni allergiche non anafilattiche. In particolare, sono state rilevate numerose reazioni simil-allergiche immediate (entro 4 ore), che sono state valutate ponendole in diagnosi differenziale con manifestazioni stress-correlate. Manifestazioni di tipo trombotico agli arti inferiori in 20 casi, embolie ed eventi cerebrovascolari in correlazione solo temporale con la

somministrazione dei vaccini sia a mRNA che da vettore virale sono state oggetto di richieste di valutazione: tutti i pazienti sono stati ritenuti idonei alla vaccinazione e nella maggior parte sono stati sottoposti a ulteriori somministrazioni di vaccino a mRNA che sono risultate ben tollerate.

Oltre la metà dei 51 casi di parestesie sono stati rivaccinati riportando solo una RAV locale. Di rilievo sono anche i casi di miocarditi e pericarditi in correlazione temporale con le vaccinazioni, che sono state giudicate motivo per la sospensione, tuttavia 5 soggetti sono stati sottoposti ugualmente ad ulteriori dosi senza riportare eventi avversi. Quattro soggetti su 8 con paralisi di Bell dopo la vaccinazione hanno ricevuto ulteriori dosi di vaccino a mRNA senza riportare reazioni. Nell'unico caso valutato di VITT dopo vaccino Vaxzevria la paziente ha completato il ciclo con vaccino a mRNA senza riportare ulteriori reazioni.

L'accertamento di controindicazioni è stato richiesto nella maggior parte dei casi per patologie presenti nella storia personale (**Tabella 14**). tra queste emergono per numerosità 136 valutazioni per anamnesi positiva per pregresse reazioni ad altri vaccini non correlati; sono così emersi casi di soggetti per i quali le vaccinazioni di routine erano state erroneamente interrotte per presunti rischi di eventi avversi senza una necessaria valutazione specialistica.

#### Consulenze per controindicazioni (451 casi)

- 30,2% reazioni ad altri vaccini
- 22,8% reazioni a farmaci
- 8% patologia neurologica o cefalea

Una quota pari a 103 pazienti è stata valutata per reazioni allergiche a più farmaci diversi con il sospetto di un'allergia a eccipienti in comune con i vaccini: alcuni pazienti inizialmente venivano sottoposti a test cutanei con PEG e polisorbato 80, che, con l'esperienza acquisita in corso di pandemia, si sono rilevati poco utili in termini di sensibilità e specificità. La corretta stratificazione del rischio allergico sulla base di un'accurata anamnesi specialistica ha consentito di selezionare i pazienti che necessitavano di test o di precauzioni per la somministrazione dei vaccini covid-19. Tutti i pazienti sono stati ritenuti idonei, con indicazione di precauzioni nel 35% dei casi.

I soggetti idonei alla vaccinazione sulla base degli elementi già disponibili al momento della consulenza o dopo gli approfondimenti consigliati sono stati 743 (85% delle consulenze).

La vaccinazione con procedura standard è stata consigliata per 462 soggetti (62% degli idonei – 53% delle consulenze), mentre sono state suggerite precauzioni personalizzate per 281 soggetti (38% degli idonei - 32% delle consulenze); tra questi ultimi, 41 hanno ricevuto l'indicazione alla vaccinazione in ambiente protetto (**Tabella 15**). Per 38 casi è stata consigliato un preparato alternativo, in preponderanza la vaccinazione eterologa con preparato a mRNA in presenza di reazioni avverse al vaccino con vettore virale. Per 50 soggetti è stata consigliata la sospensione e per un caso l'esonero.

#### Principali Conclusioni delle Consulenze

- 743 idonei:  
462 procedura standard  
281 con precauzioni
- 60 con richiesta accertamenti
- 50 sospensioni
- 1 esonero

Per 61 soggetti sono stati richiesti accertamenti, che in alcuni casi non sono stati comunicati al Centro ma i pazienti sono stati ugualmente sottoposti alla vaccinazione (**Tabella 15**).

Per ottenere il riscontro di quanto consigliato è stato chiesto al Servizio Vaccinale dell'Azienda ULSS l'esito della vaccinazione dopo il parere di idoneità fornito; in mancanza di risposta le somministrazioni sono state verificate nell'applicativo dell'anagrafe vaccinale SIAVr. Poiché molti soggetti sono stati gestiti presso i Centri Vaccinali di Popolazione da personale sanitario di varia provenienza ingaggiato temporaneamente per l'immunizzazione di massa, il recupero delle informazioni dai medici vaccinatori che hanno richiesto la consulenza in alcuni casi non è stato possibile.

Riguardo all'esito della consulenza fornita, è stato ottenuto un riscontro di avvenuta vaccinazione per 639 soggetti (73% delle consulenze), mentre l'informazione di ritorno era mancante per 79 casi (**Tabella 16**). Anche 67 soggetti non

idonei sono stati ugualmente vaccinati. In totale, 15 pazienti sono stati vaccinati in ambiente protetto. Si segnala che a differenza di altre vaccinazioni, in alcuni casi quella anti-Covid-19 è stata sospesa dal medico curante o vaccinatore talvolta anche per infezione da Sars-Cov2 intercorrente. In 62 casi (8,5%), la vaccinazione o gli accertamenti (2 casi) sono stati rifiutati nonostante il parere di idoneità erogato dal Centro.

In totale 21 soggetti (2,6% dei vaccinati idonei), tutti adulti, hanno riportato reazioni avverse per la maggior parte non gravi, per un solo paziente è stata registrata una reazione grave dovuta all'aggravamento delle patologie preesistenti (artrite psoriasica e neuropatia delle piccole fibre) (Tabella 17).

#### **TELECONSULTI BREVI**

Con l'attività di teleconsulenza per gli operatori sanitari dei servizi vaccinali del territorio ed ospedalieri qualcuno anche fuori regione, ma anche da parte di medici di famiglia a mezzo telefonico o e-mail, nel 2021 sono stati complessivamente forniti 116 ulteriori pareri su singoli casi, spesso con carattere di urgenza a giudizio del richiedente, e 13 su temi generali riguardanti la sicurezza dei vaccini in specifiche situazioni.

## CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Nel primo anno di campagna vaccinale contro il Covid-19 si è registrato un tasso regionale di segnalazione di eventi avversi elevatissimo, pari a 21,4/10.000 dosi somministrate, circa doppio di quello nazionale dello stesso anno. La raccomandazione di segnalare tutte le reazioni avverse anche non gravi estesa sia agli operatori sanitari che ai cittadini ha consentito di raccogliere un'enorme quantità di dati. Anche il tasso degli eventi gravi è risultato molto superiore a quello annualmente registrato in Veneto per i vaccini di routine, ma in linea con quello degli anni precedenti se calcolato solo sulle reazioni correlabili (0,38/10.000). La continua collaborazione con l'AIFA e la sinergia con il Centro Regionale di Farmacovigilanza ha consentito di ottenere in tempo reale informazioni scientifiche e regolatorie fondamentali che via via si rendevano disponibili, essenziali per soppesare con dati di prima mano i segnali di allarme emersi durante la campagna ed erogare pareri sui casi di reazioni avverse non note basati su tutte le evidenze scientifiche disponibili al momento e sull'esperienza consolidata in materia di vaccinovigilanza.

Le segnalazioni da vaccini Covid-19 hanno mostrato caratteristiche peculiari: in particolare hanno riguardato nella maggior parte dei casi soggetti adulti, con netta preponderanza del sesso femminile. Le notifiche in Veneto sono state inviate prevalentemente da operatori sanitari dei servizi vaccinali, anche se per la prima volta si è assistito a una notevole quota di segnalazioni da paziente cittadino, favorite anche dalla disponibilità di una APP dedicata.

Per quanto riguarda il nesso di causalità tra vaccino e sospetta reazione avversa, nella popolazione adulta e anziana una quota notevole di eventi, pari al 57%, sono stati definiti "indeterminati" per il concorso di fattori confondenti che non consentono né di confermare né di escludere la correlazione con la vaccinazione. Poiché la classificazione del nesso di causalità delle segnalazioni di eventi gravi ha lo scopo principale di distinguere le manifestazioni chiaramente non correlabili e confermare sulla base di criteri oggettivi le reazioni correlabili, gli eventi indeterminati potranno essere definitivamente classificati solo attraverso studi epidemiologici *ad hoc*. Sulla base dei dati scientifici attualmente disponibili, le reazioni gravi sono risultate correlabili ai vaccini solo nel 18% dei casi. Esse includono in particolare le miocarditi e pericarditi insorte dopo la somministrazione di vaccini a mRNA, le reazioni immediate di tipo allergico, con quadri di manifestazioni respiratorie e anafilattiche, e le paralisi del nervo facciale, in accordo con i dati della letteratura. Il numeroso gruppo delle segnalazioni indeterminate include l'herpes zoster per la presenza di dati di letteratura discordanti, e gli eventi trombotici e tromboembolici con esclusione dei casi di VITT associata ai vaccini a vettore virale.

L'elevato numero di segnalazioni di causalità inclassificabile per carenza di dati essenziali, che non è stato possibile ottenere dal segnalatore, non consente di valutare alcuni eventi gravi, anche ad esito fatale. Va sottolineato comunque che non sono emerse evidenze scientifiche che riportino un rischio specifico di mortalità dopo vaccini Covid-19, se si escludono i rari casi di complicazioni da VITT. In una recente metanalisi non è risultato nessun incremento di rischio di mortalità considerando ogni causa, mentre è stato osservato un minimo aumento del rischio per la mortalità cardiaca pari a 1,06, 95% CI [1,02, 1,11], in particolare nel sesso maschile [39]. Successivamente, uno studio condotto in Veneto sulle cause di morte cardiaca improvvisa nella popolazione giovane fino a 40 anni di età, non ha dimostrato nessun incremento di rischio dopo l'introduzione del vaccino contro il Covid-19. All'esame autoptico è risultato infatti che le cause di morte improvvisa cardiaca nei giovani erano dovute a patologie preesistenti [40].

L'anafilassi, rara ma potenzialmente fatale, con la disponibilità di farmaci e presidi per il trattamento presso i centri vaccinali, e con la precauzione di trattenere l'utente nella struttura in osservazione per almeno 15 minuti dopo l'iniezione, non è stata associata ad esiti infausti.

L'attività di consulenza pre- e post-vaccinale per i vaccini per il Covid-19 ha confermato che l'83% dei casi di dubbia idoneità sono risultati vaccinabili con procedura di routine o con precauzioni aggiuntive (38%), che sono



state specificamente indicate.

La vaccinazione contro il Covid-19 ha fatto emergere aspetti nuovi riguardanti gli eventi avversi nella popolazione adulta, che a differenza di quella pediatrica possono presentarsi in concomitanza con fattori confondenti quali patologie preesistenti, o con sintomi soggettivi stress-correlati.

Tra le problematiche sottoposte per consulenza a seguito di reazioni avverse sono state rilevate numerose reazioni immediate (entro 4 ore), costituite da sintomi non obiettivabili quali prurito faringeo, disfagia, dispnea, pre-sincopi, che all'inizio della campagna vaccinale hanno fatto inizialmente sospettare un'elevata reattogenicità di tipo allergico dei vaccini a mRNA, focalizzando il sospetto sugli eccipienti presenti (PEG 2000). L'esperienza maturata con l'utilizzo dei nuovi vaccini ha chiarito come le reazioni ai vaccini Covid-19 dovute ad ipersensibilità agli eccipienti (es. PEG, polisorbato) siano molto rare, più frequenti siano state invece le manifestazioni da stress che possono talvolta simulare sintomi di natura allergica [41,42].

Il riscontro delle vaccinazioni eseguite ha confermato la bassa frequenza di reazioni avverse dopo gli approfondimenti del Canale Verde, con un solo caso classificato grave.

Questa prima esperienza di grande rilevanza scientifica e impatto mediatico legata all'introduzione dei vaccini contro il Covid-19 ha messo in rilievo il ruolo fondamentale della vaccinovigilanza e delle consulenze specialistiche di supporto alla campagna vaccinale, condotta con la collaborazione di molte figure professionali anche esterne alla sanità pubblica.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] WHO. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization. Geneva, 2014 (revised in 2018).
- [2] AIFA. Rapporto vaccini non Covid-19 2021. La sorveglianza postmarketing in Italia. A cura di: Petronzelli Felicetti P F Marchione P, Marvulli M, Saccomandi V, Marra A.R [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1801920/Rapporto\\_Vaccini\\_2021.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1801920/Rapporto_Vaccini_2021.pdf).
- [3] Micheletti F, Moretti U, Tridente G, Zanoni G. Consultancy and surveillance of post-immunisation adverse events in the Veneto region of Italy for 1992-2008. *Hum Vaccin* 2011;7 Suppl:234–9. <https://doi.org/10.4161/hv.7.0.14613>.
- [4] WHO. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification. Second edition. 2019 update [5]Cocchio S, Zanoni G, Opri R, Russo F, Baldo V. A postmarket safety comparison of 2 vaccination strategies for measles, mumps, rubella and varicella in Italy. *Hum Vaccin Immunother* 2015;12:651–4. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1101198>.
- [6] Sutton N, San Francisco Ramos A, Beales E, Smith D, Ikram S, Galiza E, et al. Comparing reactogenicity of COVID-19 vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines* 2022;21:1301–18. <https://doi.org/10.1080/14760584.2022.2098719>.
- [7] de Vries ST, Denig P, Ekhart C, Burgers JS, Kleefstra N, Mol PGM, et al. Sex differences in adverse drug reactions reported to the National Pharmacovigilance Centre in the Netherlands: An explorative observational study. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85:1507–15. <https://doi.org/10.1111/bcp.13923>.
- [8] Fonte Conto Annuale IGOP – Ragioneria Generale dello Stato. LE DONNE NEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE - Anno 2020. <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1666691777.pdf> Rodríguez-Abad C, Martínez-Santos A-E,
- [9] Duijster JW, Lieber T, Pacelli S, Van Balveren L, Ruijs LS, Raethke M, et al. Sex-disaggregated outcomes of adverse events after COVID-19 vaccination: A Dutch cohort study and review of the literature. *Front Immunol* 2023;14:1078736. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1078736>.
- [10] Willame C, Dodd C, Durán CE, Elbers R, Gini R, Bartolini C, et al. Background rates of 41 adverse events of special interest for COVID-19 vaccines in 10 European healthcare databases - an ACCESS cohort study. *Vaccine* 2023;41:251–62. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.11.031>.
- [11] Chang Y, Lv G, Liu C, Huang E, Luo B. Cardiovascular safety of COVID-19 vaccines in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines* 2023;22:25–34. <https://doi.org/10.1080/14760584.2023.2150169>.
- [12] Goyal M, Ray I, Mascarenhas D, Kunal S, Sachdeva RA, Ish P. Myocarditis post-SARS-CoV-2 vaccination: a systematic review. *QJM* 2023;116:7–25. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcac064>.
- [13] Chou OHI, Mui J, Chung CT, Radford D, Ranjithkumar S, Evbayekha E, et al. COVID-19 vaccination and carditis in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2022;111:1161–73. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-02070-7>.
- [14] Ishisaka Y, Watanabe A, Aikawa T, Kanaoka K, Takagi H, Wiley J, et al. Overview of SARS-CoV-2 infection and vaccine associated myocarditis compared to non-COVID-19-associated myocarditis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2023:131401. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131401>.
- [15] Massari M, Spila Alegiani S, Morciano C, Spuri M, Marchione P, Felicetti P, Belleudi V, Poggi FR, Lazzeretti M, Ercolanoni M, Clagnan E, Bovo E, Trifirò G, Moretti U, Monaco G, Leoni O, Da Cas R, Petronzelli F, Tartaglia L, Mores N, Zanoni G, Rossi P, Samez S, Zappetti C, Marra AR, Menniti Ippolito F; TheShinISS-Vax|COVID Surveillance Group. Postmarketing active surveillance of myocarditis and pericarditis following vaccination with COVID-19 mRNA vaccines in persons aged 12 to 39 years in Italy: A multi-database, self-controlled case series study. *PLoS Med.* 2022 Jul 28;19(7):e1004056. doi: 10.1371/journal.pmed.1004056. PMID: 35900992; PMCID: PMC9333264.
- [16] Voleti N, Reddy SP, Ssentongo P. Myocarditis in SARS-CoV-2 infection vs. COVID-19 vaccination: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:951314. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.951314>.
- [17] Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>.
- [18] Albakri K, Khaity A, Atwan H, Saleh O, Al-Hajali M, Cadri S, et al. Bell's Palsy and COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)* 2023;11:236.

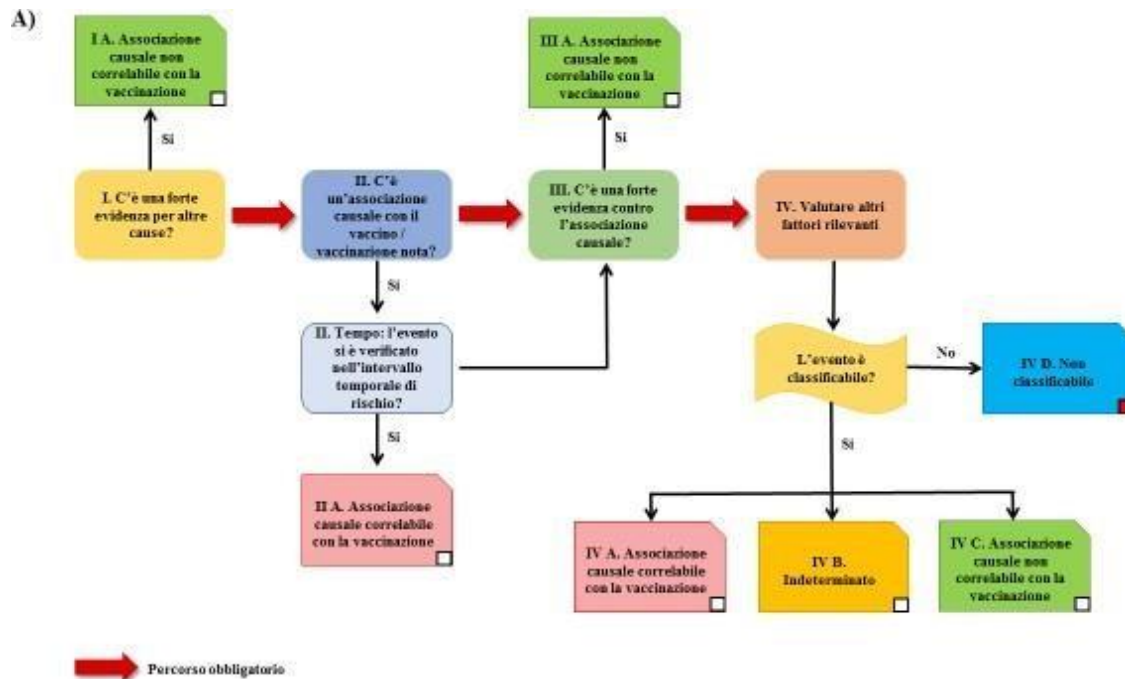
<https://doi.org/10.3390/vaccines11020236>.

- [19] Soltanzadi A, Mirmosayyeb O, Momeni Moghaddam A, Ghoshouni H, Ghajarzadeh M. Incidence of Bell's palsy after coronavirus disease (COVID-19) vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Neurologia (Engl Ed)* 2023;S2173-5808(23)00038-X. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2023.06.002>.
- [20] Gordon AJ, Varelas A, Eytan DF. Bell's Palsy After Vaccination Against Covid-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2023;169:1114–21. <https://doi.org/10.1002/ohn.385>.
- [21] Rafati A, Pasebani Y, Jameie M, Yang Y, Jameie M, Ilkhani S, et al. Association of SARS-CoV-2 Vaccination or Infection With Bell Palsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2023;149:493–504. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2023.0160>.
- [22] Greenhawt M, Dribin TE, Abrams EM, Shaker M, Chu DK, Golden DBK, et al. Updated guidance regarding the risk of allergic reactions to COVID-19 vaccines and recommended evaluation and management: A GRADE assessment and international consensus approach. *J Allergy Clin Immunol* 2023;152:309–25. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.05.019>.
- [23] Blumenthal KG, Greenhawt M, Phillips EJ, Agmon-Levin N, Golden DBK, Shaker M. An Update in COVID-19 Vaccine Reactions in 2023: Progress and Understanding. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;11:3305–18. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.06.057>.
- [24] Gold MS, Amarasinghe A, Greenhawt M, Kelso JM, Kochhar S, Yu-Hor Thong B, et al. Anaphylaxis: Revision of the Brighton collaboration case definition. *Vaccine* 2023;41:2605–14. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.11.027>.
- [25] Scheda tecnica vaccini ad m-RNA anti Covid-19 (Comirnaty e Spikevax): [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_005438\\_049283\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_005438_049283_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3). [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_005389\\_050813\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_005389_050813_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3)
- [26] Simpson CR, Shi T, Vasileiou E, Katikireddi SV, Kerr S, Moore E, et al. First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. *Nat Med* 2021;27:1290–7. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01408-4>.
- [27] Woo EJ, Dimova RB. Thrombocytopenia after Ad.26.COV2.S COVID-19 vaccine: Reports to the vaccine adverse event reporting system. *Vaccine* 2022;40:4116–20. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.05.078>.
- [28] Beltrami-Moreira M, Bussel JB. A narrative review of anti-SARS-CoV-2 vaccines and immune thrombocytopenia: be aware, but reassured. *Clin Adv Hematol Oncol* 2022;20:572–8.
- [29] Alharbi MG, Alanazi N, Yousef A, Alanazi N, Alotaibi B, Aljurf M, et al. COVID-19 associated with immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol* 2022;15:157–66. <https://doi.org/10.1080/17474086.2022.2029699>.
- [30] Ogunjimi OB, Tsalamandris G, Paladini A, Varrassi G, Zis P. Guillain-Barré Syndrome Induced by Vaccination Against COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* 2023;15:e37578. <https://doi.org/10.7759/cureus.37578>.
- [31] Yang Y, Huang L. Neurological Disorders following COVID-19 Vaccination. *Vaccines (Basel)* 2023;11:1114. <https://doi.org/10.3390/vaccines11061114>.
- [32] Kim AY, Woo W, Yon DK, Lee SW, Yang JW, Kim JH, et al. Thrombosis patterns and clinical outcome of COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Infect Dis* 2022;119:130–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.03.034>.
- [33] Chu C-W, Jiesisbieke ZL, Yang Y-P, Wu P-C, Lin H-L, Tung T-H. Association of COVID-19 vaccination with herpes zoster: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines* 2022;21:601–8. <https://doi.org/10.1080/14760584.2022.2036128>.
- [34] Chen I-L, Chiu H-Y. Association of herpes zoster with COVID-19 vaccination: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2023;89:370–1. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.03.031>.
- [35] Ishiguro C, Mimura W, Uemura Y, Maeda M, Murata F, Fukuda H. Multiregional Population-Based Cohort Study for Evaluation of the Association Between Herpes Zoster and mRNA Vaccinations for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2: The VENUS Study. *Open Forum Infect Dis* 2023;10:ofad274. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad274>.
- [36] Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis* 2013;13:170. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-170>.
- [37] Bhavsar A, Lonnet G, Wang C, Chatzikonstantinidou K, Parikh R, Brabant Y, et al. Increased Risk of Herpes Zoster in Adults ≥50 Years Old Diagnosed With COVID-19 in the United

- States. *Open Forum Infect Dis* 2022;9:ofac118. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac118>.
- [38] Zafar U, Zafar H, Ahmed MS, Khattak M. Link between COVID-19 vaccines and myocardial infarction. *World J Clin Cases* 2022;10:10109–19. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i28.10109>.
- [39] Marchand G, Masoud AT, Medi S. Risk of all-cause and cardiac-related mortality after vaccination against COVID-19: A meta-analysis of self-controlled case series studies. *Hum Vaccin Immunother*. 2023 Aug 1;19(2):2230828.
- [40] De Gaspari M, Fedeli U, Saia M, Carturan E, Pilichou K, Corrado D, et al. Rate and Cause of Sudden Cardiac Death in the Young During the COVID-19 Pandemic and Vaccination. *Circulation*. 2023 Dec 19;148(25):2069-2071. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066270.
- [41] Kelso JM. Misdiagnosis of systemic allergic reactions to mRNA COVID-19 vaccines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021;127:133–4. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.03.024>.
- [42] Gold MS, MacDonald NE, McMurtry CM, Balakrishnan MR, Heininger U, Menning L, et al. Immunization stress-related response - Redefining immunization anxiety-related reaction as an adverse event following immunization. *Vaccine* 2020;38:3015–20. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.02.046>.

## **TABELLE E FIGURE**

**Figura 1:** Algoritmo dell'OMS per la valutazione del nesso di causalità (A) e classificazione (B)



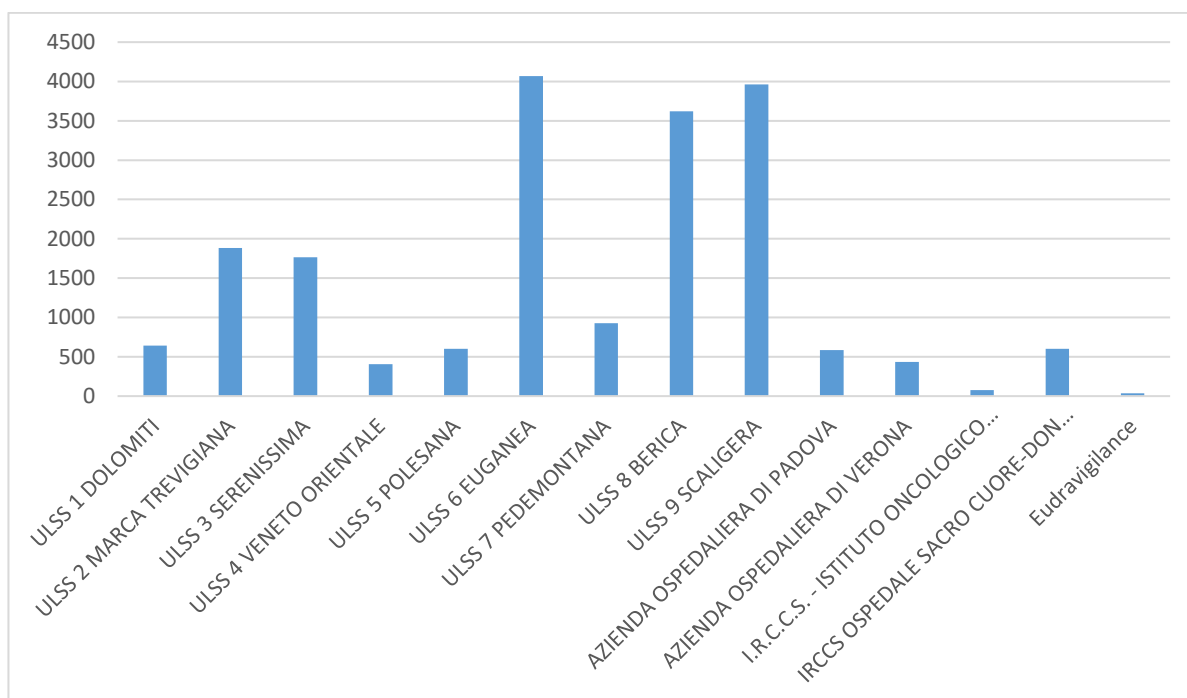
**Tabella 1:** Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso per Azienda ULSS, anno 2021

| Azienda-ULSS                                  | N. segnalazioni* | % sul totale delle segnalazioni | N. segnalazioni gravi totali* | % segnalazioni gravi |
|-----------------------------------------------|------------------|---------------------------------|-------------------------------|----------------------|
| ULSS 1 Dolomiti                               | 641              | 3,3%                            | 78                            | 12,2%                |
| ULSS 2 Marca Trevigiana                       | 1.882            | 9,6%                            | 261                           | 13,9%                |
| ULSS 3 Serenissima                            | 1.765            | 9,0%                            | 227                           | 12,9%                |
| ULSS 4 Veneto Orientale                       | 408              | 2,1%                            | 69                            | 16,9%                |
| ULSS 5 Polesana                               | 600              | 3,1%                            | 63                            | 10,5%                |
| ULSS 6 Euganea                                | 4.069            | 20,7%                           | 534                           | 13,1%                |
| ULSS 7 Pedemontana                            | 927              | 4,7%                            | 92                            | 9,9%                 |
| ULSS 8 Berica                                 | 3.620            | 18,5%                           | 215                           | 5,9%                 |
| ULSS 9 Scaligera                              | 3.964            | 20,2%                           | 323                           | 8,1%                 |
| Azienda Ospedaliera di Padova                 | 587              | 3,0%                            | 35                            | 6,0%                 |
| Azienda Ospedaliera Univ. Integrata di Verona | 435              | 2,2%                            | 41                            | 9,4%                 |
| I.R.C.C.S. - Istituto Oncologico Veneto       | 76               | 0,4%                            | 4                             | 5,3%                 |
| IRCCS Ospedale Sacro Cuore-Don Calabria       | 603              | 3,1%                            | 13                            | 2,2%                 |
| EudraVigilance                                | 31               | 0,2%                            | 8                             | 25,8%                |
| <b>Totale</b>                                 | <b>19.608</b>    | <b>100,0%</b>                   | <b>1963</b>                   | <b>10,0%</b>         |

**Dosi totali di vaccini somministrate nel 2021: 9.142.267 Tasso per 10.000 dosi: 21,4** (Dati trasmessi dalla Direzione Regionale della Prevenzione)

\* Sono incluse tutte le segnalazioni anche non correlabili

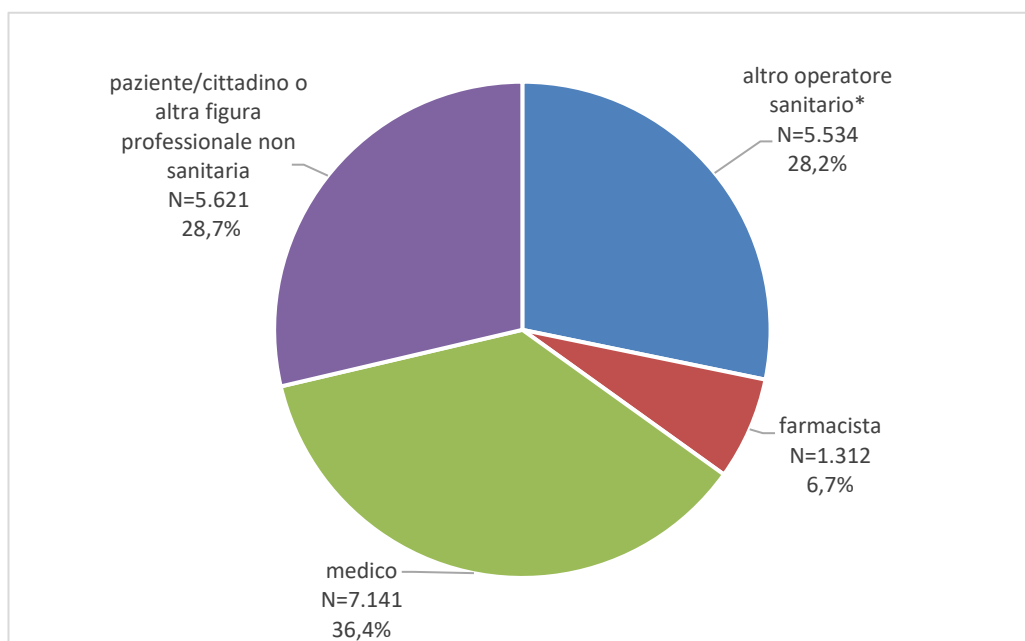
**Figura 2:** Schede di segnalazione di evento avverso per Azienda Ulss, anno 2021





**Figura 3:** Fonte delle segnalazioni relative all'anno 2021

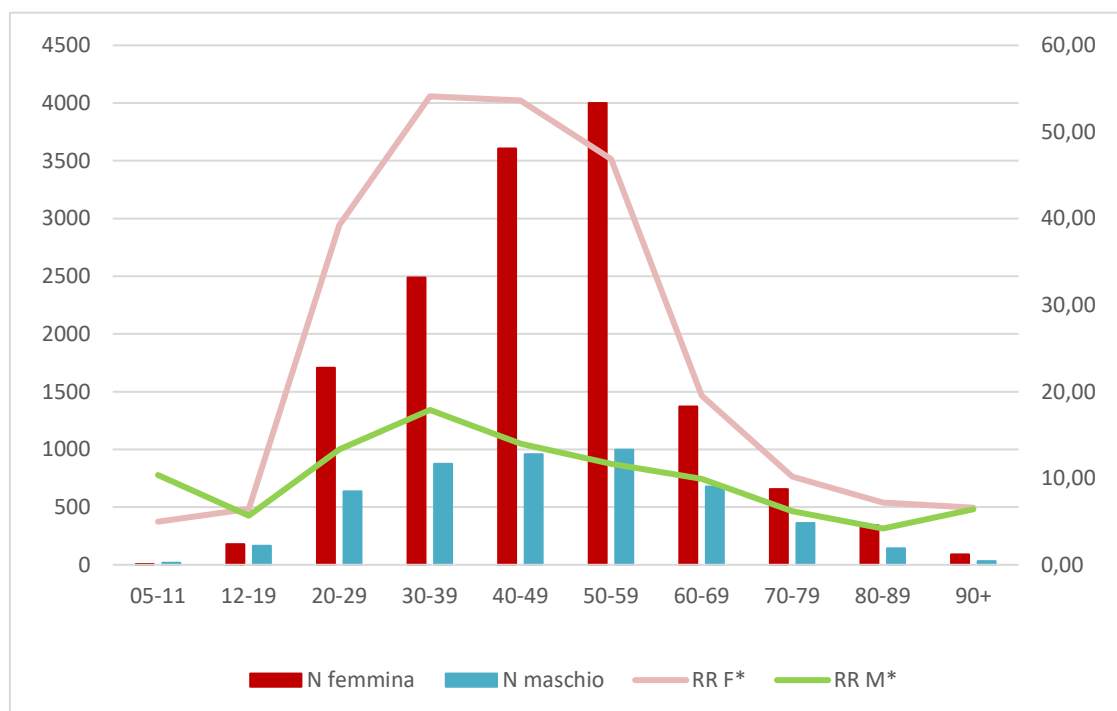
\*Altro operatore sanitario = assistente sanitario, infermiere etc; può includere personale medico dei servizi vaccinali.



**Tabella 2:** Fonte delle segnalazioni per Azienda ULSS, anno 2021

| Azienda-ULSS                             | N. segnalazioni | % altro operatore sanitario | % farmacista | % medico     | % paziente/cittadino o altra figura professionale non sanitaria |
|------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|--------------|--------------|-----------------------------------------------------------------|
| ULSS 1 Dolomiti                          | 641             | 32,1%                       | 0,0%         | 44,0%        | 23,9%                                                           |
| ULSS 2 Marca Trevigiana                  | 1.882           | 36,8%                       | 5,0%         | 19,3%        | 38,8%                                                           |
| ULSS 3 Serenissima                       | 1.765           | 24,6%                       | 7,3%         | 38,7%        | 29,4%                                                           |
| ULSS 4 Veneto Orientale                  | 408             | 46,3%                       | 1,2%         | 18,1%        | 34,3%                                                           |
| ULSS 5 Polesana                          | 600             | 26,5%                       | 0,8%         | 38,8%        | 33,8%                                                           |
| ULSS 6 Euganea                           | 4.069           | 36,4%                       | 1,7%         | 26,3%        | 35,6%                                                           |
| ULSS 7 Pedemontana                       | 927             | 37,1%                       | 3,9%         | 27,7%        | 31,3%                                                           |
| ULSS 8 Berica                            | 3.620           | 8,7%                        | 0,4%         | 76,8%        | 14,1%                                                           |
| ULSS 9 Scaligera                         | 3.964           | 37,7%                       | 3,0%         | 18,9%        | 40,4%                                                           |
| Azienda Ospedaliera di Padova            | 587             | 9,5%                        | 40,7%        | 48,7%        | 1,0%                                                            |
| Azienda Ospedaliera Univ. Int. di Verona | 435             | 22,1%                       | 3,2%         | 74,3%        | 0,5%                                                            |
| I.R.C.C.S. - Istituto Oncologico Veneto  | 76              | 69,7%                       | 7,9%         | 19,7%        | 2,6%                                                            |
| IRCCS Ospedale Sacro Cuore-Don Calabria  | 603             | 1,5%                        | 96,0%        | 2,5%         | 0,0%                                                            |
| EudraVigilance                           | 31              | 12,9%                       | 0,0%         | 41,9%        | 45,2%                                                           |
| <b>Totale</b>                            | <b>19.608</b>   | <b>28,2%</b>                | <b>6,7%</b>  | <b>36,4%</b> | <b>28,7%</b>                                                    |

**Figura 4:** Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso (EAV) per sesso e fascia d'età, anno 2021



N=Numero segnalazioni

\*tasso di segnalazione: Reporting Rate per 10.000 dosi somministrate

**Tabella 3:** Distribuzione per fascia di età delle segnalazioni di evento avverso (EAV), anno 2021

| Classi età | N     | Tasso di segnalazione per 10.000 dosi somministrate |
|------------|-------|-----------------------------------------------------|
| 05-11      | 20    | 5,99                                                |
| 12-19      | 344   | 6,07                                                |
| 20-29      | 2.369 | 25,93                                               |
| 30-39      | 3.387 | 35,66                                               |
| 40-49      | 4.591 | 33,81                                               |
| 50-59      | 5.033 | 29,47                                               |
| 60-69      | 2.062 | 14,87                                               |
| 70-79      | 1.025 | 8,37                                                |
| 80-89      | 491   | 6,01                                                |
| 90+        | 123   | 6,67                                                |

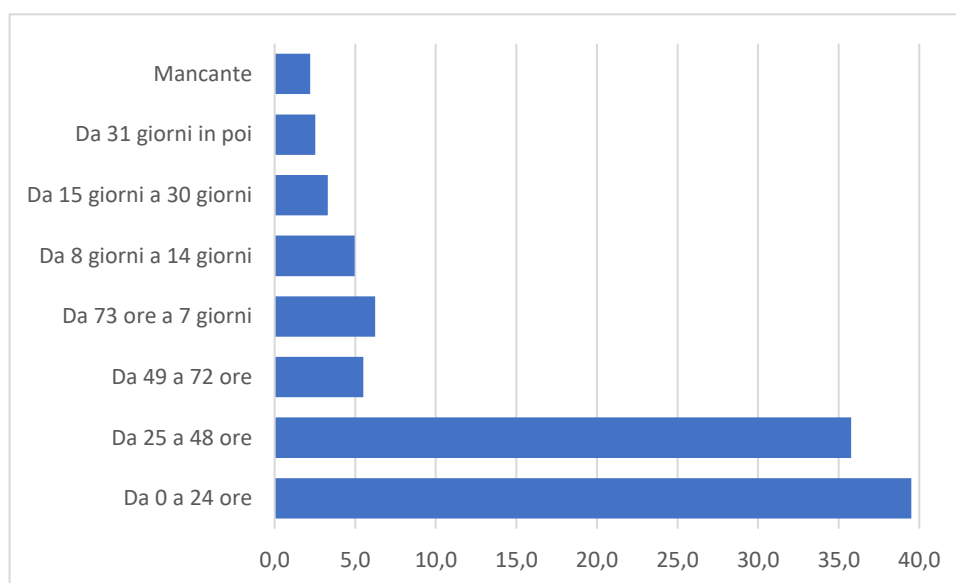
N=Numero segnalazioni

**Tabella 4:** distribuzione per sesso delle segnalazioni anno 2021

| Sesso   | N      | Tasso di segnalazione per 10.000 dosi somministrate |
|---------|--------|-----------------------------------------------------|
| Femmine | 14.565 | 31,17                                               |
| Maschi  | 4.900  | 10,96                                               |

N=Numero segnalazioni

**Figura 5:** Distribuzione percentuale dell'intervallo tra la somministrazione del vaccino e l'insorgenza degli EAV



**Tabella 5:** Distribuzione delle segnalazioni di EAV per singoli vaccini, anno 2021

| Vaccino       | N segnalazioni | % sul totale delle segnalazioni | Dosi somministrate* | Tasso per 10.000 dosi somministrate |
|---------------|----------------|---------------------------------|---------------------|-------------------------------------|
| Comirnaty     | 13.989         | 71,34                           | 6.342.822           | 22,11                               |
| Vaxzevria     | 3.231          | 16,48                           | 941.548             | 34,32                               |
| Spikevax      | 2.292          | 11,69                           | 1.781.770           | 12,86                               |
| Janssen       | 96             | 0,49                            | 76.127              | 12,61                               |
| <b>Totale</b> | <b>19.608</b>  |                                 | <b>9.142.267</b>    | <b>21,45</b>                        |

\* Dati trasmessi dalla Direzione Regionale della Prevenzione

**Tabella 6:** Tipologia e frequenza degli eventi avversi riportati in 19.608 segnalazioni accorpate a livello di Termini Preferiti (PT) di MedDRA

| Evento Avverso                | N     | % su totale eventi | % su totale schede |
|-------------------------------|-------|--------------------|--------------------|
| Reazioni in sede di iniezione | 6.358 | 10,22%             | 32,42%             |
| Febbre                        | 5.977 | 9,61%              | 30,48%             |
| Cefalea                       | 5.451 | 8,76%              | 27,80%             |
| Mialgia                       | 3.717 | 5,97%              | 18,95%             |
| Artralgia                     | 3.577 | 5,75%              | 18,24%             |
| Stanchezza                    | 3.527 | 5,67%              | 17,99%             |
| Malessere                     | 2.321 | 3,73%              | 11,84%             |
| Astenia                       | 1.888 | 3,03%              | 9,63%              |
| Nausea                        | 1.843 | 2,96%              | 9,40%              |
| Linfoadenopatia               | 1.530 | 2,46%              | 7,80%              |
| Brividi                       | 1.445 | 2,32%              | 7,37%              |
| Parestesia                    | 1.203 | 1,93%              | 6,13%              |
| Dolore a un arto              | 1.038 | 1,67%              | 5,29%              |
| Diarrea                       | 676   | 1,09%              | 3,45%              |
| Vertigine                     | 658   | 1,06%              | 3,36%              |
| Vomito                        | 642   | 1,03%              | 3,27%              |
| Tachicardia                   | 566   | 0,91%              | 2,89%              |
| Dolore                        | 532   | 0,86%              | 2,71%              |
| Dispnea                       | 520   | 0,84%              | 2,65%              |
| Orticaria                     | 473   | 0,76%              | 2,41%              |
| Prurito                       | 454   | 0,73%              | 2,32%              |
| Iperpiressia                  | 423   | 0,68%              | 2,16%              |
| Eritema                       | 411   | 0,66%              | 2,10%              |
| Eruzione cutanea              | 379   | 0,61%              | 1,93%              |
| Dolore toracico               | 365   | 0,59%              | 1,86%              |
| Capogiro                      | 355   | 0,57%              | 1,81%              |
| Dolore addominale             | 284   | 0,46%              | 1,45%              |
| Insonnia                      | 282   | 0,45%              | 1,44%              |
| Sonnolenza                    | 269   | 0,43%              | 1,37%              |
| Dolore dorsale                | 247   | 0,40%              | 1,26%              |
| Tremore                       | 242   | 0,39%              | 1,23%              |
| Dolore osseo                  | 221   | 0,36%              | 1,13%              |
| Tosse                         | 195   | 0,31%              | 0,99%              |
| Parestesia orale              | 191   | 0,31%              | 0,97%              |
| Anestesia                     | 191   | 0,31%              | 0,97%              |
| Sensazione di freddo          | 189   | 0,30%              | 0,96%              |
| Emicrania                     | 187   | 0,30%              | 0,95%              |
| Pressione arteriosa aumentata | 186   | 0,30%              | 0,95%              |
| Dolore addominale superiore   | 180   | 0,29%              | 0,92%              |
| Iperidrosi                    | 180   | 0,29%              | 0,92%              |
| Tumefazione periferica        | 178   | 0,29%              | 0,91%              |
| Stato confusionale            | 168   | 0,27%              | 0,86%              |
| Appetito ridotto              | 152   | 0,24%              | 0,78%              |
| Ipoestesia                    | 149   | 0,24%              | 0,76%              |
| Sensazione di caldo           | 148   | 0,24%              | 0,75%              |
| Dolore al collo               | 146   | 0,23%              | 0,74%              |
| Herpes zoster                 | 144   | 0,23%              | 0,73%              |
| Palpitazioni                  | 144   | 0,23%              | 0,73%              |
| Presincope                    | 144   | 0,23%              | 0,73%              |
| Trombosi venosa profonda      | 143   | 0,23%              | 0,73%              |
| Perdita di coscienza          | 140   | 0,23%              | 0,71%              |
| Edema periferico              | 136   | 0,22%              | 0,69%              |
| Spasmi muscolari              | 131   | 0,21%              | 0,67%              |
| Tinnito                       | 130   | 0,21%              | 0,66%              |

| Evento Avverso                               | N   | % su totale eventi | % su totale schede |
|----------------------------------------------|-----|--------------------|--------------------|
| Visione offuscata                            | 123 | 0,20%              | 0,63%              |
| Dolore ascellare                             | 122 | 0,20%              | 0,62%              |
| Dolore muscoloscheletrico                    | 118 | 0,19%              | 0,60%              |
| Ipertensione                                 | 113 | 0,18%              | 0,58%              |
| Compromissione della visione                 | 112 | 0,18%              | 0,57%              |
| Fastidio al torace                           | 112 | 0,18%              | 0,57%              |
| Ipotensione                                  | 106 | 0,17%              | 0,54%              |
| Sincope                                      | 105 | 0,17%              | 0,54%              |
| Dolore orofaringeo                           | 100 | 0,16%              | 0,51%              |
| Ridotta mobilità dell'arto sede di iniezione | 100 | 0,16%              | 0,51%              |
| Debolezza muscolare                          | 98  | 0,16%              | 0,50%              |
| Embolia polmonare                            | 97  | 0,16%              | 0,49%              |
| Alterazione dell'andatura                    | 93  | 0,15%              | 0,47%              |
| Condizione aggravata                         | 87  | 0,14%              | 0,44%              |
| Ematoma                                      | 85  | 0,14%              | 0,43%              |
| Mestruazioni irregolari                      | 83  | 0,13%              | 0,42%              |
| Disfagia                                     | 83  | 0,13%              | 0,42%              |
| Dolore linfonodale                           | 83  | 0,13%              | 0,42%              |
| Pericardite                                  | 80  | 0,13%              | 0,41%              |
| Disturbo dell'equilibrio                     | 76  | 0,12%              | 0,39%              |
| Edema localizzato                            | 74  | 0,12%              | 0,38%              |
| Disgeusia                                    | 73  | 0,12%              | 0,37%              |
| Dissenteria                                  | 72  | 0,12%              | 0,37%              |
| Ipersensibilità                              | 71  | 0,11%              | 0,36%              |
| Vampata di calore                            | 70  | 0,11%              | 0,36%              |
| Trombosi di vena superficiale                | 69  | 0,11%              | 0,35%              |
| Sensazione di bruciore                       | 68  | 0,11%              | 0,35%              |
| Epistassi                                    | 67  | 0,11%              | 0,34%              |
| Fastidio agli arti                           | 67  | 0,11%              | 0,34%              |
| Nasofaringite                                | 65  | 0,10%              | 0,33%              |
| Dolore oculare                               | 64  | 0,10%              | 0,33%              |
| Alterazione dell'attenzione                  | 61  | 0,10%              | 0,31%              |
| Malattia simil-influenzale                   | 60  | 0,10%              | 0,31%              |
| Crisi ipertensiva                            | 57  | 0,09%              | 0,29%              |
| Frequenza cardiaca aumentata                 | 56  | 0,09%              | 0,29%              |
| Disturbo mestruale                           | 56  | 0,09%              | 0,29%              |
| Tumefazione del viso                         | 56  | 0,09%              | 0,29%              |
| Edema della faccia                           | 56  | 0,09%              | 0,29%              |
| Eruzione cutanea maculare                    | 55  | 0,09%              | 0,28%              |
| Amenorrea                                    | 55  | 0,09%              | 0,28%              |
| Flusso mestruale abbondante                  | 55  | 0,09%              | 0,28%              |
| Rossore                                      | 54  | 0,09%              | 0,28%              |
| Edema                                        | 54  | 0,09%              | 0,28%              |
| Extrasistoli                                 | 52  | 0,08%              | 0,27%              |
| Lingua tumefatta                             | 51  | 0,08%              | 0,26%              |
| Fastidio al capo                             | 47  | 0,1%               | 0,2%               |
| Fibrillazione atriale                        | 46  | 0,1%               | 0,2%               |
| Disturbo gastrointestinale                   | 46  | 0,1%               | 0,2%               |
| Disfonia                                     | 45  | 0,1%               | 0,2%               |
| Tumefazione                                  | 45  | 0,1%               | 0,2%               |
| Dolore all'orecchio                          | 44  | 0,1%               | 0,2%               |
| Herpes orale                                 | 44  | 0,1%               | 0,2%               |

| Evento Avverso                      | N             | % su totale eventi | % su totale schede |
|-------------------------------------|---------------|--------------------|--------------------|
| Reazione locale                     | 44            | 0,1%               | 0,2%               |
| Irritazione oculare                 | 43            | 0,1%               | 0,2%               |
| Nevralgia                           | 43            | 0,1%               | 0,2%               |
| Reazione cutanea                    | 43            | 0,1%               | 0,2%               |
| Paralisi facciale                   | 42            | 0,1%               | 0,2%               |
| Fotofobia                           | 42            | 0,1%               | 0,2%               |
| Ansia                               | 42            | 0,1%               | 0,2%               |
| Dolore toracico muscolo-scheletrico | 42            | 0,1%               | 0,2%               |
| Piastrinopenia                      | 42            | 0,1%               | 0,2%               |
| Sensazione di corpo estraneo        | 42            | 0,1%               | 0,2%               |
| Amnesia                             | 42            | 0,1%               | 0,2%               |
| Rigidità muscolare                  | 41            | 0,1%               | 0,2%               |
| Dermatite                           | 40            | 0,1%               | 0,2%               |
| Edema delle labbra                  | 40            | 0,1%               | 0,2%               |
| Dispepsia                           | 39            | 0,1%               | 0,2%               |
| Disestesia                          | 39            | 0,1%               | 0,2%               |
| Ageusia                             | 39            | 0,1%               | 0,2%               |
| Ipoacusia                           | 38            | 0,1%               | 0,2%               |
| Eruzione cutanea pruriginosa        | 37            | 0,1%               | 0,2%               |
| Sensazione di anormalità            | 36            | 0,1%               | 0,2%               |
| Prurito in sede di iniezione        | 36            | 0,1%               | 0,2%               |
| Vescicola                           | 36            | 0,1%               | 0,2%               |
| Diplopia                            | 36            | 0,1%               | 0,2%               |
| Bocca secca                         | 35            | 0,1%               | 0,2%               |
| Edema della faringe                 | 35            | 0,1%               | 0,2%               |
| Angioedema                          | 34            | 0,1%               | 0,2%               |
| Trombosi                            | 34            | 0,1%               | 0,2%               |
| Aritmia                             | 34            | 0,1%               | 0,2%               |
| Iperemia oculare                    | 34            | 0,1%               | 0,2%               |
| Pressione arteriosa ridotta         | 33            | 0,1%               | 0,2%               |
| Sensazione di bruciore cutaneo      | 33            | 0,1%               | 0,2%               |
| Irrequietezza                       | 32            | 0,1%               | 0,2%               |
| Temperatura corporea aumentata      | 32            | 0,1%               | 0,2%               |
| Ictus ischemico                     | 32            | 0,1%               | 0,2%               |
| Paralisi di Bell                    | 32            | 0,1%               | 0,2%               |
| Edema della lingua                  | 32            | 0,1%               | 0,2%               |
| Dolore in sede di somministrazione  | 31            | 0,0%               | 0,2%               |
| Ematoma nel sito dell'iniezione     | 31            | 0,0%               | 0,2%               |
| Esantema eritematoso                | 31            | 0,0%               | 0,2%               |
| Miocardite                          | 31            | 0,0%               | 0,2%               |
| Altro ( $\leq 30$ )                 | 5.974         | 0,1%               | 0,3%               |
| <b>Totale</b>                       | <b>62.215</b> | <b>100%</b>        |                    |

**Tabella 7:** Distribuzione degli eventi avversi per classe sistemico-organica (SOC)\*

| Classificazione sistemica organica (SOC)                               | Eventi appartenenti al gruppo SOC |             | Schede contenenti eventi del gruppo SOC |        |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------|-----------------------------------------|--------|
|                                                                        | N.                                | %           | N.                                      | %      |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | 24.733                            | 39,75%      | 13.422                                  | 68,44% |
| Patologie del sistema nervoso                                          | 9.937                             | 15,97%      | 8.075                                   | 41,18% |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo      | 9.813                             | 15,77%      | 6.698                                   | 34,16% |
| Patologie gastrointestinali                                            | 4.703                             | 7,56%       | 3.527                                   | 17,99% |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                        | 2.615                             | 4,20%       | 2.099                                   | 10,70% |
| Patologie del sistema emolinfopoietico                                 | 1.730                             | 2,78%       | 1.604                                   | 8,18%  |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche                      | 1.525                             | 2,45%       | 1.256                                   | 6,40%  |
| Patologie cardiache                                                    | 1.150                             | 1,85%       | 1.022                                   | 5,21%  |
| Patologie vascolari                                                    | 1.007                             | 1,62%       | 953                                     | 4,86%  |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto                                | 942                               | 1,51%       | 859                                     | 4,38%  |
| Patologie dell'occhio                                                  | 844                               | 1,36%       | 680                                     | 3,47%  |
| Disturbi psichiatrici                                                  | 765                               | 1,23%       | 659                                     | 3,36%  |
| Infezioni ed infestazioni                                              | 666                               | 1,07%       | 620                                     | 3,16%  |
| Esami diagnostici                                                      | 584                               | 0,94%       | 534                                     | 2,72%  |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella                  | 522                               | 0,84%       | 435                                     | 2,22%  |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione                            | 216                               | 0,35%       | 211                                     | 1,08%  |
| Disturbi del sistema immunitario                                       | 126                               | 0,20%       | 126                                     | 0,64%  |
| Patologie renali e urinarie                                            | 123                               | 0,20%       | 110                                     | 0,56%  |
| Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura               | 90                                | 0,14%       | 82                                      | 0,42%  |
| Patologie endocrine                                                    | 31                                | 0,05%       | 30                                      | 0,15%  |
| Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)        | 28                                | 0,05%       | 27                                      | 0,14%  |
| Procedure mediche e chirurgiche                                        | 22                                | 0,04%       | 22                                      | 0,11%  |
| Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali                       | 16                                | 0,03%       | 15                                      | 0,08%  |
| Circostanze sociali                                                    | 12                                | 0,02%       | 11                                      | 0,06%  |
| Patologie epatobiliari                                                 | 11                                | 0,02%       | 10                                      | 0,05%  |
| Patologie congenite, familiari e genetiche                             | 4                                 | 0,01%       | 4                                       | 0,02%  |
| <b>Totale</b>                                                          | <b>62.215</b>                     | <b>100%</b> |                                         |        |

\* Eventi totali segnalati, indipendentemente dal nesso di causalità.

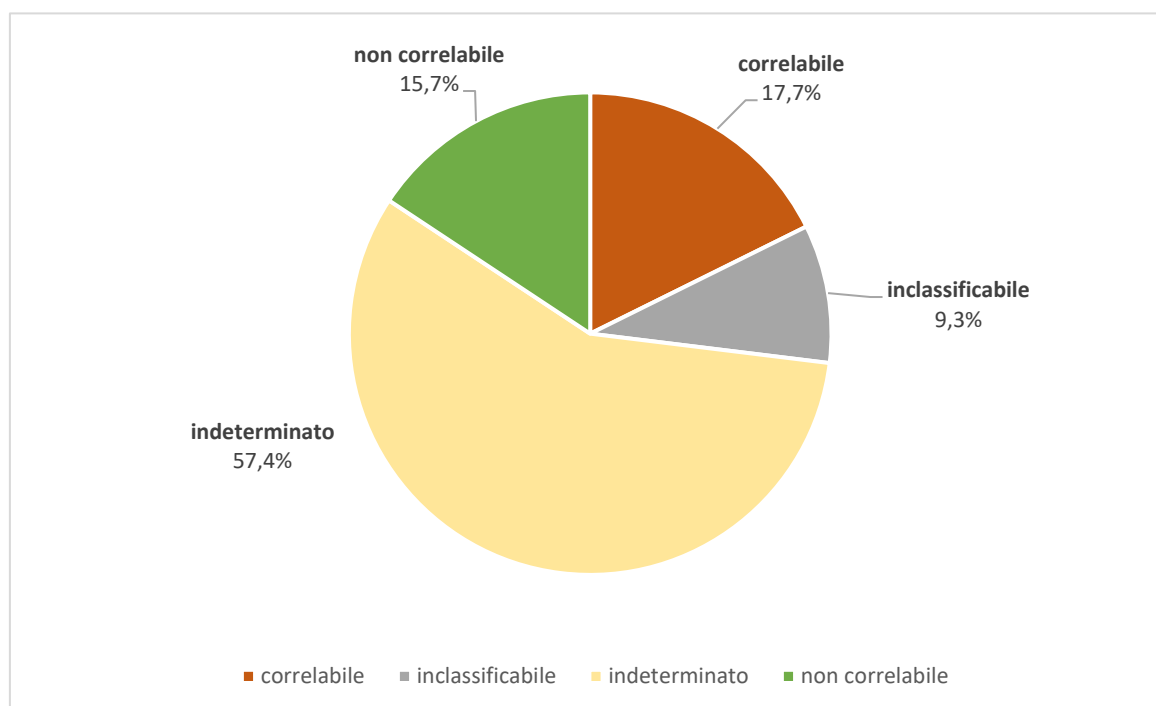
\*\* Il totale non corrisponde al numero totale delle schede (19.608) in quanto ogni scheda può riportare ≥1 eventi appartenenti a classi SOC diverse. Terminologia MedDRA (Versione 26.1)

**Tabella 8:** distribuzione delle schede gravi e tasso delle schede gravi correlabili per vaccino

| Vaccino       | N. schede gravi | % gravi su tot segnalazioni | Dosi somministrate* | gravi correlabili | Tasso gravi correlabili x 10.000 dosi |
|---------------|-----------------|-----------------------------|---------------------|-------------------|---------------------------------------|
| Comirnaty     | 1.233           | 8,8%                        | 6.342.822           | 237               | 0,37                                  |
| Vaxzevria     | 404             | 12,5%                       | 941.548             | 34                | 0,36                                  |
| Spikevax      | 298             | 13,0%                       | 1.781.770           | 71                | 0,40                                  |
| Janssen       | 28              | 29,2%                       | 76.127              | 5                 | 0,66                                  |
| <b>Totale</b> | <b>1.963</b>    | <b>10,0%</b>                | <b>9.142.267</b>    | <b>347</b>        | <b>0,38</b>                           |

\* Dati trasmessi dalla Direzione Regionale della Prevenzione

**Figura 6:** distribuzione per nesso di causalità per le schede gravi (N=1963)



**Tabella 9:** Segnalazioni di reazioni avverse gravi correlabili per Ulss - Anno 2021

| Azienda ULSS                                  | N. schede gravi | % gravi sul totale | N. gravi correlabili | % gravi correlabili sul totale |
|-----------------------------------------------|-----------------|--------------------|----------------------|--------------------------------|
| ULSS 1 Dolomiti                               | 78              | 12,2%              | 18                   | 2,8%                           |
| ULSS 2 Marca Trevigiana                       | 261             | 13,9%              | 55                   | 2,9%                           |
| ULSS 3 Serenissima                            | 227             | 12,9%              | 59                   | 3,3%                           |
| ULSS 4 Veneto Orientale                       | 69              | 16,9%              | 22                   | 5,4%                           |
| ULSS 5 Polesana                               | 63              | 10,5%              | 10                   | 1,7%                           |
| ULSS 6 Euganea                                | 534             | 13,1%              | 72                   | 1,8%                           |
| ULSS 7 Pedemontana                            | 92              | 9,9%               | 14                   | 1,5%                           |
| ULSS 8 Berica                                 | 215             | 5,9%               | 25                   | 0,7%                           |
| ULSS 9 Scaligera                              | 323             | 8,1%               | 56                   | 1,4%                           |
| Azienda Ospedaliera di Padova                 | 35              | 6,0%               | 8                    | 1,4%                           |
| Azienda Ospedaliera Univ. Integrata di Verona | 41              | 9,4%               | 5                    | 1,1%                           |
| I.R.C.C.S. - Istituto Oncologico Veneto       | 4               | 5,3%               | 0                    | 0,0%                           |
| IRCCS Ospedale Sacro Cuore-Don Calabria       | 13              | 2,2%               | 3                    | 0,5%                           |
| EudraVigilance                                | 8               | 25,8%              | 0                    | 0,0%                           |
| <b>Totale</b>                                 | <b>1.963</b>    | <b>10,0%</b>       | <b>347</b>           | <b>1,8%</b>                    |

**Tabella 10:** Distribuzione per classi di età delle segnalazioni gravi e gravi correlabili

| Età           | N. gravi    | % gravi      | N. gravi correlabili | Dosi somministrate | tasso gravi correlabili per 10.000 dosi |
|---------------|-------------|--------------|----------------------|--------------------|-----------------------------------------|
| mancante      | 5           | 3,2%         | 1                    |                    |                                         |
| 05-11         |             | 0,0%         |                      | 33.390             |                                         |
| 12-19         | 45          | 13,1%        | 16                   | 567.075            | 0,28                                    |
| 20-29         | 149         | 6,3%         | 58                   | 913.544            | 0,64                                    |
| 30-39         | 190         | 5,6%         | 54                   | 949.864            | 0,57                                    |
| 40-49         | 326         | 7,1%         | 80                   | 1.357.787          | 0,59                                    |
| 50-59         | 423         | 8,4%         | 77                   | 1.707.566          | 0,45                                    |
| 60-69         | 298         | 14,5%        | 31                   | 1.386.274          | 0,22                                    |
| 70-79         | 309         | 30,1%        | 18                   | 1.225.177          | 0,15                                    |
| 80-89         | 172         | 35,0%        | 11                   | 817.103            | 0,14                                    |
| 90+           | 46          | 37,4%        | 1                    | 184.487            | 0,05                                    |
| <b>Totale</b> | <b>1963</b> | <b>10,0%</b> | <b>347</b>           | <b>9.142.267</b>   | <b>0,38</b>                             |



**Tabella 11:** Principali Termini Preferiti riferiti alle 347 schede gravi correlabili

| PT                                                                             | N*. | %     |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|
| Pericardite/Miocardite/Miopericardite/Versamento pericardico/Pleuropericardite | 102 | 29,39 |
| Paralisi facciale/Paralisi di Bell/Paresi facciale                             | 76  | 21,90 |
| Edema delle alte vie respiratorie                                              | 70  | 20,17 |
| Emiparestesia/Parestesia/Emianestesia/Emidisestesia                            | 23  | 6,63  |
| Anafilassi                                                                     | 22  | 6,34  |
| Piastrinopenia/Porpora con piastrinopenia/Porpora                              | 8   | 2,31  |
| Laringospasmo                                                                  | 4   | 1,15  |
| Linfangite                                                                     | 3   | 0,86  |
| Dispnea                                                                        | 3   | 0,86  |
| Vasculite                                                                      | 3   | 0,86  |
| Paralisi di nervo cranico                                                      | 2   | 0,58  |
| Nevralgia del trigemino                                                        | 2   | 0,58  |
| Emiparesi                                                                      | 2   | 0,58  |
| Convulsione febbrile                                                           | 2   | 0,58  |
| Sindrome di Guillain-Barré                                                     | 2   | 0,58  |
| Trombocitopenia trombotica immune indotta da vaccino (VITT)                    | 2   | 0,58  |
| Disturbo di nervo cranico                                                      | 1   | 0,29  |
| Tumefazione del viso                                                           | 1   | 0,29  |
| Dispnea a riposo, Eruzione cutanea                                             | 1   | 0,29  |
| Crisi asmatica                                                                 | 1   | 0,29  |
| Broncospasmo                                                                   | 1   | 0,29  |
| Ascesso linfonodale                                                            | 1   | 0,29  |
| Ascesso settico in sede di iniezione                                           | 1   | 0,29  |
| Ascesso                                                                        | 1   | 0,29  |
| Angioedema                                                                     | 1   | 0,29  |
| Alterazione dell'andatura, Artralgia                                           | 1   | 0,29  |
| Alterazione dell'andatura                                                      | 1   | 0,29  |
| Cellulite                                                                      | 1   | 0,29  |
| Afasia                                                                         | 1   | 0,29  |
| Neurite                                                                        | 1   | 0,29  |
| Monoplegia                                                                     | 1   | 0,29  |
| Monoparesi                                                                     | 1   | 0,29  |
| Trombocitopenia, Trombosi dell'arteria carotide                                | 1   | 0,29  |
| Epidermolisi                                                                   | 1   | 0,29  |
| Edema arti sup. e inf., Senso di soffocamento                                  | 1   | 0,29  |
| Parestesia, Radicolopatia                                                      | 1   | 0,29  |
| Svenimento con trauma cranico                                                  | 1   | 0,29  |

\*Ciascun PT è riportato in "N" schede (in eventuale combinazione con altri PT)

**Tabella 12:** Tassi di segnalazione di reazioni gravi di particolare interesse correlabili a vaccinazione anti Covid-19 per 10.000 dosi somministrate nell'anno 2021

|                                                             |       | Dosi somministrate |           |           |         |
|-------------------------------------------------------------|-------|--------------------|-----------|-----------|---------|
|                                                             |       | Comirnaty          | Spikevax  | Vaxzevria | Janssen |
| <b>PT principali</b>                                        |       | 6.342.822          | 1.781.770 | 941.548   | 76.127  |
| Miocardite                                                  | N     | 16                 | 9         | 0         | 0       |
|                                                             | Tasso | 0,025              | 0,051     |           |         |
| Pericardite                                                 | N     | 42                 | 19        | 0         | 0       |
|                                                             | Tasso | 0,066              | 0,107     |           |         |
| Miopericardite                                              | N     | 12                 | 4         | 0         | 0       |
|                                                             | Tasso | 0,0189             | 0,022     |           |         |
| Totale                                                      | N     | 70                 | 32        | 0         | 0       |
|                                                             | Tasso | 0,11               | 0,18      |           |         |
| Paralisi di Bell/Paresi facciale                            | N     | 48                 | 15        | 13        | 0       |
|                                                             | Tasso | 0,076              | 0,084     | 0,138     |         |
| Edema delle alte vie respiratorie                           | N     | 50                 | 14        | 6         | 0       |
|                                                             | Tasso | 0,079              | 0,079     | 0,064     |         |
| Anafilassi senza shock anafilattico                         | N     | 7                  | 2         | 1         | 0       |
|                                                             | Tasso | 0,011              | 0,011     | 0,011     |         |
| Shock anafilattico                                          | N     | 10                 | 1         | 1         | 0       |
|                                                             | Tasso | 0,016              | 0,006     | 0,011     |         |
| Totale                                                      | N     | 17                 | 3         | 2         | 0       |
|                                                             | Tasso | 0,027              | 0,017     | 0,021     |         |
| Piastrinopenia e/o porpora                                  | N     | 1                  | 0         | 3         | 4       |
|                                                             | Tasso | 0,002              |           | 0,032     | 0,525   |
| Vasculite                                                   | N     | 1                  | 0         | 2         | 0       |
|                                                             | Tasso | 0,002              |           | 0,021     |         |
| Trombocitopenia trombotica immune indotta da vaccino (VITT) | N     | 0                  | 0         | 2         | 0       |
|                                                             | Tasso |                    |           | 0,021     |         |
| Sindrome di Guillain Barrè                                  | N     | 0                  | 0         | 1         | 1       |
|                                                             | Tasso |                    |           | 0,011     | 0,131   |
| Trombosi dell'arteria carotide, Trombocitopenia             | N     | 0                  | 0         | 1         | 0       |
|                                                             | Tasso |                    |           | 0,011     |         |
|                                                             |       |                    |           |           |         |
|                                                             |       |                    |           |           |         |

N=Numero di segnalazioni; Tasso= Tasso di segnalazione

**Tabella 13:** Distribuzione delle richieste di consulenza per provenienza e motivazione

| Azienda ULSS di provenienza     | Totale     |              | Sospetta reazione avversa | Accertamento controindicazioni | Altro*   |
|---------------------------------|------------|--------------|---------------------------|--------------------------------|----------|
|                                 | N.         | %            |                           |                                |          |
| 1 Dolomiti                      | 10         | 1,1          | 9                         | 1                              |          |
| 2 Marca Trevigiana              | 8          | 0,9          | 5                         | 3                              |          |
| 3 Serenissima                   | 44         | 5,0          | 23                        | 20                             | 1        |
| 4 Veneto Orientale              | 77         | 8,8          | 53                        | 24                             |          |
| 5 Polesana                      | 75         | 8,5          | 51                        | 22                             | 2        |
| 6 Euganea                       | 36         | 4,1          | 22                        | 14                             |          |
| 7 Pedemontana                   | 185        | 21,1         | 82                        | 103                            |          |
| 8 Berica                        | 161        | 18,3         | 88                        | 73                             |          |
| 9 Scaligera                     | 226        | 25,7         | 72                        | 154                            |          |
| Azosp. PD                       | 1          | 0,1          | -                         | 1                              |          |
| Azienda Osp. Univ. Integrata VR | 44         | 5,0          | 14                        | 29                             | 1        |
| Altra Regione                   | 10         | -            | 4                         | 6                              |          |
| Germania                        | 1          | 0,1          | -                         | 1                              |          |
| <b>Totale</b>                   | <b>878</b> | <b>100,0</b> | <b>423</b>                | <b>451</b>                     | <b>4</b> |

\* Parere su schedula (vaccinazione eterologa), sicurezza, risposta al vaccino

**Tabella 14:** Motivazioni delle richieste di consulenza pre- e post- vaccinale

| MOTIVAZIONE                         | N.         | %            |
|-------------------------------------|------------|--------------|
| <b>Reazione avversa</b>             |            |              |
| Manifestazione neurologica          | 53         | 12,5         |
| Manifestazione cutanea              | 53         | 12,5         |
| Febbre e/o sintomi generali         | 34         | 8,0          |
| Reazione allergica non anafilattica | 34         | 8,0          |
| Trombosi arti inferiori             | 20         | 4,7          |
| Orticaria/angioedema*               | 21         | 5,0          |
| Manifestazione cardiaca^            | 21         | 5,0          |
| Reazione in sede di iniezione       | 17         | 4,0          |
| Embolia                             | 17         | 4,0          |
| Linfoadenopatia                     | 16         | 3,8          |
| Cefalea                             | 16         | 3,8          |
| Manifestazione respiratoria         | 14         | 3,3          |
| Ematomi                             | 11         | 2,6          |
| Manifestazione muscolare            | 10         | 2,4          |
| Manifestazione articolare           | 9          | 2,1          |
| Sintomi auricolari                  | 9          | 2,1          |
| Manifestazioni oculari °            | 9          | 2,1          |
| Evento vascolare                    | 9          | 2,1          |
| Paralisi di Bell                    | 8          | 1,9          |
| Vasculite                           | 7          | 1,7          |
| Manifestazione ematologica          | 5          | 1,2          |
| Piastrinopenia                      | 4          | 0,9          |
| Sincope                             | 4          | 0,9          |
| Ipertensione                        | 3          | 0,7          |
| Herpes zoster                       | 3          | 0,7          |
| Manifestazione gastrointestinale    | 2          | 0,5          |
| Sindrome nefrosica                  | 1          | 0,2          |
| Anafilassi                          | 1          | 0,2          |
| Sindrome Guillain Barré             | 1          | 0,2          |
| VITT                                | 1          | 0,2          |
| Virosi (Sars-Cov2)                  | 1          | 0,2          |
| Astenia                             | 1          | 0,2          |
| Altro                               | 8          | 1,9          |
| <b>Totale reazioni avverse</b>      | <b>423</b> | <b>100,0</b> |

**Tabella 14 - Parte II**

| <b>Accertamento controindicazioni</b>        | <b>N.</b>  | <b>%</b>     |
|----------------------------------------------|------------|--------------|
| Reazioni ad altri vaccini                    | 136        | 30,2         |
| Reazioni a farmaci                           | 103        | 22,8         |
| Patologia neurologica/cefalea                | 36         | 8,0          |
| Malattia allergica                           | 20         | 4,4          |
| Malattia ematologica e piastrinopenia        | 18         | 4,0          |
| Orticaria/angioedema                         | 14         | 3,1          |
| Patologia respiratoria                       | 13         | 2,9          |
| Evento trombotico                            | 12         | 2,7          |
| Malattia autoimmune                          | 11         | 2,4          |
| Malattia cardiaca                            | 11         | 2,4          |
| Anafilassi                                   | 10         | 2,2          |
| Manifestazione cutanea                       | 8          | 1,8          |
| Sindrome Guillain Barrè                      | 6          | 1,3          |
| Patologia oculare                            | 6          | 1,3          |
| Immunodeficit                                | 5          | 1,1          |
| Paralisi di Bell                             | 5          | 1,1          |
| Parere sulla scheda                          | 5          | 1,1          |
| Mutazione genetica                           | 4          | 0,9          |
| Ipersensibilità a componenti                 | 3          | 0,7          |
| Malattia congenita                           | 3          | 0,7          |
| Patologia oncologica                         | 3          | 0,7          |
| Vasculite                                    | 3          | 0,7          |
| Embolia                                      | 2          | 0,4          |
| Mastocitosi                                  | 2          | 0,4          |
| Evento vascolare                             | 1          | 0,2          |
| Familiarità per malattia autoimmune          | 1          | 0,2          |
| Familiarità per reazioni avverse a vaccini   | 1          | 0,2          |
| Malattia di Kawasaki                         | 1          | 0,2          |
| Patologia muscolare                          | 1          | 0,2          |
| Disturbi renali                              | 1          | 0,2          |
| Altro                                        | 6          | 1,3          |
| <b>Totale accertamenti controindicazioni</b> | <b>451</b> | <b>100,0</b> |
| <b>Altre motivazioni</b>                     | <b>4</b>   | <b>-</b>     |
| <b>Totale complessivo</b>                    | <b>878</b> | <b>-</b>     |

\* Di cui 9 immediate

° di cui 5 trombosi dei vasi retinici

^ di cui 10 miopericarditi

**Tabella 15:** Conclusioni delle consulenze sui casi sottoposti a Canale Verde

| <b>Raccomandazioni dopo consulenza</b> |                               | <b>N.</b>  | <b>%</b>     |
|----------------------------------------|-------------------------------|------------|--------------|
| <b>Idonei</b>                          | Idoneo standard               | 462        | 62           |
|                                        | Idoneo osservazione 60 minuti | 187        | 25,5         |
|                                        | Preparato alternativo         | 38         | 5,1          |
|                                        | Ambiente protetto             | 41         | 5,5          |
|                                        | Premedicazione                | 13         | 1,7          |
|                                        | Dosi frazionate               | 2          | 0,27         |
|                                        | <b>Totali idonei</b>          | <b>743</b> | <b>100,0</b> |
| <b>Non idonei</b>                      | Accertamenti                  | 61         | 45           |
|                                        | Sospensione                   | 50         | 34,5         |
|                                        | Ulteriori dati                | 17         | 11,7         |
|                                        | Non indicata                  | 3          | 2,2          |
|                                        | Esonero                       | 1          | 0,7          |
|                                        | Altro                         | 3          | 2,1          |
|                                        | <b>Totale non idonei</b>      | <b>135</b> | <b>100,0</b> |

**Tabella 16:** Riscontri delle vaccinazioni eseguite dopo consulenza

| <b>Riscontro delle consulenze</b> |                            | <b>N.</b> |
|-----------------------------------|----------------------------|-----------|
| <b>Vaccinati (639*)</b>           | centro vaccinale           | 616       |
|                                   | ambiente protetto          | 15        |
|                                   | parzialmente               | 8         |
| <b>Non vaccinati</b>              | Sospesa da altri operatori | 51        |
|                                   | Posticipata                | 3         |
| <b>Rifiuto</b>                    |                            | 62        |
| <b>Riscontro mancante</b>         |                            | 79        |

\* includono 67 soggetti temporaneamente non idonei ugualmente vaccinati

**Tabella 17.** Eventi avversi dopo le vaccinazioni consigliate

| N. | Motivazione consulenza        | Conclusioni                                                                                                                                                                                                    | Vaccino         | Riscontro/esito                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | Malattia neurologica          | Idoneo                                                                                                                                                                                                         | Covid19 Pfizer  | Dopo I dose: reazione da stress (aumento PAO a 150/100, mancamento) risolto dopo 30 minuti                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 2  | Reazione allergica al vaccino | Idonea con somministrazione del vaccino in due dosi frazionate 0.05ml e 0.25ml con accesso venoso disponibile                                                                                                  | Covid19 Pfizer  | Il dose: alla frazione 10%: lieve prurito al palato risolto spontaneamente. Dopo 30 minuti iniettato il 90%: prurito al palato persistente, somministrato Urbason 20 mg. Dopo 2 ore dimessa dall'ambulatorio. Dopo 24 ore eruzione cutanea generalizzata (puntini pruriginosi e rossore diffuso) + prurito faringeo. Somministrato cortisonico e antistaminico |
| 3  | Reazione allergica al vaccino | Idonea. Somministrazione della II dose in due frazioni di 0.05ml e 0.25ml a distanza di 30 minuti l'una dall'altra, con osservazione di 60 minuti ed esecuzione della procedura con accesso venoso disponibile | Covid19 Pfizer  | In seguito alla somministrazione della II dose, alla frazione 90% ha sviluppato angioedema periorale, assunto Bentelan, autodimessa, angioedema bifasico dopo qualche ora trattato con steroidi e.v.                                                                                                                                                           |
| 4  | Reazione allergica al vaccino | Idonea. Somministrazione del vaccino in due dosi frazionate di 0.05 ml e 0.25 ml, somministrate a 30 minuti di distanza l'una dall'altra, con periodo di osservazione prolungato a 60 minuti                   | Covid19 Pfizer  | Premedicazione con antistaminico dal giorno precedente a 7 gg dopo: somministrato il 10% e 90% dopo 30 minuti. Febbre a 38,5, il giorno dopo nausea, linfadenopatia ascellare lato iniezione 90%, risolta dopo 3 giorni.                                                                                                                                       |
| 5  | Reazione cutanea al vaccino   | Idonea con osservazione a 60 min                                                                                                                                                                               | Covid19 Moderna | Premedicata con Trimeton e Bentelan dal Centro Vaccinale II dose: febbre a 40,7°C, broncospasmo trattata con paracetamolo e salbutamolo (aveva dispnea post-Covid)                                                                                                                                                                                             |
| 6  | Reazione cutanea al vaccino   | Idonea con osservazione di 60 min                                                                                                                                                                              | Covid19 Pfizer  | Il dose: dopo 10 minuti lieve rossore al collo. Somministrazione di Trimeton: rapida e completa risoluzione                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 7  | Reazioni a farmaci            | Idonea con osservazione di 60 min                                                                                                                                                                              | Covid19 Pfizer  | Eseguita Janssen: cefalea e rialzo pressorio il giorno dopo in paziente ipertesa                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 8  | Reazione cutanea              | Idonea con osservazione di 60 minuti                                                                                                                                                                           | Covid19 Pfizer  | Vaccinata II dose Pfizer: dopo 20 minuti formicolio bocca, lingua, gonfiore mucose e ipertensione, vista al PS: Trimeton e Bentelan i.m. Dopo 2 gg: astenia dolori articolari migranti ginocchio, spalla, collo, insonnia, gonfiore sottomentoniero.                                                                                                           |
| 9  | Febbre + cefalea              | Idonea                                                                                                                                                                                                         | Covid19 Pfizer  | Febbre e cefalea transitoria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| N. | Motivazione consulenza        | Conclusioni                                                                           | Vaccino        | Riscontro/esito                                                                                                                                                                   |
|----|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 | Reazioni ad altri vaccini     | Idonea                                                                                | Covid19 Pfizer | I e II dose senza reazioni. Alla III dose il giorno stesso febbre 38°C - astenia - cefalea - nevralgia - dolore in sede di inoculazione lieve rossore. Somministrato paracetamolo |
| 11 | Reazioni ad altri vaccini     | Idonea con osservazione 60min in ambiente latex free                                  | Covid19 Pfizer | Reazione dopo I dose: dolore artrosico peggiorato ed esteso all'anca e al dorso, capogiri, dolore al braccio. Assunzione di fans                                                  |
| 12 | Malattia immuno-mediata       | Idoneo a vaccinazione anti COVID a mRNA, da eseguire in fase di stabilità di malattia | Covid19 Pfizer | Dopo 2 gg dalla I dose peggioramento dell'artrite a mani e piedi e della neuropatia estesa dalle estremità a tutti gli arti inferiori                                             |
| 13 | Linfoadenopatia               | Idonea. Vaccinazione da effettuare a risoluzione della linfoadenopatia                | Covid19 Pfizer | Eseguita II dose: malessere generale simil influenzale. Eseguita III dose senza reazioni                                                                                          |
| 14 | Reazioni a farmaci            | Idonea in ambiente protetto (test cutanei per eccipienti negativi)                    | Covid19 Pfizer | Dispnea da attacco di panico trattata con benzodiazepine                                                                                                                          |
| 15 | Reazione allergica al vaccino | Idonea II dose con osservazione 60 minuti                                             | Covid19 Pfizer | Alla II dose secchezza e arrossamento orofaringeo, iniziale difficoltà a deglutire. Somministrato Trimeton                                                                        |
| 16 | Febbre + sintomi generali     | Idonea alla seconda dose di vaccino Pfizer                                            | Covid19 Pfizer | Eseguite 2 ulteriori dosi, una di Comirnaty con reazioni: nausea e dolore lombare, retrosternale e alla mandibola. Terza dose di vaccino Moderna senza reazioni                   |
| 17 | Orticaria immediata           | Idoneo II dose in ambiente protetto con osservazione di 120 minuti.                   | Covid19 Pfizer | Alla II dose:orticaria angioedema al volto dopo 1 ora                                                                                                                             |
| 18 | Reazione cutanea al vaccino   | Idonea                                                                                | Covid19 AstraZ | Alla II dose recidiva della precedente reazione: herpes labiale, dopo 10 gg dermatite periorale e perioculare                                                                     |
| 19 | Reazioni a farmaci            | Idonea per vaccino ad mRNA e osservazione 60'                                         | Covid19 Pfizer | Prima dose: edema linguale regredito con betametasona per os. Seconda dose senza reazioni                                                                                         |
| 20 | Reazione locale               | idonea preparato mRNA                                                                 | Covid19 AstraZ | Seconda dose Moderna con reazione locale durata 1 settimana.                                                                                                                      |
| 21 | Pregressa miocardite          | Idonea                                                                                | Covid19 Pfizer | Dolore locale, febbre, astenia, mialgia (I dose), tachicardia (II dose)                                                                                                           |



**Figura 7:** Andamento del numero di consulenze totali, anni 2010-2021

