

Studio di coorte su efficacia e sicurezza della vaccinazione anti COVID-19 nelle persone in dialisi

Principal Investigator: Dott.ssa Francesca Menniti Ippolito (Istituto Superiore di Sanità) e Prof. Piergiorgio Messa (Società Italiana di Nefrologia, Policlinico di Milano, Università degli Studi di Milano).

Introduzione e razionale dello studio

La Malattia Renale Cronica (MRC) è una delle malattie croniche più diffuse; si stima che nel mondo ne siano affetti 850 milioni di individui e che circa 4 milioni di questi siano in dialisi (1,2). In Italia quasi 4,5 milioni di individui hanno una MRC al terzo stadio o a uno stadio più grave e i pazienti in dialisi rappresentano intorno all'8 per diecimila della popolazione italiana (circa 50.000) (3,4).

A fronte della bassa prevalenza, questi pazienti assorbono almeno il 2% delle risorse sanitarie in Italia, sia a causa del numero elevato di comorbidità, che per la conseguente elevata frequenza di ricoveri e, ancor di più, per l'elevato costo delle terapie sostitutive (dialisi e trapianto).

Gli effetti dell'epidemia da COVID-19 si sono dimostrati particolarmente importanti nei pazienti con malattia renale cronica in trattamento sostitutivo (dialisi o trapianto), come riportato sia dall'esperienza italiana che da quella internazionale, per la maggiore suscettibilità a contrarre l'infezione e per un tasso di mortalità particolarmente elevato (con oltre un terzo di decessi nei pazienti infettati) (5,6).

Il maggior rischio di contagio è associato alla necessità di un uso frequente di mezzi di trasporto (da casa al centro dialisi (tre volte la settimana), con contatto prolungato (4-5 ore) con altri pazienti in ambienti comuni in attesa e durante il trattamento dialitico (emodializzati) o di doversi comunque sottoporre a ripetute visite ambulatoriali (pazienti in dialisi peritoneale). Inoltre, i pazienti dializzati sono caratterizzati da una ridotta risposta immunitaria che, oltre a contribuire ad una maggiore suscettibilità a contrarre l'infezione, potrebbe essere associata a una ridotta efficacia della vaccinazione anti COVID-19 (5,7,8).

Per tali considerazioni si ritiene necessario condurre uno studio che miri a valutare l'efficacia e la sicurezza dei vaccini anti COVID-19 e misurare la risposta immunologica alle dosi standard di tali vaccini nei pazienti dializzati.

Obiettivi dello studio

- 1) Valutare l'efficacia clinica e la sicurezza della vaccinazione anti COVID-19 anche attraverso l'eventuale confronto dei diversi vaccini somministrati.
- 2) Valutare l'efficacia immunogenica dei vaccini attraverso la misurazione dei livelli di IgG e AB antiCOVID-19 neutralizzanti e formulare ipotesi sulla risposta cellulo-mediata specifica per SARS-CoV-2.

Popolazione in studio

Tutti i pazienti maggiorenni vaccinati in trattamento dialitico afferenti ai centri che aderiranno allo studio (per i requisiti dei centri partecipanti vedi Appendice 1).

In una fase di screening, della durata prevista di 14 giorni, verranno identificati tutti i pazienti che rispondono ai criteri di inclusione e di esclusione sotto riportati, e ad essi verrà proposta la partecipazione allo studio.

Criteri di inclusione:

- pazienti di età ≥ 18 anni, in trattamento dialitico cronico (≥ 3 mesi)
- pazienti che acconsentano a sottoporsi alla vaccinazione anti COVID-19 secondo lo schema in vigore nel SSN
- pazienti che siano disponibili a sottoporsi ai controlli clinici e laboratoristici previsti dal protocollo di studio
- pazienti in grado di fornire un consenso informato firmato

Criteri di esclusione:

- condizioni cliniche che facciano prevedere un possibile esito fatale in un tempo ≤ 6 mesi
- infezione da COVID-19 in atto
- diatesi emorragiche che controindichino iniezioni i.m.

Di ciascuno dei pazienti che avrà aderito allo studio, dopo ottenimento del consenso informato firmato, verranno estratti dagli archivi informatizzati e registrati: dati anagrafici, stato clinico, principali parametri biochimici, comorbidità presenti o pregresse, caratteristiche del trattamento dialitico, terapie concomitanti. Ogni paziente sarà sottoposto a un follow-up clinico-laboratoristico della durata di 48 settimane (i dettagli del follow-up sono riportati nella tabella 1 dell'Appendice 2).

Di tutti i pazienti verranno registrate:

- ogni variazione clinica e/o laboratoristica significativa;
- ogni evento avverso (incluso il decesso), sia ritenuti presumibilmente associati che non associati alla vaccinazione anti COVID-19
- la comparsa di infezione da COVID-19, con diagnosi confermata dal test RT-PCR, definendone il grado di severità (Tabella 2 dell'Appendice 2.).

Disegno dello studio

Lo studio è concepito come uno studio di coorte multicentrico mirato a includere tutti i soggetti afferenti ai centri dialisi che partecipano allo studio e che hanno ricevuto almeno una dose, del vaccino.

Un sottogruppo di centri dialisi che garantisce requisiti specifici (disponibilità di cartelle cliniche informatizzate, possibilità di raccolta e conservazione di sieri dei soggetti vaccinati nel corso delle 48 settimane di follow-up, ...) verrà selezionato per stimare la risposta immunogenica ai vaccini. I casi incidenti di COVID-19 identificati in tali centri verranno inclusi in uno studio caso-controllo nested finalizzato alla identificazione di fattori predittivi della mancata risposta al vaccino. Ogni caso sarà appaiato fino a un massimo di 5 controlli per data di vaccinazione del caso, il numero dei controlli per ogni caso dipenderà dal numero di pazienti che svilupperanno la malattia. Per i casi e i controlli così individuati saranno studiati i livelli di IgG e anticorpi neutralizzanti a differenti tempi di follow-up. Su un sottogruppo di circa il 10% di questi soggetti sarà, inoltre, valutata la risposta cellulo-mediata specifica per SARS-CoV-2.

Obiettivo1

Definizione della coorte dei vaccinati

La coorte dei pazienti vaccinati sarà identificata attraverso gli archivi informatizzati dei centri dialisi partecipanti allo studio. Essa sarà costituita dai pazienti maggiorenni in trattamento emodialitico extracorporeo e in dialisi peritoneale che hanno espresso consenso favorevole alla partecipazione allo studio (numero atteso 25.000 pazienti).

Definizione degli eventi in studio

Gli eventi in studio (compreso il decesso) insorti nel periodo successivo alla vaccinazione, saranno identificati attraverso gli archivi informatizzati dei centri.

La diagnosi di COVID-19 dovrà essere confermata da tampone molecolare positivo. Nei casi in cui nei soggetti vaccinati si verificassero infezioni da SARS-CoV-2, il virus sarà caratterizzato per identificare le caratteristiche di *escape* immunitaria.

Nella tabella 3 dell'Appendice 2 sono riportate le reazioni avverse riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei vaccini della Pfizer e di Moderna (Epar EMA).

Nella tabella 4 dell'Appendice 2 sono riportati gli eventi avversi (AESI) potenzialmente associati alla vaccinazione COVID-19 con la definizione di periodo di rischio della Brighton Collaboration.

Obiettivo 2

Risposta sierologica ai vaccini.

Sui pazienti (circa 5000) afferenti ai centri clinici selezionati (circa 70 centri) per lo studio sierologico saranno raccolti e stoccati i sieri a diversi tempi dalla vaccinazione:

T0	T1	T2	T3	T4	T5
Al momento della somministrazione della prima dose	Al momento della somministrazione della dose di richiamo (circa 3 settimane dal T0)	A 8 settimane dal T0	A 12 settimane dal T0	A 24 settimane dal T0	A 36 settimane dal T0

Verranno analizzati i sieri di tutti i casi con COVID-19, fino a un massimo di 150 (vedi paragrafo su dimensionamento) e di un sottogruppo di controlli, con un minimo di 150, per un totale complessivo di 300 pazienti. Su questi saranno misurati con saggi immunometrici (IgG) gli anticorpi contro specifici antigeni virali (N ed S) del SARS-CoV-2, e sarà misurato il titolo neutralizzante nei soggetti che presentano anticorpi specifici anti-S (immunità indotta dal vaccino).

La risposta cellulo-mediata specifica per SARS-CoV-2 verrà misurata su un sottogruppo pari al 10% dei pazienti arruolati nello studio caso controllo.

Metodi di laboratorio

I campioni di siero saranno raccolti dai vari centri e se possibile centrifugati ed aliquotati in provette da congelamento, in un volume finale di 1-2 ml per tempo di raccolta. Tale quantità dovrebbe essere sufficiente per eseguire sia i test immunometrici che il test di sieroneutralizzazione.

Metodo immunometrico. Il siero dei soggetti inclusi nella sperimentazione sarà sottoposto a un doppio test immunometrico per la misura degli anticorpi contro la proteina N (testimonianza di infezione naturale) e degli anticorpi contro la proteina S (attesi positivi sia nell'infezione naturale che a seguito di vaccinazione). I test utilizzati saranno a elevata automazione e saranno gli stessi presso tutti i laboratori che affiancano i centri clinici, su indicazione del coordinamento centrale di laboratorio.

Anticorpi neutralizzanti. La stessa aliquota potrà essere conservata congelata a -20°C in attesa di essere inviata ai laboratori della rete NEUCoV-Net per il dosaggio degli anticorpi neutralizzanti. Soltanto i campioni che presentano anticorpi contro la glicoproteina S saranno testati per la misura del loro titolo neutralizzante. Il dosaggio degli anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 sarà effettuato utilizzando il metodo classico di individuazione della dose inibente il 90% (ID₉₀) dell'effetto citopatico su cellule di rene di scimmia (linea cellulare Vero E6).

Nel caso in cui dovesse verificarsi una infezione naturale da SARS-CoV-2 dopo la vaccinazione, la diagnosi sui soggetti sintomatici e non, risultati positivi anche agli anticorpi specifici per la proteina N, sarà effettuata secondo le indicazioni correnti, con metodo molecolare, su prelievo di secrezioni respiratorie o su saliva, in base alla decisione del medico ed alle condizioni cliniche. Si tenterà di isolare il virus dal campione clinico e di caratterizzare l'isolato per l'identificazione di eventuali mutazioni *vaccine-escape* e per sensibilità agli anticorpi neutralizzanti indotti dal vaccino. Allo scopo della caratterizzazione biologica degli isolati potenzialmente *vaccine-escape*, sarà allestita una preparazione "standard" di anticorpi indotti dal vaccino, ottenuta mediante pooling dei sieri residui contenenti anticorpi neutralizzanti raccolti dopo il richiamo dai soggetti partecipanti allo studio.

Studio della risposta cellulo-mediata specifica per SARS-CoV-2 (questa parte dello studio viene riportata solo per conoscenza dei centri nefrologici partecipanti, in quanto sarà riservata ad un piccolo gruppo di pazienti sui quali l'Istituto Spallanzani potrà eseguire in tempo reale i test appropriati e pertanto includerà solo pazienti che seguono il trattamento dialitico in prossimità logistica con l'Istituto Spallanzani). La valutazione dell'immunità cellulo-mediata sarà effettuata mediante utilizzo di un test su sangue intero che misura la presenza di cellule antigene specifiche circolanti attraverso la valutazione delle citochine prodotte dopo stimolazione specifica. Diversi studi effettuati su pazienti con infezione acuta da SARS-CoV-2 o in fase convalescente hanno infatti dimostrato come sia possibile quantificare la risposta T specifica mediante questo tipo di approccio (9,10), che ha il vantaggio di poter essere eseguito in maniera semplice e riproducibile direttamente su sangue intero.

In particolare, il sangue dei volontari sottoposti a vaccinazione verrà raccolto in provette contenenti eparina secondo la tempistica sopra riportata.

Successivamente il campione di sangue sarà stimolato con: i) DMSO; ii) pool di peptidi sovrapposti sulla proteina Spike (S); iii) pool di peptidi sovrapposti sulla proteina nucleocapside (N); iv) mitogeno (PHA) per 18-24 ore. Sarà dunque centrifugato e il plasma condizionato sarà raccolto e congelato in due aliquote a -80°C per la successiva analisi quantitativa di citochine. Lo stoccaggio dei campioni sarà registrato su apposito database dedicato.

La stimolazione con i peptidi della proteina S permetterà di valutare l'induzione e la persistenza della risposta T indotta dal vaccino. Al contrario, la presenza di una risposta verso i peptidi N permetterà di valutare un'eventuale infezione da SARS-CoV-2.

L'analisi quantitativa delle citochine sarà effettuata mediante metodica ELISA automatico e sarà focalizzata alla valutazione di citochine Th1 (IFN- γ , TNF-a, IL-2) e Th2 (IL-4).

Definizione dei confondenti

Variabili demografiche (sesso ed età), comorbidità (CV, diabete, neoplasie, epatopatia, malattie immunomediate sistemiche), gravità e durata della malattia, area geografica, caratteristiche del centro clinico (dimensione, ospedale/IRCCS/...), farmaci concomitanti.

Dimensione dello studio

Per l'obiettivo 1, con una coorte di 25.000 pazienti (corrispondenti a circa il 70% di tutti i pazienti in trattamento dialitico in Italia, con una incidenza stimata di COVID-19 del 4% in assenza di vaccinazione) possiamo stimare l'efficacia del vaccino in un range di efficacia tra il 50 e il 70%, con un livello di precisione di più o meno il 5%.

Per l'obiettivo 2, abbiamo valutato la dimensione di effetto che saremmo in grado di evidenziare (misurata con la d di Cohen) in un test t di Student per il confronto del livello medio di anticorpi tra il gruppo dei casi e il gruppo dei controlli, con un livello di significatività a due code pari a 0.05 e una potenza del test pari a 0.90. In particolare, abbiamo considerato due scenari estremi, (1) 50 casi vs 250 controlli, e (2) 150 casi vs 150 controlli. Si riportano nella tabella seguente i risultati dello studio di potenza, che evidenzia la capacità del campione di stimare delle differenze di entità medio-piccola (d di Cohen 0.40-0.50):

	Scenario 1	Scenario 2
	inizio f-u	inizio f-u
alfa	0.05	0.05
1-beta	0.90	0.90
n casi	50	150
n controlli	250	150
Cohen's d	0.504	0.376

Raccolta dei dati

I dati necessari alla conduzione dello studio saranno raccolti tramite una piattaforma sviluppata ad hoc che preveda una interfaccia con i sistemi di gestione delle cartelle cliniche dei centri clinici partecipanti.

Gestione dei dati

Tutti i dati verranno pseudonimizzati. Il trattamento e la conservazione dei dati avverranno in conformità alla normativa in materia di protezione dei dati personali (Decreto Legislativo 30/6/2003 n. 196 e Regolamento UE 2016/679, noto come GDPR-General Data Protection Regulation).

Analisi dei dati

La frequenza degli eventi sarà valutata per tipologia di vaccino, per specifici sottogruppi di popolazioni (età, genere, comorbidità), per area geografica e per le diverse finestre temporali di rischio (intervallo tra l'insorgenza dell'evento in studio e la data di somministrazione del vaccino), tenendo conto dei possibili fattori di confondimento. Le caratteristiche dei vaccinati saranno

descritte attraverso frequenze assolute e percentuali, medie con deviazione standard (o mediane con range interquartile ove necessario). L'associazione tra diversi fattori (tipo di vaccini, classi di età, genere, area geografica, comorbidità, ...) ed eventi in studio (reazioni avverse, positività a COVID-19, decesso) sarà analizzata attraverso il test chi-quadrato. Sarà condotta un'analisi di regressione logistica multivariata per stimare l'Odds Ratio (OR) di malattia tra i diversi vaccini tenendo conto nel modello dei fattori confondenti. Per valutare l'incidenza cumulativa di eventi tenendo conto dei fattori confondenti verrà condotta un'analisi di sopravvivenza con il modello di Cox.

Il tempo di follow-up di ogni soggetto incluso nella coorte sarà definito come intervallo tra la data di vaccinazione e la fine del periodo di studio (un anno di osservazione dalla seconda dose di vaccino), se il soggetto è in vita, o la data di decesso, se il soggetto è deceduto.

Le analisi sierologiche nei pazienti inclusi nello studio saranno confrontate tra coloro che sviluppano e coloro che non sviluppano COVID-19 (casi e controlli), utilizzando test parametrici e non parametrici per il confronto del livello medio di anticorpi, sia ai singoli tempi sopra indicati, sia tenendo conto dell'andamento nel tempo con modelli misti di analisi della varianza.

Tutte le analisi statistiche saranno effettuate utilizzando STATA (versione 16).

Approvazione del Comitato Etico

Lo studio osservazionale sarà sottoposto al CE dello Spallanzani e il parere sarà inviato ai CE dei centri clinici partecipanti per la presa d'atto.

Gestione delle reazioni avverse

Tutte le reazioni avverse identificate nel corso dello studio dovranno essere registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'Aifa.

Hanno contribuito alla stesura del protocollo

Società Italiana di Nefrologia (SIN), Policlinico di Milano, Università degli Studi di Milano: Piergiorgio Messa

Società Italiana di Nefrologia (SIN): Mario Salomone

Istituto Superiore di Sanità (ISS)

- Centro Nazionale per la Valutazione e la Ricerca preclinica e clinica dei farmaci: Francesca Menniti Ippolito, Roberto Da Cas
- Centro di riferimento per le Scienze Comportamentali e la Salute Mentale: Flavia Chiarotti

Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani

- Laboratorio di Virologia: Maria Rosaria Capobianchi, Concetta Castilletti
- UOC Malattie Infettive ad Alta Intensità di Cura: Andrea Mariano

Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Agenas): Giovanni Baglio

Azienda ospedaliero-universitaria Careggi: Salvatore De Masi

Associazione Ipertensione, Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale: Carmine Zoccali

Agenzia Italiana del Farmaco (Aifa): Giuseppe Traversa, Eva Alessi

ASL Roma 2: Raffaella Reggi

Epidemiologo (già Dirigente di Ricerca dell'ISS): Alfonso Mele

Voci di costo

I costi serviranno a coprire le spese per:

	Costo
Studio sierologico (vedi tabella con dettaglio costi)	179.400
Trasporto sieri dai centri ai laboratori accreditati	18.000
Piattaforma informatica	25.000
Coordinamento Istituto Superiore di Sanità	20.000
Coordinamento Società Italiana di Nefrologia	25.000
<i>Totale</i>	<i>267.400</i>
Spese generali (20%)	53.480
Totale	320.880

Studio sierologico. Calcolo effettuato per 300 pazienti (immunità umorale) – 30 pazienti (immunità cellulare) costo totale 179.400 euro

Tempo	Test sierologico	Costo/paziente per test sierologico	Immunità cellulare	Costo/paziente per test immunità
0	CLIA	15 euro	Stimolazione linfocitaria	270 euro
1	CLIA	15 euro	Stimolazione linfocitaria	270 euro
2	CLIA +Ab Neutralizzanti	15+100 euro	Stimolazione linfocitaria	270 euro
3	CLIA +Ab Neutralizzanti	15+100 euro	Stimolazione linfocitaria	270 euro
4	CLIA +Ab Neutralizzanti	15+100 euro		
5	CLIA +Ab Neutralizzanti	15+100 euro		
Totale		490 euro		1.080 euro

Bibliografia

1. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2019;34:1803–1805.
2. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013; 382 (9888): 260-272
3. De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R, Lo Noce C, Palmieri L, De Curtis A, Iacoviello L, Zoccali C, Gesualdo L, Conte G, Vanuzzo D, Giampaoli S. Prevalence and cardiovascular risk profile of chronic kidney disease in Italy: Results of the 2008-12 National Health Examination Survey. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:806–814.
4. Giornata Mondiale del Rene. Sono 50.000 gli italiani in dialisi, meno di un millesimo della popolazione che assorbe il 2% delle risorse Ssn - Quotidiano Sanità [Internet]. [cited 2020 Dec 2]; Available from: http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmacie/articolo.php?articolo_id=71789
5. Quintaliani G, Reboldi G, Di Napoli A, Nordio M, Limido A, Aucella F, Messa P, Brunori G; Italian Society of Nephrology COVID-19 Research Group. Exposure to novel coronavirus in patients on renal replacement therapy during the exponential phase of COVID-19 pandemic: survey of the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol.* 2020 Aug;33(4):725-736.
6. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, Couchoud C, Sánchez-Álvarez JE, Garneata L, Collart F, Hemmeler MH, Ambühl P, Kerschbaum J, Legeai C, del Pino y Pino MD, Mircescu G, Mazzoleni L, Hoekstra T, Winzeler R, Mayer G, Stel VS, Wanner C, Zoccali C, Massy ZA. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int.* 2020;98(6):1540-1548.
7. Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, Tranaeus A, Stenvinkel P, Lindholm B. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008;3:1526–1533.
8. Haddiya I. Current knowledge of vaccinations in chronic kidney disease patients. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2020;13:179–185.
9. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, Rawlings SA, Sutherland A, Premkumar L, Jadi RS, Marrama D, de Silva AM, Frazier A, Carlin AF, Greenbaum JA, Peters B, Krammer F, Smith DM, Crotty S, Sette A. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell.* 2020 Jun 25;181(7):1489-1501.e15.
10. Tarke A, Sidney J, Kidd CK, Dan JM, Ramirez SI, Yu ED, Mateus J, da Silva Antunes R, Moore E, Rubiro P, Methot N, Phillips E, Mallal S, Frazier A, Rawlings SA, Greenbaum JA, Peters B, Smith DM, Crotty S, Weiskopf D, Grifoni A, Sette A. Comprehensive analysis of T cell immunodominance and immunoprevalence of SARS-CoV-2 epitopes in COVID-19 cases. *bioRxiv [Preprint].* 2020 Dec 9:2020.12.08.416750.

Tabella 2. Definizione del grado di severità dell'infezione da COVID-19

Grado	1	2	3	4	5	6
RT-PCR SARS-Cov-2	pos	pos	pos	pos	pos	pos
Sintomi, 1 o più dei seguenti: - Febbre - Tosse - Rino-faringite - Disgeusia-anosmia - Diarrea	no	lievi	moderati/ severi	moderati/ severi	moderati/ severi	moderati/ severi
Polmonite (confermata radiologicamente)	no	no	no	si	si	si
Ventilazione assistita	no	no	no	no	si	si
Coinvolgimento di altri organi/apparati	no	no	no	no	no	si

Tabella 3. Elenco delle reazioni avverse riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei vaccini della Pfizer e di Moderna (Epar EMA)

Reazioni avverse
Dolore, arrossamento, prurito e gonfiore nel sito di iniezione
Stanchezza
Mal di testa
Dolore ai muscoli e alle articolazioni
Brividi
Febbre
Nausea e vomito
Dolore articolari
Ingrossamento dei linfonodi
Difficoltà ad addormentarsi
Sensazione di malessere
Debolezza nei muscoli di un lato del viso (paralisi facciale periferica acuta)
Reazione allergica (orticaria; gonfiore del viso, della lingua e della gola; difficoltà respiratoria)

Tabella 4. Definizione eventi avversi (AESI) potenzialmente associati alla vaccinazione COVID-19

Eventi potenzialmente associati alla vaccinazione	ICD-9	Periodo di rischio (giorni dalla vaccinazione)
Paralisi di Bell	351	60
Epatiti autoimmuni	570; 571.4; 573.3; 573.9	60
Guillain-Barré	357.0	42
Encefaliti e encefalomieliti	323.5; 323.8; 323.9	42
Trombocitopenia	287.31	42
Vasculiti	273.2; 287.0; 362.18; 437.4; 443.1; 446; 447.6; 448.9; 710.0; 357.1; 357.82	42
Malattie demielinizzanti	323.81; 340; 341.1; 341.9; 341.2; 377.3	42
Convulsioni	780.39	14
Anafilassi	995.0	2
Neurite ottica, Neurite brachiale; Sindrome di Parsonage-Turner; altre mononeuriti	377.30; 723.4; 353.5; 354-355	
Narcolessia	347	
Edema esteso arti inferiori	729.81	
Sincope	780.2	