

Articolo

La sicurezza delle vaccinazioni COVID-19: dovremmo ripensarci la politica

Harald Walach ^{1,2,3,*}, Rainer J.Clemente ⁴ e Wouter Aukema ⁵

- ¹ Università di Scienze Mediche di Poznan, Ospedale Pediatrico, 60-572 Poznan, Polonia
 - ² Dipartimento di Psicologia, Università di Witten/Herdecke, 58448 Witten, Germania Change Health
 - ³ Science Institute, 10178 Berlino, Germania
 - ⁴ Dipartimento di Radioterapia Oncologica, Ospedale Leopoldina, 97422 Schweinfurt, Germania; rainer_klement@gmx.de
 - ⁵ Scienziato indipendente di dati e modelli, Brinkenberweg 1, 7351 BD Hoenderloo, Paesi Bassi; wouter.aukema@gmail.com
- * Corrispondenza: harald.walach@uni-wh.de ; Tel.: +49-30-467-97-436

Riassunto: Sfondi: I vaccini COVID-19 hanno avuto revisioni accelerate senza dati di sicurezza sufficienti. Abbiamo voluto confrontare rischi e benefici. Metodo: Abbiamo calcolato il numero necessario per vaccinare (NNTV) da un ampio studio sul campo israeliano per prevenire un decesso. Abbiamo avuto accesso al database delle reazioni avverse ai farmaci (ADR) dell'Agenzia europea per i medicinali e del registro nazionale olandese (lareb.nl) per estrarre il numero di casi che riportano effetti collaterali gravi e il numero di casi con effetti collaterali fatali. Risultato: L'NNTV è tra 200-700 per prevenire un caso di COVID-19 per il vaccino mRNA commercializzato da Pfizer, mentre l'NNTV per prevenire un decesso è tra 9000 e 50.000 (intervallo di confidenza 95%), con 16.000 come stima puntuale. È stato riportato che il numero di casi che hanno manifestato reazioni avverse è di 700 ogni 100.000 vaccinazioni. Attualmente, vediamo 16 effetti collaterali gravi per 100.000 vaccinazioni e il numero di effetti collaterali fatali è di 4,11/100.000 vaccinazioni. Per tre decessi prevenuti dalla vaccinazione dobbiamo accettare due intiti dalla vaccinazione. Conclusioni: Questa mancanza di chiari benefici dovrebbe indurre i governi a ripensare la loro politica di vaccinazione.

Parole chiave: SARS-CoV-2; COVID-19; vaccinazione; mRNA-vaccino; numero necessario per vaccinare; sicurezza; effetti collaterali; reazione avversa al farmaco; effetti collaterali fatali; EMA



Citazione: Walach, H.; Clemente, R.J.; Aukema, W. La sicurezza delle vaccinazioni COVID-19: dovremmo ripensare alla politica. *Vaccini* 2021, 9, 693. <https://doi.org/10.3390/vaccines9070693>

Redattore accademico: Ralph J. DiClemente

Ricevuto: 2 giugno 2021
Accettato: 21 giugno 2021
Pubblicato: 24 giugno 2021

Nota dell'editore: MDPI rimane neutrale rispetto alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.



Diritto d'autore: © 2021 dagli autori.
Licenziario MDPI, Basilea, Svizzera. Questo articolo è un articolo ad accesso aperto distribuito secondo i termini e le condizioni della licenza Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduzione

Nel corso della pandemia SARS-CoV2, sono stati messi in atto nuovi quadri normativi che hanno consentito la revisione accelerata dei dati e l'ammissione di nuovi vaccini senza dati sulla sicurezza [1]. Molti dei nuovi vaccini utilizzano tecnologie completamente nuove che non sono mai state utilizzate prima nell'uomo. La logica di questa azione era che la pandemia era una minaccia così onnipresente e pericolosa da giustificare misure eccezionali. A tempo debito, è iniziata la campagna di vaccinazione contro SARS-CoV2. Ad oggi (18 giugno 2021), circa Nell'UE sono state somministrate 304,5 milioni di dosi di vaccinazione (<https://qap.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html#distribution-tab>) (consultato il 18 giugno 2021), principalmente il prodotto di vaccinazione vettoriale sviluppato dal gruppo di vaccinazione di Oxford e commercializzato da AstraZeneca, Vaxzevria [2] (circa il 25% di copertura nell'UE), il prodotto di vaccinazione RNA di BioNTec commercializzato da Pfizer, Comirnaty [3,4] (circa il 60%) e il prodotto di vaccinazione mRNA sviluppato da Moderna [5] (circa 10%). Altri rappresentano solo il 5% circa di tutte le vaccinazioni. Poiché questi vaccini non sono mai stati testati per la loro sicurezza in studi prospettici di sorveglianza post-marketing, abbiamo ritenuto utile determinare l'efficacia dei vaccini e confrontarli con i costi in termini di effetti collaterali.



2. Metodi

Abbiamo utilizzato un ampio studio sul campo israeliano [6] che ha coinvolto circa un milione di persone e i dati ivi riportati per calcolare il numero necessario per vaccinare (NNTV) per prevenire un caso di infezione da SARS-CoV2 e per prevenire un decesso causato da COVID-19. Inoltre, abbiamo utilizzato i dati più importanti degli studi di fase 3 regolatori per valutare la NNTV [4,5,7]. Il NNTV è il reciproco della differenza di rischio assoluto tra il rischio nel gruppo trattato e nel gruppo di controllo, espresso in decimali. Per fare un esempio artificiale: una differenza di rischio assoluto tra un rischio di 0,8 nel gruppo di controllo e un rischio di 0,3 nel gruppo trattato comporterebbe una differenza di rischio assoluto di 0,5; quindi, il numero necessario per il trattamento o la NNTV sarebbe $1/0,5 = 2$. Questa è l'efficacia clinica del vaccino.

Abbiamo controllato il database delle reazioni avverse ai farmaci (ADR) dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA: http://www.adrreports.eu/en/search_subst.html#, consultato il 28 maggio 2021; i vaccini COVID-19 sono accessibili sotto "C" nell'indice). Analizzando il numero di singoli casi con effetti collaterali segnalati per i tre vaccini più utilizzati (Comirnaty di BioNTech/Pfizer, il prodotto di vaccinazione vettoriale Vaxzevria commercializzato da AstraZeneca e il vaccino mRNA di Moderna) per paese, abbiamo scoperto che la segnalazione di effetti varia di un fattore 47 (Figura1). Mentre la media europea è di 127 segnalazioni di casi individuali di sicurezza (ISCR), ovvero casi con segnalazioni di effetti collaterali, per 100.000 vaccinazioni, le autorità olandesi hanno registrato 701 segnalazioni per 100.000 vaccinazioni, mentre la Polonia ha registrato solo 15 ISCR per 100.000 vaccinazioni. Supponendo che questa differenza non sia dovuta a una diversa suscettibilità nazionale agli effetti collaterali della vaccinazione, ma a diversi standard di segnalazione nazionali, abbiamo deciso di utilizzare i dati del registro nazionale olandese (<https://www.lareb.nl/coronameldingen>; accesso il 29 maggio 2021) per misurare il numero di effetti collaterali gravi e fatali per 100.000 vaccinazioni. Confrontiamo queste quantità con la NNTV per prevenire un caso clinico e un decesso per COVID-19.

ISCR per 100K Vaccinations Doses Administered

Comparing member states against EU Total

Data: 29-may-2021 | Source: EMA / ECDC

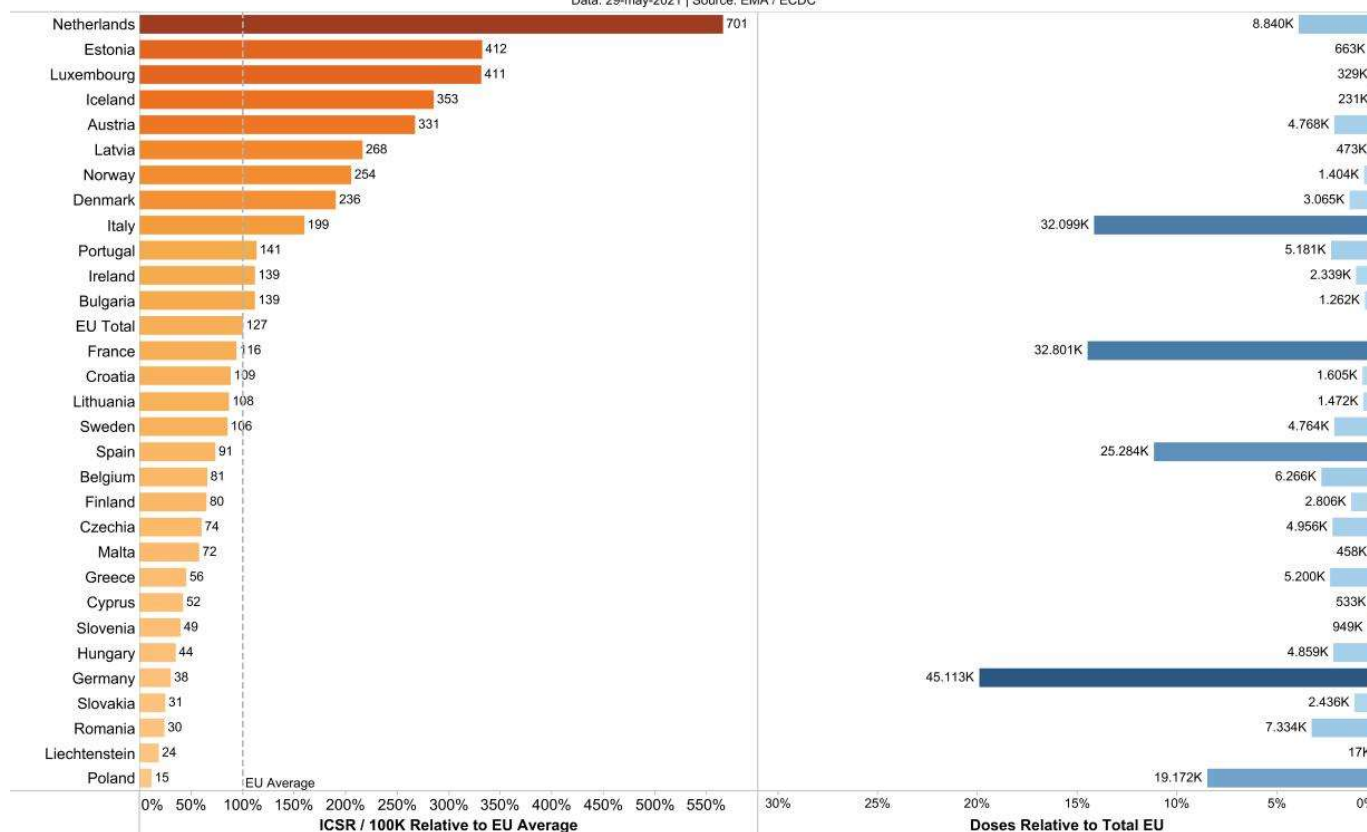


Figura 1. Segnalazioni di casi di sicurezza individuali in associazione con i vaccini COVID 19 in Europa.





3. Risultati

Cunningham è stato il primo a sottolineare l'elevata NNTV in un commento non sottoposto a revisione paritaria: circa 256 persone hanno avuto bisogno di vaccinarsi con il vaccino Pfizer per prevenire un caso [8]. Un recente studio sul campo in Israele con più di un milione di partecipanti [6], dove è stato applicato Comirnaty, il prodotto di vaccinazione mRNA commercializzato da Pfizer, ci ha permesso di calcolare la cifra in modo più preciso. tavolo1 presenta i dati di questo studio sulla base di coppie appaiate, utilizzando la corrispondenza del punteggio di propensione con un gran numero di variabili di base, in cui sia le persone vaccinate che quelle non vaccinate erano ancora a rischio all'inizio di un periodo specificato [6]. Abbiamo utilizzato principalmente le stime della tabella1, perché probabilmente sono più vicini alla vita reale e derivano dal più ampio studio sul campo fino ad oggi. Tuttavia, riportiamo anche i dati degli studi di fase 3 condotti per ottenere l'approvazione normativa nella Tabella2 e li ha usati per un'analisi di sensitività.

Tabella 1. Differenze di rischio e numero necessario per vaccinare (NNTV) per prevenire un'infezione, una caso di malattia sintomatica, e un decesso per COVID-19. I dati di Dagan et al. [6], N = 596.618 in ogni gruppo.

Periodo	Infezione documentata		Malattia sintomatica		Morte per COVID-19	
	Differenza di rischio (N./1000 persone) (IC 95%)	NNTV (IC 95%)	Rischio Differenza (N o./1000 persone) (IC 95%)	NNTV (IC 95%)	Differenza di rischio (N./1000 persone) (IC 95%)	NNTV (IC 95%)
14-20 giorni dopo prima dose	2.06 (1,70–2,40)	486 (417–589)	1,54 (1,28–1,80)	650 (556–782)	0,03 (0,01–0,07)	33.334 (14.286–100.000)
21–27 giorni dopo prima dose	2,31 (1,96–2,69)	433 (372–511)	1,34 (1,09–1,62)	747 (618–918)	0,06 (0,02–0,11)	16.667 (9091–50.000)
7 giorni dopo seconda dose a fine del follow-up	8.58 (6.22–11.18)	117 (90–161)	4,61 (3,29–6,53)	217 (154–304)	N / A	N / A

Dati presi dalla tabella 2 nel lavoro di Dagan et al. NNTV = 1/differenza di rischio.

Tavolo 2. Numero necessario per vaccinare (NNTV) calcolato da studi regolatori di fase 3 cardine dei vaccini SARS-CoV2 mRNA di Moderna, BioNTech/Pfizer e Sputnik (il vaccino vettore di Astra-Zeneca non è contenuto qui, poiché il studia [9] era a controllo attivo e non controllato con placebo).

Vaccino	no partecipanti Gruppo Vaccino	no partecipanti Gruppo Placebo	CoV2 Positivo Fine della prova Vaccino Gruppo	CoV2 Positivo Fine della prova Placebo Gruppo	Assoluto Rischio Differenza (ARD)	Numero Era necessario che Vaccinare 1/ARRO
Moderna [5] \$	15.181(14.550 *)	15.170 (14.598 *)	19 (0,13%) 1	269 (1,77%) 1	0,0165	61
comirnaty (BioNTech/Pfizer) [4] \$	18.860	18.846	8 (0,042%) 2	162 (0,86%) 2	0.00817	123
Sputnik V [7] §	14.964	4902	13 (0,087%) **,3	47 (1%) **,3	0.0091	110

* Popolazione con intenzione di trattare modificata: base di calcolo; ** tratto dalla pubblicazione a causa di numeri di caso leggermente diversi; \$ l'esito è stato un caso sintomatico di COVID-19; § l'esito era un'infezione confermata dal test PCR; 1 dopo 6 settimane; 2 dopo 4 settimane; 3 dopo 3 settimane.

Va notato che nello studio sul campo israeliano, l'incidenza cumulativa dell'infezione, visibile nel gruppo di controllo dopo sette giorni, era bassa (stima Kaplan-Meier <0,5%; Figura 2 nel lavoro di Dagan et al. [6]) ed è rimasta al di sotto del 3% dopo sei settimane. Negli altri studi, le cifre di incidenza dopo tre-sei settimane nei gruppi placebo erano similmente basse, tra lo 0,85% e l'1,8%. Le riduzioni assolute del rischio di infezione fornite da Dagan et al. [6] tradotto in un NNTV di 486 (95% CI, 417–589) due o tre settimane dopo la prima dose, o 117 (90–161) dopo la seconda dose fino alla fine del follow-up per prevenire un caso documentato (Tabella 1). Stime di NNTV per prevenire l'infezione da CoV2 dagli studi di fase 3 dei prodotti di vaccinazione più utilizzati [3–5] erano tra 61 (Moderna) e 123 (Tabella 2) e sono stati stimati in 256 da Cunningham [8]. Tuttavia, va anche notato che l'esito "Infezione

documentata" nella Tabella1 si riferisce all'infezione da CoV2 come definita da un test PCR positivo, cioè senza considerare i falsi positivi

risultati [10], in modo che l'esito "malattia sintomatica" possa riflettere meglio l'efficacia del vaccino. Se il COVID-19 clinicamente sintomatico fino alla fine del follow-up è stato utilizzato come risultato, la NNTV è stata stimata come 217 (IC 95%, 154-304).

Nello studio sul campo israeliano, 4460 persone nel gruppo vaccinato si sono infettate durante il periodo di studio e nove persone sono morte, traducendosi in un tasso di mortalità per infezione (IFR) di

0,2% nel gruppo vaccinato. Nel gruppo di controllo, 6100 si sono infettati e 32 sono morti, risultando in un IFR dello 0,5%, che rientra nell'intervallo trovato da una revisione [11].

Utilizzando i dati della tabella 1, abbiamo calcolato che la differenza di rischio assoluto è 0.00006 (ARD per prevenire un decesso dopo tre o quattro settimane), che si traduce in una NNTV di

16.667. L'intervallo di confidenza al 95% ha coperto l'intervallo da 9000 a 50.000. Pertanto, tra 9000 e 50.000 persone devono essere vaccinate, con una stima puntuale di circa 16.000, per prevenire un decesso correlato al COVID-19.

Per gli altri studi elencati nella tabella 2, nel caso in cui l'infezione positiva fosse il risultato [7], abbiamo calcolato il NNTV per prevenire un decesso utilizzando la stima IFR di 0,5%; nel caso in cui l'esito fosse COVID-19 clinicamente positivo [4,5], abbiamo utilizzato il tasso di mortalità stimato come numero di casi di COVID-19 in tutto il mondo diviso per i decessi correlati a COVID-19, che era del 2% (<https://www.worldometers.info/coronavirus/>

(consultato il 29 maggio 2021)). Nel caso del vaccino Sputnik, si dovrebbero quindi vaccinare 22.000 persone per prevenire un decesso. Nel caso del vaccino Moderna, bisognerebbe vaccinare 3050 persone per prevenire un decesso. Nel caso di Comirnaty, il vaccino Pfizer, 6150 persone vaccinate impedirebbero un decesso, pur usando la cifra di Cunningham [8], sarebbero 12.300 le vaccinazioni per prevenire un decesso.

I dati sugli effetti collaterali riportati nel registro olandese (www.lareb.nl/coronameldingen (consultato il 27 maggio 2021)) sono riportati nella tabella 3.

Tabella 3. Rapporti sulla sicurezza dei singoli casi per i vaccini COVID-19 più ampiamente distribuiti in base agli effetti collaterali olandesi

Registrati (www.lareb.nl/coronameldingen (consultato il 29 maggio 2021)), i numeri assoluti per vaccino e standardizzazione per 100.000 vaccinazioni.

	Numero generale di Rapporti (1)	Lato serio Effetti (1)	Morti (2)	Numero di vaccinazioni Secondo (3)	Numero di vaccinazioni Secondo ECDC (4)
Comirnaty (Pfizer)	21.321	864	280	5.946.031	6.004.808
Moderna	6390	114	35	531.449	540.862
Vaxzevria (AstraZeneca)	29.865	411	31	1.837.407	1.852.996
Janssen	2596	7	-	142.069	143.525
Sconosciuto	129	15	5	-	540
Totale	60.301	1.411	351	8.456.956	8.542.731
per 100.000 vaccinazioni secondo dati olandesi per 100.000 vaccinazioni secondo ECDC EC	713.03	16.68	4.15		
	705,87	16.52	4.11		

(1) <https://www.lareb.nl/coronameldingen>. (2) <https://www.lareb.nl/pages/update-van-bijwerkingen>. (3) <https://coronadashboard.rijksoverheid.nl/landelijk/vaccinaties>. (4) <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/data-covid-19-vaccination-eu-eea>. Tutti i siti hanno avuto accesso il 27 maggio 2021. Il governo olandese ha riportato due numeri; abbiamo preso gli importi calcolati.

Pertanto, dobbiamo accettare che circa 16 casi svilupperanno gravi reazioni avverse dai vaccini COVID-19 per 100.000 vaccinazioni consegnate e circa quattro persone moriranno per le conseguenze di essere vaccinate per 100.000 vaccinazioni consegnate. Adottando la stima puntuale di NNTV = 16.000 (95% CI, 9000-50.000) per prevenire un decesso correlato a COVID-19, per ogni sei (95% CI, 2-11) decessi prevenuti dalla vaccinazione,



possiamo incorrere in quattro decessi in conseguenza o associati alla vaccinazione. In poche parole: poiché preveniamo tre decessi vaccinando, incorriamo in due decessi.

Il rapporto rischio-beneficio sembra migliore se accettiamo le dimensioni dell'effetto più forti degli studi di fase 3. Utilizzando la stima di Cunningham di $NNTV = 12.300$, che deriva da un commento non peer reviewed, siamo arrivati a otto decessi prevenuti per 100.000 vaccinazioni e, nel migliore dei casi, 33 decessi prevenuti da 100.000 vaccinazioni. Quindi, nel caso ottimale, rischiamo quattro decessi per prevenire 33 decessi, un rapporto rischio-beneficio di 1:8. Il rapporto rischio-beneficio in termini di decessi prevenuti e decessi subiti varia quindi da 2:3 a 1:8, sebbene i dati della vita reale supportino anche rapporti fino a 2:1, ovvero il doppio del rischio di morte per vaccinazione rispetto a COVID-19, entro il limite di confidenza del 95%.

4. Discussione

I vaccini COVID-19 sono immunologicamente efficaci e possono, secondo le pubblicazioni, prevenire infezioni, morbidità e mortalità associate a SARS-CoV2; tuttavia, comportano dei costi. Oltre ai costi economici, ci sono tassi relativamente alti di effetti collaterali e decessi. La cifra attuale è di circa quattro decessi ogni 100.000 vaccinazioni, come documentato dal più completo sistema di documentazione europeo, il registro olandese degli effetti collaterali (lareb.nl). Ciò corrisponde bene a un'analisi condotta di recente sul sistema di segnalazione delle reazioni avverse ai vaccini degli Stati Uniti, che ha riscontrato 3,4 decessi per 100.000 vaccinazioni, la maggior parte con i vaccini Comirnaty (Pfizer) e Moderna [12].

Sono pochi o molti? Questo è difficile da dire, e la risposta dipende dalla propria visione di quanto sia grave la pandemia e se l'assunto comune secondo cui non esiste quasi nessuna difesa immunologica innata o immunità cross-reattiva è vero. Alcuni sostengono che possiamo presumere una reattività crociata degli anticorpi ai coronavirus convenzionali nel 30-50% della popolazione [13–16]. Questo potrebbe spiegare perché i bambini e i giovani sono raramente colpiti da SARS-CoV2 [17–19]. Una reazione immunitaria innata è difficile da valutare. Pertanto, valori di bassa sieroprevalenza [20–22] può non solo riflettere una mancanza di immunità di gregge, ma anche un mix di reattività crociata non rilevata di anticorpi ad altri coronavirus, nonché l'eliminazione dell'infezione da parte dell'immunità innata.

Tuttavia, si dovrebbe considerare il semplice fatto giuridico che un decesso associato a una vaccinazione è diverso per natura e status giuridico da un decesso subito in conseguenza di un'infezione accidentale.

I nostri dati dovrebbero essere visti alla luce dei suoi limiti intrinseci:

Lo studio che abbiamo usato per misurare la $NNTV$ era uno studio a campo singolo, anche se è il più grande fino ad oggi. Gli altri dati derivano da studi regolatori che non sono stati progettati per rilevare i massimi effetti. Lo studio sul campo era in qualche modo specifico per la situazione in Israele e studi in altri paesi e altre popolazioni o altri studi di sorveglianza post-marketing potrebbero rivelare dimensioni degli effetti clinici più benefici quando la prevalenza dell'infezione è più alta. Anche questo studio sul campo ha sofferto di alcuni problemi, poiché molti casi sono stati censurati per ragioni sconosciute, presumibilmente a causa di una perdita al follow-up. Tuttavia, gli studi normativi compensano alcune delle debolezze e quindi generano un rapporto rischio-beneficio un po' più vantaggioso.

Il database ADR dell'EMA raccoglie segnalazioni di diverso tipo, da parte di medici, pazienti e autorità. Abbiamo osservato (Figura 1). Potrebbe essere necessario che l'EMA e i governi nazionali istituiscano procedure di monitoraggio migliori per generare dati più affidabili. Alcuni paesi hanno schemi di rendicontazione rigidi, altri in modo piuttosto approssimativo. Poiché dobbiamo presumere che il numero medio di effetti collaterali sia approssimativamente simile tra i paesi, ci aspetteremmo una quota di segnalazione simile. Tuttavia, quando si esaminano i rapporti in base ai paesi, è possibile notare una grande variazione. La nostra decisione di utilizzare i dati olandesi come proxy per l'Europa è derivata da questa scoperta. Si potrebbe voler contestare questa decisione, ma non abbiamo trovato dati provenienti da altri paesi più validi di quelli usati qui. A parte questo, i nostri dati combaciano bene con i dati del sistema di segnalazione avversa dei vaccini CDC degli Stati Uniti [12], che indirettamente convalida la nostra decisione.



Si potrebbe obiettare che è sempre difficile accertare la causalità in tali rapporti. Questo è certamente vero; tuttavia, i dati olandesi, in particolare i casi mortali, sono stati certificati da medici specialisti (<https://www.lareb.nl/media/eacjg2eq/beleidsplan-2015-2019.pdf> (consultato il 29 maggio 2021)), pagina 13: *“Tutti i rapporti ricevuti vengono controllati per verificarne la completezza e le possibili ambiguità. Se necessario, vengono richieste ulteriori informazioni al segnalante e/o al medico curante. Il referto viene inserito in banca dati con tutte le informazioni necessarie. Gli effetti collaterali sono codificati secondo gli standard (internazionali) applicabili. Successivamente viene effettuata una valutazione individuale della relazione. Le segnalazioni vengono inoltrate alla banca dati europea (Eudravigilance) e alla banca dati del Centro di collaborazione dell'OMS per il monitoraggio internazionale dei farmaci a Uppsala. I titolari della registrazione sono informati sulle segnalazioni relative al loro prodotto.”*.

Un recente studio sperimentale ha mostrato che la proteina spike SARS-CoV2 è sufficiente a produrre danno endoteliale [23]. Ciò fornisce un potenziale razionale causale per gli effetti collaterali più gravi e più frequenti, vale a dire problemi vascolari come gli eventi trombotici. I vaccini COVID-19 basati su vettori possono produrre proteine spike solubili, che moltiplicano i potenziali siti di danno [24]. La proteina spike contiene anche domini che possono legarsi ai recettori colinergici, compromettendo così le vie colinergiche antinfiammatorie, potenziando i processi infiammatori [25]. Una recente revisione ha elencato molti altri potenziali effetti collaterali dei vaccini mRNA COVID-19 che potrebbero anche emergere più tardi rispetto ai periodi di osservazione qui trattati [26].

Nello studio sul campo israeliano, il periodo di osservazione era di sei settimane, e negli studi regolatori statunitensi tra le quattro e le sei settimane, un periodo comunemente ritenuto sufficiente per vedere un effetto clinico di un vaccino, perché sarebbe anche il lasso di tempo entro quale qualcuno che è stato infettato inizialmente si sarebbe ammalato e forse sarebbe morto. Se il periodo di osservazione fosse stato più lungo, l'entità dell'effetto clinico sarebbe potuta aumentare, cioè la NNTV avrebbe potuto diminuire e, di conseguenza, il rapporto beneficio/danno sarebbe potuto aumentare a favore dei vaccini. Tuttavia, come notato sopra, esiste anche la possibilità che effetti collaterali si sviluppino con un certo ritardo e influenzino il rapporto rischio-beneficio nella direzione opposta [26]. Questo dovrebbe essere studiato in modo più sistematico in uno studio osservazionale a lungo termine.

Un altro punto da considerare è che inizialmente, principalmente le persone anziane e quelle a rischio sono state inserite nei programmi nazionali di vaccinazione. C'è da sperare che il conteggio dei decessi diminuisca in conseguenza delle vaccinazioni, poiché l'età dei vaccinati diminuisce.

Tuttavia, pensiamo che, dati i dati, non dovremmo aspettare di vedere se si accumulano più morti, ma invece utilizzare i dati disponibili per studiare chi potrebbe essere a rischio di subire effetti collaterali e perseguire un percorso diligente.

Infine, notiamo che dall'esperienza con la segnalazione di effetti collaterali da altri farmaci, solo una piccola frazione degli effetti collaterali viene segnalata ai database degli eventi avversi [27,28]. La sottostima mediana può raggiungere il 95% [29].

Dato questo fatto e l'alto numero di gravi effetti collaterali già segnalati, l'attuale tendenza politica a vaccinare i bambini che sono a rischio molto basso di soffrire di COVID-19 in primo luogo deve essere riconsiderata.

5. Conclusioni

La presente valutazione solleva la questione se sarebbe necessario ripensare le politiche e utilizzare i vaccini COVID-19 in modo più parsimonioso e con una certa discrezione solo in coloro che sono disposti ad accettare il rischio perché si sentono più a rischio della vera infezione rispetto alla finta infezione. Forse sarebbe necessario smorzare l'entusiasmo con fatti sobri? A nostro avviso, l'EMA e le autorità nazionali dovrebbero avviare una revisione della sicurezza nel database di sicurezza dei vaccini COVID-19 e i governi dovrebbero considerare attentamente le loro politiche alla luce di questi dati. Idealmente, scienziati indipendenti dovrebbero effettuare revisioni approfondite dei casi molto gravi, in modo che possano esserci raccomandazioni basate sull'evidenza su chi potrebbe beneficiare di una vaccinazione SARS-CoV2 e chi è a rischio di soffrire di effetti collaterali. Attualmente,



16 effetti collaterali gravi ogni 100.000 vaccinazioni al fine di salvare la vita di 2-11 individui ogni 100.000 vaccinazioni, ponendo rischi e benefici sullo stesso ordine di grandezza.

Contributi dell'autore: Concettualizzazione, HW; metodologia, HW; scrittura: bozza originale, HW; garante, HW; ha verificato la correttezza dell'analisi e ha contribuito alla stesura. RJK; analisi dei volumi di vaccinazione COVID-19 riportati dall'ECDC e dai rapporti ICSR dell'EMA e produzione di grafici, WA Tutti gli autori hanno letto e accettato la versione pubblicata del manoscritto.

Finanziamento: Questa ricerca non ha ricevuto finanziamenti esterni.

Dichiarazione del comitato di revisione istituzionale: Si trattava di uno studio su dati pubblicamente disponibili e di un'analisi secondaria, e in quanto tale non soggetto a revisione etica.

Dichiarazione di consenso informato: Il consenso informato è stato ottenuto da tutti i soggetti coinvolti negli studi citati utilizzati nella nostra analisi.

Dichiarazione sulla disponibilità dei dati: La documentazione su come estrarre le informazioni dagli elenchi di righe del database ADR dell'EMA, gli script SQL e le rappresentazioni grafiche è disponibile all'indirizzo <http://www.aukema.org/2021/04/analysis-of-icsr-reports-at-ema-europa.eu.html> (consultato il 22 giugno 2021).

Conflitti di interesse: Gli autori non dichiarano conflitti di interesse.

Riferimenti

1. Arvey, CG Genetische Impfstoffe gegen COVID-19: Hoffnung oder Risiko. *Svizzera. rztezeitung* 2020, *101*, 862-864. Ramasami, Minnesota;
2. Minassiano, AM; Ewer, KJ; Flaxman, AL; Folegatti, PM; Owens, Repubblica Dominicana; Voysey, M.; Aley, PK; Angus, B.; Babbage, G.; et al. Sicurezza e immunogenicità del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 somministrato in regime prime-boost in adulti giovani e anziani (COV002): uno studio di fase 2/3 in singolo cieco, randomizzato, controllato. *Lancetta* 2020, *396*, 1979-1993. [CrossRef] Walsh, EE; Frenck, RW; Falsei, AR;
3. Cucina, N.; Absalon, J.; Gurtman, A.; Lockhart, S.; Neuzil, K.; Mulligan, MJ; Bailey, R.; et al. Sicurezza e immunogenicità di due candidati al vaccino COVID-19 a base di RNA. *N. inglese J. Med.* 2020, *383*, 2439-2450. [CrossRef] [PubMed]
4. Polacco, FP; Tommaso, SJ; Cucina, N.; Absalon, J.; Gurtman, A.; Lockhart, S.; Perez, JL; Marco, GP; Moreira, ED; Zerbini, C.; et al. Sicurezza ed efficacia del vaccino BNT162b2 mRNA COVID-19. *N. inglese J. Med.* 2020, *383*, 2603-2615. [CrossRef]
5. Baden, LR; El Sahly, HM; Essink, B.; Kotloff, K.; Frey, S.; Novak, R.; Diemer, D.; Spector, SA; Rouphael, N.; Creech, CB; et al. Efficacia e sicurezza del vaccino mRNA-1273 SARS-CoV-2. *N. inglese J. Med.* 2020, *384*, 403-416. [CrossRef] Dagan, N.; Barda, N.; Kepten, E.; Miron, O.; Perchik, S.;
6. Katz, MA; Hernunn, MA; Lipsitch, M.; Reis, B.; Balicer, vaccino COVID-19 mRNA RD BNT162b2 in un ambiente di vaccinazione di massa a livello nazionale. *N. inglese J. Med.* 2021, *384*, 1412-1423. [CrossRef] [PubMed] Logunov, DY; Dolzhikova, IV; Shcheblyakov, DV; Tukhvatulin, AI;
7. Zubkova, OV; Dzharullaeva, AS; Kovyshina, AV; Lubenet, Paesi Bassi; Grousova, DM; Erochova, AS; et al. Sicurezza ed efficacia di un vaccino COVID-19 eterologo prime-boost basato su vettori rAd26 e rAd5: un'analisi ad interim di uno studio randomizzato controllato di fase 3 in Russia. *Lancetta* 2021, *397*, 671-681. [CrossRef]
8. Cunningham, AS Risposta rapida: il candidato al vaccino COVID-19 non è impressionante: NNTV è circa 256. *BMJ* 2020, *371*, m4347. Folegatti,
9. PM; Ewer, KJ; Aley, PK; Angus, B.; Becker, S.; Belij-Rammerstorfer, S.; Bellamy, D.; Bibi, S.; Bittaye, M.; Clutterbuck, EA; et al. Sicurezza e immunogenicità del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 contro SARS-CoV-2: un rapporto preliminare di uno studio controllato randomizzato di fase 1/2, in singolo cieco. *Lancetta* 2020, *396*, 467-478. [CrossRef] Clemente, RJ; Bandyopadhyay, PS L'epistemologia di un test
10. SARS-CoV-2 positivo. *Acta Biotheor.* 2020. [CrossRef]
11. Ioannidis, JPA; Axfors, C.; Contopoulos-Ioannidis, DG Rischio di mortalità COVID-19 a livello di popolazione per gli individui non anziani in generale e per gli individui non anziani senza malattie di base negli epicentri pandemici. *ambiente. Ris.* 2020, *188*, 109890. [CrossRef] [PubMed]
12. Rose, J. Un rapporto sul sistema di segnalazione degli eventi avversi del vaccino degli Stati Uniti (VAERS) sui prodotti biologici dell'acido ribonucleico (mRNA) messaggero COVID-19. *Sci. Legge sulla politica della salute pubblica* 2021, *2*, 59-80.
13. Edridge, AW; Kaczorowska, JM; Oste, aria condizionata; Bakker, M.; Klein, M.; Jebbink, MF; Matser, A.; Kinsella, C.; Rueda, P.; Prins, M.; et al. L'immunità protettiva stagionale contro il coronavirus è di breve durata. *Naz. Med.* 2020, *26*, 1691-1693. [CrossRef] [PubMed]
14. Havers, FP; Reed, C.; Lim, T.; Montgomery, JM; Klena, JD; Sala, AJ; Friggere, AM; Cannone, DL; Chiang, CF; Gibboni, A.; et al. Sieroprevalenza di anticorpi contro SARS-CoV-2 in 10 siti negli Stati Uniti, dal 23 marzo al 12 maggio 2020. *JAMA Intern. Med.* 2020, *180*, 1576-1586. [CrossRef]
15. Matteo, J.; Grifoni, A.; Tarke, A.; Sidney, J.; Ramirez, SI; Dan, JM; hamburger, ZC; Rawlings, SA; Smith, DM; Phillips, E.; et al. Epitopi di cellule T SARS-CoV-2 selettivi e cross-reattivi in esseri umani non esposti. *Scienza* 2020, *370*, 89-94. [CrossRef] [PubMed] Doshi, P. COVID-19: Molte
16. persone hanno un'immunità preesistente? *BMJ* 2020, *370*, m3563. [CrossRef]
17. Lavine, JS; Bjornstad, ON; Antia, R. Le caratteristiche immunologiche governano la transizione del COVID-19 all'endemia. *Scienza* 2021, *371*, 741-745. [CrossRef]



18. Brandal, LT; Ofitserova, TS; Meijerink, H.; Rykkvin, R.; Lund, HM; Hungnes, O.; Greve-Isdahl, M.; Bragstad, K.; Nygard, K.; Winje, BA Trasmissione minima di SARS-CoV-2 da casi pediatrici di COVID-19 nelle scuole primarie, Norvegia, da agosto a novembre 2020. *Eurosurveillance* 2021, 26, 2002011. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Ludvigsson, JF; Engerström, L.; Nordenhall, C.; Larsson, E. Scuole aperte, COVID-19 e morbilità di bambini e insegnanti in Svezia. *N. inglese J. Med.* 2021, 384, 669–671. [[CrossRef](#)]
20. Lorent, D.; Nowak, R.; Rossi, C.; Lenartowicz, E.; Makarewicz, A.; Zaremba, B.; Nowak, S.; Kuszel, L.; Stefaniak, J.; Kierzek, R.; et al. Prevalenza di anticorpi anti-SARS-CoV-2 a Poznań, in Polonia, dopo la prima ondata della pandemia di COVID-19. *Vaccini* 2021, 9, 541. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Ioannidis, J. Il tasso di mortalità per infezione di COVID-19 dedotto dai dati di sieroprevalenza. *Toro. Organo Mondiale della Sanità*. 2021, 99, 19F-33F. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Bendavid, E.; Mulaney, B.; Sood, N.; Scià, S.; Ling, E.; Bromley-Dulfano, R.; Lai, C.; Weissberg, Z.; Saavedra-Walker, R.; Tedrow, J.; et al. Sieroprevalenza anticorpale COVID-19 nella contea di Santa Clara, California. *Int. J. Epidemiol.* 2021, 50, 410–419. [[CrossRef](#)]
23. Lei, Y.; Zhang, J.; Schiavon Cara, R.; Lui, M.; Chen, L.; Shen, H.; Zhang, Y.; Yin, Q.; Cho, Y.; Andrade, L.; et al. La proteina Spike SARS-CoV-2 compromette la funzione endoteliale tramite la sottoregolazione di ACE 2. *Circ. Res.* 2021, 128, 1323–1326. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Kowarz, E.; Krutke, L.; Reis, J.; Bracharz, S.; Kochanek, S.; Marschalek, R. Sindrome "mimetismo COVID-19 indotta da vaccino": le reazioni di giunzione all'interno del quadro di lettura aperto Spike SARS-CoV-2 provocano varianti della proteina Spike che possono causare eventi tromboembolici in pazienti immunizzati con vaccini basati su vettori (non peer prestampa revisionata). *Ris. mq.* 2021. [[CrossRef](#)]
25. Farsalino, K.; Eliopoulos, E.; Leonida, DD; Papadopoulos, GE; Tzartos, S.; Poulas, K. Sistema colinergico nicotinico e COVID-19: identificazione in silico di un'interazione tra SARS-CoV-2 e recettori nicotinici con potenziali implicazioni di targeting terapeutico. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 5807. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Seneff, S.; Quasi, G. Peggior della malattia? Rivedere alcune possibili conseguenze indesiderate dei vaccini mRNA contro COVID-19. *Int. J. Pratica di teoria del vaccino. Ris.* 2021, 2, 38–79.
27. Alatawi, YM; Hansen, RA Stima empirica della sottosegnalazione nel sistema di segnalazione degli eventi avversi della Food and Drug Administration (FAERS) statunitense. *Opinione di esperti. sicurezza antidroga* 2017, 16, 761–767. [[CrossRef](#)]
28. Moore, TJ; Bennett, CL Sottostima delle complicanze emorragiche e trombotiche dei prodotti farmaceutici alla Food and Drug Administration degli Stati Uniti: risultati empirici per Warfarin, Clopidogrel, Ticlopidine e Talidomide dal Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *Semino. Trombo. Hemost.* 2012, 38, 905–907. [[CrossRef](#)]
29. Hazell, L.; Shakri, SAW Sotto-segnalazione di reazioni avverse ai farmaci. Una revisione sistematica. *sicurezza antidroga* 2006, 29, 385–396. [[CrossRef](#)]