

Rapporto di ricerca scientifica

Valutazione nazionale di farmacovigilanza degli eventi avversi orali a seguito della vaccinazione contro il COVID-19 in Germania (2020-2023)



Riad Abanoub*

Centro Masaryk per la salute globale (MCGH), Dipartimento di sanità pubblica, Facoltà di medicina, Università Masaryk, Brno, Repubblica ceca
Dipartimento di Salute Pubblica, Facoltà di Medicina, Università Masaryk, Brno, Repubblica Ceca

ARTICOLO

INFORMAZIONI

Cronologia dell'articolo:

Ricevuto l'11 marzo 2025

Ricevuto in forma rivista il 9 giugno 2025

Accettato il 24 giugno 2025

Disponibile online xxx

Parole chiave:

Sistemi di segnalazione delle reazioni avverse
ai farmaci

Vaccini contro il covid-19

Germania

Manifestazioni orali

Farmacovigilanza

ASTRATTO

Obiettivi:Gli sforzi di farmacovigilanza per i vaccini contro il COVID-19 si sono concentrati principalmente sugli eventi avversi gravi (EA), mentre gli EA non gravi, ma comunque angoscianti, come quelli orali, rimangono poco esaminati. Questo studio si proponeva di analizzare i modelli di segnalazione degli EA orali nel database nazionale tedesco di farmacovigilanza.

Metodi:È stata condotta un'analisi retrospettiva dei singoli casi di segnalazione di sicurezza (ICSR) dal database del Paul-Ehrlich-Institut (PEI) per il periodo compreso tra dicembre 2020 e dicembre 2023. Il rapporto di segnalazione assoluto è stato calcolato come casi ogni 1000 ICSR per ciascun evento avverso orale. Le analisi secondarie includevano: (1) confronti tra database con il sistema statunitense Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS); (2) analisi di sproporzionalità utilizzando un approccio ibrido che combina condizioni frequentiste e bayesiane per stabilire segnali di segnalazione sproporzionata (SDR); (3) analisi di sottogruppo basate su fattori demografici e correlati al vaccino; e (4) regressione multivariata per correggere potenziali fattori confondenti.

Risultati:Gli eventi avversi orali più frequentemente segnalati nel dataset PEI sono stati gli eventi avversi orali gustativi, come ageusia e disgeusia; altri eventi avversi sensoriali orali, tra cui parestesia orale e ipoestesia orale; e specifici eventi avversi mucosi, come herpes orale e stomatite aftosa. L'analisi cross-database non solo ha confermato la prevalenza degli eventi avversi gustativi e di altri eventi avversi sensoriali, ma ha anche evidenziato delle differenze, con il VAERS che ha riportato tassi più elevati di gonfiore della lingua e delle labbra. L'analisi di disproporzionalità ha identificato 21 eventi avversi orali come veri e propri SDR. La suscettibilità femminile era evidente in diversi eventi avversi orali e l'analisi stratificata per età ha rivelato una maggiore segnalazione tra minori e anziani rispetto agli adulti di mezza età. Le differenze nella segnalazione di eventi avversi orali tra vaccini a mRNA e a vettore virale non presentavano un modello coerente e le dosi di richiamo erano associate a un aumento della segnalazione di eventi avversi orali selezionati.

Conclusioni:Pur tenendo conto dei limiti dei dati di sorveglianza passiva, questo studio evidenzia la necessità di ulteriori ricerche sugli eventi avversi orali, utilizzando modelli di casi clinici autocontrollati per eventi clinicamente significativi. L'integrazione degli eventi avversi orali nel monitoraggio della sicurezza dei vaccini potrebbe migliorare la sorveglianza post-marketing, mentre gli eventi avversi convalidati potrebbero giustificare l'inclusione nelle informazioni sul prodotto per motivi di trasparenza.

- 2025 Gli autori. Pubblicato da Elsevier Inc. per conto della FDI World Dental Federation.

Questo è un articolo ad accesso aperto con licenza CC BY
(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Introduzione

La sicurezza dei vaccini contro il COVID-19 è stata ampiamente studiata attraverso i sistemi globali di farmacovigilanza, concentrandosi principalmente sugli eventi avversi gravi (EA) come miocardite, eventi tromboembolici e anafilassi.¹⁻³ Tuttavia, gli eventi avversi non gravi, ma potenzialmente angoscianti, compresi quelli che interessano la cavità orale, rimangono poco esplorati. Gli eventi avversi orali,

* Autore corrispondente. Dipartimento di Salute Pubblica, Facoltà di Medicina, Università Masaryk, 62500 Brno, Repubblica Ceca.

Indirizzo e-mail: abanoub.riad@med.muni.cz Riad Abanoub: <http://orcid.org/0000-0001-5918-8966> <https://doi.org/10.1016/j.identj.2025.100906>

0020-6539/- 2025 Gli autori. Pubblicato da Elsevier Inc. per conto della FDI World Dental Federation. Questo è un articolo ad accesso aperto con licenza CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

come disturbi del gusto, lesioni della mucosa e gonfiore delle labbra o della lingua, sono stati segnalati sporadicamente nella sorveglianza post-marketing, ma i loro modelli epidemiologici e la loro rilevanza clinica non sono ben stabiliti.^{4,5} Considerata la diffusa somministrazione di vaccini contro il COVID-19 e il ruolo essenziale della salute orale nel benessere generale, sono necessarie indagini sistematiche sugli eventi avversi orali per caratterizzarne meglio la frequenza, la natura e le potenziali implicazioni.⁶⁻⁸

I database di farmacovigilanza forniscono preziose informazioni sulla sicurezza dei vaccini, raccogliendo segnalazioni di eventi avversi reali da parte di operatori sanitari e pazienti vaccinati.⁹ Tra questi, il sistema di farmacovigilanza del Paul-Ehrlich-Institut (PEI) tedesco offre un'opportunità unica per esaminare gli eventi avversi orali successivi alla vaccinazione contro il COVID-19 in un contesto europeo.¹⁰ Con oltre 190 milioni di dosi di vaccino COVID-19 somministrate in Germania tra dicembre 2020 e dicembre 2023, il database PEI si distingue per il fatto che a ogni singolo rapporto sulla sicurezza dei casi (ICSR) viene assegnato un singolo "reclamo principale", che può influenzare i modelli di segnalazione degli eventi avversi rispetto ad altri sistemi nazionali di farmacovigilanza.¹¹ Comprendere queste differenze strutturali è essenziale per contestualizzare i risultati nelle valutazioni globali sulla sicurezza dei vaccini.

Il rilevamento del segnale nella farmacovigilanza si basa sull'analisi di disproporzionalità per identificare gli eventi avversi segnalati con frequenze inaspettatamente elevate rispetto all'intero set di dati.¹²⁻¹⁴ I metodi tradizionali, come il rapporto di segnalazione proporzionale (PRR) e il rapporto di probabilità di segnalazione (ROR), sono ampiamente utilizzati, ma possono generare associazioni spurie a causa di artefatti statistici o distorsioni di segnalazione.¹⁴ Per aumentare la specificità e ridurre al minimo i segnali falsi positivi, un approccio ibrido che incorpora metodi bayesiani, come la componente informativa (IC), ha ottenuto riconoscimento nella sorveglianza della sicurezza post-marketing.¹³ L'impiego di un'analisi di sproporzionalità ibrida consente di identificare i veri segnali di segnalazione sproporzionata (SDR), riducendo al contempo il rischio di falsi allarmi.

L'obiettivo primario di questo studio è caratterizzare lo spettro e i modelli di segnalazione degli eventi avversi orali a seguito della vaccinazione contro il COVID-19 nel dataset PEI tedesco. Gli obiettivi secondari includono: 1) convalida dei risultati attraverso il confronto tra database con il sistema statunitense di segnalazione degli eventi avversi ai vaccini (VAERS);² 2) analizzare le tendenze demografiche e di segnalazione specifiche per vaccino attraverso la stratificazione per sesso, fascia d'età, tipo di vaccino e calendario vaccinale;³ 3) utilizzando la regressione multivariabile per controllare le potenziali variabili confondenti.

Materiali e metodi

Progettazione dello studio

È stata condotta un'analisi retrospettiva utilizzando gli ICSR del database di farmacovigilanza del PEI che coprono il periodo da dicembre 2020 a dicembre 2023.¹¹ Il presente studio ha analizzato gli eventi avversi orali successivi alla vaccinazione contro il COVID-19 e ha rispettato le linee guida REporting of A Disproportionality Analysis for Drug Safety Signal Detection Using Individual Case Safety Reports in Pharmacovigilance per garantire rigore metodologico e trasparenza.⁹

Fonte dei dati

Il set di dati PEI sui sospetti effetti collaterali successivi alla vaccinazione contro il COVID-19 comprende le segnalazioni di effetti collaterali indesiderati (ICSR) di operatori sanitari, soggetti vaccinati, aziende farmaceutiche e organismi di regolamentazione, inviate tramite posta, e-mail, telefono, il portale online PEI e il database EudraVigilance dell'Agenzia europea per i medicinali.¹¹ Gli obblighi di segnalazione per i professionisti sanitari sono regolamentati dalle leggi nazionali: i casi vengono prima segnalati alle commissioni professionali per i farmaci o ai dipartimenti di sanità pubblica prima di essere inoltrati all'Isola del Principe Edoardo.¹⁵ Ogni ICSR registra un solo sintomo clinico, il cosiddetto "reclamo principale", e gli ICSR duplicati provenienti da più fonti sono stati uniti per garantire un rilevamento accurato del segnale di sicurezza a livello federale.¹¹

Variabili

È stato utilizzato un quadro anatomico-fisiologico della cavità orale precedentemente descritto, classificando gli AE in base alle regioni anatomiche (labbra, palato, lingua, denti, ghiandole salivari, mucosa orale) e alle funzioni (gusto e altre sensazioni).⁶ Sono state ricercate parole chiave pertinenti associate a questo framework nel dataset PEI, mentre i termini non correlati alla cavità orale, come contracccezione orale, condizioni congenite (ad esempio, labbro leporino e palatoschisi) e disturbi oncologici (ad esempio, cancro alla lingua in stadio II), sono stati esclusi a causa dell'implausibilità biologica e della loro frequenza estremamente bassa ($n < 3$). Un elenco finale di 80 eventi avversi orali è stato identificato nel set di dati PEI e successivamente analizzato in questo studio.

Analisi statistiche

Le analisi statistiche sono state condotte in due fasi. L'analisi primaria ha valutato i tassi di segnalazione assoluti (ARR) per ciascun evento avverso orale nel dataset PEI. Le analisi secondarie miravano a controllare potenziali bias di segnalazione e sproporzionalità, nonostante l'assenza di dati di confronto (altri vaccini/farmaci) nel dataset PEI. Questo obiettivo è stato raggiunto attraverso quattro fasi:

1. **Analisi tra database:** Gli ARR degli eventi avversi orali nel set di dati PEI sono stati confrontati con i valori corrispondenti del VAERS (dati estratti nell'ottobre 2024).¹⁶ È stato calcolato il rapporto di probabilità (OR) tra PEI e VAERS, insieme all'intervallo di confidenza del 95%, per evidenziare le disparità nelle tendenze di segnalazione.
2. **Analisi di sproporzionalità:** Gli eventi avversi (SDR) sono stati identificati utilizzando i dati VAERS. Gli eventi avversi orali sono stati valutati sulla base di parametri di disproporzionalità frequentista (PRR e ROR) e di un metodo bayesiano che utilizza l'IC. Gli eventi avversi che soddisfacevano tutti e tre i criteri sono stati contrassegnati come SDR.¹³
3. **Analisi dei sottogruppi:** Gli ARR per i 20 eventi avversi orali più comunemente segnalati nel set di dati PEI sono stati stratificati per sesso (femmina vs maschio), fascia d'età (minorenni <18, adulti 18-59 e anziani >59), anno di invio (2020, 2021, 2022, 2023), tipo di vaccino (mRNA, vettore virale e subunità proteica) e calendario vaccinale (serie primaria vs serie di richiamo).
4. **Analisi di regressione:** Per ciascuno dei 20 principali eventi avversi è stata eseguita una regressione logistica multivariata, con 4 fattori predittivi: sesso, fascia d'età, tipo di vaccino e calendario vaccinale.

Tutte le analisi sono state condotte utilizzando RStudio (versione 2024.12.1+563; Posit PBC) e IBM SPSS Statistics (versione 29; IBM Corp.) con un livello di significatività di $P < .05$.

Risultati

Il dataset PEI comprendeva 974.931 ICSR, con le segnalazioni inviate più frequentemente nel 2021 (61,71%), seguito dal 2022 (32,56%), 2023 (5,72%) e 2020 (0,01%). Rispetto al dataset VAERS (1.016.024 ICSR), il dataset PEI presentava una percentuale maggiore di segnalazioni femminili (71,98% contro 66,50%; $P < .001$) e più adulti di età compresa tra 18 e 59 anni (82,59% contro 56,65%; $P < .001$). Includeva anche meno segnalazioni da parte di soggetti sottoposti a vaccino mRNA (76,88% contro 92,73%) ma una percentuale più alta da parte di soggetti sottoposti a vaccino a vettore virale (22,74% contro 7,22%; $P < .001$), così come più segnalazioni associate alle dosi della serie primaria (99,35% contro 95,99%; $P < .001$) (Tabella 1).

Analisi primaria

Il disturbo del gusto ha avuto l'ARR più alto (0,493 casi ogni 1000 ICSR), seguito da ageusia 'perdita completa del gusto' (0,449), herpes orale (0,411), disgeusia 'alterazione del gusto' (0,361), parestesia orale 'formicolio o intorpidimento' (0,325), ipoestesia orale 'ridotta sensibilità della bocca' (0,319), lingua gonfia (0,297), secchezza delle fauci (0,277), gonfiore delle labbra (0,258) e ulcera aftosa (0,129) secondo il set di dati PEI (Tabella 2).

Nonostante soddisfacessero i criteri di inclusione iniziali del quadro anatomo-fisiologico della cavità orale, 20 AE orali sono stati segnalati meno di 3 volte nel set di dati PEI e sono stati quindi eliminati da Tabella 2.

Analisi tra database

Dei 60 AE orali inclusi nell'analisi primaria, 12 sono stati segnalati in modo significativamente maggiore nel set di dati PEI (OR e 95% CI > 1), mentre 29 sono stati segnalati in più nel dataset VAERS (Tabella 2).

Rispetto al set di dati VAERS, il disturbo del gusto (OR: 1,69, IC 95%: [1,47-1,96]), l'ipogeusia 'gusto ridotto' (2,85 [1,88-4,33]), l'eritema della mucosa orale (3,26 [1,47-7,22]) e termini più ampi e non specifici come disturbo orale (2,82 [1,99-3,98]) e disturbo della lingua (1,61 [1,19-2,16]) sono stati segnalati più frequentemente nel set di dati PEI. D'altra parte, ageusia (OR: 0,13 [0,12-0,14]), disgeusia (0,16 [0,15-0,18]), parestesia orale (0,28 [0,25-0,32]), ipoestesia orale (0,29 [0,25-0,32]), lingua gonfia (0,52 [0,45-0,60]), gonfiore delle labbra (0,15 [0,13-0,17]) e gonfiore della bocca (0,41 [0,30-0,56]) sono stati segnalati più frequentemente nel set di dati VAERS (Figura 1).

Analisi di sproporzionalità

A causa di segnalazioni insufficienti nel set di dati VAERS, sia per i vaccini COVID-19 che per i vaccini di confronto, 11 eventi avversi orali sono stati esclusi dall'analisi di sproporzionalità. Tra i restanti eventi avversi, 21 soddisfacevano sia i criteri frequentisti che bayesiani prespecificati e sono stati classificati come veri SDR, mentre 26 non li soddisfacevano. Nel set di dati VAERS, il disturbo del gusto presentava il PRR più elevato (17,57 [10,28-30,03]), seguito da ageusia (15,51 [13,39-17,97]), parestesia dentale "alterazione della sensibilità nei denti" (9,97 [1,30-76,69]), iperestesia dentale "ipersensibilità dentale" (9,14 [3,28-25,44]) e anestesia orale (8,31 [1,06-64,91]). Inoltre, tra i veri SDR, disgeusia (3,31 [3,02-3,63]), parestesia orale (4,47 [3,87-5,16]), orali

Tabella 1 – Caratteristiche degli individui che hanno segnalato eventi avversi a seguito della vaccinazione contro il COVID-19 nel set di dati del Paul-Ehrlich-Institute (PEI) (Germania, dicembre 2020-dicembre 2023) e nel set di dati VAERS (Stati Uniti, dicembre 2020-ottobre 2024).

Variabile	Risultato	PEI, Germania (ICSR, N = 974.931)	VAERS, USA (ICSR, N = 1.016.024)	P
Sesso	Femmina	694.572 (71,98%)	647.009 (66,50%)	<.001
	Maschio	270.362 (28,02%)	325.929 (33,50%)	
	Mancato	9997 (1,03%)	43.086 (4,24%)	
Fascia d'età	<2 anni	66 (0,01%)	2807 (0,31%)	<.001
	2-6 anni	801 (0,09%)	8917 (0,98%)	
	7-17 anni	16.129 (1,72%)	51.139 (5,61%)	
	18-59 anni	773.889 (82,59%)	516.801 (56,65%)	
	> 59 anni	146.154 (15,6%)	332.564 (36,46%)	
	Mancato	37.892 (3,89%)	103.796 (10,22%)	
Tipo di vaccino	mRNA	745.174 (76,88%)	939.716 (92,73%)	<.001
	Vettore virale	220.371 (22,74%)	73.201 (7,22%)	
	Subunità proteica	3658 (0,38%)	511 (0,05%)	
	Virus inattivato	18 (<0,01%)	N / A	
	Mancato	5710 (0,59%)	2596 (0,26%)	
Calendario vaccinale	Serie di primer	962.881 (99,35%)	972.752 (95,99%)	<.001
	Serie Booster	6340 (0,65%)	40.676 (4,01%)	
	Mancato	5710 (0,59%)	2596 (0,26%)	
Anno	2020	113 (0,01%)	10.380 (1,02%)	<.001
	2021	601.610 (61,71%)	710.616 (69,94%)	
	2022	317.453 (32,56%)	210.534 (20,72%)	
	2023	55.755 (5,72%)	71.074 (7,00%)	
	2024	N / A	13.420 (1,32%)	

ICSR, rapporto sulla sicurezza dei casi individuali; VAERS, sistema statunitense di segnalazione degli eventi avversi ai vaccini. Chi-quadrato (χ^2) è stato utilizzato il test con un livello di significatività di $P < 0,05$.

Tabella 2 – Eventi avversi orali a seguito della vaccinazione contro il COVID-19 nel set di dati del Paul-Ehrlich-Institute (PEI) (Germania; dicembre 2020-dicembre 2023) e nel set di dati VAERS (Stati Uniti; dicembre 2020-ottobre 2024).

Gruppo di termini preferiti		PEI, GermaniaN (ARR) †	VAERS, Stati UnitiN (ARR)	Analisi di sproporzionalità dei dati VAERS				OPPURE (95% CI) PEI contro VAERS
				PRR (IC al 95%)	ROR (IC al 95%)	IC (IC25)	DSP	
Disturbo del gusto	Gusto	481 (0,493)	296 (0,291)	17.57 (10.28-30.03)	17.57 (10.28-30.04)	4,14 (3,60)	SÌ	1,69 (1,47-1,96)
Ageusia	Gusto	438 (0,449)	3491 (3.436)	15.51 (13.39-17.97)	15.56 (13.43-18.03)	3,96 (3,81)	SÌ	0,13 (0,12-0,14)
Herpes orale	Mucosa orale	401 (0,411)	433 (0,426)	1,36 (1,17-1,59)	1,36 (1,17-1,59)	0,45 (0,29)	NO	0,97 (0,84-1,11)
Disgeusia	Gusto	352 (0,361)	2232 (2.197)	3,31 (3,02-3,63)	3,32 (3,02-3,64)	1,73 (1,64)	SÌ	0,16 (0,15-0,18)
Parestesia orale	Sensazione	317 (0,325)	1183 (1.164)	4,47 (3,87-5,16)	4,47 (3,87-5,16)	2,16 (2,02)	SÌ	0,28 (0,25-0,32)
Ipoestesia orale	Sensazione	311 (0,319)	1132 (1.114)	4,26 (3,69-4,92)	4,26 (3,69-4,92)	2,09 (1,95)	SÌ	0,29 (0,25-0,32)
Lingua gonfia	Lingua	290 (0,297)	584 (0,575)	2,70 (2,28-3,19)	2,70 (2,28-3,19)	1,43 (1,26)	SÌ	0,52 (0,45-0,60)
bocca secca	Salivary G.	270 (0,277)	626 (0,616)	2,59 (2,21-3,03)	2,59 (2,21-3,04)	1,37 (1,21)	SÌ	0,45 (0,39-0,52)
Gonfiore delle labbra	Labbro	252 (0,258)	1721 (1.694)	1,54 (1,42-1,67)	1,54 (1,42-1,67)	0,62 (0,54)	NO	0,15 (0,13-0,17)
Ulcera aftosa	Mucosa orale	126 (0,129)	275 (0,271)	4,48 (3,32-6,04)	4,48 (3,32-6,04)	2,16 (1,87)	SÌ	0,48 (0,39-0,59)
Disturbo orale	Mucosa orale	119 (0,122)	44 (0,043)	1,74 (1,04-2,93)	1,74 (1,04-2,93)	0,80 (0,28)	NO	2,82 (1,99-3,98)
Disturbo della lingua	Lingua	111 (0,114)	72 (0,071)	1,62 (1,09-2,40)	1,62 (1,09-2,40)	0,69 (0,30)	NO	1,61 (1,19-2,16)
Stomatite	Mucosa orale	88 (0,09)	120 (0,118)	0,66 (0,52-0,83)	0,66 (0,52-0,83)	- 0,61 (-0,85)	NO	0,76 (0,58-1,01)
Ipogeusia	Gusto	82 (0,084)	30 (0,03)	3,56 (1,56-8,11)	3,56 (1,56-8,11)	1,83 (1,01)	SÌ	2,85 (1,88-4,33)
Gonfiore della bocca	Mucosa orale	52 (0,053)	133 (0,131)	2,35 (1,69-3,28)	2,35 (1,69-3,28)	1,23 (0,90)	SÌ	0,41 (0,30-0,56)
iper salivazione	Salivary G.	35 (0,036)	0 (0)	N / A	N / A	N / A	N / A	1
Glossodinia	Lingua	31 (0,032)	177 (0,174)	2,49 (1,86-3,35)	2,49 (1,86-3,35)	1,32 (1,02)	SÌ	0,18 (0,12-0,27)
mucosa orale eryth.	Mucosa orale	25 (0,026)	8 (0,008)	1,33 (0,44-4,06)	1,33 (0,44-4,06)	0,41 (-0,71)	NO	3,26 (1,47-7,22)
Scialoadenite	Salivary G.	22 (0,023)	0 (0)	N / A	N / A	N / A	N / A	1
Lingua ricoperta	Lingua	20 (0,021)	2 (0,002)	N / A	N / A	N / A	N / A	10,42 (2,44-44,59)
edema delle labbra	Labbro	19 (0,019)	22 (0,022)	1,52 (0,75-3,08)	1,52 (0,75-3,08)	0,61 (-0,10)	NO	0,90 (0,49-1,66)
Paralisi della lingua	Lingua	15 (0,015)	2 (0,002)	0,33 (0,06-1,71)	0,33 (0,06-1,71)	- 1,59 (-3,23)	NO	7,82 (1,79-34,18)
Anestesia orale	Sensazione	15 (0,015)	10 (0,01)	8,31 (1,06-64,91)	8,31 (1,06-64,91)	3,06 (1,00)	SÌ	1,56 (0,70-3,48)
mucosa orale vescica	Mucosa orale	15 (0,015)	63 (0,062)	1,03 (0,71-1,49)	1,03 (0,71-1,49)	0,04 (-0,33)	NO	0,25 (0,14-0,44)
Dentale malessere	Dentizione	15 (0,015)	32 (0,031)	N / A	N / A	N / A	N / A	0,49 (0,26-0,90)
Orale disestesia	Sensazione	14 (0,014)	1 (0,001)	N / A	N / A	N / A	N / A	14,59 (1,92-110,96)
Chelilite	Labbro	14 (0,014)	201 (0,198)	1,51 (1,19-1,90)	1,51 (1,19-1,90)	0,59 (0,36)	NO	0,07 (0,04-0,12)
Non infettivo sialo.	Salivary G.	13 (0,013)	5 (0,005)	N / A	N / A	N / A	N / A	2,71 (0,97-7,60)
Movimento della lingua-mento ds.	Lingua	13 (0,013)	6 (0,006)	4,99 (0,60-41,41)	4,99 (0,60-41,41)	2,32 (0,20)	No	2,26 (0,86-5,94)
Candidosi orale	Mucosa orale	13 (0,013)	33 (0,032)	1,83 (0,99-3,37)	1,83 (0,99-3,37)	0,87 (0,26)	NO	0,41 (0,22-0,78)
Labbra secche	Labbro	13 (0,013)	33 (0,032)	2,29 (1,18-4,42)	2,29 (1,18-4,42)	1,19 (0,53)	SÌ	0,41 (0,22-0,78)
Glossite	Lingua	12 (0,012)	49 (0,048)	1,40 (0,89-2,22)	1,40 (0,89-2,22)	0,49 (0,03)	NO	0,26 (0,14-0,48)
Tricoglossia	Lingua	10 (0,01)	1 (0,001)	N / A	N / A	N / A	N / A	10,42 (1,33-81,41)
gonfiore palatale	Palato	10 (0,01)	13 (0,013)	N / A	N / A	N / A	N / A	0,80 (0,35-1,83)
Aptialismo	Salivary G.	9 (0,009)	15 (0,015)	6,23 (1,43-27,25)	6,23 (1,43-27,25)	2,64 (1,16)	Sì	0,63 (0,27-1,43)
vesciche sulla lingua	Lingua	9 (0,009)	19 (0,019)	3,16 (1,18-8,46)	3,16 (1,18-8,46)	1,66 (0,67)	SÌ	0,49 (0,22-1,09)
Eruzione della lingua	Lingua	9 (0,009)	6 (0,006)	2,49 (0,50-12,35)	2,49 (0,50-12,35)	1,32 (-0,28)	NO	1,56 (0,56-4,39)
Edema della lingua	Lingua	9 (0,009)	3 (0,003)	0,05 (0,02-0,17)	0,05 (0,02-0,17)	- 4,24 (-5,40)	NO	3,13 (0,85-11,55)
Mucosa orale erosione	Mucosa orale	9 (0,009)	1 (0,001)	N / A	N / A	N / A	N / A	9,38 (1,19-74,04)
Prurito orale	Mucosa orale	9 (0,009)	112 (0,11)	2,39 (1,66-3,44)	2,39 (1,66-3,44)	1,26 (0,89)	SÌ	0,08 (0,04-0,17)
Periorale dermatite	Mucosa orale	9 (0,009)	1 (0,001)	0,83 (0,05-13,29)	0,83 (0,05-13,29)	- 0,27 (-3,04)	NO	9,38 (1,19-74,04)
Iperestesia denti	Dentizione	9 (0,009)	44 (0,043)	9,14 (3,28-25,44)	9,14 (3,28-25,44)	3,19 (2,17)	Sì	0,21 (0,10-0,44)
Lingua scolorimento	Lingua	8 (0,008)	27 (0,027)	1,40 (0,76-2,60)	1,40 (0,76-2,60)	0,49 (-0,13)	No	0,31 (0,14-0,68)
Lichene orale piano	Mucosa orale	8 (0,008)	8 (0,008)	3,32 (0,71-15,65)	3,32 (0,71-15,65)	1,73 (0,18)	No	1,04 (0,39-2,78)
Fungino orale infezione	Mucosa orale	7 (0,007)	4 (0,004)	3,32 (0,37-29,74)	3,32 (0,37-29,74)	1,73 (-0,46)	No	1,82 (0,53-6,23)

(continua)

Tabella 2. ((Continua)

Gruppo di termini preferiti		PEI, GermaniaN (ARR) !	VAERS, Stati UnitiN (ARR)	Analisi di sproporzionalità dei dati VAERS			OPPURRE (95% CI) PEI contro VAERS	
				PRR (IC al 95%)	ROR (IC al 95%)	IC (IC25) DSP		
mucosa orale eruzione	Mucosa orale	7 (0,007)	52 (0,051)	1,49 (0,95-2,35)	1,49 (0,95-2,35)	0,58 (0,12)	NO	0,14 (0,06-0,31)
ghiandola salivare ingrandire.	Salivary G.	6 (0,006)	11 (0,011)	1,31 (0,51-3,37)	1,31 (0,51-3,37)	0,39 (-0,56)	NO	0,57 (0,21-1,54)
Cambiamenti della saliva	Salivary G.	6 (0,006)	0 (0)	N / A	N / A	N / A	N / A	1
Cheilite angolare	Labbro	6 (0,006)	11 (0,011)	2,29 (0,73-7,18)	2,29 (0,73-7,18)	1,19 (0,05)	NO	0,57 (0,21-1,54)
Vescica sulle labbra	Labbro	6 (0,006)	74 (0,073)	1,28 (0,89-1,84)	1,28 (0,89-1,84)	0,36 (-0,01)	NO	0,08 (0,04-0,19)
Circumorale rigonfiamento	Mucosa orale	5 (0,005)	31 (0,031)	3,68 (1,62-8,36)	3,68 (1,62-8,36)	1,88 (1,06)	SÌ	0,17 (0,07-0,43)
Lingua secca	Lingua	4 (0,004)	11 (0,011)	N / A	N / A	N / A	N / A	0,38 (0,12-1,19)
Lingua eritema	Lingua	4 (0,004)	13 (0,013)	3,60 (1,03-12,64)	3,60 (1,03-12,64)	1,85 (0,59) Sì		0,32 (0,10-0,98)
Lingua ulcerazione	Palato	4 (0,004)	18 (0,018)	1,25 (0,60-2,59)	1,25 (0,60-2,59)	0,32 (-0,41)	NO	0,23 (0,08-0,68)
Disturbo palatale	Palato	4 (0,004)	3 (0,003)	2,49 (0,26-23,97)	2,49 (0,26-23,97)	1,32 (-0,95)	NO	1,39 (0,31-6,21)
Disturbo delle labbra	Labbro	4 (0,004)	33 (0,032)	3,92 (1,73-8,86)	3,92 (1,73-8,86)	1,97 (1,15)	SÌ	0,13 (0,04-0,36)
Eritema delle labbra	Labbro	4 (0,004)	28 (0,028)	2,59 (1,22-5,48)	2,59 (1,22-5,48)	1,37 (0,62)	SÌ	0,15 (0,05-0,42)
Dolore alle labbra	Labbro	4 (0,004)	59 (0,058)	1,96 (1,23-3,13)	1,96 (1,23-3,13)	0,97 (0,50)	NO	0,07 (0,03-0,19)
labbra screpolate	Labbro	3 (0,003)	128 (0,126)	2,53 (1,79-3,59)	2,53 (1,79-3,59)	1,34 (0,99)	SÌ	0,02 (0,01-0,08)
Dentale parestesia	Dentizione	3 (0,003)	12 (0,012)	9,97 (1,30-76,69)	9,97 (1,30-76,69)	3,32 (1,28) Sì		0,26 (0,07-0,92)

VAERS, Sistema statunitense di segnalazione degli eventi avversi ai vaccini.

Il tasso di segnalazione assoluto (ARR) rappresenta il numero di casi segnalati ogni 1000 segnalazioni di casi individuali sulla sicurezza.

Le condizioni per stabilire un segnale di segnalazione sproporzionata (SDR) sono (i) rapporto di segnalazione proporzionale (PRR) ≥ 2 e il suo limite inferiore del 95% CI ≥ 1 , (ii) rapporto di probabilità di segnalazione (ROR) ≥ 2 e il suo limite inferiore del 95% CI ≥ 1 e iii) stima puntuale del metodo del componente informativo (IC) e il suo IC25 > 0 . I seguenti termini preferiti sono stati eliminati perché avevano meno di tre segnalazioni nel set di dati PEI: dolore alle ghiandole salivari, lingua rigida, esfoliazione della lingua, prurito della lingua, spasmo della lingua, reazione lichenoidale orale, irruvidimento della mucosa orale, erosione delle labbra, disturbo delle ghiandole salivari, massa delle ghiandole salivari, calcolo delle ghiandole salivari, ipertrofia delle papille della lingua, macroglossia, infezione fungina della lingua, edema circumorale, esfoliazione della mucosa orale, leucoplachia orale, edema palatale, esfoliazione delle labbra e ipoestesia dei denti.

ipoestesia (4,26 [3,69-4,92]), lingua gonfia (2,70 [2,28-3,19]), secchezza delle fauci (2,59 [2,21-3,03]) e ulcera aftosa (4,48 [3,32-6,04]) hanno anche mostrato una sproporzionalità significativa (Tabella 2).

Analisi dei sottogruppi

Stratificazione del sesso secondo cui 6 dei 20 principali eventi avversi orali sono stati segnalati in modo significativo in più dalle donne, ad esempio, parestesia orale (ARR 0,393 vs 0,141; $P < .001$), ipoestesia orale (0,366 vs 0,192; $P < .001$) e lingua gonfia (0,348 vs 0,174; $P < .001$), mentre i restanti AE non hanno mostrato differenze significative (Figura 2UN).

I minori (<18 anni) hanno avuto sei AE orali che sono stati segnalati in modo significativamente maggiore rispetto agli adulti (18-59 anni), ad esempio, disturbo del gusto (0,706 vs 0,432; $P < .001$), ageusia (0,706 vs 0,328; $P < .001$), herpes orale (0,647 vs 0,359; $P < .001$), gonfiore delle labbra (0,530 vs 0,193; $P < .001$) e ulcera aftosa (0,588 vs 0,111; $P < .001$). Non sono state osservate differenze significative per i restanti AE (Figura 2B).

Gli anziani (>59 anni) hanno avuto 14 AE orali che sono stati segnalati in modo significativamente maggiore rispetto agli adulti (18-59 anni), ad esempio, disturbo del gusto (0,712 vs 0,432; $P < .001$), ageusia (0,965 vs 0,328; $P < .001$), lingua gonfia (0,582 vs 0,224; $P < .001$), gonfiore delle labbra (0,520 vs 0,193; $P < .001$) e stomatite (0,164 vs 0,075; $P < .001$; Figura 2C).

Nel 2023, disturbo del gusto (0,986; $P < .001$), ageusia (1.130; $P < .001$) e ipersalivazione (0,126; $P = .002$) erano significativamente

più segnalati, mentre la lingua gonfia (0,352; $P = .001$) è stato segnalato più frequentemente nel 2021 rispetto agli altri anni (Tabella 3).

Non sono stati segnalati eventi avversi orali in seguito a vaccini a virus inattivati, mentre solo 8 sono stati segnalati dopo vaccini a subunità proteiche. Tutti i 20 principali eventi avversi orali sono stati segnalati dopo vaccini a mRNA e a vettore virale (Tabella 4).

Rispetto ai vaccini a mRNA, i vaccini a vettore virale hanno avuto un tasso di segnalazione di parestesia orale significativamente più elevato (0,417 contro 0,295; $P = .006$). Al contrario, la lingua gonfia è stata segnalata più frequentemente a seguito di vaccini a mRNA (0,318 vs 0,222; $P = .026$; Figura 2D).

La serie di richiamo ha avuto un tasso di segnalazione significativamente più elevato per 5 AE orali, tra cui l'ageusia (1,735 vs 0,435; $P < .001$), disgeusia (1,104 vs 0,358; $P = .006$), ulcera aftosa (0,631 vs 0,127; $P = .010$), disturbo orale (0,946 vs 0,116; $P < .001$) e ipersalivazione (0,315 vs 0,033; $P = .021$). Nessun evento avverso orale è stato segnalato in modo significativo in seguito alla serie di primer e 4 dei primi 20 eventi avversi orali non sono stati segnalati affatto dopo la serie di richiamo (Figura 2E).

Analisi di regressione

Le seguenti associazioni statisticamente significative sono state derivate da modelli di regressione logistica multivariata, in cui ogni AE orale è stato trattato come variabile dipendente e sesso,

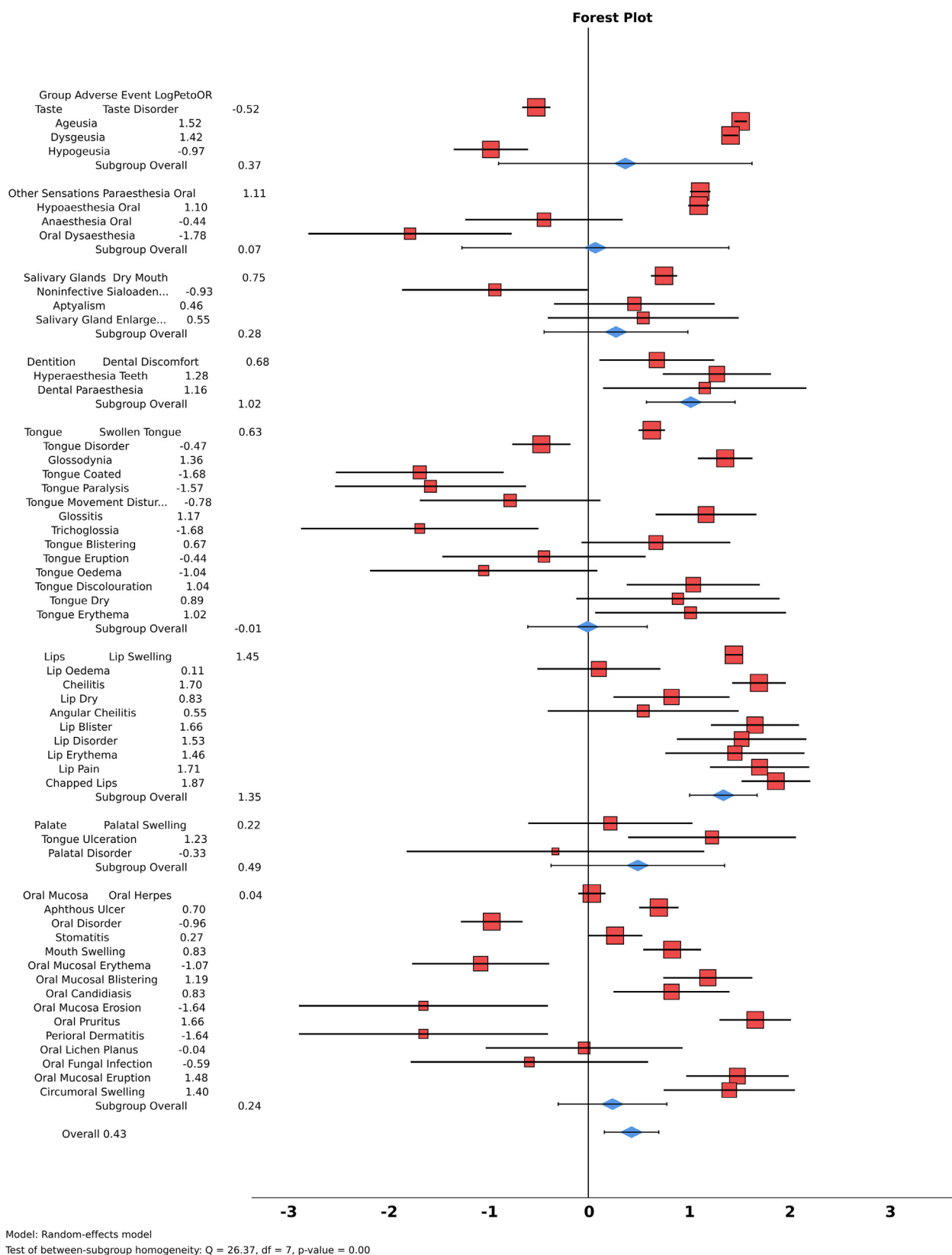


Fig. 1 – Confronto transnazionale degli eventi avversi orali (EA) a seguito della vaccinazione contro il COVID-19 nel dataset PEI (Germania, dicembre 2020-dicembre 2023) e nel dataset VAERS (Stati Uniti, dicembre 2020-ottobre 2024); PEI a destra, VAERS a sinistra. PEI, Paul-Ehrlich-Institut; VAERS, US Vaccine Adverse Event Reporting System.

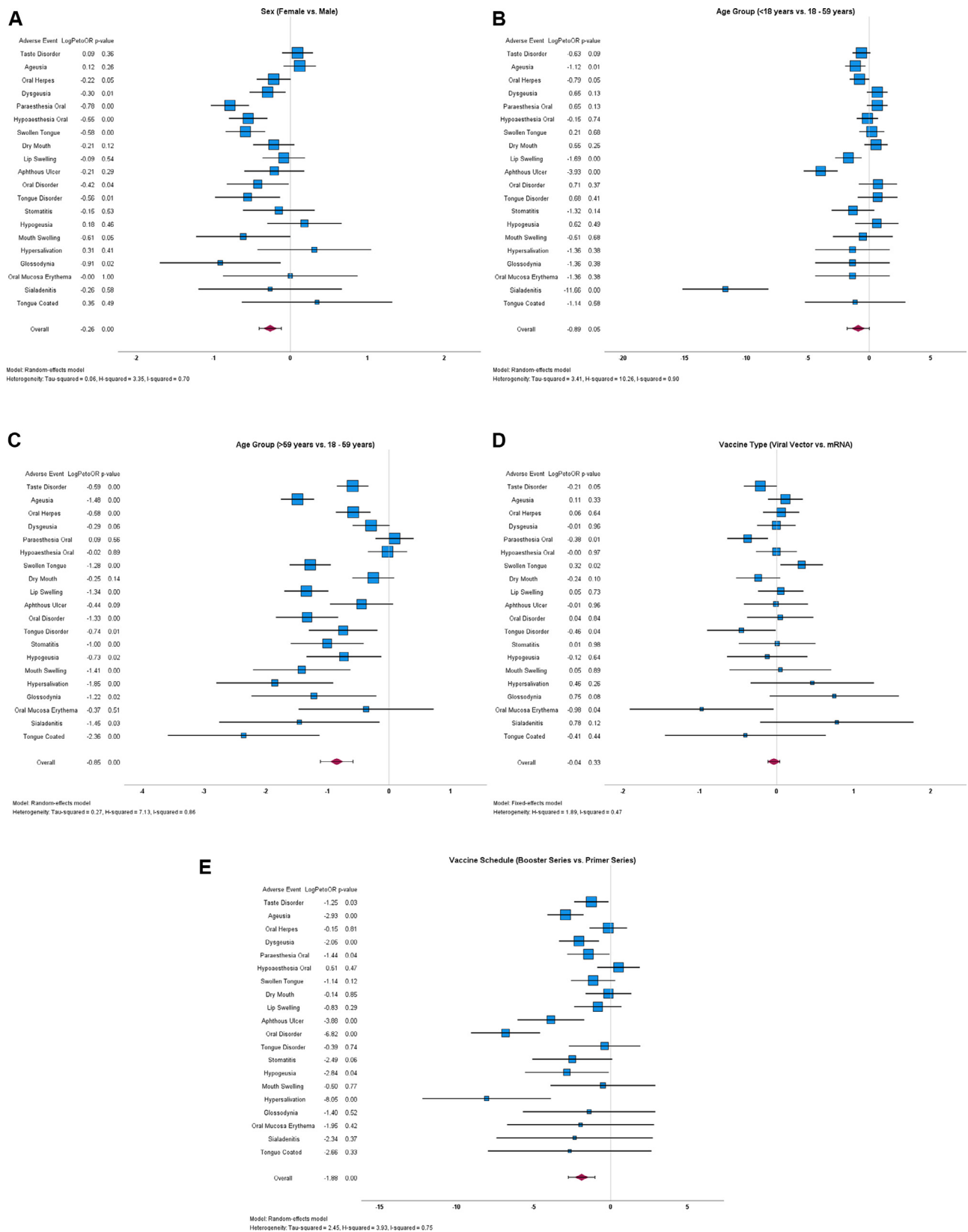


Fig. 2 – Forest plot degli eventi avversi orali (EA) successivi alla vaccinazione contro il COVID-19 nel dataset del Paul-Ehrlich-Institute (PEI) (Germania, dicembre 2020-dicembre 2023), stratificati per (A) sesso, (B e C) fasce d'età, (D) piattaforma vaccinale e (E) calendario vaccinale sinceramente.

Tabella 3 – Stratificazione dei principali eventi avversi orali per sesso, fascia d'età e anno nel set di dati del Paul-Ehrlich-Institute (PEI) (Germania, dicembre 2020-dicembre 2023).

Termine preferito	Sesso			Fascia d'età				Anno			
	Femmina N (ARR)	Maschio N (ARR)	P	<18 anni N (ARR)	18-59 anni N (ARR)	> 59 anni N (ARR)	P	2021	2022	2023	P
Disturbo del gusto	333 (0,479)	142 (0,525)	.390	12 (0,706)	334 (0,432)	104 (0,712)	<.001	263 (0,437)	163 (0,513)	55 (0,986)	<.001
Ageusia	299 (0,43)	131 (0,485)	.282	12 (0,706)	254 (0,328)	141 (0,965)	<.001	200 (0,332)	175 (0,551)	63 (1,130)	<.001
Herpes orale	300 (0,432)	93 (0,344)	.062	11 (0,647)	278 (0,359)	86 (0,588)	<.001	254 (0,422)	134 (0,422)	13 (0,233)	.130
Disgeusia	272 (0,392)	77 (0,285)	.016	2 (0,118)	256 (0,331)	63 (0,431)	.046	250 (0,416)	79 (0,249)	23 (0,413)	<.001
Parestesia orale	273 (0,393)	38 (0,141)	<.001	2 (0,118)	256 (0,331)	44 (0,301)	.308	220 (0,366)	79 (0,249)	18 (0,323)	.022
Ipoestesia orale	254 (0,366)	52 (0,192)	<.001	6 (0,353)	238 (0,308)	46 (0,315)	.939	230 (0,382)	71 (0,224)	10 (0,179)	<.001
Lingua gonfia	242 (0,348)	47 (0,174)	<.001	3 (0,177)	173 (0,224)	85 (0,582)	<.001	212 (0,352)	64 (0,202)	14 (0,251)	.001
bocca secca	203 (0,292)	63 (0,233)	.132	2 (0,118)	201 (0,260)	48 (0,328)	.177	178 (0,296)	68 (0,214)	24 (0,430)	.013
Gonfiore delle labbra	185 (0,266)	66 (0,244)	.591	9 (0,530)	149 (0,193)	76 (0,520)	<.001	173 (0,288)	68 (0,214)	11 (0,197)	.109
Ulcera aftosa	96 (0,138)	30 (0,111)	.341	10 (0,588)	86 (0,111)	24 (0,164)	<.001	63 (0,105)	55 (0,173)	8 (0,143)	.037
Disturbo orale	95 (0,137)	23 (0,085)	.050	0 (0)	75 (0,097)	38 (0,260)	<.001	66 (0,110)	38 (0,120)	15 (0,269)	.024
Disturbo della lingua	89 (0,128)	18 (0,067)	.013	0 (0)	69 (0,089)	24 (0,164)	.021	65 (0,108)	32 (0,101)	14 (0,251)	.029
Stomatite	66 (0,095)	22 (0,081)	.609	3 (0,177)	58 (0,075)	24 (0,164)	.003	49 (0,081)	34 (0,107)	5 (0,09)	.471
Ipogeusia	56 (0,081)	26 (0,096)	.535	0 (0)	58 (0,075)	20 (0,137)	.044	42 (0,07)	29 (0,091)	11 (0,197)	.020
Gonfiore della bocca	43 (0,062)	8 (0,030)	.071	1 (0,059)	30 (0,039)	16 (0,109)	.004	40 (0,066)	11 (0,035)	1 (0,018)	.086
iper salivazione	23 (0,033)	12 (0,044)	.524	1 (0,059)	19 (0,025)	13 (0,089)	.001	13 (0,022)	15 (0,047)	7 (0,126)	.002
Glossodinia	28 (0,040)	3 (0,011)	.026	1 (0,059)	19 (0,025)	9 (0,062)	.045	16 (0,027)	14 (0,044)	1 (0,018)	.344
Eritema della mucosa orale	18 (0,026)	7 (0,026)	1.000	1 (0,059)	19 (0,025)	5 (0,034)	.347	18 (0,03)	5 (0,016)	2 (0,036)	.313
Scialoadenite	17 (0,024)	5 (0,018)	.753	4 (0,235)	11 (0,014)	6 (0,041)	<.001	8 (0,013)	13 (0,041)	1 (0,018)	.029
Lingua ricoperta	13 (0,019)	7 (0,026)	.655	0 (0)	10 (0,013)	9 (0,062)	.003	14 (0,023)	3 (0,009)	3 (0,054)	.073

Il grassetto indica la significatività statistica ($p < 0,05$).

Il rapporto di segnalazione assoluto (ARR) viene misurato per ogni 1000 segnalazioni di casi individuali di sicurezza. Chi-quadrato (χ^2) e il test esatto di Fisher sono stati utilizzati con un livello di significatività di $p < 0,05$.

Tabella 4 – Stratificazione dei principali eventi avversi orali per tipo di vaccino e calendario vaccinale nel set di dati del Paul-Ehrlich-Institute (PEI) (Germania, dicembre 2020-dicembre 2023).

Termine preferito	Tipo di vaccino					Calendario vaccinale	
	mRNA N (ARR)	Vettore virale N (ARR)	Subunità proteica N (ARR)	Virus inattivato N (ARR)	P	Serie di primer N (ARR)	Serie BoosterP N (ARR)
Disturbo del gusto	348 (0,467)	126 (0,572)	3 (0,820)	0 (0)	.081	470 (0,488)	7 (1,104)
Ageusia	338 (0,454)	89 (0,404)	3 (0,820)	0 (0)	.252	419 (0,435)	11 (1,735)
Herpes orale	308 (0,413)	86 (0,390)	4 (1,093)	0 (0)	.116	395 (0,41)	3 (0,473)
Disgeusia	269 (0,361)	80 (0,363)	3 (0,820)	0 (0)	.278	345 (0,358)	7 (1,104)
Parestesia orale	220 (0,295)	92 (0,417)	2 (0,547)	0 (0)	.017	309 (0,321)	5 (0,789)
Ipoestesia orale	239 (0,321)	71 (0,322)	1 (0,273)	0 (0)	.981	310 (0,322)	1 (0,158)
Lingua gonfia	237 (0,318)	49 (0,222)	1 (0,273)	0 (0)	.064	283 (0,294)	4 (0,631)
bocca secca	194 (0,26)	72 (0,327)	2 (0,547)	0 (0)	.106	266 (0,276)	2 (0,315)
Gonfiore delle labbra	196 (0,263)	55 (0,250)	0 (0)	0 (0)	.909	248 (0,258)	3 (0,473)
Ulcera aftosa	97 (0,13)	29 (0,132)	0 (0)	0 (0)	.948	122 (0,127)	4 (0,631)
Disturbo orale	92 (0,123)	26 (0,118)	0 (0)	0 (0)	.944	112 (0,116)	6 (0,946)
Disturbo della lingua	76 (0,102)	34 (0,154)	0 (0)	0 (0)	.140	109 (0,113)	1 (0,158)
Stomatite	68 (0,091)	20 (0,091)	0 (0)	0 (0)	1.000	86 (0,089)	2 (0,315)
Ipogeusia	60 (0,081)	20 (0,091)	0 (0)	0 (0)	.771	78 (0,081)	2 (0,315)
Gonfiore della bocca	39 (0,052)	11 (0,050)	0 (0)	0 (0)	1.000	50 (0,052)	0 (0)
iper salivazione	29 (0,039)	5 (0,023)	0 (0)	0 (0)	.395	32 (0,033)	2 (0,315)
Glossodinia	28 (0,038)	3 (0,014)	0 (0)	0 (0)	.190	31 (0,032)	0 (0)
Eritema della mucosa orale	15 (0,020)	10 (0,045)	0 (0)	0 (0)	.140	25 (0,026)	0 (0)
Scialoadenite	20 (0,027)	2 (0,009)	0 (0)	0 (0)	.264	22 (0,023)	0 (0)
Lingua ricoperta	14 (0,019)	6 (0,027)	0 (0)	0 (0)	.471	20 (0,021)	0 (0)

Il grassetto indica la significatività statistica ($p < 0,05$).

Il rapporto di segnalazione assoluto (ARR) viene misurato per ogni 1000 segnalazioni di casi individuali di sicurezza. Chi-quadrato (χ^2) e il test esatto di Fisher sono stati utilizzati con un livello di significatività di $p < .05$.

Tabella 5 – Regressione logistica multivariata dei principali eventi avversi orali successivi alla vaccinazione contro il COVID-19 nel set di dati del Paul-Ehrlich-Institute (PEI) (Germania; dicembre 2020-dicembre 2023).

Termine preferito	Sesso	Fascia d'età		Tipo di vaccino		Calendario vaccinale
		Femmina contro Maschio aOR (95% CI)	<18 contro 18-59 anni aOR (95% CI)	> 59 contro 18-59 anni aOR (95% CI)	Vettore vs mRNA aOR (95% CI)	Prot. Sub. vs mRNA aOR (95% CI)
Disturbo del gusto	0,99 (0,81-1,22)	1,76 (0,99-3,15)	1,64 (1,31-2,05)	1,22 (0,99-1,51)	1,97 (0,63-6,16)	2,19 (1,03-4,65)
Ageusia	0,99 (0,80-1,22)	2,04 (1,11-3,75)	2,99 (2,42-3,70)	0,87 (0,68-1,12)	2,20 (0,70-6,86)	3,00 (1,64-5,51)
Herpes orale	1,39 (1,09-1,77)	1,95 (1,06-3,58)	1,73 (1,36-2,22)	0,95 (0,74-1,22)	2,96 (1,10-7,94)	1,08 (0,35-3,39)
Disgeusia	1,34 (1,03-1,74)	0,39 (0,10-1,57)	1,31 (0,99-1,73)	1,06 (0,82-1,38)	2,55 (0,82-7,97)	3,20 (1,50-6,83)
Parestesia orale	2,71 (1,92-3,83)	0,48 (0,12-1,92)	0,97 (0,70-1,35)	1,54 (1,20-1,98)	1,98 (0,49-7,99)	3,16 (1,30-7,72)
Ipoestesia orale	2,04 (1,49-2,80)	1,31 (0,58-2,95)	1,10 (0,80-1,52)	1,02 (0,77-1,35)	0,91 (0,13-6,52)	0,55 (0,08-3,90)
Lingua gonfia	2,08 (1,50-2,89)	0,85 (0,27-2,67)	2,87 (2,21-3,74)	0,72 (0,53-0,99)	1,00 (0,14-7,16)	1,70 (0,63-4,59)
bocca secca	1,29 (0,96-1,73)	0,51 (0,13-2,07)	1,26 (0,91-1,73)	1,29 (0,98-1,71)	2,28 (0,57-9,19)	1,24 (0,31-5,00)
Gonfiore delle labbra	1,20 (0,90-1,61)	2,89 (1,47-5,69)	2,78 (2,10-3,68)	1,02 (0,75-1,39)	N / A	1,48 (0,47-4,67)
Ulcera aftosa	1,34 (0,88-2,04)	5,86 (3,01-11,40)	1,48 (0,94-2,33)	1,18 (0,77-1,80)	N / A	3,91 (1,22-12,49)
Disturbo orale	1,66 (1,04-2,63)	N / A	2,63 (1,76-3,94)	1,03 (0,66-1,61)	N / A	6,61 (2,85-15,35)
Disturbo della lingua	1,91 (1,11-3,28)	N / A	1,90 (1,18-3,06)	1,55 (0,99-2,42)	N / A	1,64 (0,23-11,88)
Stomatite	1,39 (0,84-2,30)	N / A	2,23 (1,38-3,61)	1,05 (0,63-1,73)	N / A	3,00 (0,73-12,38)
Ipogeusia	0,78 (0,49-1,26)	N / A	1,80 (1,07-3,02)	1,08 (0,64-1,82)	N / A	3,25 (0,79-13,47)
Gonfiore della bocca	1,98 (0,92-4,27)	1,89 (0,26-14,03)	3,42 (1,84-6,37)	1,06 (0,54-2,11)	N / A	N / A
iper salivazione	0,87 (0,42-1,81)	2,35 (0,31-17,78)	3,60 (1,74-7,46)	0,63 (0,24-1,65)	N / A	6,03 (1,40-26,07)
Glossodinia	3,68 (1,11-12,23)	2,40 (0,32-18,03)	3,00 (1,35-6,66)	0,24 (0,06-1,02)	N / A	N / A
Eritema della mucosa orale	1,07 (0,44-2,57)	3,03 (0,40-23,19)	1,37 (0,51-3,70)	2,26 (1,01-5,09)	N / A	N / A
Scialoadenite	1,53 (0,55-4,21)	15,55 (4,86-49,77)	3,19 (1,17-8,69)	0,40 (0,09-1,76)	N / A	N / A
Lingua ricoperta	0,78 (0,30-1,99)	N / A	4,66 (1,88-11,57)	1,37 (0,52-3,61)	N / A	N / A

Rapporti di probabilità aggiustati (aOR) statisticamente significativi ($P < .05$) sono in grassetto.

la fascia d'età, il tipo di vaccino e il calendario vaccinale sono stati inseriti come fattori predittivi indipendenti.

Le femmine avevano un odds ratio aggiustato (aOR) significativamente più alto di segnalazione di 5 AE orali, vale a dire, herpes orale (aOR: 1,39, 95% CI: [1,09-1,77]), disgeusia (1,34 [1,03-1,74]), parestesia orale (2,71 [1,92-3,83]), ipoestesia orale (2,04 [1,49-2,80]), lingua gonfia (2,08 [1,50-2,89]), disturbo orale (1,66 [1,04-2,63]), disturbo della lingua (1,91 [1,11-3,28]) e glossodinia (3,68 [1,11-12,23]) (Tabella 5).

I minorenni avevano probabilità significativamente più elevate di segnalare ageusia (2,04 [1,11-3,75]), herpes orale (1,95 [1,06-3,58]), gonfiore delle labbra (2,89 [1,47-5,69]), ulcera aftosa (5,86 [3,01-11,40]) e scialoadenite (15,55 [4,86-49,77]). Gli anziani avevano probabilità significativamente più elevate di segnalare 14 eventi avversi orali, ad esempio, disturbo del gusto (1,64 [1,31-2,05]), ageusia (2,99 [2,42-3,70]) e ipogeusia (1,80 [1,07-3,02]) (Tabella 5).

I vaccini a vettore virale sono stati associati a maggiori probabilità di segnalare parestesia orale (1,54 [1,20-1,98]) ed eritema della mucosa orale (2,26 [1,01-5,09]) ma minori probabilità di lingua gonfia (0,72 [0,53-0,99]). Inoltre, le serie di richiamo hanno avuto probabilità significativamente maggiori di segnalare disturbo del gusto (2,19 [1,03-4,65]), ageusia (3,00 [1,64-5,51]), disgeusia (3,20 [1,50-6,83]), parestesia orale (3,16 [1,30-7,72]) e ipersalivazione (6,03 [1,40-26,07]) (Tabella 5).

Discussione

Questo studio ha fornito una valutazione completa della farmacovigilanza degli eventi avversi orali a seguito della vaccinazione contro il COVID-19 in Germania, rivelando che i disturbi sensoriali, ad esempio disturbi del gusto, ageusia, disgeusia, parestesia orale e orale

L'ipoestesia è stata l'evento avverso più frequentemente segnalato. I confronti tra database hanno ulteriormente confermato un aumento del modello di segnalazione di questi eventi avversi sensoriali negli Stati Uniti, rafforzandone la rilevanza nel monitoraggio della sicurezza post-vaccinazione. L'analisi di disproporzionalità ha fornito un ulteriore livello di convalida classificando questi eventi avversi come veri e propri SDR per i vaccini COVID-19. Inoltre, le analisi tra database hanno identificato differenze nelle tendenze di segnalazione tra Germania e Stati Uniti, probabilmente influenzate da fattori strutturali piuttosto che da semplici variazioni biodemografiche. Le donne hanno mostrato tassi di segnalazione significativamente più elevati per diversi eventi avversi orali, mentre i minori e gli anziani hanno anche mostrato modelli di suscettibilità distinti rispetto agli adulti di mezza età (18-59 anni). Questi risultati sottolineano la necessità di una farmacovigilanza continua per caratterizzare meglio la rilevanza clinica degli eventi avversi orali associati alla vaccinazione COVID-19.

AE sensoriali orali

Gli eventi avversi gustativi, tra cui disturbi del gusto, ageusia e disgeusia, sono stati gli eventi avversi orali più frequentemente segnalati nei dati di farmacovigilanza nazionale tedesca, un modello osservato anche nei set di dati provenienti da Stati Uniti, Unione Europea e Australia.^{6,8} Nello studio EudraVigilance, disgeusia, ageusia e disturbi del gusto sono stati classificati tra i primi 10 eventi avversi orali, con ARR rispettivamente di 3,81, 2,96 e 1,73 casi ogni 1000 ICSR.⁷ Allo stesso modo, nell'Australian Database of Adverse Event Notifications (DAEN), la disgeusia (7,40), il disturbo del gusto (2,73) e l'ageusia (2,59) erano tra i primi 10 eventi avversi orali.⁸ I vaccini contro il COVID-19 hanno mostrato tassi di risposta annua (ARR) significativamente più elevati di eventi avversi gustativi nel VAERS rispetto ai vaccini contro l'influenza stagionale.⁶

Una delle ipotesi proposte per spiegare questo aumento delle segnalazioni di eventi avversi gustativi è il pregiudizio della notorietà, che può essere definito come l'aumento delle segnalazioni di eventi avversi quando un intervento medico, come un vaccino o un farmaco, ottiene una maggiore attenzione pubblica, copertura mediatica o controllo normativo, portando a una percezione sproporzionata del suo rischio.¹⁴ A supporto di questa ipotesi, il database VAERS ha mostrato un forte aumento degli eventi avversi gustativi durante la pandemia di COVID-19, con un aumento significativo delle segnalazioni dopo il 2020 rispetto all'intervallo prepandemico (ad esempio, ageusia: 0,062 vs 0,003; $P < .001$; disturbo del gusto: 0,028 vs 0,001; $P < .001$).⁶

Essendo etichettate come sintomi caratteristici dell'infezione da SARS-CoV-2, le disfunzioni olfattive e gustative hanno attirato una notevole attenzione pubblica; pertanto, sono state inserite tra le reazioni avverse richieste ai vaccini COVID-19 in numerosi studi di sorveglianza attiva post-marketing, come Network of Data Sources for Vaccine Safety Evaluation (SAFETY-VAC) e COVID Vaccine Monitor.¹⁷⁻¹⁹ Nel 2023, la Brighton Collaboration, una rete globale di ricerca sulla sicurezza dei vaccini dedicata al progresso della scienza della farmacovigilanza, ha pubblicato una definizione di caso di anosmia, ovvero "perdita dell'olfatto", insieme alle linee guida per la sua analisi nei dati sulla sicurezza delle vaccinazioni, in risposta al crescente interesse per le segnalazioni di disfunzioni chemiosensoriali.²⁰ Inoltre, il progetto readinESS di monitoraggio VACCine COVID-19, finanziato dall'EMA, ha sviluppato una definizione di caso per anosmia e ageusia, incorporando i tassi di base per supportare gli sforzi di sorveglianza post-autorizzazione e di rilevamento del segnale.¹⁹

Bahri e altri²¹ Sono state proposte diverse ipotesi alternative per spiegare l'anosmia e l'ageusia post-vaccinazione, anziché attribuirle all'effetto nocebo. Un'ipotesi suggerisce che la parziale demielinizzazione delle vie neurali correlate al gusto possa compromettere la funzione gustativa, in modo simile al suo ruolo ipotizzato nell'anosmia.²² Un'altra ipotesi attribuisce la disfunzione gustativa all'infiammazione indotta dal vaccino nel neuroepitelio orale, che porta a un deficit sensoriale transitorio. Inoltre, è stata suggerita come potenziale meccanismo l'interazione diretta tra le proteine spike indotte dal vaccino e i recettori del gusto o il danno immunomediato alle cellule gustative.²³

Altri eventi avversi sensoriali, come la parestesia orale e l'ipoestesia orale, sono stati tra gli eventi avversi orali più frequentemente segnalati nel set di dati tedesco, simili ai risultati del DAEN australiano (rispettivamente 7,53 e 1,56), EudraVigilance (rispettivamente 3,15 e 2,10) e VAERS (rispettivamente 8,72 e 6,48).⁸ Il 6 ottobre 2021, il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza dell'EMA ha pubblicato una guida di sicurezza aggiornata per il vaccino Comirnaty, raccomandando l'inclusione della parestesia (una sensazione cutanea insolita come formicolio o formicolio) e dell'ipoestesia (ridotta sensibilità cutanea) come effetti collaterali riconosciuti nelle informazioni sul prodotto.²⁴

Uno studio di sorveglianza attiva post-marketing sui vaccini basati su mRNA ha identificato la parestesia orale come l'evento avverso orale più frequentemente segnalato, con una frequenza complessiva dell'1,3%. In particolare, questo evento avverso non rientrava tra le opzioni proposte ai partecipanti, il che suggerisce che la prevalenza reale potrebbe essere sottostimata.²⁵

AE della mucosa orale

L'herpes orale è stato tra gli eventi avversi orali più frequentemente segnalati nel database tedesco (ARR, 0,41), in linea con i risultati del DAEN australiano (1,27) e del VAERS (1,89).⁸ Parecchi

sono stati descritti casi di herpes zoster orale in seguito alla vaccinazione contro il COVID-19, sebbene le prove eziologiche rimangano inconcludenti.^{26,27} Per approfondire ulteriormente questo aspetto, Akpandak et al²⁸ hanno condotto un'analisi autocontrollata di casi clinici nel database VAERS, valutando il rischio di riattivazione dell'herpes zoster dopo la vaccinazione contro il COVID-19. I loro risultati hanno mostrato un rapporto di incidenza di 0,91, suggerendo che non vi è alcun aumento del rischio rispetto alla vaccinazione antinfluenzale durante il periodo prepandemico e quello iniziale della pandemia. Al contrario, uno studio di coorte retrospettivo condotto in Turchia ha riportato un aumento significativo dei casi di herpes zoster nel 2021, in concomitanza con l'introduzione della vaccinazione contro il COVID-19, suggerendo una potenziale associazione tra vaccinazione e riattivazione dell'herpes zoster, in particolare nei soggetti sottoposti a vaccini inattivati.²⁹

Le ulcere aftose sono emerse come un altro evento avverso comune della mucosa orale in Germania (0,13), Stati Uniti (0,27) e Australia (0,28).⁸ Una precedente revisione del VAERS ha identificato 368 casi di ulcere aftose orali rispetto a 126 casi di ulcere genitali e vulvovaginali a seguito della vaccinazione contro il COVID-19, indicando così la suscettibilità della mucosa orale alle ulcerazioni post-vaccinazione.³⁰ In modo coerente, numerosi casi clinici hanno descritto la stomatite aftosa in seguito alla vaccinazione contro il COVID-19, sebbene la sua eziologia rimanga poco chiara.^{31,32} Un recente rapporto di caso familiare ha contestualizzato la stomatite aftosa all'interno della sindrome PFAPA (febbre periodica, stomatite aftosa, faringite e adenite cervicale), attribuendola a una mutazione del gene TNFAIP3 con potenziale modulazione da parte di fattori ambientali, tra cui la vaccinazione contro il COVID-19.³³

Lingua gonfia, gonfiore delle labbra e gonfiore della bocca sono stati eventi avversi orali frequentemente segnalati in Germania (rispettivamente 0,30, 0,26 e 0,05), negli Stati Uniti (rispettivamente 0,58, 1,69 e 0,131) e in Australia (rispettivamente 5,16, 4,94 e 0,53).⁸ Sebbene il gonfiore delle labbra sia un criterio diagnostico per l'anafilassi, la Brighton Collaboration ha perfezionato la sua classificazione per distinguere tra i casi associati a difficoltà respiratorie, indicativi di anafilassi, e quelli che si presentano come angioedema isolato, migliorando la specificità nella sorveglianza della sicurezza dei vaccini.³⁴ Allo stesso modo, il gonfiore della lingua continua a rappresentare un indicatore chiave delle reazioni di ipersensibilità gravi, in particolare quando è collegato alla compromissione delle vie aeree, il che giustifica una maggiore vigilanza nel monitoraggio post-vaccinazione.³⁴ La ricerca futura sugli eventi avversi orali dovrebbe avvalersi della metodologia delle serie di casi autocontrollati per migliorare la comprensione degli eventi avversi anafilattici e della mucosa orale e migliorare la convalida del segnale.³⁵

Confronto tra database di eventi avversi orali

La decisione di incorporare l'analisi multi-database in questo studio è giustificata non solo dall'assenza di vaccini o farmaci di confronto per contestualizzare gli eventi avversi orali successivi alla vaccinazione contro il COVID-19, ma anche dai vantaggi più ampi della farmacovigilanza multi-database.³⁶ Teifritz³⁶ ha evidenziato che L'integrazione di più database sanitari aumenta la potenza statistica, migliora il rilevamento dei segnali e tiene conto delle variazioni nei comportamenti di segnalazione nelle diverse regioni, rafforzando in definitiva la valutazione della sicurezza dei vaccini post-marketing.

Bonaldo et al³⁷ ha analizzato la sicurezza del vaccino contro il rotavirus utilizzando VAERS e VigiBase dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, scoprendo che VAERS ha segnalato prevalentemente casi di RotaTaq (86,2%), mentre VigiBase ha avuto più segnalazioni per Rotarix (67,7%). VAERS

ha registrato un volume complessivo di segnalazioni più elevato, probabilmente a causa delle pratiche di segnalazione statunitensi, mentre VigiBase ha offerto una prospettiva globale più ampia, con distribuzioni di eventi avversi più diversificate. Pertanto, ha evidenziato che le differenze tra database non dovrebbero essere direttamente attribuite alla variabilità biodemografica, ma piuttosto a variazioni nei sistemi di segnalazione e nelle pratiche di farmacovigilanza.

Per i vaccini contro il COVID-19, sono state ampiamente utilizzate analisi tra database diversi; ad esempio, gli eventi avversi nefrotossici acuti sono stati segnalati in modo sproporzionato più spesso nel VAERS rispetto a EudraVigilance.³⁸ Montano³⁹ hanno analizzato gli eventi avversi gravi, scoprendo che EudraVigilance presentava una più forte associazione tra Moderna e gli eventi avversi gravi, e VAERS non ha mostrato differenze significative tra i produttori, con stime di rischio complessive costantemente più elevate in EudraVigilance rispetto a VAERS.

SDR orali

Secondo l'EMA, il processo di gestione del segnale di sicurezza è costituito da 4 fasi: rilevamento del segnale, che utilizza l'analisi di disproporzionalità o il giudizio clinico (se condotto manualmente) e in genere genera SDR²; convalida del segnale, che implica una valutazione clinica per valutare la novità e la forza delle prove, determinando se un segnale è convalidato o meno³; valutazione del segnale, in cui i segnali convalidati vengono sottoposti a una revisione completa utilizzando tutti i dati disponibili, dalla fase preclinica a quella post-marketing, che potenzialmente porta alla classificazione di un rischio potenziale o identificato; e azioni normative e comunicazione del rischio.⁴⁰ Dato questo approccio strutturato, gli SDR dovrebbero essere considerati un primo passo nella conferma del segnale piuttosto che una prova definitiva del rischio.¹⁴ Esistono prove sempre più convincenti a sostegno dell'uso di un approccio ibrido per l'identificazione degli SDR mediante l'integrazione di condizioni frequentiste e bayesiane predefinite; pertanto, in questo studio sono stati applicati entrambi i metodi.¹³ Nel contesto degli eventi avversi orali, anche nello scenario più estremo in cui un evento avverso orale, sensoriale o mucosale, viene convalidato e confermato, è probabile che ciò comporti solo la sua inclusione nelle informazioni sul prodotto piuttosto che un'azione normativa che ne limiti la diffusione. In particolare, la nostra analisi di sproporzionalità ha identificato 21 eventi avversi orali come veri e propri SDR, la maggior parte dei quali comportava disturbi sensoriali e sintomi a carico della mucosa. Sebbene questi SDR non implicino causalità, la loro ricorrenza nei set di dati e la significativa intensità del segnale meritano un'ulteriore valutazione clinica e la considerazione per l'inclusione nell'etichettatura del prodotto vaccinale, in particolare per quanto riguarda la rassicurazione del paziente e il consenso informato.

Disparità nella segnalazione degli eventi avversi orali in base al sesso e all'età

In Germania, le donne hanno rappresentato quasi il 72% di tutte le segnalazioni di farmacovigilanza relative ai vaccini contro il COVID-19, mentre gli uomini hanno contribuito per circa il 28%, nonostante entrambi i sessi abbiano mostrato tassi di adesione alla vaccinazione simili (immunizzazione di base con 2 dosi di primer: 13% donne contro 14% uomini; 1 richiamo: 66% contro 66%; 2 richiami: 14% contro 12%; zero dosi: 8% contro 8%).^{11,41} Questa disparità di genere nella segnalazione degli eventi avversi potrebbe derivare da una combinazione di fattori biologici e psicosociali. Uno studio di coorte olandese sulla sicurezza del vaccino COVID-19 condotto da Duijster et al.⁴² hanno scoperto che le femmine avevano quasi il doppio delle probabilità di segnalare eventi avversi rispetto ai maschi, con le maggiori differenze osservate dopo la prima dose. Le spiegazioni proposte includono risposte immunitarie umorali e cellule mediate più forti,

guidato dall'attivazione immunitaria potenziata dagli estrogeni e dall'immunosoppressione indotta dal testosterone, nonché da fattori genetici, dato che il cromosoma X trasporta più geni correlati al sistema immunitario rispetto al cromosoma Y.^{42,43} Oltre ai meccanismi biologici, una maggiore prevalenza di sintomi di base (ad esempio mal di testa, nausea), una maggiore consapevolezza della salute e una maggiore tendenza a segnalare i sintomi possono contribuire ulteriormente a questa disparità.⁴²

Nel presente studio sugli eventi avversi orali nei dati di farmacovigilanza tedeschi, l'analisi univariata ha indicato che differenze basate sul sesso nella segnalazione sono state osservate solo per alcuni eventi avversi orali, come parestesia orale e ipoestesia orale, con tutte le differenze statisticamente significative a favore delle donne. Questo andamento è stato ulteriormente confermato dalla regressione logistica multivariata, che ha identificato ulteriori eventi avversi orali segnalati più frequentemente dalle donne rispetto agli uomini, senza che alcun singolo evento avverso orale fosse più comunemente segnalato dagli uomini. Precedenti analisi degli eventi avversi orali nei database VAERS statunitense, EudraVigilance e DAEN australiano hanno costantemente osservato questa disparità di segnalazione basata sul sesso.⁶⁻⁸

La stratificazione per età dei dati di farmacovigilanza tedeschi ha rivelato che i minori (<18 anni) e gli anziani (>59 anni) hanno mostrato una maggiore tendenza a segnalare eventi avversi orali rispetto agli adulti di mezza età (18-59 anni). Questo andamento contrasta con i risultati dei database australiani DAEN ed EudraVigilance, dove queste due fasce d'età presentavano tassi di segnalazione inferiori.^{7,8} Sebbene le ragioni di questa disparità basata sull'età rimangano poco chiare, trarre conclusioni sulla suscettibilità correlata all'età agli eventi avversi orali basandosi esclusivamente sulle tendenze di segnalazione può essere fuorviante e non dovrebbe essere utilizzato per mettere in discussione la sicurezza del vaccino. È necessaria una valutazione più granulare a livello di evento avverso, insieme a un'analisi caso per caso, prima di estrapolare le disparità legate all'età.¹⁴

Tipo e calendario del vaccino COVID-19

Le differenze negli eventi avversi orali tra i vaccini a mRNA e quelli a vettore virale erano limitate a pochi eventi specifici e non seguivano un andamento coerente, rendendo impossibile attribuire tendenze di segnalazione più elevate a entrambi i tipi di vaccino. Un'osservazione simile era stata precedentemente riportata nei database DAEN australiano e VAERS statunitense, dove la stratificazione per tipo di vaccino non ha rivelato una direzione chiara nelle disparità di segnalazione.^{6,8} Sebbene alcune eccezioni abbiano raggiunto una significatività statistica all'interno di ciascun tipo di vaccino, la loro verifica richiede un'analisi più granulare, caso per caso, che va oltre l'ambito delle valutazioni dell'intero database.

Le maggiori probabilità di segnalazione di eventi avversi orali dopo una serie di richiami rispetto alla serie di primer devono essere interpretate con cautela, poiché la dimensione del campione disponibile per la serie di richiami non superava lo 0,65% del set di dati tedesco.¹¹ Questa piccola dimensione del campione aumenta la variabilità e può introdurre instabilità nelle stime, simile all'incertezza osservata nella coda destra di Kaplan

– Curve di Meier dovute all'attrito in fase avanzata.⁴⁴ Una possibile spiegazione di questa scoperta è la natura riduttiva del set di dati di farmacovigilanza tedesco, in cui a ogni ICSR viene assegnato un singolo sintomo clinico etichettato come "disturbo principale".¹¹ Dato che gli eventi avversi orali rimangono non richiesti nelle informazioni sul prodotto, i destinatari del vaccino potrebbero essere più inclini a segnalarli durante la fase di richiamo come reazioni inaspettate, mentre

gli eventi avversi comuni sollecitati, come mal di testa e febbre, potrebbero essere declassati nelle segnalazioni spontanee, aumentando così la proporzione relativa di eventi avversi orali nel sottogruppo di richiamo.

Punti di forza

Questo studio presenta diversi punti di forza metodologici che rafforzano la validità dei risultati sugli eventi avversi orali. Il confronto tra database tra i dati PEI tedeschi e VAERS statunitensi fornisce una convalida contestuale dei modelli di segnalazione tra diversi sistemi di farmacovigilanza. L'approccio statistico ibrido dell'analisi di disproporzionalità, che combina metodi frequentisti e bayesiani, migliora la specificità del segnale e riduce al minimo i falsi positivi. Inoltre, la regressione multivariata rafforza l'analisi controllando i fattori confondenti demografici e correlati al vaccino, riducendo il rischio di associazioni spurie dalle analisi univariate. In particolare, questo studio è il primo a esaminare i dati di farmacovigilanza nazionale tedesca sugli eventi avversi orali, contribuendo a una più ampia comprensione del monitoraggio della sicurezza post-vaccinazione.

Limitazioni

Lo studio è inoltre soggetto ai limiti intrinseci dei sistemi di sorveglianza passiva, tra cui bias di segnalazione, sottosegnalazione e qualità dei dati incoerente. Inoltre, l'assenza di dati di confronto nel dataset PEI tedesco ha impedito un'analisi di sproporzionalità degli eventi avversi orali all'interno dei soli dati tedeschi, rendendo necessario l'uso di analisi tra database per la convalida contestuale. Le differenze strutturali nell'annotazione degli eventi avversi tra il VAERS statunitense e il PEI tedesco hanno ulteriormente complicato i confronti diretti, poiché il VAERS assegna fino a 5 termini preferiti del dizionario medico per le attività regolatorie per ICSR, mentre il PEI ne attribuisce solo uno per segnalazione. Tuttavia, l'uso condiviso della terminologia del dizionario medico per le attività regolatorie ha facilitato la classificazione del segnale, con il sintomo primario nel VAERS che funge da approssimazione del disturbo principale nei dati PEI. Inoltre, l'approccio di classificazione riduttiva del PEI potrebbe aver portato a una sottostima dei tassi di segnalazione degli eventi avversi orali, poiché questi eventi si presentano spesso insieme a reazioni sistemiche piuttosto che isolatamente. Ad esempio, gli eventi avversi gustativi si verificano spesso in concomitanza con disturbi olfattivi, che potrebbero non essere stati rilevati in modo esaustivo nel set di dati tedesco.

Implicazioni

In linea con il Modulo IX delle Buone Pratiche di Vigilanza dell'EMA, la ricerca futura dovrebbe progredire dalla fase di individuazione del segnale alla fase di validazione del segnale per gli eventi avversi orali identificati come SDR. Si raccomandano studi autocontrollati per gli eventi avversi delle mucose clinicamente significativi, come l'herpes orale, la stomatite aftosa e il lichen planus orale, per esaminarne la potenziale causalità. Inoltre, è necessaria una valutazione granulare per verificare le disparità nella segnalazione degli eventi avversi orali basate sull'età e sul tipo di vaccino. Dal punto di vista normativo, sebbene non sembrino necessarie azioni severe, gli eventi avversi orali validati, in particolare i disturbi sensoriali, potrebbero giustificare l'inclusione nelle informazioni sul prodotto vaccinale per migliorare la trasparenza e la consapevolezza pubblica dei potenziali effetti post-vaccinazione. Odontoiatria

Anche i professionisti devono essere consapevoli di questi sintomi e della loro natura tipicamente transitoria, per poter fornire rassicurazioni e indicazioni adeguate ai pazienti che manifestano reazioni avverse orali post-vaccinazione.

Contributi degli autori

Concettualizzazione, Abanoub Riad; Metodologia, Abanoub Riad; Analisi formale, Abanoub Riad; Redazione - preparazione della bozza originale, Abanoub Riad; Supervisione, Abanoub Riad; Acquisizione finanziamenti, Abanoub Riad. L'autore ha approvato la versione presentata dell'articolo.

Dichiarazione etica

Questo studio ha utilizzato dati deidentificati e disponibili al pubblico provenienti da PEI e VAERS; pertanto, non ha richiesto l'approvazione formale di un comitato etico istituzionale o il consenso informato.

Dichiarazione di intelligenza artificiale generativa e tecnologie assistite dall'intelligenza artificiale nel processo di scrittura

L'autore dichiara che nella preparazione di questo manoscritto è stata utilizzata l'intelligenza artificiale generativa. In particolare, per la correzione di bozze e il perfezionamento linguistico è stato utilizzato ChatGPT di OpenAI (versione 40). Questo strumento di intelligenza artificiale è stato impiegato esclusivamente per correggere errori grammaticali e migliorare la leggibilità, mentre tutti i contenuti sostanziali sono stati sviluppati in modo indipendente dall'autore.

Finanziamento

Questo studio è stato sostenuto dall'organizzazione non governativa 'Systemic Risk Institute' n. [Modello LX22NPOS101](#), finanziato dall'Unione Europea-Next Generation EU (Ministero dell'Istruzione, della Gioventù e dello Sport, NPO: EXCELES).

Conflitto di interessi

L'autore dichiara che la ricerca è stata condotta senza alcuna relazione commerciale o finanziaria che possa essere interpretata come un potenziale conflitto di interessi.

Dichiarazione di disponibilità dei dati

In questo studio sono stati analizzati set di dati pubblicamente disponibili. Questi dati sono disponibili all'indirizzo:

- <https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/EN/newsroom-it/dossier/report-uaw/scarica-dati-uaw-xls-2020-12-27-2023-12-31.html>
- <https://vaers.hhs.gov/data/datasets.html>

RIFERIMENTI

1. Oster ME, Shay DK, Su JR et al. Casi di miocardite segnalati dopo la vaccinazione COVID-19 basata su mRNA negli Stati Uniti da dicembre 2020 ad agosto 2021. JAMA 2022;327(4):331-40 [Consultato il 13 febbraio 2025]. Disponibile da: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2788346>.

2. Jaiswal V, Mukherjee D, Peng Ang S, et al. Miocardite associata al vaccino COVID-19: analisi dei casi sospetti segnalati a EudraVigilance e revisione sistematica della letteratura pubblicata. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2023;49:101280.
3. Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Segnalazioni di anafilassi dopo la somministrazione di vaccini mRNA COVID-19 negli Stati Uniti - 14 dicembre 2020-18 gennaio 2021. *JAMA* 2021;325(11):1101-2 [Consultato il 24 maggio 2023]. Disponibile da: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2776557>.
4. Tsuchiya H, Mizogami M. Caratteristiche degli effetti avversi orali a seguito della vaccinazione COVID-19 e somiglianze con i sintomi orali nei pazienti COVID-19: disturbi del gusto e della secrezione salivare. *Med Princ Pract* 2024;34(2):101-20 [Consultato il 14 febbraio 2025]. doi:10.1159/000543182.
5. Khazeei Tabari MA, Najary S, Khadivi G, Yousefi MJ, Samieefar N, Abdollahimajid F. Lesioni orali dopo vaccinazione COVID-19: meccanismi immunitari e approccio clinico. *Infect Med* 2022;1(3):171-9.
6. Riad A, Po -Id A, Kateeb E, Attia S. Eventi avversi orali dopo la vaccinazione contro il COVID-19: analisi dei report VAERS. *Front Public Health* 2022;10:2230.
7. Riad A, Schulz-Weidner N, Dziedzic A, Howaldt HP, Attia S. Effetti collaterali orali dei vaccini COVID-19 in 32 paesi europei: analisi dei rapporti EudraVigilance. *J Med Virol* 2023;95(5):e28771 [accesso effettuato il 24 maggio 2023]. Disponibile da: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.28771>.
8. Riad A, Issa J, Attia S, Du-sek L, Klugar M. Eventi avversi orali successivi a COVID-19 e vaccinazione antinfluenzale in Australia. *Hum Vaccin Immunother* 2023;19(2):2253589. doi:10.1080/21645515.2023.2253589.
9. Fusaroli M, Salvo F, Begaud B, et al. The REporting of A Disproportionality Analysis for Drug Safety Signal Detection Using Individual Case Safety Reports in Pharmacovigilance (READUS-PV): spiegazione ed elaborazione. *Drug Saf* 2024;47(6):585-99 [Consultato il 27 gennaio 2025]. Disponibile da: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38713347/>.
10. Paul-Ehrlich-Institute (PEI). Newsroom [Consultato l'11 marzo 2025]. Sicurezza dei vaccini contro il COVID-19.; Disponibile da: <https://www.pei.de/EN/newsroom/dossier/coronavirus/medicinesafety.html>.
11. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Coronavirus e COVID-19 [Consultato il 9 marzo 2025]. Segnalazioni inviate al Paul-Ehrlich-Institut di sospetti effetti collaterali dopo l'uso di vaccini COVID-19; 27 dicembre 2020 - 31 dicembre 2023, solo in tedesco. Disponibile presso: <https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/EN/newsroom-en/dossiers/reports-uaw/downloaduaw-data-xls-2020-12-27-2023-12-31.html>.
12. Agenzia europea per i medicinali. Linee guida sulle buone pratiche di farmacovigilanza (GVP) - Modulo IX Addendum I - aspetti metodologici del rilevamento del segnale da segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse. 2017 [Consultato il 14 febbraio 2025]. Disponibile da: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-addendum-i-methodological-aspects-signal-detection-spontaneous-report-suspected-adverse-reactions_en.pdf
13. Park G, Jung H, Heo SJ, Jung I. Confronto tra metodi di data mining per il rilevamento del segnale di eventi avversi da farmaci con una struttura gerarchica nella sorveglianza post-marketing. *Life* 2020;10(8):138. [Consultato il 6 giugno 2024]. Disponibile da: <https://www.mdpi.com/2075-1729/10/8/138/htm>.
14. Cutroneo PM, Sartori D, Tuccori M, et al. Conduzione e interpretazione di analisi di disproporzionalità derivate da sistemi di segnalazione spontanea. *Front Drug Saf Regul* 2024;3:1323057 [Consultato il 14 febbraio 2025]. Disponibile da: <https://www.frontiersin.org/journals/drug-safety-and-regulation/articles/10.3389/fdsfr.2023.1323057/full>.
15. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Legge tedesca sulla protezione dalle infezioni (IfSG). Germania: Bundesministerium der Justiz; 2001. [Accesso 9 marzo 2025]. Disponibile da: <https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/>.
16. US-DHHS. Guida all'uso dei dati VAERS. Sistema di segnalazione degli eventi avversi da vaccino (VAERS). [Consultato il 28 gennaio 2025]. Disponibile da: <https://www.meddra.org/>.
17. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalenza e durata della perdita acuta dell'olfatto o del gusto nei pazienti COVID-19. *J Korean Med Sci* 2020;35(18):e174 [Consultato il 14 febbraio 2025]. Disponibile da: <https://synapse.koreamed.org/articles/1146024>.
18. VAC4EU. Studi finanziati dall'EMA. [Consultato il 14 febbraio 2025]. Disponibile da: <https://vac4eu.org/ema-funded-studies/>
19. Egbers T, Willame C, Belbachir L, et al. ACCESS-tasso di eventi avversi di fondo-definizione - anosmia e ageusia [Consultato il 10 marzo 2025]. Disponibile da: <https://zenodo.org/records/5236687>
20. Liu YCC, Munoz FM, Izurieta HS e altri. Anosmia: definizione del caso della Brighton Collaboration e linee guida per la raccolta, l'analisi e la presentazione dei dati sulla sicurezza delle vaccinazioni. *Vaccine* 2023;41(11):1902-10.
21. Bahri RA, Abianeh FE, Peisepar M, et al. Anosmia o ageusia dopo la vaccinazione contro il COVID-19: una revisione sistematica. *Ear Nose Throat J* 2024;103(1_suppl):164S-70S [Consultato il 14 febbraio 2025]. Disponibile da: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/01455613241233098>.
22. Coelho P, Paula A, Martins IV, et al. Demielinizzazione centrale e periferica combinata dopo la vaccinazione COVID-19. *J Neurol* 2022;269(9):4618-22.
23. Arabzadeh Bahri R, Esmaeilpur Abianeh F, Peisepar M, et al. Anosmia o ageusia dopo la vaccinazione contro il COVID-19: una revisione sistematica. *Ear Nose Throat J* 2024;103(1_suppl):164S-70S [Consultato il 10 marzo 2025]. Disponibile da: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/01455613241233098>.
24. Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). Aggiornamento sulla sicurezza del vaccino COVID-19. COMIRNATY BioNTech Manufacturing GmbH. 2021 [Consultato il 10 marzo 2025]. Disponibile da: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-comirnaty-6-october-2021_en.pdf
25. Riad A, Pokorna A, Klugarova J, et al. Effetti collaterali dei vaccini COVID-19 a base di mRNA tra i giovani adulti (18-30 anni): uno studio post-marketing indipendente. *Pharmaceuticals* 2021;14(10):1049. [Consultato il 17 ottobre 2021]. Disponibile da: <https://www.mdpi.com/1424-8247/14/10/1049>.
26. Shafiee A, Amini MJ, Arabzadeh Bahri R, et al. Riattivazione degli herpesvirus dopo la vaccinazione contro il COVID-19: una revisione sistematica e una meta-analisi. *Eur J Med Res* 2023;28(1):278. [Consultato l'11 marzo 2025]. Disponibile da: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10413536/>.
27. Boas RJEV, de Sousa MS, Sousa LF, et al. Herpes zoster orale dopo vaccinazione anti-COVID-19: esiste una relazione? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2024;137(6):e316.
28. Akpandak I, Miller DC, Sun Y, Arnold BF, Kelly JD, Acharya NR. Valutazione del rischio di herpes zoster tra i destinatari del vaccino COVID-19. *JAMA Netw Open* 2022;5(11):e2242240 [Consultato l'11 marzo 2025]. Disponibile da: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2798504>.
29. Pala E, Bayraktar M, Calp R. La potenziale associazione tra herpes zoster e vaccinazione contro il COVID-19. *Heliyon* 2024;10(4): e25738 [Consultato l'11 marzo 2025]. Disponibile da: <https://www.cell.com/action/showFullText?pii=S2405844024017699>.
30. Wojcicki AV, O'Flynn O'Brien KL. Ulcera aftosa vulvare in un adolescente dopo la vaccinazione COVID-19 Pfizer-BioNTech (BNT162b2). *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2021;35(2):167. [Accesso 11 marzo 2025]. Disponibile da: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8542512/>.

31. Maeda K, Yamashita D, Takenobu T. Ulcere sulla mucosa palatale bilaterale in seguito a vaccinazione a base di mRNA per la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19): un caso clinico. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2022;123(3):283–6.
32. Kim HK, Kim ME. Un caso di stomatite aftosa in un adulto sano a seguito della vaccinazione contro il COVID-19: ragionamento clinico. *J Oral Med Pain* 2022;47(1):62–6 [Consultato l'11 marzo 2025]. Disponibile da: <https://www.journalomp.org/journal/view.html?doi=10.14476/jomp.2022.47.1.62>.
33. Deng J, Guo H, Kong R, Gao J. Rapporto di caso: sindrome PFAPA (febbre periodica, stomatite aftosa, faringite e adenite cervicale) con una nuova mutazione TNFAIP3. *Immun Inflamm Dis* 2024;13(3): e70178 [Consultato l'11 marzo 2025]. Disponibile da: <https://www.authorea.com/doi/full/10.22541/au.172115263.32359099/v1?commit=1c5c1c9f78efbb70cecb7bd903a005bfde33541f>.
34. Gold MS, Amarasinghe A, Greenhawt M, et al. Anafilassi: revisione della definizione del caso di collaborazione di Brighton. *Vaccino* 2023;41(15):2605–14.
35. Whitaker HJ, Hocine MN, Farrington CP. La metodologia degli studi di casi autocontrollati. *Stat Methods Med Res* 2009;18(1):7–26.
36. Trifiro G, Coloma PM, Rijnbeek PR, et al. Combinazione di più banche dati sanitarie per la sorveglianza post-marketing della sicurezza di farmaci e vaccini: perché e come? *J Intern Med* 2014;275(6):551–61 [Consultato l'11 marzo 2025]. Disponibile da: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/joim.12159>.
37. Bonaldo G, Nosedà R, Ceschi A, Vaccheri A, Motola D. Valutazione del profilo di sicurezza dei vaccini contro il rotavirus: un'analisi di farmacovigilanza su dati americani ed europei. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–9 [Consultato l'11 marzo 2025]. Disponibile da: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-70653-3>.
38. Anastassopoulou C, Boufidou F, Hatziantoniou S, Vasileiou K, Spanakis N, Tsakris A. Eventi avversi di nefrotossicità acuta segnalati a EudraVigilance e VAERS dopo la vaccinazione contro il COVID-19. *Vaccine* 2023;41(48):7176–82.
39. Montano D. Frequenza e associazioni delle reazioni avverse dei vaccini COVID-19 segnalate ai sistemi di farmacovigilanza nell'Unione Europea e negli Stati Uniti. *Front Public Health*. 2022;9:756633 [Consultato l'11 marzo 2025]. Disponibile da: www.frontiersin.org.
40. Agenzia europea per i medicinali (EMA). Farmacovigilanza: panoramica. [Consultato l'11 marzo 2025]. Disponibile da: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/pharmacovigilance-overview>
41. Statista. Gesundheitszustand [Accesso 11 marzo 2025]. COVID-19-impfungen nach Geschlecht.; Disponibile da: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1477646/umfrage/menschen-in-deutschland-die-gegen-covid-19-geimpft-sind-nach-geschlecht/>.
42. Duijster JW, Lieber T, Pacelli S, et al. Esiti disaggregati per sesso degli eventi avversi dopo la vaccinazione contro il COVID-19: uno studio di coorte olandese e revisione della letteratura. *Front Immunol* 2023;14:1078736.
43. Flanagan KL, Fink AL, Plebanski M, Klein SL. Differenze di sesso e genere negli esiti della vaccinazione nel corso della vita. 2017 [Consultato il 16 novembre 2021];33:577–99. Disponibile da: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28992436/>
44. Rich JT, Neely JG, Paniello RC, Voelker CJ, Nussenbaum B, Wang EW. Una guida pratica per comprendere le curve di Kaplan-Meier. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143(3):331. [Consultato l'11 marzo 2025]. Disponibile da: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3932959/>.