

Prospettiva

# L'algoritmo dell'OMS per la valutazione della causalità degli effetti avversi dopo vaccini anti-COVID-19 basati sulla genetica: insidie e suggerimenti per migliorarlo

Paolo Bellavite <sup>1,\*</sup>, Alberto Donzelli <sup>2</sup> and Ciro Isidoro <sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup> Ricercatore indipendente, 37134 Verona; paolo.bellavite@gmail.com

<sup>2</sup> Presidente della Fondazione Allineare Sanità e Salute, via Ricordi 4, 20131 Milano; info@fondazioneallinearesanita.esalute.org

<sup>3</sup> Professore, Università del Piemonte Orientale, Dipartimento di Scienze della Salute, Via P. Solaroli 17, Novara; ciro.isidoro@med.uniupo.it

\* Corrispondenza: paolo.bellavite@gmail.com (P.B.), ciro.isidoro@med.uniupo.it (C.I.)

## Riassunto grafico:

**Citazione:** Bellavite, P.; Donzelli, A.; Isidoro, C. The WHO Algorithm for Causality Assessment of Adverse Effects Following Immunization with Genetic-Based Anti-COVID-19 Vaccines: Pitfalls and Suggestions for Improvement. *J. Clin. Med.* 2024, 13, 7291. <https://doi.org/10.3390/jcm13237291>.

Academic Editor: Francisco Guillen-Grima

Ricevuto: 24 Settembre 2024

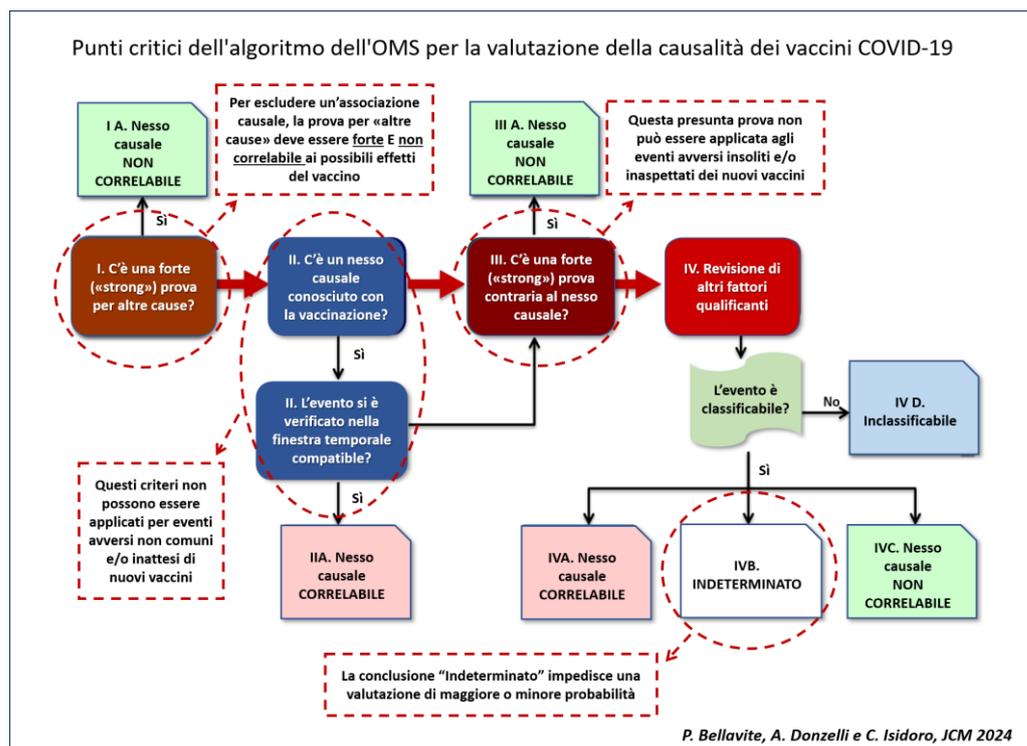
Revisionato: 27 Novembre 2024

Accettato: 28 Novembre 2024

Pubblicato: 30 Novembre 2024



**Copyright:** © 2024 degli autori. Pubblicazione ad accesso aperto secondo i termini e le condizioni della licenza Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



**Riassunto:** Chiarire e differenziare le cause delle malattie è un passaggio essenziale in qualsiasi attività clinica, ma assume particolare rilevanza e complessità nel caso di quelle che insorgono a seguito di vaccinazioni. L'OMS ha proposto un protocollo che utilizza un elenco di domande specifiche sugli eventi avversi correlati al vaccino e un algoritmo per formulare un giudizio. Qui analizziamo e discutiamo le importanti limitazioni di questo protocollo, quando applicato ai nuovi vaccini genetici anti-COVID-19, in particolare quando si ha a che fare con eventi patologici rari e inaspettati. I principali aspetti controversi riguardano: (a) la considerazione prevalente di altre possibili cause; (b) la plausibilità biologica e la scelta di una finestra temporale appropriata per considerare gli effetti avversi eventualmente causati dai vaccini; (c) il riferimento alla letteratura scientifica, che può essere molto limitata e spesso controversa nelle fasi iniziali di introduzione di nuovi vaccini, a causa del

breve periodo di osservazione; (d) la classificazione finale dell'algoritmo in sole tre classi, che lascia ampio spazio alla categoria "indeterminata". La mancata risoluzione di questi problemi può portare a rapporti di farmacovigilanza distorti, con conseguenze significative sulla valutazione del rapporto beneficio/danno. In previsione di eventuali future pandemie e nuovi vaccini, l'algoritmo dell'OMS deve essere rivisto con protocolli appropriati per il monitoraggio e la valutazione degli effetti avversi, che tengano conto del nuovo meccanismo d'azione e dei dati epidemiologici del mondo reale.

**Parole chiave:** Vaccino COVID-19; sicurezza del vaccino; effetti avversi successivi all'immunizzazione; farmacovigilanza; valutazione della causalità; algoritmo OMS; diagnosi differenziale.

## 1. Introduzione

Per affrontare la pandemia di COVID-19 e nella speranza di fermare la diffusione del virus, dall'inizio del 2021 i governi hanno implementato la vaccinazione di massa con una nuova classe di prodotti genetici pro-immunogenici, basati su mRNA modificato [1-3] o vettori adenovirali [4, 5]. Dopo solo pochi mesi di sperimentazioni cliniche con un numero relativamente piccolo (~ 43.000 e 30.000) di volontari sani, quei vaccini hanno ricevuto un'approvazione di emergenza, quindi sono stati rapidamente distribuiti a tutta la popolazione, compresi i pazienti fragili e con comorbilità, le donne incinte, i bambini e persino gli individui immunizzati naturalmente dopo l'infezione [6]. I pro-vaccini genetici anti-COVID-19 si sono rivelati efficaci nell'attenuare la gravità della malattia [2, 7, 8], sebbene il mantenimento di tale protezione richieda un richiamo periodico [9, 10]. Tuttavia, sfortunatamente e contrariamente alle prime ipotesi, questi pro-vaccini genetici sono stati meno efficaci nell'arrestare la trasmissione del SARS-CoV2 anche tra contatti completamente vaccinati [11-13].

In generale, i vaccini devono essere abbastanza sicuri da essere somministrati a individui sani anche in età molto giovane. Tuttavia, alcuni dei vaccinati potrebbero manifestare reazioni avverse prima o poi [14, 15]. Oltre alle sperimentazioni cliniche necessarie per la loro registrazione, la sicurezza dei vaccini viene studiata attraverso molti approcci diversi, di cui quelli molto importanti sono la farmacovigilanza degli eventi avversi a seguito di immunizzazione (AEFI) e la valutazione della causalità, problemi che sono strettamente collegati tra loro. Ciò potrebbe essere complicato, perché l'evento avverso potrebbe essere molto raro o non rilevato nei volontari sani nel braccio vaccinato nella sperimentazione clinica. Nuovi tipi di reazioni potrebbero emergere una volta che il vaccino viene somministrato a una vasta popolazione, inclusi anche pazienti con una varietà di diverse morbilità, come nel caso dei vaccini COVID-19. Il possibile ruolo del vaccino nel causare AEFI è essenziale per fornire alla popolazione valutazioni affidabili del rapporto beneficio/rischio e per mantenere la fiducia nei vaccini e nelle agenzie sanitarie. Inoltre, lo studio della correlazione causale ha importanti implicazioni nei programmi di risarcimento per lesioni gravi e permanenti talvolta causate dai vaccini, previsti dalla legislazione nazionale [16].

Un AEFI è definito come "*qualsiasi evento medico sfavorevole che segue l'immunizzazione e che non ha necessariamente una relazione causale con l'uso del vaccino*" [17]. È quindi essenziale indagare la possibile correlazione tra vaccino ed evento avverso, sia a livello individuale che di popolazione. Nel primo caso, a livello individuale, la domanda è "*Il vaccino somministrato a questo particolare individuo ha causato il particolare evento segnalato?*". Rispondere a questa domanda è importante sia per ragioni cliniche (ad esempio rischio di ulteriori reazioni) che medico-legali (ad esempio programmi di risarcimento governativi). Come evidenziato nell'opuscolo dell'OMS [17], è raramente possibile ottenere una risposta diretta a questa domanda in un singolo caso, quindi nella maggior parte dei casi la valutazione termina con una probabilità che i due eventi siano correlati o meno. A livello di popolazione, la domanda è "*Il vaccino somministrato può causare un particolare evento avverso?*" (vale a dire "può?").

Le valutazioni a livello di popolazione e il monitoraggio dei vaccini vengono condotti durante la distribuzione del vaccino attraverso vari sistemi come il Vaccine Adverse Event

Reporting System (VAERS) [18], V-safe e il Vaccine Safety Datalink (VSD) negli Stati Uniti (<https://www.cdc.gov/vaccine-safety-systems/about/cdc-monitoring-program.html>), la Yellow card nel Regno Unito (<https://www.gov.uk/guidance/the-yellow-card-scheme-guidance-for-healthcare-professionals>), lo SmartVax in Australia e il Canadian National Vaccine Safety (CANVAS) Network in Canada [19]. I metodi epidemiologici per la valutazione della sicurezza vengono applicati anche per specifici progetti di ricerca, come lo studio di coorte, il caso-controllo e le serie di casi autocontrollati [20]. Infine, una rilevanza eccezionale della valutazione della sicurezza nel “mondo reale” ha la farmacovigilanza post-marketing, che a sua volta può essere passiva (spontanea) o attiva (solitamente basata su questionari o strumenti simili e promemoria per i non rispondenti) [21-25]. In ogni caso, la corretta registrazione dei dati di farmacovigilanza richiede una valutazione della causalità in ogni segnalazione di caso, in particolare quelli riguardanti eventi avversi di particolare interesse ed eventi mortali.

Nel caso particolare del COVID-19, la reale incidenza di eventi avversi correlati ai vaccini è difficile da determinare per due motivi principali: (a) il sistema di sorveglianza dei vaccini nella maggior parte dei paesi (inclusa l'Italia) è tipicamente passivo e si è dimostrato ampiamente inefficiente, come discusso altrove [26, 27]; (b) quando si ha a che fare con un vaccino di nuova generazione, i segnali di sicurezza possono essere raccolti solo dopo che è stato ampiamente distribuito tra diverse popolazioni e quando vi è una conoscenza sufficiente dei meccanismi patogenetici che possono spiegare il nesso causale con gli eventi avversi [28]. Un esempio di quadro di valutazione della causalità è stato formulato dalla Korean National Academy of Medicine, che si basa su prove epidemiologiche e meccanicistiche [29]. Tuttavia, è stato sottolineato che la mancanza di un chiaro meccanismo biologico (che è diverso per ogni tipo di vaccino) non dovrebbe essere presa come pretesto per escludere a priori un'associazione causale, in particolare quando la conoscenza della farmacodinamica e della farmacocinetica del vaccino è ancora limitata [30]. Pertanto, gli studi sperimentali ed epidemiologici volti a determinare o escludere un nesso causale devono specificare chiaramente i criteri utilizzati [30].

La valutazione della causalità è una procedura complessa e difficile, che richiede molteplici competenze interdisciplinari [17], il che dà origine a ulteriori elementi di incertezza. Quest'ultimo aspetto riguarda in particolare gli eventi avversi gravi post-vaccinazione, come i decessi. Ad esempio, nella valutazione dei decessi dopo il vaccino anti-COVID segnalati nei primi due anni (2021-2022) all'AIFA, l'agenzia italiana del farmaco, ben il 28,0% è rimasto “indeterminato” e il 9,1% “non classificabile” (vedi sezione 4 qui sotto). In questo lavoro ci concentriamo su questi aspetti cruciali e passiamo in rassegna la letteratura recente che ha affrontato queste questioni.

## 2. Inconsistenze della farmacovigilanza

Per monitorare la sicurezza di un nuovo vaccino ampiamente distribuito in uno scenario di emergenza infettiva, dovrebbe essere obbligatorio un sistema di farmacovigilanza proattivo e rafforzato [31-34]. A questo proposito, in molti paesi sono stati fatti degli sforzi per migliorare in modo proattivo la sorveglianza passiva per gli AEFI e avviare studi per raccogliere dati per valutare la possibile causalità degli eventi avversi [29, 35]. Sfortunatamente, questo non è stato messo in atto in tutti i paesi in tempo utile. Gli studi clinici randomizzati (RCT) possono identificare solo gli effetti avversi più comuni, soprattutto se non sono progettati per identificare eventi specifici e se il periodo di osservazione è limitato a pochi mesi, insufficienti per l'emergere di effetti cronici. Tuttavia, eseguire RCT per valutare la sicurezza di un vaccino durante la pandemia potrebbe non essere fattibile (o potrebbe essere considerato non etico) [30]. Pertanto, ulteriori prove di sicurezza dovrebbero provenire da studi di fase IV basati sulla popolazione e da sistemi di farmacovigilanza. La necessità di sistemi di sorveglianza delle reazioni avverse post-marketing per i nuovi vaccini COVID-19 è stata riconosciuta dalle autorità sanitarie, ma le piattaforme utilizzate dai diversi paesi erano diverse e spesso inadeguate per garantire la valutazione della sicurezza di questi vaccini [36].

Molte nuove e inaspettate reazioni avverse ai vaccini COVID-19 sono apparse nei primi mesi di distribuzione. Le più frequenti sono state trombosi (soprattutto venosa) [37], miocardite/pericardite [38], vasculite e reazioni dermatologiche infiammatorie [39] e disturbi del ciclo mestruale [40]. Quest'ultimo è un caso particolarmente significativo per l'argomento che stiamo trattando. Infatti, qualsiasi nesso causale tra disturbi mestruali e vaccinazione è stato a lungo negato, a causa dell'elevata prevalenza del fenomeno nella popolazione, che ha ritardato il suo riconoscimento come segnale di allarme da parte dei sistemi di farmacovigilanza. Studi epidemiologici hanno successivamente confermato il segnale, tanto che l'EMA ne ha raccomandato l'inserimento tra gli effetti avversi dei vaccini nelle informazioni sul prodotto di Comirnaty (Pfizer) e Spikevax (Moderna) il 27 ottobre 2022, a quasi due anni dall'inizio della campagna vaccinale ([https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-24-27-october-2022?utm\\_medium=email&utm\\_source=stack](https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-24-27-october-2022?utm_medium=email&utm_source=stack)). Nei database di farmacovigilanza sono segnalate molte altre patologie e disturbi d'organo, nonché un numero di eventi avversi gravi superiore a quello segnalato per altri vaccini [41]. La correlazione tra diversi eventi avversi insoliti e vaccini è ancora in fase di studio.

Un esempio che illustra chiaramente l'inaffidabilità del sistema di farmacovigilanza passiva riguarda i dati diffusi dall'AIFA, l'agenzia italiana del farmaco, che nel suo 12° rapporto afferma che gli effetti avversi gravi sono stati 18,1 ogni 100.000 dosi, di cui solo un terzo poteva essere considerato correlato al vaccino [42]. Ciò contrasta in modo sorprendente con i risultati degli RCT di fase III condotti dalle aziende farmaceutiche, dove gli eventi avversi gravi associati ai due vaccini a mRNA riportati nel gruppo vaccinale sono stati 980 ogni 100.000 partecipanti [14], cioè circa 54 volte superiori al numero totale dichiarato dalla farmacovigilanza passiva AIFA. Si noti che, rispetto al placebo, i due vaccini a mRNA assunti insieme sono stati associati a un eccesso di eventi avversi gravi di particolare interesse: Risk Ratio 1,43 (95% CI 1,07-1,92) [14]. In alcuni studi, la differenza di reazioni avverse gravi ed eventi segnalati tra farmacovigilanza passiva e attiva era di circa 1 a 1000.

Una stima abbastanza accurata della differenza tra vigilanza passiva e attiva si ottiene confrontando i dati del sistema VAERS (segnalazione spontanea) con il sistema V-safe (monitoraggio attivo) [43]. Nel sistema VAERS, le segnalazioni di eventi avversi gravi negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni dopo aver ricevuto il vaccino Pfizer-BioNTech erano 1.726 su 32.268.525 dosi somministrate (tasso di segnalazione = 5,3/100.000). Il sistema V-safe ha segnalato i dati di 172.032 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni che hanno completato il monitoraggio dei sintomi entro una settimana dall'iniezione. Tra questi, circa il 4% non era in grado di frequentare la scuola, il 3,1% lamentava grave affaticamento e lo 0,6% necessitava di cure mediche. Quest'ultima cifra (0,6%) rappresenta un tasso di 600/100.000, più di 100 volte superiore al tasso di eventi avversi gravi segnalati tramite VAERS.

Esempi di farmacovigilanza attiva per gli effetti avversi correlati al vaccino sono la fase in cieco degli studi sul vaccino mRNA-1273 SARS-CoV-2 negli adulti [2] e negli adolescenti [44]; V-safe [45] - Tabella 5]; sorveglianza attiva per miocardite e pericardite [46-49] e per il vaccino morbillo-parotite-rosolia-varicella [32, 50].

L'esempio sopra riportato indica che la valutazione del rapporto beneficio/rischio dei vaccini non debba basarsi solo sui dati di farmacovigilanza passiva, trascurandone i limiti metodologici intrinseci. Si sa che la farmacovigilanza passiva è utile per la scoperta di "segnali di sicurezza", che emergono dall'uso diffuso dei vaccini. Un segnale di sicurezza è "un'informazione che suggerisce una nuova e potenzialmente causale associazione, o un nuovo aspetto di un'associazione nota, tra un intervento e un evento o un insieme di eventi correlati, sia avversi che benefici, che si ritiene abbiano una probabilità sufficiente a giustificare un'azione di verifica" [17], ma non può avere un valore quantitativo a livello epidemiologico. Come notato sopra, diversi studi preclinici e clinici, studi analitici post-licenza, così come la farmacovigilanza post-licenza concorrono nella valutazione complessiva della sicurezza del vaccino.

Va inoltre notato che gli effetti a lungo termine o cronici (positivi o negativi) dei vaccini sulla popolazione nel suo complesso possono essere valutati da studi epidemiologici come la mortalità per tutte le cause o correlata a cause cardiache in serie di casi autocontrollati e studi caso-controllo abbinati [51-54]. Come discusso sopra, l'analisi della possibile correlazione causale viene sempre eseguita su singoli casi di AEFI, che nella maggior parte dei casi non possono portare a una certa identificazione della causa determinante (vaccino o un fattore indipendente o un altro fattore casuale) a causa della complessità della situazione clinica. Ciò, tuttavia, non giustifica l'"esclusione" della causalità di una serie di singoli casi. In breve, se la valutazione della sicurezza dei vaccini fosse basata sulla farmacovigilanza passiva e sull'esclusione della correlazione (a causa dell'incertezza), ne conseguirebbe che qualsiasi conclusione sul rapporto beneficio/danno sarebbe inaffidabile, a causa della sottostima del denominatore.

### 3. I Criteri di causalità secondo l'OMS

Sono disponibili molteplici criteri e algoritmi per stabilire una relazione causale tra un farmaco terapeutico e una reazione avversa al farmaco, che essenzialmente considerano i seguenti aspetti clinico-farmacologici: (i) la correlazione dose-risposta e il tempo tra somministrazione del farmaco e comparsa dell'evento; (ii) la plausibilità biologica basata sui meccanismi patologici; (iii) le possibili cause alternative; (iv) la coerenza con precedenti segnalazioni in letteratura; (v) gli effetti di sospensione e reintroduzione del farmaco, quando possibile [32, 55-57]. Come discuteremo di seguito, non tutti questi criteri possono essere applicati ai vaccini, come ad esempio la dipendenza dalla dose o il criterio di sospensione/reintroduzione. Esistono diversi metodi per valutare la causalità degli AEFI, che non sempre concordano tra loro [58-61]. Il metodo che alla fine si è rivelato prevalente è quello sviluppato dall'OMS nell'ultimo decennio [55, 62-65]. Il metodo analizza progressivamente i vari aspetti del problema, consentendo infine di dividere gli eventi segnalati in tre gruppi: associazione causale "correlata", associazione causale "non correlata" e associazione causale "indeterminata" [17].

L'intera procedura è riassunta nell'algoritmo rappresentato nella Figura 1.

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

La definizione di *"causa diretta"* implica che il vaccino debba essere l'unico fattore diretto e *"necessario"* nel causare l'evento avverso, cosa difficile o addirittura impossibile da provare. In altre parole, si dovrebbero considerare solo quelle malattie che si manifestano specificamente solo a causa della vaccinazione. Ma quali potrebbero essere queste malattie? Di certo non i disturbi più osservati come ipertiroidismo, affaticamento muscolare, artralgia, cefalea, trombosi, autoimmunità, miocardite e altri più gravi fino alla morte improvvisa. Queste condizioni cliniche possono essere causate anche da altri fattori e verificarsi anche in assenza del vaccino. Ci sono oggettivamente poche e rare malattie che non si verificherebbero in assenza di vaccinazione. Pertanto, secondo questo criterio, il vaccino non potrebbe quasi mai essere considerato la causa *"diretta"* e unica dei disturbi comuni lamentati dai vaccinati.

In effetti, i criteri di cui sopra si applicano a una malattia causata solo da un vaccino, una condizione assolutamente improbabile! L'altra condizione per raggiungere la certezza di correlazione diretta sarebbe un test che dimostrasse non solo la presenza del materiale del vaccino (che è ovvia, se è stato iniettato in un corpo), ma anche che il materiale specifico è stato effettivamente la causa dell'evento. Infatti, il manuale citato afferma che *"Per questo motivo, un'associazione causale definita o l'assenza di associazione spesso non può essere provata o confutata per un singolo evento"*.

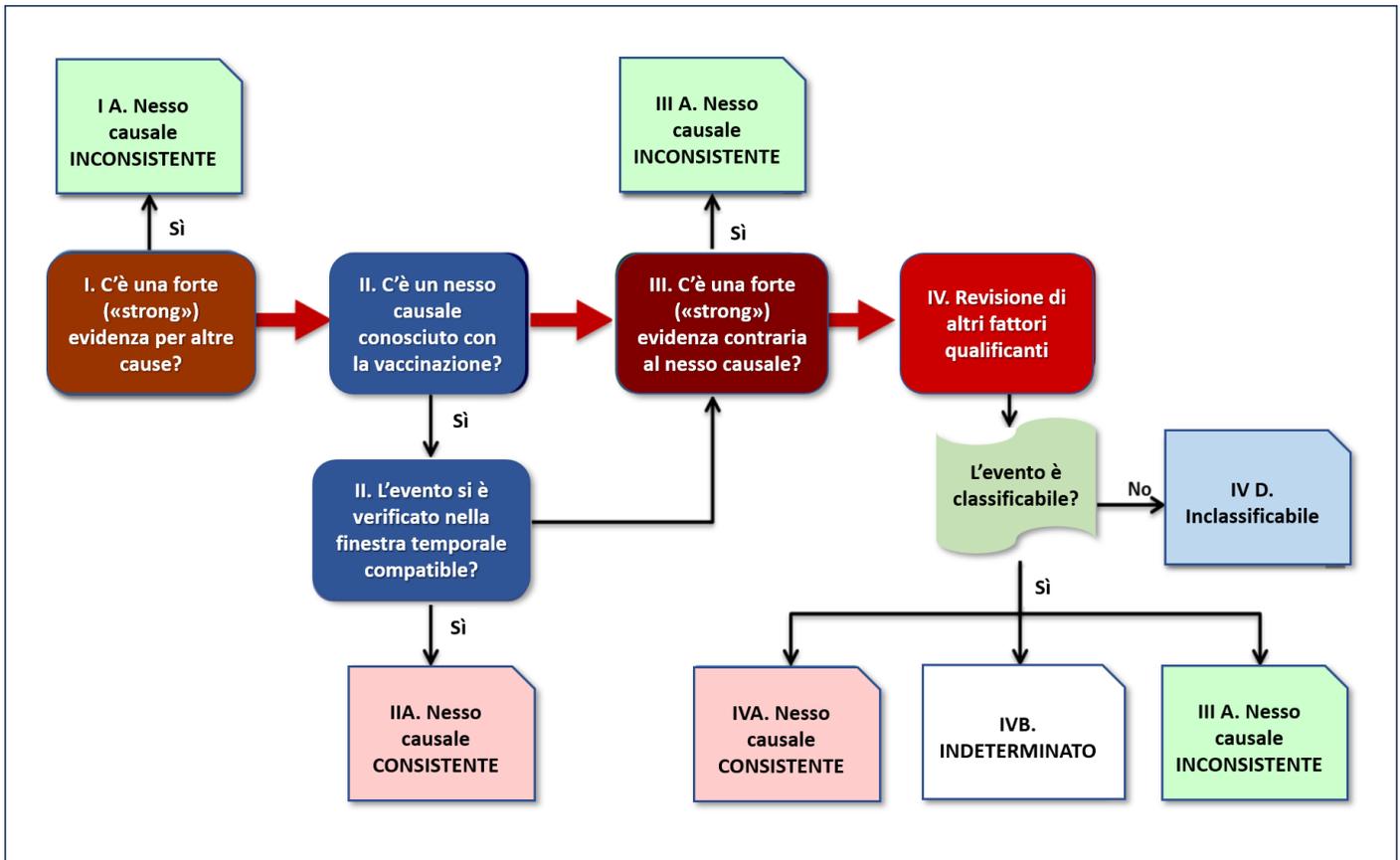


Figura 1. Algoritmo di valutazione della causalità secondo il manuale dell'OMS [17]. Ridisegnato con licenza Creative Commons.

Ne consegue che praticamente tutte le reazioni avverse ai vaccini rientrano nella seconda categoria, in cui il vaccino è solo uno degli elementi scatenanti dell'evento, in presenza di suscettibilità individuali, dovute ad altri fattori più o meno identificabili. Per queste ragioni, è essenziale stabilire l'entità del ruolo del vaccino come cofattore e la possibilità di una causalità interattiva di più eventi.

Nel prossimo paragrafo, esamineremo i punti principali del protocollo dell'OMS e discuteremo se e come si applicano ai vaccini COVID-19.

#### 4. Il primo e cruciale passaggio: C'è un'altra causa?

Il manuale dell'OMS raccomanda di rispondere a una checklist come mostrato nella Figura 2.

La prima domanda "Esistono forti prove di altre cause?" implica che se ci sono altre cause "forti", il vaccino è esonerato dal rappresentare una causa dell'AEFI. Questa è una domanda apparentemente logica, ma mal posta, perché non considera le interazioni tra cause multiple, che invece potrebbero verificarsi nel caso considerato [56, 57].

Lo schema dell'OMS specifica che un'associazione causale tra l'inoculazione del vaccino e un AEFI è "Una relazione causa-effetto tra un fattore causale e una malattia senza altri fattori che intervengono nel processo". Sebbene formalmente corretta, questa definizione esclude la possibilità che l'associazione causale derivi da fattori multipli e interagenti tra cui il vaccino. A titolo di esempio, osserviamo da vicino come il metodo OMS è stato applicato dall'agenzia italiana AIFA per quanto riguarda i dati sui decessi. Nel periodo dal 26 dicembre 2020 (inizio della campagna vaccinale) al 26 dicembre 2022, AIFA ha registrato 971 AEFI con esito decesso [66], un numero probabilmente sottostimato perché

derivante da segnalazioni spontanee. Applicando l’algoritmo OMS [17] AIFA ha concluso che: “Il 59,4% dei casi non è correlato, il 28,0% è indeterminato e il 9,1% non è classificabile per mancanza di informazioni sufficienti. Nel complesso, 29 casi su 812 (3,6%) valutati sono stati correlati alla vaccinazione anti-COVID-19” [66] e che “Le valutazioni dei casi corredati di informazioni dettagliate e complete suggeriscono l’assenza di responsabilità del vaccino nella maggior parte di questi, in quanto si tratta spesso di soggetti con patologie intercorrenti o pregresse e in politerapia, con fragilità cliniche, quali: malattie cardiovascolari (ipertensione arteriosa, pregressi IMA, scompenso cardiaco, cardiomiopatia), malattie metaboliche (diabete, dislipidemia), malattie oncologiche, malattie autoimmuni, malattie neurodegenerative (malattia di Alzheimer), malattie respiratorie e mediastiniche (BPCO, enfisema), malattie renali, epatiche, pancreatiche, malattie del sistema linfopoietico (piastrinopenia, difetti coagulazione)” [67].

	S	N	NS	NA	Note
<b>I. C’è una forte prova di altre cause?</b>					
1. In questo paziente, la storia medica, l’esami clinico e/o altre indagini, confermano un’altra causa dell’evento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>II. C’è un’associazione causale nota col vaccino o la vaccinazione?</b>					
<b>Vaccine product</b>					
1. Ci sono prove nella letteratura peer-review che questo vaccino possa causare tale evento se somministrato correttamente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. C’è una plausibilità biologica che questo vaccino possa causare tale evento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. In questo paziente, un test specifico ha dimostrato il ruolo causale del vaccino?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

**Figura 2.** Primi due passaggi del protocollo OMS per la valutazione della causalità e parte della relativa “checklist” [17]. Questo lavoro è disponibile con licenza Creative Commons.

È interessante notare che le patologie elencate includono quelle più rappresentate nella popolazione italiana. Quindi, applicando il protocollo OMS, chi è morto dopo il vaccino ed era portatore di "altre patologie" non è morto per il vaccino, ma per le patologie che aveva prima. Si tratta di un errore concettuale gravissimo, perché ignora ogni possibilità che il vaccino sia un fattore scatenante in persone "con fragilità cliniche". In altre parole, non si considera la possibilità che quei pazienti possano vivere più a lungo se non vaccinati per COVID-19. Sfortunatamente, una coorte di controlli (non vaccinati) non è mai stata presa in considerazione per il confronto. Inoltre, è da sottolineare che a quei pazienti "fragili" è stato fortemente raccomandato di vaccinarsi con priorità, e più volte.

Fatto ancora più importante, l'errata applicazione dell'algoritmo in questi pazienti emerge quando si considera che molte delle malattie considerate la causa di morte nei vaccinati (ad esempio, malattie cardiovascolari, autoimmuni e del sistema linfopoietico e difetti della coagulazione) potrebbero invece essere una conseguenza della stessa vaccinazione COVID-19 [68-73]. Inoltre, un'analisi dei vaccini mRNA COVID-19 segnalati al VAERS ha mostrato che i pazienti con condizioni di malattia cardiovascolare di base avevano significativamente più probabilità di manifestare gravi eventi avversi cardiovascolari rispetto alle persone senza tali condizioni [74]. Pertanto, nonostante i numerosi studi

indichino che la vaccinazione conferisce una certa protezione da eventi mortali nei pazienti con comorbilità, è comunque necessario che la valutazione della causalità venga eseguita correttamente in ogni singolo caso, senza scartare la responsabilità del vaccino nei casi in cui vi sia un fattore di rischio preesistente, che potrebbe essere confuso con l'effetto ipotetico del vaccino stesso. Se applicata sistematicamente a una serie di casi individuali, tale equivoco potrebbe portare, in una vasta popolazione, a una sottostima del rischio vaccinale per ampie categorie di persone, particolarmente quelle affette da malattie preesistenti che possono averle predisposte all'evento avverso.

Quando si ha a che fare con malattie multifattoriali, una condizione suscettibile non dovrebbe essere presa tout-court come causa dell'evento fatale e dovrebbe essere considerata la possibilità che fattori intervenienti agiscano come fattori scatenanti che precipitano la condizione clinica. Ciò è particolarmente rilevante quando il fattore interveniente può influenzare direttamente o indirettamente l'organo malato (come potrebbe essere il caso dei vaccini COVID-19).

In questo contesto, un esempio emblematico è offerto dal manuale dell'OMS (Allegato 2, pagina 61) in cui presenta un caso di meningoencefalite con convulsioni iniziate cinque giorni dopo l'immunizzazione con il vaccino coniugato antimeningococcico. Poiché l'analisi del liquido cerebrospinale aveva rivelato la presenza del virus herpes simplex, l'associazione della meningoencefalite con l'immunizzazione è stata giudicata "incoerente", a seguito del primo passaggio dell'algoritmo. Tuttavia, questa conclusione ha ignorato la possibilità di riattivazione del virus herpes a seguito della vaccinazione, un'eventualità già riscontrata più volte nel caso dei vaccini genetici COVID-19 [75-79], e in precedenza anche dei vaccini contro l'epatite A, la rabbia e l'influenza trivalente [80].

Pertanto, in casi come questo si dovrebbe valutare se quel particolare vaccino e il programma di vaccinazione possano causare uno stato di immunosoppressione transitorio che scatena un'infezione latente o un'altra malattia immunodipendente.

## 5. Cosa si sa sul prodotto vaccinale

Il secondo passaggio della valutazione della causalità comporta la formulazione di diverse domande sul prodotto vaccinale. Di particolare interesse sono le prime tre domande (Figura 2), che meritano ulteriori commenti.

### 5.1. *Ci sono prove nella letteratura scientifica pubblicata e sottoposta a revisione paritaria che questo vaccino possa causare un simile evento se somministrato correttamente?*

Ovviamente, questa domanda ha senso solo dopo che i vaccini sono stati utilizzati per un po' di tempo, e certamente non nella fase sperimentale e nel periodo iniziale di distribuzione. Più precisamente, avrebbe senso se la risposta fosse positiva, cioè se il rischio di questo evento avverso fosse già stato segnalato in letteratura. D'altra parte, una risposta negativa (mancanza di prove di correlazione) non può essere considerata come "prova di mancanza di correlazione", perché rari eventi avversi correlati alla vaccinazione potrebbero verificarsi dopo un lungo periodo di utilizzo del vaccino in molte persone. Pertanto, questa domanda dovrebbe essere riformulata o includere cautele nella "checklist" sul significato di una risposta negativa quando applicata a vaccini di nuova introduzione.

Per quanto riguarda i vaccini anti-COVID-19, un quadro degli effetti avversi causati dalla vaccinazione è emerso in letteratura solo con il tempo. Il rischio di trombosi immunitaria e trombocitopenia associate al vaccino (VITT) è stato riconosciuto come effetto avverso raro dei vaccini adenovirali COVID-19 nelle prime settimane di aprile 2021, ovvero oltre tre mesi dopo l'introduzione dei vaccini nella vasta popolazione [81, 82]; miocardite e pericardite che complicano i vaccini a mRNA, soprattutto nei giovani maschi, sono state riconosciute a giugno 2021 [83]; un rischio piccolo ma statisticamente significativo per la sindrome di Guillain-Barré è stato pubblicato a ottobre 2021 [84]; irregolarità mestruali dopo la vaccinazione COVID-19 sono state negate durante l'anno 2022 [85] ma

riconosciute nell'anno 2023 [86]. Questi esempi, tra i tanti possibili, suggeriscono che la mancanza di prove in letteratura non può essere invocata per escludere una possibile correlazione tra un evento avverso e l'inoculazione di un nuovo vaccino. Una precisazione nella checklist associata all'algoritmo dell'OMS sarebbe utile anche in questo particolare aspetto.

### 5.2. *Esiste una plausibilità biologica che questo vaccino possa causare un simile evento?*

In farmacologia, la plausibilità biologica di un nesso causale, ovvero quanto sia credibile, convincente, logica la relazione causa-effetto, dipende dalla conoscenza del meccanismo d'azione del prodotto utilizzato e della sua farmacocinetica e farmacodinamica. Ancora una volta, sembra ragionevole che la plausibilità biologica delle reazioni avverse causate da un nuovo vaccino possa emergere nel tempo e con l'approfondimento degli studi. Ad esempio, molti degli effetti biologici della proteina spike non erano nemmeno noti per quella del virus e non sono stati ulteriormente studiati fino a dopo la distribuzione dei vaccini [87]. Inizialmente, si credeva, o almeno si affermava, che le nanoparticelle lipidiche sarebbero rimaste "in situ" (nel luogo di iniezione) [88]. Pertanto, eventuali eventi avversi potevano essere attribuiti solo a reazioni locali o sistemiche causate dalla risposta immunitaria, come febbre, affaticamento o artralgia, come nel caso di altri vaccini. Successivamente, si è scoperto che il materiale del vaccino poteva colpire tutti gli organi, incluso il cuore. Questa scoperta ha reso più plausibili reazioni cardiovascolari come ipertensione, miocardite, pericardite e malattie autoimmuni [72, 89, 90]. I disturbi della coagulazione, come la trombosi, sono diventati plausibili grazie alla scoperta di reazioni anticorpali contro la proteina spike e il complesso solubile ACE2 [91, 92] o alla scoperta di anticorpi anti-PF4 o altri anticorpi nel plasma di persone vaccinate [93-95].

La questione della plausibilità è rilevante anche per la segnalazione di farmacovigilanza. Per i vaccini sviluppati con nuove tecnologie, è concepibile che alla fine si manifestino eventi avversi inaspettati, che non sono stati descritti per i vaccini convenzionali. Ad esempio, all'inizio della campagna vaccinale, molti rapporti di fenomeni trombotici erano considerati casuali o non correlati, perché sembrava impossibile (implausibile) che i vaccini potessero causare trombosi. Tuttavia, in seguito, l'agenzia europea EMA ha confermato un possibile nesso causale tra il vaccino di AstraZeneca e casi molto rari di coaguli di sangue insoliti con piastrine basse. Pertanto, sarebbe saggio segnalare attivamente tutti gli AEFI con un nuovo vaccino, non solo quelli considerati plausibili in base all'esperienza precedente con altri vaccini.

### 5.3. *La finestra temporale*

La plausibilità riguarda anche la "finestra temporale" menzionata nel passaggio II del protocollo dell'OMS. Nel caso di un nuovo vaccino, non è possibile stabilire un lasso di tempo entro il quale le reazioni avverse possono essere considerate finché non si è consolidata l'osservazione di vari segnali di pericolo. Ad esempio, le reazioni autoimmuni di solito si manifestano molto tempo dopo (da settimane a anni) l'esposizione iniziale alla sostanza scatenante. Le malattie autoimmuni dipendono da vari fattori predisponenti, tra cui genetica, sesso, altre malattie, farmaci e precedente o successiva infezione da virus SARS-CoV-2. La relazione causale tra vaccinazione COVID-19 e autoimmunità è controversa e difficile da valutare anche perché le conseguenze autoimmuni possono diventare clinicamente evidenti anni dopo la vaccinazione.

Inoltre, le vaccinazioni contro il COVID-19 possono essere seguite da condizioni patologiche subacute o croniche, possibilmente con un background autoimmune [72, 96-98], il che rende più impegnativa la valutazione della causalità nei singoli casi, in particolare quando i sintomi clinici non si manifestano subito dopo la vaccinazione ma dopo un lungo periodo e in concomitanza con cofattori confondenti. Da un lato, è stato scoperto che la vaccinazione contro il COVID-19 riduce il rischio di sviluppare varie malattie autoimmuni causate dall'infezione da SARS-CoV2 [99]. Inoltre, un ampio studio di coorte basato sulla

popolazione coreana condotto per un anno ha concluso che il rischio per la maggior parte delle malattie autoimmuni non aumentava a seguito di vaccinazioni basate su mRNA, sebbene la frequenza di alcune di esse aumentasse dopo il richiamo [100]. D'altro lato, un numero crescente di segnalazioni indica un possibile aumento del rischio di nuova insorgenza o peggioramento di malattie autoimmuni preesistenti a seguito della vaccinazione contro il COVID-19 [100-104]. Sono state riportate serie di casi di conseguenze autoimmuni a seguito della vaccinazione contro il COVID-19 associate a patologie cardiovascolari [105, 106], ematologiche [107], epatiche [108], renali [109], neurologiche [110] ed endocrine [111], tra le altre. Sebbene non ancora convalidati da studi analitici, questi segnali meritano chiaramente un monitoraggio attivo.

In modo coerente con tali problemi, uno studio prospettico di follow-up su operatori sanitari ha rivelato che il livello plasmatico di diversi autoanticorpi è aumentato in stretta correlazione con il numero di iniezioni di vaccino [112]. Il probabile colpevole di tali reazioni avverse è la proteina spike del vaccino, che può simulare l'azione patogena della controparte virale innescando risposte immunitarie disregolate, probabilmente attraverso meccanismi di mimetismo molecolare o anti-idiotipo [72, 87, 92, 113-116]. In effetti, sia le proteine spike virali che quelle del vaccino condividono una notevole omologia con le proteine o i peptidi umani, con un ovvio potenziale di indurre malattie autoimmuni [117-120]. È importante considerare questi fattori quando si valuta la potenziale azione patogena dei vaccini in quanto possono agire come cause contribuenti.

La questione della finestra temporale è critica anche per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza dei vaccini [121, 122]. In generale, si presume che la protezione completa del vaccino (coincidente con la più alta concentrazione di IgG anti-Spike) inizi >14 giorni dopo la seconda dose o il richiamo [123]. Sulla base di ciò, si è ipotizzato che prima di questo periodo l'individuo vaccinato sarebbe stato considerato "non vaccinato", ovvero non protetto e quindi suscettibile di infezione e gravi conseguenze correlate all'infezione, inclusa la morte. Infatti, in molti studi epidemiologici questi individui sono esclusi dal conteggio degli esiti gravi del COVID-19, inclusa la morte [124, 125]. Secondo tale criterio, adottato anche da alcune agenzie sanitarie governative, i soggetti deceduti per COVID-19 nelle prime due settimane dopo la vaccinazione sono stati considerati nel gruppo dei "non vaccinati".

Sulla stessa linea, uno studio recente ha dimostrato che, dopo l'aggiustamento per tutti i potenziali fattori confondenti, il rischio di sviluppare un'occlusione vascolare retinica è aumentato significativamente 2 anni dopo la vaccinazione con il pro-vaccino mRNA anti-COVID-19 [126].

Pertanto, una finestra temporale arbitraria introduce chiaramente una distorsione nella valutazione complessiva dell'efficacia e della sicurezza del vaccino qualora tale vaccino aumentasse la probabilità di gravi AEFI.

#### *5.4. Un test specifico ha dimostrato il ruolo causale del vaccino?*

L'impostazione di un test di laboratorio che possa dimostrare specificamente il nesso causale tra un nuovo vaccino e un AEFI richiede molto tempo e non era disponibile al momento della campagna di vaccinazione anti-COVID-19. Attualmente, due anni dopo l'inizio delle vaccinazioni, è possibile distinguere la proteina spike del vaccino da quella del virus mediante spettrometria di massa [127]. Pertanto, quando si applica l'algoritmo dell'OMS a un vaccino di recente sviluppo, una risposta negativa a questa domanda non dovrebbe essere considerata come prova di una mancanza di correlazione a meno che non sia disponibile un test specifico. Un altro test importante che dovrebbe essere considerato per un ruolo causale del vaccino è la concentrazione sierica di anticorpi contro gli antigeni virali S e N. Ciò è importante per i casi in cui i sintomi dell'AEFI potrebbero essere simili ai sintomi del COVID-19 (o della sindrome post-COVID-19). Nel caso in cui vengano rilevati solo anticorpi anti-S nel siero, vi è una maggiore probabilità che i sintomi siano effettivamente dovuti a una reazione al vaccino, come in un caso descritto di recente [128]. Allo stesso modo, l'immunocolorazione di un pannello di antigeni antivirali insieme

all'anti-S derivato dal vaccino nel plasma [72, 127] o negli organi malati (come nelle autopsie, ad esempio) può aiutare a discriminare il legame causale dell'AEFI con il vaccino o il virus [129-133].

Qui vale la pena menzionare che l'autopsia ha dimostrato di essere efficace nel determinare il legame causale tra la vaccinazione COVID-19 (con ChAdOx1 nCoV-19 di Astra-Zeneca) e l'evento fatale verificatosi in due individui 16 e 24 giorni dopo la vaccinazione [65].

### 6. La letteratura scientifica ed altri fattori qualificanti

I passaggi III e IV dell'algoritmo e della checklist pongono ulteriori domande che richiedono chiarimenti quando applicate ai vaccini di nuova generazione (fare riferimento alla Figura 3).

III. C'è una forte prova contro un'associazione causale?	
1. C'è un corpo di prove pubblicate (rassegne sistematiche, del Global Advisory Committee on Vaccine Safety, della Cochrane ecc.) contrarie ad un'associazione causale tra il vaccino e l'evento avverso?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
IV. Altri fattori qualificanti per la classificazione	
1. In questo paziente, tale evento è già avvenuto in passato dopo la somministrazione di un vaccino simile?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2. In questo paziente, tale evento è già avvenuto in passato indipendentemente dalla vaccinazione?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3. In questo paziente, tale evento potrebbe essere avvenuto senza la vaccinazione (incidenza basale)?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4. Questo paziente aveva una malattia, condizione preesistente o fattore di rischio che potrebbe aver contribuito all'evento?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

**Figura 3.** Alcune domande dal terzo e quarto passaggio del protocollo OMS per la valutazione della causalità [17]. Questo lavoro è disponibile con licenza Creative Commons.

#### 6.1. Prove contro l'associazione causale

L'algoritmo dell'OMS valuta se vi siano prove scientifiche pubblicate che contraddicono l'associazione causale tra il vaccino e un evento particolare. Se questo criterio possa essere applicato ai vaccini COVID-19 realizzati con una nuova tecnologia è controverso.

Infatti, escludere una relazione causale è difficile e, soprattutto per eventi rari, ciò può essere ottenuto solo dopo che numerosi studi epidemiologici sono inclusi in revisioni sistematiche.

Potrebbe essere il caso che la malattia causata dal vaccino emerga clinicamente dopo molto tempo, ad esempio nel caso dei tumori. Lo studio sulla biodistribuzione della Pfizer [134] riporta a pagina 29 un certificato di analisi con le informazioni sui pericoli che recitano "ATTENZIONE: questo prodotto contiene una sostanza chimica nota allo Stato della California come causa di cancro". Ciò richiederebbe almeno alcuni anni di attento monitoraggio per tali potenziali eventi avversi gravi nei riceventi umani. Rispetto ai tumori solidi, i tumori ematologici possono svilupparsi più rapidamente ed essere facilmente rilevati clinicamente e confermati con test di laboratorio. Alcuni casi di tumori linfopietici [68, 135] e

alcuni anche di tumori solidi [136] associati temporalmente ai vaccini mRNA COVID-19 sono stati riportati in letteratura già nel 2021.

Pertanto, per escludere qualsiasi relazione causale dello sviluppo del tumore con tali vaccini abbiamo bisogno di più dati e più tempo.

In sintesi, sulla base delle attuali conoscenze, il passaggio III non può essere utilizzato per quegli AEFI gravi che sono poco noti in letteratura o per i quali gli studi analitici non hanno ancora fornito risposte certe. Ovviamente, questa limitazione si applica soprattutto alle fasi iniziali dopo l'avvio della vaccinazione e agli eventi avversi più inaspettati e rari.

#### 6.2. *Tale evento è già avvenuto in passato dopo la somministrazione di un vaccino simile?*

È ovvio che questa domanda non sia applicabile a un singolo paziente per i nuovi vaccini, soprattutto se realizzati con una nuova tecnologia basata sulla genetica, e per malattie non segnalate per precedenti vaccini "simili". Non può essere applicata nemmeno a dosi precedenti dello stesso vaccino, perché quando si verifica un evento avverso grave e lascia il paziente con gravi conseguenze, si dovrebbe (si spera) evitare una dose successiva dello stesso prodotto.

#### 6.3. *Tale evento è già avvenuto in passato indipendentemente dalla vaccinazione?*

Questa è una domanda logica, in particolare quando ci si riferisce a malattie che si verificano frequentemente nella popolazione. Ad esempio, nel suo manuale [17] il testo dell'OMS discute le allergie cutanee, comuni nell'infanzia, e suggerisce che se la dermatite si sviluppa dopo la vaccinazione Morbillo-Parotite-Rosolia, questa potrebbe essere una coincidenza in assenza di una prova forte e diretta di causalità. Tuttavia, questa affermazione non dovrebbe essere presa come prova che il vaccino è completamente innocente, ma piuttosto come un punto che la frequenza di un evento indipendentemente dalla vaccinazione non consente di incolpare il vaccino senza altri criteri positivi.

#### 6.4. *In questo paziente, tale evento potrebbe essere avvenuto senza la vaccinazione (incidenza basale)?*

Questa domanda ha anche senso, apparentemente. Tuttavia, si dovrebbe considerare il verificarsi di tale evento non in termini assoluti, ma piuttosto in termini di frequenza relativa. Infatti, alcune malattie, ad esempio la trombosi venosa cerebrale e la miocardite clinica, sono rare nella popolazione generale, ma possono verificarsi più frequentemente negli individui vaccinati. Ciò potrebbe essere correlato alla predisposizione di uno specifico background genetico [89] o a condizioni patofisiologiche concomitanti.

Inoltre, c'è il caso di malattie segnalate dopo la vaccinazione che potrebbero essere relativamente frequenti anche nella popolazione non vaccinata. Tra queste rientrano malattie trombotiche, cardiovascolari, autoimmuni e tumori. Se solo l'1% dei decessi correlati a queste malattie fosse causato dal vaccino (il che sarebbe già un aumento significativo in termini assoluti), questo aumento potrebbe passare inosservato. Pertanto, la probabilità statistica non può essere l'unico criterio utilizzato e i criteri menzionati in precedenza devono essere considerati nel loro insieme. Ancora una volta, dobbiamo sottolineare che la comparsa di una malattia in una persona vaccinata non dimostra necessariamente che sia stata causata dal vaccino, soprattutto se quella malattia è relativamente comune nella popolazione generale. Tuttavia, se il criterio di plausibilità e la finestra temporale vengono rispettati, la frequenza nella popolazione non smentisce il vaccino come causa. In conclusione, l'utilità della domanda IV (figura 3) come criterio per valutare la causalità è discutibile e la sua applicazione acritica può portare a un'interpretazione errata dei dati e, infine, a disinformazione.

## 7. Discussione

Durante una pandemia, la vaccinazione di massa è considerata uno degli interventi sanitari più importanti per proteggere la popolazione, il che implica che i pazienti con

qualsiasi tipo di malattia e le persone sane di qualsiasi età (e con qualsiasi condizione fisiologica sottostante e background genetico) siano ugualmente sottoposti a una vaccinazione simile. Oggigiorno, la comunità scientifica dibatte sulla necessità di passare dalla vaccinazione di massa a quella personalizzata, in cui le condizioni genetiche e cliniche del soggetto vengono prese in considerazione per bilanciare il rapporto danno/beneficio [89, 137, 138].

La campagna di vaccinazione COVID-19 nei paesi occidentali ha utilizzato vaccini basati sulla genetica, una tecnologia mai testata prima sugli esseri umani su così larga scala. Quando si distribuisce un nuovo vaccino a una vasta popolazione, la sicurezza del vaccinato è l'aspetto più importante da considerare, anche più dell'efficacia. Si deve prevedere che più tipi e casi di AEFI aumenteranno con il tempo e con l'aumentare del numero di persone vaccinate.

Per monitorare i segnali di sicurezza, sono stati implementati vari database istituzionali (ad esempio, VAERS, V-safe, Vaccine Safety Datalink negli Stati Uniti e i loro analoghi in altri paesi). Inoltre, dati del mondo reale da studi sulla popolazione sono stati raccolti dall'inizio della distribuzione dei vaccini e continuano ad accumularsi. I metodi di valutazione della sicurezza considerano essenzialmente le correlazioni temporali e di dose tra la somministrazione del vaccino e l'insorgenza dell'AEFI, insieme alla coerenza nel VAERS, nella letteratura scientifica e nella plausibilità biologica. È anche importante considerare cause alternative che potrebbero essere responsabili dell'evento. L'analisi e la causalità dell'AEFI sono una procedura fondamentale nella farmacovigilanza e hanno implicazioni significative per le campagne di vaccinazione per mantenere la fiducia del pubblico nella politica sanitaria pubblica.

L'OMS ha sviluppato un sistema algoritmico che consiste in passaggi logici, ma lascia diverse domande senza risposta. La pandemia di COVID-19 ha evidenziato che gli attuali algoritmi per la valutazione della causalità negli AEFI potrebbero non essere applicabili ai vaccini di nuova introduzione, né efficaci quando si tratta di malattie rare e segnalate senza precedenti nel breve periodo del suo utilizzo a causa dell'inapplicabilità o del rischio di errata interpretazione di alcuni passaggi. Il manuale dell'OMS [17] afferma nell'introduzione che *"le accuse di vaccini/vaccinazioni che causano eventi avversi devono essere affrontate tempestivamente ed efficacemente. La mancata comunicazione chiara dei rischi e dei benefici dei vaccini può minare la fiducia del pubblico e in ultima analisi portare a tassi di immunizzazione inferiori e a una maggiore incidenza delle malattie"*. Questa intenzione è apprezzabile e condivisibile, ma sembra essere influenzata dalla preoccupazione che una sovrastima del fenomeno delle reazioni avverse possa danneggiare le campagne di vaccinazione. Se questa preoccupazione dovesse influenzare le scelte effettuate in ogni caso di reazioni avverse, potremmo inconsapevolmente attribuire ad altre cause la maggior parte dei fenomeni patologici che emergono dalle segnalazioni di farmacovigilanza. Ciò vanificherebbe il duplice scopo della farmacovigilanza: riconoscere il danno subito da ogni individuo e identificare segnali specifici per scopi di salute pubblica. Come abbiamo già detto, il manuale dell'OMS riconosce che *"A volte ci sono molteplici fattori che possono precipitare l'effetto (evento) o possono funzionare come cofattori in modo che l'effetto (evento) si verifichi"*. Ciò implica che il vaccino stesso potrebbe essere uno dei fattori scatenanti che portano all'evento fatale. Tuttavia, nel primo passaggio l'algoritmo esclude qualsiasi associazione se c'è un'altra possibile causa per l'evento considerato. Parte della responsabilità per i malintesi nell'analisi causale in questo primo passaggio dell'algoritmo dipende dal cambiamento di significato di alcune parole. Infatti, la prima domanda dell'algoritmo è: *"Esiste una forte prova per altre cause?"*. La prova deve essere "forte", ovvero deve fornire una dimostrazione affidabile che la malattia esistente sia stata la causa effettiva della morte. L'intera domanda richiede una documentazione clinica che deve "confermare" che questa è esattamente la causa della morte.

Questo problema è stato evidenziato anche da Butt et al., che hanno valutato la probabilità di associazione tra vaccinazione contro SARS-CoV-2 e decessi avvenuti entro 30 giorni [139]. Gli autori hanno adottato un algoritmo OMS modificato, in cui la prima

domanda posta era se vi fosse *"una causa di morte chiara, alternativa e non correlata identificata e documentata da un medico"*. Proponiamo che le future edizioni del testo OMS siano molto più chiare sul primo passaggio dell'algoritmo, incluso il concetto che la presunta "altra causa" dovrebbe essere chiaramente "non correlabile" a qualsiasi possibile azione patogena del vaccino. Questo concetto è in linea con la plausibilità del meccanismo d'azione ed è stato precedentemente suggerito da noi [32, 56] e da altri [57] anche per i vaccini convenzionali.

La natura inefficiente della farmacovigilanza passiva e l'uso improprio dell'algoritmo OMS potrebbero aver portato a due esiti deleteri. A livello individuale, molti casi di gravi effetti avversi fatali in cui i vaccini avrebbero potuto agire come fattore scatenante o co-causa non sono stati riconosciuti o presi in considerazione. Ignorare la causa dei vaccini nella stragrande maggioranza degli eventi avversi gravi che si verificano in persone con malattie pregresse potrebbe introdurre errori significativi nella valutazione del rapporto rischio/beneficio dei vaccini, proprio in quelle categorie caratterizzate da maggiore fragilità [1, 140, 141], come è stato dimostrato in un recente studio post-autorizzazione in cui il rischio per tutte le cause di mortalità (tenendo conto anche delle malattie sottostanti) è stato valutato in una popolazione di individui vaccinati e non vaccinati residenti in una provincia italiana [54].

È importante notare che le conclusioni dell'algoritmo dell'OMS includono solo tre categorie di risposta, senza gradazioni tra di esse. Ciò può portare a interpretazioni errate, soprattutto perché la categoria "indeterminata" è spesso confusa con "non correlata". Quando si discute dell'impatto sulla salute pubblica, è importante fornire una risposta quantitativa o un intervallo di probabilità sulla probabilità che la vaccinazione sia la causa. Sfortunatamente, l'algoritmo dell'OMS non consente un livello preciso di probabilità di associazione causale. Molti casi analizzati in cui non è possibile raggiungere la certezza finiscono nella categoria "indeterminata", che a sua volta non può essere utilizzata a fini statistici per stabilire la probabilità che una certa malattia possa essere associata alle vaccinazioni a livello di popolazione. Sebbene questa conclusione possa avere una sua logica nel caso di un singolo evento, non ha validità dal punto di vista della salute pubblica. Infatti, sulla base del database italiano AIFA, sono state tratte e diffuse al pubblico conclusioni sulla sicurezza del vaccino sostenendo che solo il 3,6 per cento dei decessi era attribuibile alla vaccinazione, mentre nella maggior parte dei casi non lo erano, o erano "indeterminati" [66]. Tuttavia, il concetto di "indeterminato" non è una prova di sicurezza. Dal punto di vista della salute pubblica, sarebbe molto più utile poter calcolare la probabilità che determinati eventi siano attribuibili alla vaccinazione, per ricalcolare il rapporto beneficio/rischio tenendo conto dell'incertezza statistica, piuttosto che determinare la sicurezza basandosi solo su pochi casi confermati.

Sta diventando evidente che le vaccinazioni anti-COVID-19 possono anche essere seguite da una condizione patologica subacuta o cronica, la cosiddetta sindrome da vaccinazione post-COVID-19 lunga (LPCVS) o sindrome da vaccinazione post-acuta anti-COVID-19 (PACVS), che comprende stanchezza generale, dolori muscolari e articolari, intorpidimento delle estremità, tachicardia ortostatica, ipertensione, dispnea, insonnia, ansia, vertigini, disturbi neurologici e neuropsichiatrici [142-144], probabilmente correlati a meccanismi autoimmuni [72, 96-98, 145]. Il fatto che questi effetti derivino sulla base di una predisposizione genetica o di "susceptibilità" intrinseche non dovrebbe essere preso come un'indicazione contro il nesso causale, ma come un'indicazione della necessità di comprendere l'esistenza di possibili interazioni tra le cause. Questa indagine diagnostica favorirebbe l'identificazione dei fattori di rischio e migliorerebbe la consulenza pre-vaccinazione.

Guardando al futuro, è necessario adattare i criteri dell'OMS a una maggiore aderenza ai nuovi tipi di infezioni e di vaccini o adottare altri criteri per la causalità e le valutazioni beneficio/rischio, come quelli proposti dall'Uppsala Monitoring Centre [61] o dalla collaborazione di Brighton [146, 147]. Per indagare la relazione scientifica tra i vaccini COVID-19 e i sospetti eventi avversi, il Korean COVID-19 Vaccine Safety Research Center

(CoVaSC) ha utilizzato criteri basati sia su prove epidemiologiche che su plausibilità scientifica [29]. Le prove epidemiologiche provenienti da studi sulla popolazione sono classificate in quattro livelli: alto, moderato, limitato o insufficiente, mentre le prove meccanicistiche, principalmente da studi biologici e clinici su animali ed esseri umani, sono classificate come forti, intermedie, deboli o carenti. Il metodo utilizza quindi questi due tipi di prove per trarre una conclusione sulla relazione causale, che può essere descritta come "supporta in modo convincente" ("prova stabilita"), "favorisce l'accettazione", "favorisce il rifiuto" o "inadeguato per accettare o rifiutare". Altri hanno anche proposto metodi diversi per calcolare i segnali dai dati di farmacovigilanza [148].

In relazione a ciò, va anche notato che i principali metodi di valutazione della correlazione nel campo della farmacologia, quelli dell'OMS-UMC e l'algoritmo di Naranjo, includono possibili conclusioni per le quali la correlazione è definita in almeno sei bande: "Certo", "Probabile/probabile", "Possibile", "Improbabile", "Non classificato" o "Non classificabile" [60]. Altri autori, studiando il caso della sindrome di Guillain-Barré, una grave reazione avversa anche dei vaccini COVID-19 [149], hanno proposto di adattare i criteri di causalità e classificare l'entità dell'associazione con le seguenti cinque categorie: "sicuramente correlato", "probabilmente correlato", "possibilmente correlato", "improbabilmente correlato" e "sicuramente non correlato". Anche lo studio citato sui decessi dopo vaccinazione COVID-19 in Qatar [139] ha classificato la relazione con la vaccinazione come "alta probabilità", "probabilità intermedia", "bassa probabilità o non correlata" e "indeterminata". Questo tipo di punteggio ha permesso di ridurre drasticamente il numero di conclusioni "indeterminate", che nello studio citato erano solo 3 su un totale di 138 valutabili.

## 8. Conclusioni

In conclusione, l'applicazione dell'algoritmo dell'OMS per la valutazione della relazione causale tra un vaccino genetico COVID-19, particolarmente nei primi 12-24 mesi di applicazione dei vaccini alla popolazione, è inadeguata a causa dei numerosi fattori sconosciuti e imprevedibili, come il sito di iniezione e distribuzione nel corpo, la quantità e durata della sintesi dell'immunogeno (spike), i meccanismi patogeni associati all'immunogeno, la scarsa letteratura sull'argomento, la farmacovigilanza imperfetta per la raccolta dei dati AEFI e il breve periodo di osservazione. Sebbene con il tempo tali limitazioni possano essere parzialmente o totalmente superate, la presente analisi evidenzia la necessità di considerare queste questioni in relazione a possibili futuri eventi pandemici. In tale prospettiva, il metodo dovrebbe essere rivisto e reso più flessibile e adeguato alla realtà epidemiologica e ai complessi meccanismi di azione dei vaccini immunogenici di recente introduzione. Ai fini della ricerca epidemiologica, e quindi delle raccomandazioni alla popolazione, i criteri che includono una scala di maggiore o minore probabilità di correlazione sono molto più utili della conclusione "indeterminata" prevista dall'algoritmo dell'OMS per i prodotti vaccinali. Nelle future edizioni del manuale dell'OMS, una maggiore gradualità delle classificazioni finali potrebbe consentire un migliore utilizzo dei dati di farmacovigilanza per quantificare i rischi dei nuovi vaccini a livello di popolazione.

**Contributo degli Autori:** PB, AD and CI hanno scritto e revisionato il manoscritto. Tutti gli autori hanno approvato la versione finale.

**Finanziamenti:** Questa ricerca non ha ricevuto finanziamenti esterni.

**Consenso informato:** Non applicabile.

**Dichiarazione di disponibilità dei dati:** i dati a supporto dei risultati riportati possono essere trovati nella letteratura citata e nei link ai set di dati archiviati pubblicamente.

**Conflitti di interesse:** gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

## Bibliografia

1. Polack, FP; Thomas, SJ; Kitchin, N; Absalon, J; Gurtman, A; Lockhart, S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-2615.
2. 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;384:403-416.
3. Anderson, EJ; Roupheal, NG; Widge, AT; Jackson, LA; Roberts, PC; Makhene, M, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2020;383:2427-2438.
4. Folegatti, PM; Ewer, KJ; Aley, PK; Angus, B; Becker, S; Belij-Rammerstorfer, S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020;396:467-478.
5. Voysey, M; Clemens, SAC; Madhi, SA; Weckx, LY; Folegatti, PM; Aley, PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021;397:99-111.
6. Dyer, O. Covid-19: US imposes mandatory vaccination on two thirds of workforce. *BMJ* 2021;374:n2238.
7. Stolaroff-Pepin, A; Peine, C; Herath, T; Lachmann, J; Perriat, D; Dorre, A, et al. Effectiveness of vaccines in preventing hospitalization due to COVID-19: A multicenter hospital-based case-control study, Germany, June 2021 to January 2022. *Vaccine* 2023;41:290-293.
8. Galgut, O; Ashford, F; Deeks, A; Ghataure, A; Islam, M; Sambhi, T, et al. COVID-19 vaccines are effective at preventing symptomatic and severe infection among healthcare workers: A clinical review. *Vaccine X* 2024;20:100546.
9. Park, HJ; Gonsalves, GS; Tan, ST; Kelly, JD; Rutherford, GW; Wachter, RM, et al. Comparing frequency of booster vaccination to prevent severe COVID-19 by risk group in the United States. *Nat Commun* 2024;15:1883.
10. Link-Gelles, R; Levy, ME; Natarajan, K; Reese, SE; Naleway, AL; Grannis, SJ, et al. Estimation of COVID-19 mRNA Vaccine Effectiveness and COVID-19 Illness and Severity by Vaccination Status During Omicron BA.4 and BA.5 Sublineage Periods. *JAMA Netw Open* 2023;6:e232598.
11. Kampf, G. Does the COVID-19 Vaccination Reduce the Risk to Transmit SARS-CoV-2 to Others? *Adv Exp Med Biol* 2024;1457:247-264.
12. Singanayagam, A; Hakki, S; Dunning, J; Madon, KJ; Crone, MA; Koycheva, A, et al. Community transmission and viral load kinetics of the SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: a prospective, longitudinal, cohort study. *Lancet Infect Dis* 2022;22:183-195.
13. Siddle, KJ; Krasilnikova, LA; Moreno, GK; Schaffner, SF; Vostok, J; Fitzgerald, NA, et al. Transmission from vaccinated individuals in a large SARS-CoV-2 Delta variant outbreak. *Cell* 2022;185:485-492 e10.
14. Fraiman, J; Erviti, J; Jones, M; Greenland, S; Whelan, P; Kaplan, RM, et al. Serious adverse events of special interest following mRNA COVID-19 vaccination in randomized trials in adults. *Vaccine* 2022;40:5798-5805.
15. Yamamoto, K. Adverse effects of COVID-19 vaccines and measures to prevent them. *Virol J* 2022;19:100.
16. Mokhtar, FS; Ariff, AM; Manap, NA; Mustaffa, NM. A solution towards a viable compensation mechanism for injury from COVID-19 vaccines in Malaysia: A qualitative study. *Heliyon* 2024;10:e25204.
17. WHO (2021) Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification, 2nd ed., 2019 update in Pharmacovigilance (PVG) (Organization, WH, ed) pp. 74, World Health Organization, Geneva.
18. Santi Laurini, G; Montanaro, N; Broccoli, M; Bonaldo, G; Motola, D. Real-life safety profile of mRNA vaccines for COVID-19: An analysis of VAERS database. *Vaccine* 2023;41:2879-2886.
19. Psihogios, A; Brianne Bota, A; Mithani, SS; Greyson, D; Zhu, DT; Fung, SG, et al. A scoping review of active, participant-centred, digital adverse events following immunization (AEFI) surveillance: A Canadian immunization research network study. *Vaccine* 2022;40:4065-4080.
20. Andrews, N. Epidemiological designs for vaccine safety assessment: methods and pitfalls. *Biologicals* 2012;40:389-92.
21. Hoeve, CE; van Haren, A; Sturkenboom, M; Straus, S. Spontaneous reports of vaccination errors in the European regulatory database EudraVigilance: A descriptive study. *Vaccine* 2018;36:7956-7964.
22. Simms, AM; Kanakia, A; Sipra, M; Dutta, B; Southall, N. A patient safety knowledge graph supporting vaccine product development. *BMC Med Inform Decis Mak* 2024;24:10.
23. Perumal, N; Schonfeld, V; Wichmann, O. Application of the screening method for estimating COVID-19 vaccine effectiveness using routine surveillance data: Germany's experience during the COVID-19 pandemic, July 2021 to March 2023. *Euro Surveill* 2024;29.
24. Park, B; Lee, HA; Kim, Y; Kim, CH; Park, H; Jun, S, et al. Active Surveillance for Safety Monitoring of XBB.1.5-Containing COVID-19 mRNA Vaccines in Korea. *J Korean Med Sci* 2024;39:e309.
25. Imbrici, P; De Bellis, M; Liantonio, A; De Luca, A. Investigating the Benefit-Risk Profile of Drugs: From Spontaneous Reporting Systems to Real-World Data for Pharmacovigilance. *Methods Mol Biol* 2025;2834:333-349.

26. Davis, RL. Vaccine Safety Surveillance Systems: Critical Elements and Lessons Learned in the Development of the US Vaccine Safety Datalink's Rapid Cycle Analysis Capabilities. *Pharmaceutics* 2013;5:168-78.
27. Black, S. The Importance of Active Surveillance in the Assessment of Vaccine Safety. *China CDC Wkly* 2019;1:26-27.
28. Faksova, K; Walsh, D; Jiang, Y; Griffin, J; Phillips, A; Gentile, A, et al. COVID-19 vaccines and adverse events of special interest: A multinational Global Vaccine Data Network (GVDN) cohort study of 99 million vaccinated individuals. *Vaccine* 2024;42:2200-2211.
29. Kim, S; Kim, JA; Park, H; Park, S; Oh, S; Jung, SE, et al. A Causality Assessment Framework for COVID-19 Vaccines and Adverse Events at the COVID-19 Vaccine Safety Research Center. *J Korean Med Sci* 2024;39:e220.
30. Hampton, LM; Aggarwal, R; Evans, SJW; Law, B. General determination of causation between Covid-19 vaccines and possible adverse events. *Vaccine* 2021;39:1478-1480.
31. Meher, BR. Vaccine pharmacovigilance in India: Current context and future perspective. *Indian J Pharmacol* 2019;51:243-247.
32. Bellavite, P; Donzelli, A. Adverse events following measles-mumps-rubella-varicella vaccine: an independent perspective on Italian pharmacovigilance data. *F1000Res* 2020;9:1176.
33. Kim, MS; Jung, SY; Ahn, JG; Park, SJ; Shoenfeld, Y; Kronbichler, A, et al. Comparative safety of mRNA COVID-19 vaccines to influenza vaccines: A pharmacovigilance analysis using WHO international database. *J Med Virol* 2021. 10.1002/jmv.27424.
34. Alami, A; Villeneuve, PJ; Farrell, PJ; Mattison, D; Farhat, N; Haddad, N, et al. Myocarditis and Pericarditis Post-mRNA COVID-19 Vaccination: Insights from a Pharmacovigilance Perspective. *J Clin Med* 2023;12.
35. Wallace, M; Rosenblum, HG; Moulia, DL; Broder, KR; Shimabukuro, TT; Taylor, CA, et al. A summary of the Advisory Committee for Immunization Practices (ACIP) use of a benefit-risk assessment framework during the first year of COVID-19 vaccine administration in the United States. *Vaccine* 2023;41:6456-6467.
36. Serhan, M; Psihogios, A; Kabir, N; Bota, AB; Mithani, SS; Smith, DP, et al. A scoping review of active, participant centred, digital adverse events following immunization (AEFI) surveillance of WHO approved COVID-19 vaccines: A Canadian immunization Research Network study. *Hum Vaccin Immunother* 2024;20:2293550.
37. Klok, FA; Pai, M; Huisman, MV; Makris, M. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Lancet Haematol* 2022;9:e73-e80.
38. Wong, HL; Hu, M; Zhou, CK; Lloyd, PC; Amend, KL; Beachler, DC, et al. Risk of myocarditis and pericarditis after the COVID-19 mRNA vaccination in the USA: a cohort study in claims databases. *Lancet* 2022;399:2191-2199.
39. Nakashima, C; Kato, M; Otsuka, A. Cutaneous manifestations of COVID-19 and COVID-19 vaccination. *J Dermatol* 2023;50:280-289.
40. Duijster, JW; Schoep, ME; Nieboer, TE; Jajou, R; Kant, A; van Hunsel, F. Menstrual abnormalities after COVID-19 vaccination in the Netherlands: A description of spontaneous and longitudinal patient-reported data. *Br J Clin Pharmacol* 2023;89:3126-3138.
41. Zou, C; Xue, X; Qian, J. Characteristics and Comparison of Adverse Events of Coronavirus Disease 2019 Vaccines Reported to the United States Vaccine Adverse Event Reporting System Between 14 December 2020 and 8 October 2021. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:826327.
42. AIFA (2022) Dodicesimo Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19 (27/12/2020 - 6/6/2022) in pp. <https://www.aifa.gov.it/-/rapporto-aifa-vaccini-covid-19-n-12#>, Ministero della Salute, Roma.
43. Hesse, EM; Hause, A; Myers, T; Su, JR; Marquez, P; Zhang, B, et al. COVID-19 Vaccine Safety First Year Findings in Adolescents. *Pediatrics* 2023;151.
44. Ali, K; Berman, G; Zhou, H; Deng, W; Faughnan, V; Coronado-Voges, M, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med* 2021;385:2241-2251.
45. Rosenblum, HG; Gee, J; Liu, R; Marquez, PL; Zhang, B; Strid, P, et al. Safety of mRNA vaccines administered during the initial 6 months of the US COVID-19 vaccination programme: an observational study of reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System and v-safe. *Lancet Infect Dis* 2022;22:802-812.
46. Mansanguan, S; Charunwatthana, P; Piyaphanee, W; Dechkhajorn, W; Poolcharoen, A; Mansanguan, C. Cardiovascular Manifestation of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Adolescents. *Trop Med Infect Dis* 2022;7.
47. Buerger, N; Lopez-Ayala, P; Hirsiger, JR; Mueller, P; Median, D; Glarner, N, et al. Sex-specific differences in myocardial injury incidence after COVID-19 mRNA-1273 booster vaccination. *Eur J Heart Fail* 2023. 10.1002/ehf.2978.
48. Patone, M; Mei, XW; Handunnetthi, L; Dixon, S; Zaccardi, F; Shankar-Hari, M, et al. Risk of Myocarditis After Sequential Doses of COVID-19 Vaccine and SARS-CoV-2 Infection by Age and Sex. *Circulation* 2022;146:743-754.
49. Donzelli, A. Letter by Donzelli Regarding Article, "Risk of Myocarditis After Sequential Doses of COVID-19 Vaccine and SARS-CoV-2 Infection by Age and Sex". *Circulation* 2023;147:e653-e654.
50. Stefanizzi, P; Stella, P; Ancona, D; Malcangi, KN; Bianchi, FP; De, NS, et al. Adverse Events Following Measles-Mumps-Rubella-Varicella Vaccination and the Case of Seizures: A Post Marketing Active Surveillance in Puglia Italian Region, 2017-2018. *Vaccines (Basel)* 2019;7.
51. 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;19:2230828.

52. Yap, SS; Low, ZY; Kovaleva, N; Tacey, M; Hurley, K; Harvey, P, et al. Association between COVID-19 vaccination and 28-day all-cause mortality in SARS-CoV-2-infected older people living in residential aged care facilities. *Intern Med J* 2023;53:825-829.
53. Berrino, F; Donzelli, A; Bellavite, P; Malatesta, G. COVID-19 vaccination and all-cause and non-COVID-19 mortality. A reevaluation of a study carried out in an Italian Province. *Epidemiol Prev* 2023;47:374-378.
54. Alessandria, M; Malatesta, GM; Berrino, F; Donzelli, A. A Critical Analysis of All-Cause Deaths during COVID-19 Vaccination in an Italian Province. *Microorganisms* 2024;12.
55. Tozzi, AE; Asturias, EJ; Balakrishnan, MR; Halsey, NA; Law, B; Zuber, PL. Assessment of causality of individual adverse events following immunization (AEFI): a WHO tool for global use. *Vaccine* 2013;31:5041-5046.
56. Bellavite, P. Causality assessment of adverse events following immunization: the problem of multifactorial pathology. *F1000Res* 2020;9:170.
57. Puliyl, J; Naik, P. Revised World Health Organization (WHO)'s causality assessment of adverse events following immunization-a critique. *F1000Res* 2018;7:243.
58. Belhekar, MN; Taur, SR; Munshi, RP. A study of agreement between the Naranjo algorithm and WHO-UMC criteria for causality assessment of adverse drug reactions. *Indian J Pharmacol* 2014;46:117-120.
59. Behera, SK; Das, S; Xavier, AS; Velupula, S; Sandhiya, S. Comparison of different methods for causality assessment of adverse drug reactions. *Int J Clin Pharm* 2018;40:903-910.
60. Shukla, AK; Jhaj, R; Misra, S; Ahmed, SN; Nanda, M; Chaudhary, D. Agreement between WHO-UMC causality scale and the Naranjo algorithm for causality assessment of adverse drug reactions. *J Family Med Prim Care* 2021;10:3303-3308.
61. Chandler, RE. Modernising vaccine surveillance systems to improve detection of rare or poorly defined adverse events. *BMJ* 2019;365:l2268.
62. Tafuri, S; Gallone, MS; Calabrese, G; Germinario, C. Adverse events following immunization: is this time for the use of WHO causality assessment? *Expert Rev Vaccines* 2015;14:625-627.
63. MacDonald, NE; Guichard, S; Amarasinghe, A; Balakrishnan, MR. Strengthening of causality assessment of adverse events following immunization in the WHO South East Asia and Western Pacific regions: Lessons from the 2014 SEAR inter-country workshop. *Vaccine* 2015;33:6902-6907.
64. Singh, AK; Wagner, AL; Joshi, J; Carlson, BF; Aneja, S; Boulton, ML. Application of the revised WHO causality assessment protocol for adverse events following immunization in India. *Vaccine* 2017;35:4197-4202.
65. Pomara, C; Sessa, F; Ciaccio, M; Dieli, F; Esposito, M; Giammanco, GM, et al. COVID-19 Vaccine and Death: Causality Algorithm According to the WHO Eligibility Diagnosis. *Diagnostics (Basel)* 2021;11.
66. AIFA (2023) Quattordicesimo Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19 (27/12/2020 - 26/12/2022) in pp. <https://www.aifa.gov.it/rapporti-su-sorveglianza-dei-vaccini-covid-19>, Ministero della Salute, Roma.
67. AIFA (2021) Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19 n. 3 27/12/2020 - 26/03/2021 in pp. 32, Ministero della Salute, Roma.
68. Goldman, S; Bron, D; Tousseyn, T; Vierasu, I; Dewispelaere, L; Heimann, P, et al. Rapid Progression of Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma Following BNT162b2 mRNA Vaccine Booster Shot: A Case Report. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:798095.
69. Yasmin, F; Najeeb, H; Naeem, U; Moeed, A; Atif, AR; Asghar, MS, et al. Adverse events following COVID-19 mRNA vaccines: A systematic review of cardiovascular complication, thrombosis, and thrombocytopenia. *Immun Inflamm Dis* 2023;11:e807.
70. Mingot-Castellano, ME; Butta, N; Canaro, M; Gomez Del Castillo Solano, MDC; Sanchez-Gonzalez, B; Jimenez-Barcenas, R, et al. COVID-19 Vaccines and Autoimmune Hematologic Disorders. *Vaccines (Basel)* 2022;10.
71. Herblum, J; Frishman, WH. Cardiovascular and Hematologic Complications of COVID-19 Vaccines. *Cardiol Rev* 2023;31:270-277.
72. Polykretis, P; Donzelli, A; Lindsay, JC; Wiseman, D; Kyriakopoulos, AM; Morz, M, et al. Autoimmune inflammatory reactions triggered by the COVID-19 genetic vaccines in terminally differentiated tissues. *Autoimmunity* 2023;56:2259123.
73. Samim, MM; Dhar, D; Goyal, S; Dey, T; Parvin, N; Shah, RD, et al. AI-CoV Study: Autoimmune Encephalitis Associated With COVID-19 and Its Vaccines-A Systematic Review. *J Clin Neurol* 2022;18:692-710.
74. Choi, JY; Lee, Y; Park, NG; Kim, MS; Rhie, SJ. Serious Safety Signals and Prediction Features Following COVID-19 mRNA Vaccines Using the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pharmaceuticals (Basel)* 2024;17.
75. Alkhalifah, MI; Alsobki, HE; Alwael, HM; Al Fawaz, AM; Al-Mezaine, HS. Herpes Simplex Virus Keratitis Reactivation after SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA Vaccination: A Report of Two Cases. *Ocul Immunol Inflamm* 2021;29:1238-1240.
76. Richardson-May, J; Rothwell, A; Rashid, M. Reactivation of herpes simplex keratitis following vaccination for COVID-19. *BMJ Case Rep* 2021;14.
77. Gringeri, M; Battini, V; Cammarata, G; Mosini, G; Guarnieri, G; Leoni, C, et al. Herpes zoster and simplex reactivation following COVID-19 vaccination: new insights from a vaccine adverse event reporting system (VAERS) database analysis. *Expert Rev Vaccines* 2022;21:675-684.
78. Herbort, CP, Jr.; Papasavvas, I. Effect of SARS-CoV-2 mRNA vaccination on ocular herpes simplex and varicella-zoster virus reactivation: should preventive antiviral treatment be given in known herpes patients. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2021;11:33.
79. Moslemi, M; Ardalan, M; Haramshahi, M; Mirzaei, H; Sani, SK; Dastgir, R, et al. Herpes simplex encephalitis following ChAdOx1 nCoV-19 vaccination: a case report and review of the literature. *BMC Infect Dis* 2022;22:217.

80. Walter, R; Hartmann, K; Fleisch, F; Reinhart, WH; Kuhn, M. Reactivation of herpesvirus infections after vaccinations? *Lancet* 1999;353:810.
81. Franchini, M; Liumbruno, GM; Pezzo, M. COVID-19 vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT): Diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome. *Eur J Haematol* 2021;107:173-180.
82. Bilotta, C; Perrone, G; Adelfio, V; Spatola, GF; Uzzo, ML; Argo, A, et al. COVID-19 Vaccine-Related Thrombosis: A Systematic Review and Exploratory Analysis. *Front Immunol* 2021;12:729251.
83. Bozkurt, B; Kamat, I; Hotez, PJ. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation* 2021;144:471-484.
84. Woo, EJ; Mba-Jonas, A; Dimova, RB; Alimchandani, M; Zinderman, CE; Nair, N. Association of Receipt of the Ad26.COV2.S COVID-19 Vaccine With Presumptive Guillain-Barre Syndrome, February-July 2021. *JAMA* 2021;326:1606-1613.
85. Sacinti, KG; Oruc, G; Sukur, YE; Koc, A. COVID-19 vaccine has no impact on the menstrual cycle. *J Obstet Gynaecol* 2022;42:3403-3404.
86. Al Kadri, HM; Al Sudairy, AA; Alangari, AS; Al Khateeb, BF; El-Metwally, AA. COVID-19 vaccination and menstrual disorders among women: Findings from a meta-analysis study. *J Infect Public Health* 2023;16:697-704.
87. Parry, PI; Lefringhausen, A; Turni, C; Neil, CJ; Cosford, R; Hudson, NJ, et al. 'Spikeopathy': COVID-19 Spike Protein Is Pathogenic, from Both Virus and Vaccine mRNA. *Biomedicines* 2023;11.
88. Moore, MJ. mRNA Platform and Mechanism of Action of mRNA-1273 in, FDA document: Emergency Use Authorization (EUA) Application for mRNA-1273 (<https://www.fda.gov/media/144583/download>), 2020.
89. Ferraresi, A; Isidoro, C. Will Omics Biotechnologies Save Us from Future Pandemics? Lessons from COVID-19 for Vaccinomics and Adversomics. *Biomedicines* 2022;11.
90. Frasca, L; Ocone, G; Palazzo, R. Safety of COVID-19 Vaccines in Patients with Autoimmune Diseases, in Patients with Cardiac Issues, and in the Healthy Population. *Pathogens* 2023;12.
91. Bellavite, P. Renin-Angiotensin System, SARS-CoV-2 and Hypotheses about Adverse Effects Following Vaccination. *EC Pharmacology and Toxicology* 2021;9:1-10.
92. Bellavite, P; Ferraresi, A; Isidoro, C. Immune Response and Molecular Mechanisms of Cardiovascular Adverse Effects of Spike Proteins from SARS-CoV-2 and mRNA Vaccines. *Biomedicines* 2023;11.
93. Ribeiro, MI; Pimenta, I; Conde, I; Gonzalez, FA. Vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis (VITT) after COVID-19 vaccination. *BMJ Case Rep* 2022;15.
94. Lippi, G; Favaloro, EJ. Cerebral Venous Thrombosis Developing after COVID-19 Vaccination: VITT, VATT, TTS, and More. *Semin Thromb Hemost* 2022;48:8-14.
95. Jaiswal, V; Nepal, G; Dijamco, P; Ishak, A; Dagar, M; Sarfraz, Z, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review. *J Prim Care Community Health* 2022;13:21501319221074450.
96. Semmler, A; Mundorf, AK; Kuechler, AS; Schulze-Bosse, K; Heidecke, H; Schulze-Forster, K, et al. Chronic Fatigue and Dysautonomia following COVID-19 Vaccination Is Distinguished from Normal Vaccination Response by Altered Blood Markers. *Vaccines (Basel)* 2023;11.
97. Doubrovinskaia, S; Mooshage, CM; Seliger, C; Lorenz, HM; Nagel, S; Lehnert, P, et al. Neurological autoimmune diseases following vaccinations against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A follow-up study. *Eur J Neurol* 2023;30:463-473.
98. Bellucci, M; Bozzano, FM; Castellano, C; Pesce, G; Beronio, A; Farshchi, AH, et al. Post-SARS-CoV-2 infection and post-vaccine-related neurological complications share clinical features and the same positivity to anti-ACE2 antibodies. *Front Immunol* 2024;15:1398028.
99. Peng, K; Li, X; Yang, D; Chan, SCW; Zhou, J; Wan, EYF, et al. Risk of autoimmune diseases following COVID-19 and the potential protective effect from vaccination: a population-based cohort study. *EClinicalMedicine* 2023;63:102154.
100. Jung, SW; Jeon, JJ; Kim, YH; Choe, SJ; Lee, S. Long-term risk of autoimmune diseases after mRNA-based SARS-CoV2 vaccination in a Korean, nationwide, population-based cohort study. *Nat Commun* 2024;15:6181.
101. Sumantri, S; Haryanto, MA; Widyastuti, ESA. Risk of adverse events following CoronaVac's COVID-19 vaccination in women with and without autoimmunity. *Clin Epidemiol Glob Health* 2023;20:101249.
102. Rodriguez, Y; Rojas, M; Beltran, S; Polo, F; Camacho-Dominguez, L; Morales, SD, et al. Autoimmune and autoinflammatory conditions after COVID-19 vaccination. New case reports and updated literature review. *J Autoimmun* 2022;132:102898.
103. Kim, HJ; Jung, YJ; Lee, JH; Lee, HJ; Maeng, CH; Baek, SK, et al. Severe acquired hemophilia A associated with COVID-19 vaccination: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2024;103:e39166.
104. Jagtap, K; Naveen, R; Day, J; Sen, P; Vaidya, B; Nune, A, et al. Flares in autoimmune rheumatic diseases in the post-COVID-19 vaccination period-a cross-sequential study based on COVAD surveys. *Rheumatology (Oxford)* 2023;62:3838-3848.
105. Maisch, B. SARS-CoV-2, vaccination or autoimmunity as causes of cardiac inflammation. Which form prevails? *Herz* 2023. 10.1007/s00059-023-05182-6:1-11.
106. Tv, P; Tran, TT; Hao, HT; Hau, NTH; Jain, N; Reinis, A. Postural orthostatic tachycardia syndrome-like symptoms following COVID-19 vaccination: An overview of clinical literature. *Hum Antibodies* 2023;31:9-17.

107. Bidari, A; Asgarian, S; Pour Mohammad, A; Naderi, D; Anaraki, SR; Gholizadeh Mesgarha, M, et al. Immune thrombocytopenic purpura secondary to COVID-19 vaccination: A systematic review. *Eur J Haematol* 2023;110:335-353.
108. Ueno, M; Takabatake, H; Itakura, J; Fujita, R; Kayahara, T; Morimoto, Y, et al. Corticosteroid-refractory autoimmune hepatitis after COVID-19 vaccination: a case report and literature review. *Clin J Gastroenterol* 2023;16:554-558.
109. Fenoglio, R; Lalloni, S; Marchisio, M; Oddone, V; De Simone, E; Del Vecchio, G, et al. New Onset Biopsy-Proven Nephropathies after COVID Vaccination. *Am J Nephrol* 2022;53:325-330.
110. Abuawwad, MT; Taha, MJ; Taha, AJ; Kozaa, YA; Falah, O; Abuawwad, IT, et al. Guillain-Barre syndrome after COVID-19 vaccination: A systematic review and analysis of case reports. *Clin Neurol Neurosurg* 2024;238:108183.
111. Muller, I; Consonni, D; Crivicich, E; Di Marco, F; Curro, N; Salvi, M. Increased Risk of Thyroid Eye Disease Following Covid-19 Vaccination. *J Clin Endocrinol Metab* 2024;109:516-526.
112. Sacchi, MC; Pelazza, C; Bertolotti, M; Agatea, L; De Gaspari, P; Tamiazzo, S, et al. The onset of de novo autoantibodies in healthcare workers after mRNA based anti-SARS-CoV-2 vaccines: a single centre prospective follow-up study. *Autoimmunity* 2023;56:2229072.
113. Kowarz, E; Krutzke, L; Kulp, M; Streb, P; Larghero, P; Reis, J, et al. Vaccine-induced COVID-19 mimicry syndrome. *Elife* 2022;11.
114. Chen, Y; Xu, Z; Wang, P; Li, XM; Shuai, ZW; Ye, DQ, et al. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology* 2022;165:386-401.
115. Trougakos, IP; Terpos, E; Alexopoulos, H; Politou, M; Paraskevis, D; Scorilas, A, et al. Adverse effects of COVID-19 mRNA vaccines: the spike hypothesis. *Trends Mol Med* 2022;28:542-554.
116. Devaux, CA; Camoin-Jau, L. Molecular Mimicry of the Viral Spike in the SARS-CoV-2 Vaccine Possibly Triggers Transient Dysregulation of ACE2, Leading to Vascular and Coagulation Dysfunction Similar to SARS-CoV-2 Infection. *Viruses* 2023;15.
117. Kanduc, D; Shoefeld, Y. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: implications for the vaccine. *Immunol Res* 2020;68:310-313.
118. Kanduc, D. From Anti-SARS-CoV-2 Immune Response to the Cytokine Storm via Molecular Mimicry. *Antibodies (Basel)* 2021;10.
119. Vojdani, A; Kharratian, D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin Immunol* 2020;217:108480.
120. Sotzny, F; Filgueiras, IS; Kedor, C; Freitag, H; Wittke, K; Bauer, S, et al. Dysregulated autoantibodies targeting vaso- and immunoregulatory receptors in Post COVID Syndrome correlate with symptom severity. *Front Immunol* 2022;13:981532.
121. Doshi, P; Fung, K. How the case counting window affected vaccine efficacy calculations in randomized trials of COVID-19 vaccines. *J Eval Clin Pract* 2024;30:105-106.
122. Lataster, R. How the adverse effect counting window affected vaccine safety calculations in randomised trials of COVID-19 vaccines. *J Eval Clin Pract* 2024;30:453-458.
123. Ferdinands, JM; Rao, S; Dixon, BE; Mitchell, PK; DeSilva, MB; Irving, SA, et al. Waning of vaccine effectiveness against moderate and severe covid-19 among adults in the US from the VISION network: test negative, case-control study. *BMJ* 2022;379:e072141.
124. Butt, AA; Nafady-Hego, H; Chemaitelly, H; Abou-Samra, AB; Khal, AA; Coyle, PV, et al. Outcomes Among Patients with Breakthrough SARS-CoV-2 Infection After Vaccination. *Int J Infect Dis* 2021;110:353-358.
125. Butt, AA; Yan, P; Shaikh, OS; Mayr, FB. Outcomes among patients with breakthrough SARS-CoV-2 infection after vaccination in a high-risk national population. *EClinicalMedicine* 2021;40:101117.
126. Li, JX; Wang, YH; Bair, H; Hsu, SB; Chen, C; Wei, JC, et al. Risk assessment of retinal vascular occlusion after COVID-19 vaccination. *NPJ Vaccines* 2023;8:64.
127. Brogna, C; Cristoni, S; Marino, G; Montano, L; Viduto, V; Fabrowski, M, et al. Detection of recombinant Spike protein in the blood of individuals vaccinated against SARS-CoV-2: Possible molecular mechanisms. *Proteomics Clin Appl* 2023. 10.1002/prca.202300048:e2300048.
128. Mantovani, M; Grossi, R; Di Fede, G; Bellavite, P. Thrombosis With Thrombocytopenia and Post-COVID-Vaccination Syndrome With Anti-G-Protein-Coupled Receptor (GPCR) Antibodies Treated With Therapeutic Plasma Exchange. *Cureus* 2024;16:e60019.
129. Wichmann, D; Sperhake, JP; Lutgehetmann, M; Steurer, S; Edler, C; Heinemann, A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 2020;173:268-277.
130. Yoshimura, Y; Sasaki, H; Miyata, N; Miyazaki, K; Okudela, K; Tateishi, Y, et al. An autopsy case of COVID-19-like acute respiratory distress syndrome after mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccination. *Int J Infect Dis* 2022;121:98-101.
131. Sessa, F; Salerno, M; Esposito, M; Di Nunno, N; Zamboni, P; Pomara, C. Autopsy Findings and Causality Relationship between Death and COVID-19 Vaccination: A Systematic Review. *J Clin Med* 2021;10.
132. Morz, M. A Case Report: Multifocal Necrotizing Encephalitis and Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccination against COVID-19. *Vaccines (Basel)* 2022;10.
133. Hulscher, N; Hodkinson, R; Makis, W; McCullough, PA. Autopsy findings in cases of fatal COVID-19 vaccine-induced myocarditis. *ESC Heart Fail* 2024. 10.1002/ehf2.14680.

134. Pfizer ed. Tissue Distribution Study of a [3H]-Labelled Lipid Nanoparticle-mRNA Formulation Containing ALC-0315 and ALC-0159 Following Intramuscular Administration in Wistar Han Rats in, Acuitas Therapeutics Inc, Vancouver, British Columbia V6T 1Z3 Canada, 2020.
135. Gordon, ER; Kwinta, BD; Schreidah, CM; Fahmy, LM; Adeuyan, O; Queen, D, et al. Cutaneous lymphoproliferative disorders after COVID-19 vaccination: clinical presentation, histopathology, and outcomes. *Leuk Lymphoma* 2024;65:48-54.
136. Bae, E; Bae, S; Vaysblat, M; Abdelwahed, M; Sarkar, K; Bae, S. Development of High-Grade Sarcoma After Second Dose of Moderna Vaccine. *Cureus* 2023;15:e37612.
137. Teodori, L; Osimani, B; Isidoro, C; Ramakrishna, S. Mass versus personalized medicine against COVID-19 in the "system sciences" era. *Cytometry A* 2022;101:995-999.
138. Tafanidou, EK; Gkentzi, D. Genetics and Vaccine Development for SARS-CoV2 in the Era of Personalized Medicine. *Infect Disord Drug Targets* 2022;22:e200721194929.
139. Butt, AA; Guerrero, MD; Canlas, EB; Al-Dwairi, H; Alimam, A; Mohamad, AR, et al. Evaluation of mortality attributable to SARS-CoV-2 vaccine administration using national level data from Qatar. *Nat Commun* 2023;14:24.
140. Thomas, SJ; Moreira, ED, Jr.; Kitchin, N; Absalon, J; Gurtman, A; Lockhart, S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med* 2021;385:1761-1773.
141. El Sahly, HM; Baden, LR; Essink, B; Doblecki-Lewis, S; Martin, JM; Anderson, EJ, et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. *N Engl J Med* 2021;385:1774-1785.
142. Finsterer, J. Neurological side effects of SARS-CoV-2 vaccinations. *Acta Neurol Scand* 2022;145:5-9.
143. Finsterer, J; Scorza, FA. A retrospective analysis of clinically confirmed long post-COVID vaccination syndrome. *J Clin Transl Res* 2022;8:506-508.
144. Finsterer, J. A Case Report: Long Post-COVID Vaccination Syndrome During the Eleven Months After the Third Moderna Dose. *Cureus* 2022;14:e32433.
145. David, P; Dotan, A; Mahroum, N; Shoenfeld, Y. Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) Triggered by COVID-19 Infection and Vaccination. *Isr Med Assoc J* 2021;23:378-380.
146. Lee, JS; Choi, H; Shin, SH; Hwang, MJ; Na, S; Kim, JH, et al. Characterization of Brighton Collaboration criteria for myocarditis and pericarditis following COVID-19 vaccine in Korean adolescents. *Vaccine* 2024. 10.1016/j.vaccine.2024.04.032.
147. Pather, S; Charpentier, N; van den Ouweland, F; Rizzi, R; Finlayson, A; Salisch, N, et al. A Brighton Collaboration standardized template with key considerations for a benefit-risk assessment for the Comirnaty COVID-19 mRNA vaccine. *Vaccine* 2024;42:126165.
148. Dong, G; Bate, A; Haguinet, F; Westman, G; Durlich, L; Hviid, A, et al. Optimizing Signal Management in a Vaccine Adverse Event Reporting System: A Proof-of-Concept with COVID-19 Vaccines Using Signs, Symptoms, and Natural Language Processing. *Drug Saf* 2024;47:173-182.
149. Lee, H; Kang, HY; Cho, S; Park, S; Kim, AY; Jung, SY, et al. Causality Assessment Guidelines for Adverse Events Following Immunization with a Focus on Guillain-Barre Syndrome. *Vaccines (Basel)* 2020;8.

**Disclaimer/Nota dell'editore:** le dichiarazioni, le opinioni e i dati contenuti in tutte le pubblicazioni sono esclusivamente quelli dei singoli autori e collaboratori e non delle istituzioni affiliate, e non di MDPI e/o degli editori. MDPI e/o gli editori declinano ogni responsabilità per eventuali danni a persone o proprietà derivanti da idee, metodi, istruzioni o prodotti a cui si fa riferimento nel contenuto.