

Eventi avversi ad ampio spettro di interessi speciali basati sulla risposta immunitaria dopo la vaccinazione COVID-19: uno studio di coorte su larga scala basato sulla popolazione

Pdf by:
<https://www.pro-memoria.info>

Accesso apertoArticolo

di

Hong Jin Kim



1,2,[†]

,

Jee Hyun Suh



3,[†]

,

Min-Ho Kim

4,

Myeong Geun Choi

5 e

Eun Mi Chun

5,*

1

Dipartimento di Chirurgia Ortopedica, Kyung-in Regional Military Manpower Administration, Suwon 16440, Repubblica di Corea

2

Dipartimento di Chirurgia Ortopedica, Ospedale Sanggye Paik dell'Università di Inje, Facoltà di Medicina, Università di Inje, Seoul 01757, Repubblica di Corea

3

Dipartimento di Medicina Riabilitativa, Facoltà di Medicina, Ewha Womans University, Seoul 07985, Repubblica di Corea

4

Dipartimento di informatizzazione, Ewha Womans University Seoul Hospital, Seoul 07804, Repubblica di Corea

5

Dipartimento di Medicina Interna, Divisione di Pneumologia e Medicina Intensiva, Scuola di Medicina, Ewha Womans University, Seoul 07985, Repubblica di Corea

*

Autore a cui dovrebbe essere indirizzata la corrispondenza.

†

Questi autori hanno contribuito allo stesso modo a questo lavoro.

J. Clin. Med. **2025**, *14*(5), 1767; <https://doi.org/10.3390/jcm14051767>

Presentazione ricevuta: 24 dicembre 2024/Rivisto: 27 febbraio

(Questo articolo appartiene al numero speciale [Novel Insights into COVID-19-Associated Complications and Sequelae](#))

Astratto

Pdf by:
<https://www.pro-memoria.info>

Background/Obiettivi: gli studi attuali sugli eventi avversi correlati al vaccino COVID-19 si sono concentrati prevalentemente su effetti collaterali gravi e pericolosi per la vita. Tuttavia, numerosi eventi avversi (AE) meno gravi ma comuni rimangono sottostimati e non sufficientemente studiati nonostante il loro potenziale impatto. **Metodi:** questo studio di coorte basato sulla popolazione ha studiato il tasso di incidenza cumulativo (cIR) e il rischio di AE ad ampio spettro di interessi speciali (AESI) basati sulla risposta immunitaria, compresi i problemi ginecologici, dermatologici, oftalmologici, otologici e dentali, a seguito della vaccinazione COVID-19. **Risultati:** tra 4.203.887 individui a Seoul, Corea del Sud, l'analisi finale includeva 1.458.557 soggetti vaccinati e 289.579 soggetti non vaccinati dopo l'esclusione delle malattie di base. Il cIR di AESI per tre mesi è stato significativamente più alto nei soggetti vaccinati rispetto ai soggetti non vaccinati, ad eccezione dell'endometriosi. La vaccinazione ha aumentato significativamente i rischi di tutti gli AESI ad eccezione della disabilità visiva. Il rischio di alopecia ha mostrato le HR più alte (HR [95% CI] = 2,40 [1,90–3,03]) tra gli AESI dopo la vaccinazione COVID-19. Tra i soggetti vaccinati, la vaccinazione eterologa era associata all'aumento del rischio della maggior parte degli AESI. **Conclusioni:** i nostri risultati suggeriscono che i medici dovrebbero riconoscere e seguire da vicino vari AE relativi al vaccino COVID-19 a causa del loro impatto sconosciuto, anche se al momento potrebbero non essere gravi.

Parole chiave:

[COVID-19](#); [vaccinazione](#); [eventi avversi di interesse speciale](#); [incidenze](#)

1. Introduzione

La malattia da coronavirus-2019 (COVID-19), come sfida globale per le questioni sanitarie e socioeconomiche, ha dimostrato un successivo aumento della morbilità e della mortalità nelle prime fasi della pandemia rispetto ad altre infezioni virali [1]. Con il rapido sviluppo dei vaccini in risposta alla pandemia di COVID-19 senza precedenti, c'è stato un contributo alla riduzione della gravità e dei tassi di mortalità.

Successivamente, sono stati rilasciati diversi tipi di vaccini dopo l'approvazione del vaccino AZD12222 per prevenire l'infezione da COVID-19 [2,3,4,5]. Tuttavia, una vasta gamma di eventi avversi (AE) di interesse speciale (AESI), non precedentemente segnalati nei vaccini convenzionali, sono stati osservati dopo la vaccinazione [6,7,8,9]. Lee et al. hanno studiato le AE associate ai vaccini COVID-19 tra il 28 febbraio e il 21 agosto 2021 [10]. In questo studio, l'incidenza di AE causata dalla vaccinazione COVID-19 variava in base all'età, al sesso e all'ordine di dose [10]. In particolare, vari AE sono stati mostrati in tutti i tipi di vaccini COVID-19 [10].

Come ogni paese ha funzionato, la Corea del Sud ha avviato il programma di vaccinazione COVID-19 nelle strutture di assistenza e successivamente ha ampliato la sua copertura per comprendere l'intera popolazione della nazione. Circa l'80% della popolazione in Corea del Sud è stata vaccinata entro un anno, il che ha contribuito a una significativa diminuzione dell'infezione da COVID-19 [9]. Nel frattempo, ci sono prove crescenti che molte popolazioni vaccinate potrebbero sperimentare diverse complicazioni inaspettate, come le AE, sulla base delle risposte immunitarie [6,7,8,10,11]. Si ritiene che molte AE post-vaccinazione provengano da una risposta immunitaria caratterizzata da una tempesta infiammatoria di citochine che causa danni irreversibili al sistema cardiovascolare, cerebrovascolare e respiratorio [12,13].

Gran parte della letteratura attuale sulle AE dopo la vaccinazione COVID-19 si è concentrata su AE gravi, come le complicanze cardiovascolari, che limitano le attività quotidiane di oltre il 50%, richiedono il ricovero in ospedale o rappresentano rischi pericolosi per la vita [10]. Dato questo contesto, il nostro particolare interesse risiede negli AE non gravi ma comuni, che devono ancora essere riportati in modo completo [11,14,15,16,17,18,19,20]. Sulla base delle reazioni infiammatorie immunitarie dopo la vaccinazione COVID-19, abbiamo studiato 13 AE ad ampio spettro che sono potenzialmente collegati ai meccanismi immuno-mediati della vaccinazione COVID-19. Pertanto, questo studio mira a valutare gli AE dopo la vaccinazione COVID-19 dal database del National Health Insurance Service (NHIS) a Seoul, in Corea del Sud.

2. Materiali e metodi

2.1. Fonte dei dati

Questo dal database coreano NHIS del 1° gennaio 2021 ha arruolato il 50% estratto casualmente delle persone residenti a Seoul, in Corea del Sud, come campione rappresentativo. Abbiamo selezionato a caso il 50% dei residenti che vivono a Seoul al 1° gennaio 2021. La classificazione internazionale delle malattie, 10a revisione (ICD-10), è stata adottata dal NHIS per classificare le diagnosi di malattia. I dati includevano la diagnosi primaria, la diagnosi secondaria e le date delle visite ospedaliere. Questo studio di coorte basato sulla popolazione è stato condotto utilizzando le linee guida Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) [21].

2.2. Popolazione di studio

Un totale di 4.348.412 individui che vivono a Seoul, che costituiscono il 50% della popolazione, sono stati inclusi e indagati al 1° gennaio 2021. Gli individui di età inferiore ai 20 anni sono stati esclusi, lasciando 4.203.887 individui per l'analisi. In questo studio, solo gli individui che avevano

ricevuto due dosi di vaccino COVID-19 sono stati inclusi nel gruppo vaccinato. In questo studio di coorte, la data dell'indice, che è la data in cui gli individui hanno iniziato a partecipare allo studio, è stata impostata in modo diverso per i gruppi vaccinati e non vaccinati. Per il gruppo vaccinato, la data dell'indice è stata fissata come data della seconda dose di vaccino somministrata prima del 1° ottobre 2021. D'altra parte, per il gruppo non vaccinato, la data dell'indice è stata fissata al 1° ottobre 2021 per garantire un periodo di osservazione di almeno 3 mesi. Il gruppo vaccinato comprendeva 3.839.014 individui, mentre il gruppo non vaccinato comprendeva 364.873 individui. Gli individui che hanno ricevuto una dose di vaccino prima del 1° gennaio 2021 e non hanno ricevuto una seconda dose tra il 1° gennaio 2021 e il 1° ottobre 2021 sono stati esclusi. Il gruppo vaccinato comprendeva 2.154.389 individui, mentre il gruppo non vaccinato comprendeva 350.953 individui.

Le AE ad ampio spettro che non sono gravi ma comuni includono ginecologico (endometriosi [N80] e disturbi mestruali [N92; polimenorragia, menorragia, lunghezza del ciclo anormale, oligomenorrea e amenorrea]), ematologici (lividi [D69] confinati a non teneri e di colore giallo sulle estremità speciali), dermatologico (herpes zoster [B02], alopecia [L63] e verruche [B07]), oftalmologico (disabilità visiva [H54] e glaucoma [H40, H42]), otologico (nitina [H93.1], orecchio interno [H81-83], medio dell'orecchio [H65-67] e malattia dell'orecchio esterno [H90-94]) e problemi dentali (malattia parodontale [K05]) come riportato dal Vaccine Adverse Sono stati tracciati i record diagnostici per un anno prima della data dell'indice. Gli individui con qualsiasi malattia bersaglio come diagnosi primaria o secondaria durante questo periodo sono stati esclusi dallo studio. Il verificarsi della malattia bersaglio è stato definito come la ricezione di una diagnosi primaria della malattia dal giorno successivo alla data dell'indice.

2.3. Misurazioni dei risultati

La misura di esito primaria erano i tassi di incidenza cumulativi (cIR) di AE per 10.000 abitanti tra i soggetti vaccinati e non vaccinati. I cIR degli AE sono stati misurati a una settimana, due settimane, un mese e tre mesi. Per monitorare il verificarsi di AE bersaglio fino a tre mesi dopo la vaccinazione, abbiamo monitorato diversi punti temporali: una settimana e due settimane per valutare le risposte immediate e acute, un mese per catturare eventi ad insorgenza ritardata e tre mesi come follow-up finale in questo studio. Le misure di risultato secondarie erano i rapporti dispari (OR) e i rapporti di pericolo (HR) degli AE. Inoltre, sono state condotte anche analisi di sottogruppi in base al genere, al numero di dosi di vaccino COVID-19, al tipo di vaccino (vaccino mRNA [Vaccinazione utilizzando solo piattaforme vaccinali basate su mRNA], vaccino cDNA [Vaccinazione utilizzando solo piattaforme di vaccino a base di cDNA] e vaccinazione eterologa [Quando la prima e la seconda dose sono state somministrate utilizzando diverse piattaforme di vaccino]), livello di assicurazione sanitaria, presenza di diabete mellito (DM), ipertensione (HTN), iperlipidemia e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Età, sesso, livello di assicurazione, indice di comorbilità (CCI) di Charlson, presenza di DM, HTN, iperlipidemia e BPCO e precedente storia di infezione da COVID-19 sono stati estratti utilizzando i loro codici ICD-10, che sono stati suggeriti da Sundararajan et al. La presenza di malattie comorbide (cioè DM, HTN, iperlipidemia e BPCO), elementi in CCI e la precedente storia di infezione da COVID-19 è stata determinata come diagnosi primaria o secondaria 2 o più volte entro 1 anno prima della data dell'indice [22]. Il premio NHI è stato utilizzato come misura proxy del reddito perché è proporzionale al reddito mensile, compresi gli utili e le plusvalenze. I quantili di reddito degli individui iscritti sono stati classificati in tre gruppi (gruppi a basso, medio e alto reddito negli iscritti all'assistenza medica e gli 0-33, 34-66 e 67-100 centili degli iscritti NHI).

2.4. Analisi statistica

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando la SAS Enterprise Guide (versione 8.3., SAS Institute, Cary, NC, USA). La normalità della distribuzione dei dati è stata valutata utilizzando il test Kolmogorov-Smirnov. Le caratteristiche di base del paziente e le comorbidità sono state riportate come media \pm deviazione standard per le variabili continue e come frequenze (percentuali, %) per le variabili categoriali. Per i confronti di gruppo, il test *t* di Student è stato utilizzato per le variabili continue, mentre le variabili categoriche sono state analizzate utilizzando il test chi-quadrato o il test esatto di Fisher quando appropriato. Sono stati valutati anche gli eventi avversi immuno-mediati associati alla vaccinazione COVID-19 utilizzando questi metodi statistici. Il cIR è stato calcolato come il verificarsi di eventi per 10.000 individui. Per valutare l'associazione tra la vaccinazione COVID-19 e gli eventi avversi, abbiamo impiegato un modello di regressione logistica multipla per stimare i rapporti di attualità (OR) con i corrispondenti intervalli di confidenza (IC) del 95%. Inoltre, la regressione dei rischi proporzionali di Cox è stata utilizzata per stimare i rapporti di rischio (HR) con IC del 95%. Sia per la regressione logistica multipla che per i modelli di regressione dei rischi proporzionali di Cox, le comorbidità sono state incluse come covariate per adattarsi ai potenziali fattori di confondimento. Un valore *p* su due lati di $\leq 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

3. Risultati

3.1. *Le caratteristiche dei partecipanti*

In totale, 1.748.136 soggetti sono stati inclusi in questo studio. Tra questi, 289.579 (16,57%) non avevano ricevuto il vaccino COVID-19 (cioè soggetti non vaccinati), mentre 1.458.557 (83,43%) erano vaccinati contro il COVID-19 (cioè soggetti vaccinati) (Figura 1). Le caratteristiche di base dei gruppi vaccinati e non vaccinati sono mostrate nella Tabella 1.

Figura 1. Diagramma di flusso di questo studio.

Tabella 1. Caratteristiche di base dei pazienti stratificati dalla vaccinazione COVID-19 in Corea del Sud.

3.2. I cIR per 10.000 degli AE non gravi dopo la vaccinazione COVID-19

Tra gli AE ad ampio spettro in questo studio, i cIR a tre mesi dopo la vaccinazione COVID-19 erano più alti nei soggetti vaccinati rispetto ai soggetti non vaccinati, ad eccezione dell'endometriosi. Il più alto cIR degli AESI ad ampio spettro nei soggetti vaccinati è stato osservato in altre malattie dell'orecchio (cIR, 51,78; 95% CI, 50,61–52,94) seguite da malattie dell'orecchio interno (cIR, 47,10; 95% CI, 45,99–48,21), herpes zoster (cIR, 45,08; IC 95%, 43,99–46,17), disturbi mestruali (cIR, 44,43; IC 95%, 43,35–45,51) e glaucoma (cIR, 39,42; 95% CI, 38,40–40,43). Tra gli AESI ad ampio spettro, il 50% ha mostrato una differenza significativa nei cIR una settimana dopo la vaccinazione. I disturbi mestruali e le menomazioni visive sono stati notati per un mese, mentre alopecia, verruche e malattia parodontale sono stati osservati da due settimane in poi (Tabella 2).

Tabella 2. Tasso di incidenza cumulativo (cIR) degli eventi avversi ad ampio spettro di interessi speciali (AESI) dopo la vaccinazione COVID-19.

Quando stratificati per genere, i cIR degli AESI ad ampio spettro hanno mostrato un modello simile a quello della popolazione complessiva. Tre mesi dopo la vaccinazione, i disturbi mestruali hanno presentato i più alti cIR nelle femmine (cIR, 87,54; 95% CI, 85,41–89,66) seguiti da malattie dell'orecchio interno nelle femmine (cIR, 62,82; 95% CI, 61,02–64,62), altre malattie dell'orecchio nelle donne (cIR, 55,27; 95% CI, 53,58–56,96) e herpes zoster nelle femmine (cIR, 53,13; 95% CI, 51,48–54,79) (Tabella S1). Quando stratificata per tipo di vaccino, la vaccinazione eterologa ha aumentato il cIR dei disturbi mestruali a 78,96 (IC al 95%, 73,45–84,48) (Tabella S2). Ulteriori informazioni dettagliate sul rischio di AE basato sul genere sono presentate nella Tabella S3.

3.3. I rischi di AE non gravi dopo la vaccinazione COVID-19

Nel modello di rischio proporzionale di Cox in questo studio, la vaccinazione COVID-19 ha aumentato significativamente i rischi degli AESI ad ampio spettro ad eccezione delle menomazioni visive (HR, 3,94; 95% IC, 0,94–16,41), con il più alto livello di alopecia (HR, 2,40; 95% CI, 1,90–3,03) seguito da malattie dell'orecchio interno (HR, 2,37; 95% CI, 2,15–2,60) e herpes zoster (HR, 2,34; IC 95%, 2,12–2.57) (Figura 2A). Nel modello logistico multivariato in questo studio, la vaccinazione COVID-19 è stata associata a un aumento significativo del rischio della maggior parte degli AESI ad ampio spettro, indicando una potenziale influenza nel primo momento (una settimana dopo la vaccinazione COVID-19). A tre mesi dalla vaccinazione, la vaccinazione COVID-19 ha aumentato significativamente il rischio di endometriosi (OR, 1,63; 95% CI, 1,31–2,03). Inoltre, la disabilità visiva a tre mesi (OR, 3,96; IC al 95%, 0,95–16,50), l'acufene a una settimana (OR, 1,84; IC al 95%, 0,98–3,45) e due settimane (OR, 1,51; IC al 95%, 1,00–2,29) e le malattie parodontali a una settimana (OR, 0,97; IC al 95%, 0,37–2,55), due settimane (OR, 0,77; IC al 95%, 0,76–4,13) e un mese (OR, 0,66; IC al 95%, 0,96–3,04) non hanno mostrato differenze statistiche di OR tra due gruppi (Figura 2B).

Figura 2. Il rischio per gli eventi avversi ad ampio spettro di interessi speciali (AESI) dopo la vaccinazione COVID-19. **(A)** Modello di rischio proporzionale di Cox, che è presentato come un grafico forestale (rapporto di rischio [cerchio rosso] con intervallo di confidenza del 95% [bar]). Se è significativo dal punto di vista clinica, è contrassegnato come barra rossa. **(B)** Il modello di regressione logistica multivariata, insieme al punto temporale, è presentato come un grafico forestale (rapporto dispari [cerchio rosso] con intervallo di confidenza del 95% [bar]).

3.4. I rischi degli AESI ad ampio spettro in base al tipo di vaccino COVID-19

Sia il modello di regressione logistica multivariata che il modello di rischio

proporzionale di Cox sono stati utilizzati per valutare i fattori di rischio in base al tipo di vaccino COVID-19. Nel modello di rischio proporzionale di Cox, la vaccinazione eterologa ha aumentato i rischi di problemi ginecologici, tra cui l'endometriosi (HR, 2,78; 95% CI, 2,08–3,72]) e disturbi mestruali (HR, 2,84; 95% IC, 2,58–3,12]), problemi ematologici tra cui lividi (HR, 1,89; IC 95%, 1,21–2,96), problemi dermatologici tra cui herpes zoster (HR, 2,89; IC 95%, 2, 2,15–2,60) e alopecia (HR,41; 95% CI, 2,52–4,62), problemi oftalmologici tra cui glaucoma (HR, 1,83; 95% CI, 1,60–2,09) e malattie parodontali (HR, 3,56; IC 95%, 2,18–5,82) rispetto ad altri tipi di vaccinazione (Figura 3A). Nel modello di regressione logistica multivariata, la maggior parte delle tendenze di rischio ha mostrato un modello simile a quello dei modelli di rischio proporzionale di Cox. Secondo i punti temporali, l'alopecia e le malattie parodontali erano associate ai risultati a più alto rischio dopo vaccinazioni eterologhe rispetto ad altri metodi di vaccinazione. Tuttavia, è stato osservato che la vaccinazione utilizzando solo cDNA aumenta notevolmente i rischi di lividi a una settimana (OR [95% CI] = 5,77 [2,01–16,54]), due settimane (HR, 6,26; 95% CI, 2,28–14,62) e un mese (HR, 5,00; 95% CI, 2,66–9,39]) (Figura 3B).

Figura 3. Il rischio per gli eventi avversi ad ampio spettro di interessi speciali (AESI) dei soggetti vaccinati in base al tipo di vaccino. **(A)** Modello di rischio proporzionale di Cox, che è presentato come un grafico forestale (rapporto di rischio [cerchio rosso] con intervallo di confidenza del 95% [bar]). Se è clinicamente significativo, è contrassegnato come una barra rossa. **(B)** Il modello di regressione logistica multivariata, insieme al punto temporale, è stato presentato come il rapporto dispari di una mappa di calore. Se significativo dal punto di vista clinica, è contrassegnato come *.

4. Discussione

4.1. Risultati della ricerca e implicazioni cliniche

Lo sviluppo dei vaccini COVID-19 è stato fondamentale per superare la pandemia di COVID-19 riducendo la gravità della malattia e la mortalità. In altre parole, mentre i vaccini COVID-19 hanno dato contributi significativi ai benefici della salute pubblica a livello globale, ci sono stati anche rapporti che esprimono preoccupazioni sulla loro sicurezza a causa della velocità senza precedenti del loro sviluppo. Le preoccupazioni per le conseguenze post e le complicanze legate al vaccino sono state sollevate come una delle importanti questioni globali [1,9]. L'obiettivo principale delle complicanze legate al vaccino COVID-19 erano gravi AE, come problemi cardiovascolari e neurologici che possono dare origine a condizioni fatali [6,7]. Per quanto ne sappiamo, la ricerca sugli AE non gravi a seguito della vaccinazione COVID-19 non ha condotto un ampio studio di coorte basato sulla popolazione a livello nazionale [10]. Qui, abbiamo indagato sui 14 AE non gravi a seguito della vaccinazione COVID-19 a Seoul, in Corea del Sud. Confrontando i 1.458.557 soggetti vaccinati e 289.579 soggetti non vaccinati, abbiamo scoperto che gli AE ad ampio spettro, ad eccezione dell'endometriosi, hanno mostrato un aumento significativo dell'incidenza cumulativa dopo la vaccinazione COVID-19 con tassi significativamente più elevati di disturbi mestruali, herpes zoster, glaucoma, malattie dell'orecchio interno, malattie dell'orecchio medio e altre malattie dell'orecchio rispetto ai soggetti non vaccinati. Inoltre, i lividi sono associati alla vaccinazione COVID-19 nella fase iniziale, mostrando gli OR più alti in una settimana e due settimane. Per tre mesi di follow-up, l'alopecia ha mostrato il più alto livello di HR dopo la vaccinazione COVID-19. Pertanto, i nostri risultati indicano che gli AE non gravi si verificano comunemente durante il periodo post-vaccinazione acuto. Tuttavia, anche se il rischio sembra elevato, il nostro studio non tiene conto della gravità di ciascuna condizione, rendendo necessaria un'interpretazione cauta.

Lee et al. hanno presentato lievi AE dopo la vaccinazione COVID-19, mostrando sintomi correlati alla pelle (23,6%) [10]. Questi risultati sono coerenti con i nostri risultati sui disturbi legati alla pelle come i lividi. Nel

frattempo, per le EA lievi, le femmine hanno incidenze più elevate rispetto ai maschi [10]. Gli AE non gravi ad ampio spettro in questo studio (Tabella S1) hanno presentato che le femmine hanno CI più elevati rispetto ai maschi, a sostegno di uno studio precedente [10]. Inoltre, quasi tutti gli AE hanno mostrato un rischio significativamente aumentato indipendentemente dal tipo di vaccino, anche se l'entità del rischio variava in base al tipo di vaccino, coerentemente con gli studi precedenti [10]. In particolare, il nostro studio ha ulteriormente analizzato i modelli per diversi periodi di tempo, suggerendo che il livello di rischio potrebbe cambiare nel tempo.

4.2. Il tipo di vaccinazione con l'associazione della risposta immunitaria

Il tipo di vaccinazione è stato associato alla risposta immunitaria dati i meccanismi cellulari [13,23]. Lee et al. hanno dimostrato che la vaccinazione eterologa porta a cellule B arricchite e risposte alle cellule T CD4+ con una maggiore attivazione delle vie dell'interferone, suggerendo il potenziale aumento degli irAE [24]. In questo studio per gli AE ad ampio spettro, la vaccinazione eterologa ha mostrato i rischi più alti di otto AE, tra cui endometriosi, disturbi mestruali, lividi, herpes zoster, alopecia, glaucoma e malattie parodontali, rispetto ad altri tipi di vaccinazione. Pertanto, il sangue periferico e le lesioni cutanee possono mostrare risposte immunitarie intensificate dopo la vaccinazione eterologa.

4.3. Il ruolo delle proteine spike nei vaccini COVID-19

La proteina spike è considerata un bersaglio primario per lo sviluppo di vaccini contro il COVID-19 perché l'infezione da sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) è iniziata dal legame della proteina spike al recettore ACE2 sulla superficie della cellula ospite [23,25]. Yonker et al. hanno suggerito che la proteina spike circolante è stata rilevata nel sangue periferico dei pazienti che hanno sviluppato miocardite da vaccino post-mRNA [25]. Diversi studi a sostegno di Yonker

et al. forniscono potenziali informazioni sulla possibilità che l'mRNA-LNP possa agire come potenziale causa sottostante per diversi AE [25,26,27,28,29,30,31,32]. La differenza principale tra i vaccini a base di cDNA e i vaccini a base di mRNA contro SARS-CoV-2 erano i mediatori delle risposte immunitarie, che erano rispettivamente proteine spike e mRNA incapsulato in nanoparticelle di lipidi [23]. L'ipotesi attuale tra la vaccinazione COVID-19 e le malattie dell'orecchio come AE è che la malattia dell'orecchio viene attivata dall'intensificazione di un IgG specifico per proteine spike e una potenziale risposta immunitaria sistemica, suggerendo i fattori immunologici importanti [29]. Sorprendentemente, in questo studio, la maggior parte dei problemi all'orecchio, tra cui tinnito, malattia dell'orecchio interno e malattie dell'orecchio medio, ha mostrato un alto livello di HR nella vaccinazione utilizzando solo cDNA rispetto ad altri tipi di vaccinazione. I risultati di questo studio non sono solo coerenti con le ipotesi esistenti che indicano l'importante ruolo della proteina spike nella SARS-CoV-2. Tuttavia, poiché i nostri risultati si basano su dati osservazionali, la relazione causale deve essere ulteriormente chiarita negli studi futuri.

4.4. AE ginecologici

Per problemi ginecologici, studi precedenti hanno suggerito che la vaccinazione COVID-19 ha aumentato il sanguinamento a causa dei cambiamenti nel ciclo mestruale irregolare [30]. Studi basati sulla popolazione hanno riportato che il sanguinamento vaginale inaspettato e il sanguinamento mestruale cambiano come un fenomeno emergente [27,28]. In particolare, i cambiamenti mestruali causati dalla vaccinazione COVID-19 possono essere potenzialmente preoccupanti per le donne più giovani, in quanto potrebbero avere effetti negativi sulla fertilità. Le mestruazioni e l'ovulazione sono causate dall'infiammazione fisiologica, che è correlata al TNF- α per la follicologenesi, all'IL-6 e al -8 per la secrezione di ormoni ovarici e alle cellule T regolatorie per la fase luteale [33]. La proteina spike si lega all'enzima 2 che converte l'angiotensina-2 e

svolge un ruolo nella tempesta di citochine [34]. Pertanto, queste tempeste di attivazione delle cellule immunitarie e di citochine possono potenzialmente disregolare le mestruazioni [33,34]. Allo stesso modo, il nostro studio ha anche mostrato un aumento dei cIR e dei rischi di disturbi mestruali (tra cui menorragia, metrorragia e ipermenorrea), che sono aumentati significativamente sulle vaccinazioni eterologhe. Considerando gli studi precedenti, queste manifestazioni sono state causate da cambiamenti ormonali derivanti dalle proteine spike e dall'interruzione della via di coagulazione nell'endometrio [27,28]. Sebbene non ci fossero differenze significative nel cIR dell'endometriosi a tre mesi tra soggetti vaccinati e non vaccinati, questo studio ha rivelato un aumento del rischio di endometriosi associato alla vaccinazione COVID-19 nei tre mesi successivi alla vaccinazione. Questi risultati suggeriscono che il cIR dell'endometriosi può vedere un aumento significativo oltre i tre mesi. D'altra parte, l'alopecia, nonostante un significativo aumento del rischio, ha mostrato un graduale declino nel tempo. Ciò suggerisce che la tendenza temporale del rischio può variare a seconda della condizione durante il follow-up a lungo termine. Pertanto, condurre analisi a lungo termine per osservare le tendenze epidemiologiche sarà cruciale nella ricerca futura.

4.5. AE dermatologici

Uno dei punti importanti per questo risultato è stata la tendenza al rischio decrescente di lividi dopo la vaccinazione. Inoltre, il livido associato al vaccino COVID-19 presentava lividi di colore giallo non tenero, specialmente sulle estremità. In particolare, il rischio di lividi è più alto circa due settimane dopo la vaccinazione e poi diminuisce. Questo modello suggerisce che è necessario un attento monitoraggio durante il periodo post-vaccinazione acuto. Pertanto, sia i medici che i soggetti vaccinati devono essere cauti del verificarsi di lividi entro un mese dalla vaccinazione. Inoltre, la vaccinazione con cDNA ha aumentato solo significativamente i rischi di lividi nella fase iniziale rispetto ad altri tipi,

quindi potrebbe essere necessaria particolare cautela nei soggetti vaccinati che utilizzano il vaccino cDNA per almeno due settimane dopo la vaccinazione.

Considerando il rischio che la maggior parte degli AE dermatologici sia aumentato in modo significativo dopo la vaccinazione COVID-19, il possibile meccanismo è il mimetismo molecolare causato dalla proteina spike [17,35]. Questo fenomeno può potenzialmente portare a un aumento del rischio di AE autoimmuni, come riportato in letteratura [35]. In linea con questo, riteniamo che l'attivazione delle cellule T possa essere cruciale per il verificarsi di AE dermatologici correlati al vaccino COVID-19 [17]. Sebbene la nostra scoperta abbia una limitazione come studio osservazionale, i meccanismi biologici plausibili suggeriti potrebbero essere verificati in futuro.

4.6. Punti di forza in questo studio

Il nostro studio ha diversi punti di forza per gli AE ad ampio spettro dopo la vaccinazione COVID-19. In primo luogo, gli AESI ad ampio spettro sono stati segnalati come casi clinici o serie di casi, quindi è il primo studio a indagare sugli AE ad ampio spettro che non sono gravi ma comuni dopo la vaccinazione COVID-19 [13,14,15,20,29,31]. Per diverse manifestazioni, tra cui glaucoma post-vaccinazione, malattie dell'orecchio e alopecia, queste AE hanno condiviso potenziali meccanismi fisiopatologici come espressione di proteine spike, che sono associate alla disregolazione dell'immunità [13,15,32]. Con i meccanismi suggeriti in letteratura, i nostri studi possono essere coerenti con questa ipotesi perché i tipi di vaccinazioni hanno HR più elevati nella vaccinazione eterologa o cDNA rispetto alla vaccinazione solo con mRNA. Tuttavia, la nostra ipotesi riguardo a questa associazione deve essere convalidata attraverso futuri studi sperimentali. In secondo luogo, gli studi attuali hanno dimostrato che il vaccino COVID-19 influenza la risposta immunitaria mediata dai cellule T nella sclerosi multipla, che porta all'autoimmunità [19]. I nostri risultati per

gli AE ad ampio spettro rafforzano i loro studi, condividendo meccanismi e ipotesi fisiopatologiche simili, come il ruolo delle proteine spike e delle malattie autoimmuni innescate dai vaccini. Tuttavia, la relazione causale deve essere verificata in futuro. Infine, gli AE non gravi dopo la vaccinazione COVID-19 sono relativamente comuni e possono essere influenzati da vari fattori come i metodi di vaccinazione [19]. Inoltre, i nostri risultati suggeriscono anche che diversi tipi di vaccinazioni mostrano modelli di attivazione distinti in vari siti, che dovranno essere studiati in futuro. Anche in questo caso, le verruche sulla guancia sono state sviluppate con positivi per spike IgG e negativi per IgG nucleocapside dopo la vaccinazione a base di mRNA, suggerendo che l'mRNA-LNP innesca una risposta autoimmune [18]. I vaccini COVID-19 potrebbero non essere fatali, ma gli individui con una predisposizione potrebbero essere più vulnerabili a una vasta gamma di AE. Inoltre, il nostro studio indica che è essenziale considerare i potenziali effetti collaterali che persistono oltre i tre mesi. Man mano che la tossicità del COVID-19 diminuisce e una parte significativa della popolazione mondiale acquisisce un'immunità naturale, è importante designare come destinatari del vaccino coloro per i quali i benefici della vaccinazione superano i potenziali effetti collaterali della vaccinazione in corso.

4.7. Limitazioni in questo studio

Questo studio ha diverse limitazioni. In primo luogo, il nostro studio ha una disuguaglianza statistica tra i due gruppi, che è causata da uno studio generale basato sulla popolazione. Uno degli scopi principali di questo studio è riportare l'incidenza cumulativa di AE non gravi ad ampio spettro nella popolazione residente a Seoul, in Corea del Sud, come analisi preliminare utilizzando dati grezzi. Tuttavia, per gli AESI ad ampio spettro che non sono gravi ma comuni, gli studi sulla popolazione di grandi dimensioni erano scarsi, quindi gli studi attraverso il processo di corrispondenza del punteggio di propensione possono essere necessari per la ricerca futura come nuovo documento. In secondo luogo, gli AE

target sono stati estratti sulla base di codici ICD-10 nei database delle rivendicazioni, quindi potrebbero essersi verificati errori di codifica, mancata corrispondenza o classificazione errata. In terzo luogo, abbiamo cercato di aeree non gravi ad ampio spettro dopo la vaccinazione COVID-19, ma c'è la possibilità che alcune malattie non siano incluse. Inoltre, il nostro studio non ha fornito un'analisi di sottogruppo basata su età, sesso e intervalli tra la prima e la seconda vaccinazione. Infine, ulteriori fattori confondenti non sono stati considerati in questo studio, come la malattia autoimmune o i fattori sociali, che potrebbero potenzialmente comportare pregiudizi di selezione, incluso il pregiudizio del vaccino sano. Sono necessari studi a lungo termine sulla durata degli AE e sugli effetti collaterali correlati alle malattie infiammatorie che non sono apparsi nella durata a breve termine, che sono in corso per chiarire le AE della vaccinazione COVID-19. Queste limitazioni nel nostro studio dovrebbero essere illustrate attraverso nuove ricerche per specialità in futuro.

5. Conclusioni

I rischi di tre mesi di AE non gravi incidentali ad ampio spettro sono sostanzialmente più alti nei soggetti vaccinati con COVID-19 rispetto ai controlli non vaccinati. I nostri risultati hanno suggerito che i soggetti vaccinati con predisposizione sono potenzialmente vulnerabili al verificarsi di diverse AE, anche se i vaccini COVID-19 potrebbero non essere fatali. Di conseguenza, i medici dovrebbero mantenere un monitoraggio ravvicinato degli AE ad ampio spettro dopo la vaccinazione, dato che queste manifestazioni potrebbero emergere dopo la vaccinazione.

Materiali supplementari

Pdf by:
<https://www.pro-memoria.info>

Le seguenti informazioni di supporto possono essere scaricate all'indirizzo: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm14051767/s1>.
Tabella S1: I tassi di incidenza cumulativi di eventi avversi correlati al sistema immunitario non fatale stratificati per genere; Tabella S2: I tassi di

incidenza cumulativi di eventi avversi correlati al sistema immunitario non fatale stratificati per tipo di vaccino; Tabella S3: Il rischio di eventi avversi non gravi per genere.

Contributi dell'autore

Concettualizzazione, E.M.C.; metodologia, J.H.S., H.J.K. e M.-H.K.; software, M.-H.K.; convalida, J.S., H.J.K. e E.M.C.; analisi formale, H.J.K. e M.K.; indagine, M.-H.K. e E.M.C.C.; risorse, M.G.C.; cura dei dati, M.G.-H.K.; scrittura—preparazione della bozza originale, J.H.S. e H.J.K.K.; scrittura—revisione e modifica, J.H.S., H.J.K. e E.M.M.C.C.; visualizzazione, H.J.K. e M.G.C.; supervisione, Tutti gli autori hanno letto e accettato la versione pubblicata del manoscritto.

Finanziamento

Questa ricerca non ha ricevuto finanziamenti esterni.

Dichiarazione del comitato di revisione istituzionale

Lo studio è stato condotto in conformità con la Dichiarazione di Helsinki e approvato dall'Institutional Review Board della Ewha Womans University (codice di protocollo EUMC 2022-01-003 e 3 gennaio 2022).

Dichiarazione di consenso informato

Il consenso del paziente è stato rinunciato perché le analisi dei dati sono state eseguite retrospettivamente utilizzando dati anonimi derivati dal database NHIS sudcoreano.

Dichiarazione di disponibilità dei dati

I dati che supportano i risultati di questo studio sono disponibili presso il

National Health Insurance Service in Corea del Sud, ma si applicano restrizioni alla disponibilità di questi dati, che sono stati utilizzati su licenza per lo studio attuale e quindi non sono pubblicamente disponibili. I dati sono, tuttavia, disponibili presso gli autori su ragionevole richiesta e con il permesso del National Health Insurance Service, Corea del Sud.

Conflitti di interesse

Gli autori non dichiarano conflitti di interesse.

Riferimenti

1. Gupta, A. ; Madhavan, M.V. ; Sehgal, K. ; Nair, N. ; Mahajan, S. ; Sehrawat, T.S. ; Bikdeli, B. ; Ahluwalia, N. ; Ausiello, J.C. ; Wan, E.Y.; et al. Manifestanti extrapolmonari del COVID-19. *Nat. Med.* 2020, 26, 1017–1032. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Feikin, D.R. ; Higdon, M.M. ; Abu-Raddad, L.J. ; Andrews, N. ; Araos, R. ; Goldberg, Y. ; Groome, M.J. ; Huppert, A. ; O'Brien, K.L. ; Smith, P.G.; et al. Durata dell'efficacia dei vaccini contro l'infezione da SARS-CoV-2 e la malattia COVID-19: risultati di una revisione sistematica e di una meta-regressione. *Lancet* 2022, 399, 924–944. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
3. Voysey, M. ; Clemens, S.A.C. ; Madhi, S.A. ; Weckx, L.Y. ; Folegatti, P.M. ; Aley, P.K. ; Angus, B. ; Baillie, V.L. ; Barnabas, S.L. ; Borat, Q.E.; et al. Sicurezza ed efficacia del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) contro la SARS-CoV-2: un'analisi intermedia di quattro studi randomizzati controllati in Brasile, Sudafrica e Regno Unito. *Lancet* 2021, 397, 99–111. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Baden, L.R. ; El Sahly, H.M. ; Essink, B. ; Kotloff, K. ; Frey, S. ; Novak, R. ; Diemert, D. ; Spector, S.A. ; Rouphael, N. ; Creech, C.B.; et al. Efficacia e sicurezza del vaccino mRNA-1273 SARS-CoV-2. *N. Inglese J. Med.* 2021, 384, 403–416. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
5. Thomas, S.J. ; Moreira, E.D., Jr. ; Cucina, N. ; Absalon, J. ; Gurtman, A.

- ; Lockhart, S. ; Perez, J.L. ; Pérez Marc, G.; Polack, F.P. ; Zerbini, C.; et al. Sicurezza ed efficacia del vaccino BNT162b2 mRNA Covid-19 per 6 mesi. *N. Inglese J. Med.* 2021, 385, 1761-1773. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
6. Patone, M. ; Handunnetthi, L. ; Saatci, D. ; Pan, J. ; Katikireddi, S.V. ; Razvi, S. ; Caccia, D. ; Mei, X.W. ; Dixon, S. ; Zaccardi, F.; et al. Complicazioni neurologiche dopo la prima dose di vaccini COVID-19 e l'infezione da SARS-CoV-2. *Nat. Med.* 2021, 27, 2144–2153. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 7. Wang, W. ; Wang, C.Y. ; Wang, S.I. ; Wei, J.C. Esiti cardiovascolari a lungo termine nei sopravvissuti al COVID-19 tra la popolazione non vaccinata: uno studio di coorte retrospettivo delle reti collaborative TriNetX US. *EClinicalMedicine* 2022, 53, 101619. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 8. Cho, J.Y. ; Kim, K.H. ; Lee, N. ; Cho, S.H. ; Kim, S.Y. ; Kim, E.K. ; Parco, J.H. ; Choi, E.Y. ; Choi, J.O.; Park, H.; et al. Miocardite correlata alla vaccinazione COVID-19: uno studio nazionale coreano. *Euro. Cuore J.* **2023**, 44, 2234–2243. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 9. Jung, J. Preparazione per la vaccinazione contro la malattia da Coronavirus (COVID-19): prove, piani e implicazioni. *J. Coreano Med. Sci.* 2021, 36, e59. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 10. Lee, D.S. ; Kim, J.W. ; Lee, K.L. ; Jung, Y.J. ; Kang, H.W. Eventi avversi dopo la vaccinazione COVID-19 in Corea del Sud tra il 28 febbraio e il 21 agosto 2021: uno studio osservazionale a livello nazionale. *Int. J. Infettare. Dis.* 2022, 118, 173–182. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 11. Sharifian-Dorche, M. ; Bahmanyar, M. ; Sharifian-Dorche, A. ; Mohammadi, P. ; Nomovi, M. ; Mowla, A. Trombocitopenia immunotrombotica indotta dal vaccino e trombosi del seno venoso cerebrale dopo la vaccinazione COVID-19; una revisione sistematica. *J. Neurol. Scienza.* 2021, 428, 117607. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 12. Ewer, K.J. ; Barrett, J.R. ; Belij-Rammerstorfer, S. ; Sharpe, H. ;

- Makinson, R. ; Morter, R. ; Flaxman, A. ; Wright, D. ; Bellamy, D. ; Bittaye, M.; et al. Risposte alle cellule T e agli anticorpi indotte da una singola dose di vaccino ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) in uno studio clinico di fase 1/2. *Nat. Med.* 2021,27, 270–278. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
13. Li, C. ; Lee, A. ; Grigoryan, L. ; Arunachalam, P.S. ; Scott, M.K.D. ; Trisal, M. ; Wimmers, F.; Sanyal, M. ; Weidenbacher, P.A. ; Feng, Y.; et al. Meccanismi di immunità innata e adattiva al vaccino Pfizer-BioNTech BNT162b2. *Nat. Immuno.* 2022, 23, 543–555. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 14. Singh, R.B. ; Parma, U.P.S. ; Kahale, F.; Agarwal, A. ; Tsui, E. Uveite associata al vaccino dopo la vaccinazione COVID-19: analisi del database del sistema di segnalazione degli eventi avversi del vaccino. *Oftalmologia* **2023**, 130, 179–186. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 15. H. Wichova. ; Miller, M.E. ; Derebery, M.J. Manifestazioni otologiche dopo la vaccinazione COVID-19: l'esperienza della clinica dell'orecchio di casa. *Otolo. Neurotol.* 2021, 42, e1213–e1218. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 16. Fazlollahi, A. ; Zahmatyar, M. ; Noori, M. ; Nejadghaderi, S.A. ; Sullman, M.J.M. ; Shekarriz-Foumani, R. ; Kolahi, A.A. ; Singh, K. ; Safiri, S. Complicazioni cardiache a seguito di vaccini mRNA COVID-19: una revisione sistematica dei casi clinici e delle serie di casi. *Rev. Med. Virol.* 2022, 32, e2318. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 17. Genco, L. ; Cantelli, M. ; Noto, M. ; Battista, T.; Patrì, A. ; Fabbrocini, G.; Vastarella, M. Alopecia Areata dopo i vaccini COVID-19. *Sci. Appendici Disordine.* **2023**, 9, 141–143. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 18. Cazato, G.; Romita, P. ; Foti, C. ; Lobreglio, D. ; Trilli, I. ; Colagrande, A. ; Ingravallo, G.; Resta, L. Sviluppo di verruche piatte sulle guance dopo il vaccino BioNTech-Pfizer BNT162b2: c'è una correlazione? *Vaccini* 2022, 10, 532. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 19. Toljan, K. ; Amin, M. ; Kunchok, A. ; Ontaneda, D. Nuova diagnosi di

sclerosi multipla nel contesto dell'esposizione al vaccino mRNA COVID-19. *J. Neuroimmunolo.* 2022, 362, 577785. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

20. Gallo, G.; Mastorino, L. ; Tonella, L. ; Ribeiro, S. ; Quaglino, P. Alopecia areata dopo la vaccinazione COVID-19. *Clin. Exp. Vaccino Res.* 2022, 11, 129–132. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
21. di Elm, E. ; Altman, D.G.; Egger, M. ; Pocock, S.J. ; Gøtzsche, P.C. ; Vandembroucke, J.P. La dichiarazione Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Linee guida per la segnalazione di studi osservazionali. *Lancet* 2007, 370, 1453–1457. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Sundararajan, V. ; Henderson, T.; Perry, C. ; Muggivan, A. ; Quan, H. ; Ghali, W.A. La nuova versione dell'ICD-10 dell'indice di comorbilità di Charlson ha previsto la mortalità ospedaliera. *J. Clin. Epidemiolo.* 2004, 57, 1288–1294. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
23. Seyed Hosseini, E. ; Riahi Kashani, N. ; Nikzad, H. ; Azadbakht, J. ; Hassani Bafrani, H. ; Haddad Kashani, H. Il nuovo coronavirus Disease-2019 (COVID-19): meccanismo d'azione, rilevamento e recenti strategie terapeutiche. *Virologia* 2020, 551, 1–9. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
24. Lee, H.K. ; Vai, J. ; Sung, H. ; Kim, S.W. ; Walter, M. ; Knabl, L. ; Furth, P.A. ; Hennighausen, L. ; Eh, J.W. La vaccinazione eterologa ChAdOx1-BNT162b2 nella coorte coreana induce robuste risposte immunitarie e anticorpali che includono Omicron. *iScience* 2022, 25, 104473. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Yonker, L.M. ; Swank, Z.; Bartsch, Y.C. ; Burns, M.D. ; Kane, A. ; Boribong, B.P. ; Davis, J.P. ; Loiselle, M. ; Novak, T.; Senussi, Y.; et al. Proteina spike circolante rilevata nella miocardite del vaccino mRNA post-COVID-19. *Circolazione* **2023**, 147, 867–876. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
26. Ndeupen, S. ; Qin, Z.; Jacobsen, S. ; Bouteau, A. ; Istanbul, H. ; Igyártó, B.Z. Il componente di nanoparticelle lipidiche della

piattaforma mRNA-LNP utilizzato negli studi preclinici sui vaccini è altamente infiammatorio. *iScience* 2021, 24, 103479. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

27. Blix, K. ; Laake, I. ; Juvet, L. ; Robertson, A.H. ; Caspersen, I.H. ; Mjaaland, S. ; Skodvin, S.N. ; Magnus, P. ; Celebrazione, B. ; Trogstad, L. Sanguinamento vaginale inaspettato e vaccinazione COVID-19 nelle donne non mestruate. *Scienza. Adv.* **2023**, 9, eadg1391. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
28. Lee, K.M.N. ; Junkins, E.J. ; Luo, C. ; Fatima, U.A. ; Cox, M.L. ; Clancy, K.B.H. Indagare sulle tendenze in coloro che sperimentano cambiamenti di sanguinamento mestruale dopo la vaccinazione SARS-CoV-2. *Scienza. Annuncio* 2022. 8, eabm7201. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
29. Ciorba, A. ; Corazzi, V. ; Bianchini, C. ; Aimoni, C. ; Pelucchi, S. ; Skarżyński, P.H. ; Hatzopoulos, S. Malattia autoimmune dell'orecchio interno (AIED): una sfida diagnostica. *Int. J. Immunopatolo. Farmacol.* 2018, 32, 2058738418808680. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
30. Farland, L.V. ; Khan, S.M. ; Shilen, A. ; Heslin, K.M. ; Ishimwe, P. ; Allen, A.M. ; Herbst-Kralovetz, M.M. ; Mahnert, N.D. ; Pogreba-Brown, K. ; Ernst, K.C.; et al. Vaccinazione COVID-19 e cambiamenti nel ciclo mestruale tra le persone vaccinate. *Fertile. Sterile.* **2023**, 119, 392-400. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
31. Su, Y.W. ; Sì, S.J. ; Chen, M.J. Glaucoma Di Nuova Insordia Dopo La Vaccinazione Moderna COVID-19. *J. Curr. Pratica del glaucoma.* **2023**, 17, 106–109. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Mulrone, T.E. ; Pöyry, T.; Yam-Puc, J.C. ; Ruggine, M. ; Harvey, R.F.; Kalmar, L. ; Horner, E. ; Booth, L. ; Ferreira, A.P. ; Stoneley, M.; et al. La N(1)-metilpseudouridilazione dell'mRNA causa +1 ribosomiale frameshifting. *Natura* **2024**, 625, 189-194. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Rahimi Mansour, F.; Keyvanfar, A. ; Najafiarab, H. ; Rajaei Firouzabadi, S. ; Sefidgar, S. ; Hooshmand Chayijan, S. ; Tarom, M. ; Fadaei, M. ;

Farzaneh, F.; Karimzadeh Bardeei, L.; et al. Disturbi mestruali dopo la vaccinazione COVID-19: un probabile puzzle sul ruolo delle vie endocrine e immunitarie. *J. Riproduzione Immuno.* **2023**, *158*, 103952. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

34. Mulrone, T.E. ; Pöyry, T.; Yam-Puc, J.C. ; Ruggine, M. ; Harvey, R.F.; Kalmar, L. ; Horner, E. ; Booth, L. ; Ferreira, A.P. ; Stoneley, M. Gli effetti incombenti degli estrogeni nel Covid-19: un lancio roccioso. *Davanti. Nutri.* **2021**, *18*, 649128. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
35. Kim, H.J. ; Kim, M.H. ; Parco, S.J. ; Choi, M.G.; Chun, E.M. Evento avverso autoimmune dopo la vaccinazione COVID-19 a Seoul, Corea del Sud. *J. Clinologia allergica. Immuno.* **2024**, *156*, 1711–1720. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Nota dell'editore: le dichiarazioni, le opinioni e i dati contenuti in tutte le pubblicazioni sono esclusivamente quelli dei singoli autori e collaboratori e non di MDPI e/o degli editori. MDPI e/o gli editori declinano la responsabilità per qualsiasi danno a persone o proprietà derivante da qualsiasi idea, metodo, istruzione o prodotto a cui si fa riferimento nel contenuto.

© 2025 dagli autori. Licenziatario MDPI, Basilea, Svizzera. Questo articolo è un articolo ad accesso aperto distribuito secondo i termini e le condizioni della licenza Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Condividi e cita

Stile MDPI e ACS

Kim, H.J. ; Suh, J.H. ; Kim, M.-H. ; Choi, M.G.; Chun, E.M. Eventi avversi ad ampio spettro di interessi speciali basati sulla risposta immunitaria dopo la vaccinazione COVID-19: uno studio di coorte su larga scala basato sulla popolazione. *J. Clin. Med.* **2025**, *14*, 1767.

<https://doi.org/10.3390/jcm14051767>

Stile AMA

Kim HJ, Suh JH, Kim M-H, Choi MG, Chun EM. Eventi avversi ad ampio spettro di interessi speciali basati sulla risposta immunitaria dopo la vaccinazione COVID-19: uno studio di coorte su larga scala basato sulla popolazione. *Giornale di Medicina Clinica*. 2025; 14(5): 1767. <https://doi.org/10.3390/jcm14051767>

Chicago/Turabian Style

Kim, Hong Jin, Jee Hyun Suh, Min-Ho Kim, Myeong Geun Choi e Eun Mi Chun. 2025. "Eventi avversi ad ampio spettro di interessi speciali basati sulla risposta immunitaria dopo la vaccinazione COVID-19: uno studio di coorte su larga scala basato sulla popolazione" *Journal of Clinical Medicine* 14, n. 5: 1767. <https://doi.org/10.3390/jcm14051767>

Stile APA

Kim, H. J., Suh, J. H., Kim, M.-H., Choi, M. G., e Chun, E. M. (2025). Eventi avversi ad ampio spettro di interessi speciali basati sulla risposta immunitaria dopo la vaccinazione COVID-19: uno studio di coorte su larga scala basato sulla popolazione. *Giornale di Medicina Clinica*, 14(5), 1767. <https://doi.org/10.3390/jcm14051767>

Si noti che dal primo numero del 2016, questa rivista utilizza i numeri degli articoli invece dei numeri delle pagine. Vedi ulteriori dettagli [qui](#).

Metriche dell'articolo

Citazioni

Non sono state trovate citazioni per questo articolo, ma puoi controllare su [Google Scholar](#)

Table S1. The cumulative incidence rates of non-fatal immune-related adverse events stratified by gender

Disease	Gender	Vaccination	Total number	One week				Two weeks				One month				Three months			
				event	IR	95% CI	<i>P</i>	event	IR	95% CI	<i>P</i>	event	IR	95% CI	<i>P</i>	event	IR	95% CI	<i>P</i>
Endometriosis	Male	No	143128																
		Yes	718173																
	Female	No	146448	4	0.27	0.01-0.54	0.389	13	0.89	0.41-1.37	0.877	35	2.39	1.60-3.18	0.703	99	6.76	5.43-8.09	0.164
		Yes	740384	34	0.46	0.30-0.61		63	0.85	0.64-1.06		165	2.23	1.89-2.57		584	7.89	7.25-8.53	
Menstrual disorder	Male	No	143128																
		Yes	718173																
	Female	No	146448	82	5.6	4.39-6.81	0.638	161	10.99	9.30-12.69	0.112	346	23.63	21.14-26.11	0.003	1025	69.99	65.72-74.26	<0.001
		Yes	740384	442	5.97	5.41-6.53		935	12.63	11.82-13.44		2081	28.11	26.90-29.31		6481	87.54	85.41-89.66	
Bruise	Male	No	143128	1	0.07	0.00-0.21	0.007	2	0.14	0.00-0.33	0.001	3	0.21	0.00-0.45	<0.001	17	1.19	0.62-1.75	<0.001
		Yes	718173	42	0.58	0.41-0.76		65	0.91	0.69-1.13		108	1.5	1.22-1.79		218	3.04	2.63-3.44	
	Female	No	146448	3	0.2	0.00-0.44	0.005	4	0.27	0.01-0.54	<0.001	8	0.55	0.17-0.92	<0.001	31	2.12	1.37-2.86	<0.001
		Yes	740384	65	0.88	0.66-1.09		116	1.57	1.28-1.85		179	2.42	2.06-2.77		341	4.61	4.12-5.09	
Herpes zoster	Male	No	143128	8	0.56	0.17-0.95	<0.001	21	1.47	0.84-2.09	<0.001	59	4.12	3.07-5.17	<0.001	179	12.51	10.68-14.34	<0.001
		Yes	718173	188	2.62	2.24-2.99		411	5.72	5.17-6.28		907	12.63	11.81-13.45		2641	36.77	35.37-38.17	
	Female	No	146448	23	1.57	0.93-2.21	<0.001	45	3.07	2.18-3.97	<0.001	103	7.03	5.68-8.39	<0.001	275	18.78	16.56-21.00	<0.001
		Yes	740384	284	3.84	3.39-4.28		644	8.7	8.03-9.37		1363	18.41	17.43-19.39		3934	53.13	51.48-54.79	
Alopecia	Male	No	143128	2	0.14	0.00-0.33	0.053	5	0.35	0.04-0.66	0.047	11	0.77	0.31-1.22	0.001	38	2.65	1.81-3.50	<0.001
		Yes	718173	38	0.53	0.36-0.70		62	0.86	0.65-1.08		143	1.99	1.66-2.32		373	5.19	4.67-5.72	
	Female	No	146448	4	0.27	0.01-0.54	1	5	0.34	0.04-0.64	0.064	12	0.82	0.36-1.28	0.015	42	2.87	2.00-3.74	<0.001
		Yes	740384	23	0.31	0.18-0.44		60	0.81	0.61-1.02		123	1.66	1.37-1.95		393	5.31	4.78-5.83	
Warts	Male	No	143128	9	0.63	0.22-1.04	0.286	14	0.98	0.47-1.49	0.003	40	2.79	1.93-3.66	<0.001	103	7.2	5.81-8.59	<0.001
		Yes	718173	68	0.95	0.72-1.17		156	2.17	1.83-2.51		349	4.86	4.35-5.37		983	13.69	12.83-14.54	
	Female	No	146448	11	0.75	0.31-1.19	0.649	16	1.09	0.56-1.63	0.02	38	2.59	1.77-3.42	0.005	94	6.42	5.12-7.72	<0.001
		Yes	740384	67	0.9	0.69-1.12		147	1.99	1.66-2.31		309	4.17	3.71-4.64		828	11.18	10.42-11.94	
Visual impairment	Male	No	143128	0	0	0.00-0.00	1	0	0	0.00-0.00	0.598	0	0	0.00-0.00	0.154	0	0	0.00-0.00	0.006
		Yes	718173	3	0.04	0.00-0.09		6	0.08	0.02-0.15		15	0.21	0.10-0.31		31	0.43	0.28-0.58	
	Female	No	146448	0	0	0.00-0.00	1	0	0	0.00-0.00	1	0	0	0.00-0.00	0.368	2	0.14	0.00-0.33	0.561
		Yes	740384	2	0.03	0.00-0.06		3	0.04	0.00-0.09		8	0.11	0.03-0.18		19	0.26	0.14-0.37	
Glaucoma	Male	No	143128	11	0.77	0.31-1.22	<0.001	28	1.96	1.23-2.68	<0.001	78	5.45	4.24-6.66	<0.001	216	15.09	13.08-17.10	<0.001
		Yes	718173	198	2.76	2.37-3.14		393	5.47	4.93-6.01		849	11.82	11.03-12.62		2556	35.59	34.21-36.97	
	Female	No	146448	32	2.19	1.43-2.94	0.056	52	3.55	2.59-4.52	<0.001	121	8.26	6.79-9.73	<0.001	318	21.71	19.33-24.10	<0.001
		Yes	740384	232	3.13	2.73-3.54		508	6.86	6.26-7.46		1043	14.09	13.23-14.94		3193	43.13	41.63-44.62	
Tinnitus	Male	No	143128	5	0.35	0.04-0.66	0.197	12	0.84	0.36-1.31	0.081	25	1.75	1.06-2.43	0.001	73	5.1	3.93-6.27	<0.001
		Yes	718173	48	0.67	0.48-0.86		105	1.46	1.18-1.74		238	3.31	2.89-3.73		789	10.99	10.22-11.75	
	Female	No	146448	6	0.41	0.08-0.74	0.044	14	0.96	0.46-1.46	0.025	29	1.98	1.26-2.70	<0.001	98	6.69	5.37-8.02	<0.001
		Yes	740384	71	0.96	0.74-1.18		132	1.78	1.48-2.09		296	4	3.54-4.45		1000	13.51	12.67-14.34	
Inner ear disease	Male	No	143128	13	0.91	0.41-1.40	<0.001	20	1.4	0.78-2.01	<0.001	48	3.35	2.41-4.30	<0.001	147	10.27	8.61-11.93	<0.001
		Yes	718173	171	2.38	2.02-2.74		355	4.94	4.43-5.46		798	11.11	10.34-11.88		2219	30.9	29.61-32.18	
	Female	No	146448	30	2.05	1.32-2.78	<0.001	51	3.48	2.53-4.44	<0.001	104	7.1	5.74-8.47	<0.001	319	21.78	19.39-24.17	<0.001
		Yes	740384	382	5.16	4.64-5.68		739	9.98	9.26-10.70		1583	21.38	20.33-22.43		4651	62.82	61.02-64.62	
Middle ear disease	Male	No	143128	5	0.35	0.04-0.66	<0.001	15	1.05	0.52-1.58	<0.001	39	2.72	1.87-3.58	<0.001	126	8.8	7.27-10.34	<0.001
		Yes	718173	102	1.42	1.14-1.70		217	3.02	2.62-3.42		495	6.89	6.29-7.50		1495	20.82	19.76-21.87	
	Female	No	146448	9	0.61	0.21-1.02	0.004	27	1.84	1.15-2.54	0.002	54	3.69	2.70-4.67	<0.001	164	11.2	9.49-12.91	<0.001
		Yes	740384	116	1.57	1.28-1.85		251	3.39	2.97-3.81		563	7.6	6.98-8.23		1848	24.96	23.82-26.10	
Other ear disease	Male	No	143128	19	1.33	0.73-1.92	<0.001	32	2.24	1.46-3.01	<0.001	84	5.87	4.61-7.12	<0.001	267	18.65	16.42-20.89	<0.001
		Yes	718173	260	3.62	3.18-4.06		526	7.32	6.70-7.95		1134	15.79	14.87-16.71		3460	48.18	46.58-49.78	
	Female	No	146448	24	1.64	0.98-2.29	<0.001	54	3.69	2.70-4.67	<0.001	118	8.06	6.60-9.51	<0.001	340	23.22	20.75-25.68	<0.001
		Yes	740384	290	3.92	3.47-4.37		586	7.91	7.27-8.56		1307	17.65	16.70-18.61		4092	55.27	53.58-56.96	
Periodontal disease	Male	No	143128	0	0	0.00-0.00	0.037	0	0	0.00-0.00	0.003	5	0.35	0.04-0.66	0.01	11	0.77	0.31-1.22	<0.001
		Yes	718173	21	0.29	0.17-0.42		36	0.5	0.34-0.67		75	1.04	0.81-1.28		247	3.44	3.01-3.87	
	Female	No	146448	5	0.34	0.04-0.64	0.067	6	0.41	0.08-0.74	1	9	0.61	0.21-1.02	0.071	20	1.37	0.77-1.96	<0.001
		Yes	740384	9	0.12	0.04-0.20		34	0.46	0.30-0.61		85	1.15	0.90-1.39		241	3.26	2.84-3.67	

Table S2. The cumulative incidence rates of non-fatal immune-related adverse events stratified by vaccine type

Disease	Vaccination	Total number	One week				Two weeks				One month				Three months			
			event	IR	95% CI	<i>P</i>	event	IR	95% CI	<i>P</i>	event	IR	95% CI	<i>P</i>	event	IR	95% CI	<i>P</i>
Endometriosis	No	289576	4	0.14	0.00-0.27	0.264	13	0.45	0.20-0.69	0.213	35	1.21	0.81-1.61	0.002	99	3.42	2.75-4.09	<0.001
	only mRNA vaccine	849526	22	0.26	0.15-0.37		41	0.48	0.33-0.63		109	1.28	1.04-1.52		401	4.72	4.26-5.18	
	only cDNA vaccine	510253	8	0.16	0.05-0.27		15	0.29	0.15-0.44		37	0.73	0.49-0.96		97	1.9	1.52-2.28	
	Cross	98778	4	0.4	0.01-0.80		7	0.71	0.18-1.23		19	1.92	1.06-2.79		86	8.71	6.87-10.55	
Menstrual disorder	No	289576	82	2.83	2.22-3.44	<0.001	161	5.56	4.70-6.42	<0.001	346	11.95	10.69-13.21	<0.001	1025	35.4	33.23-37.56	<0.001
	only mRNA vaccine	849526	334	3.93	3.51-4.35		685	8.06	7.46-8.67		1533	18.05	17.14-18.95		4891	57.57	55.96-59.18	
	only cDNA vaccine	510253	63	1.23	0.93-1.54		138	2.7	2.25-3.16		281	5.51	4.86-6.15		810	15.87	14.78-16.97	
	Cross	98778	45	4.56	3.22-5.89		112	11.34	9.24-13.44		267	27.03	23.79-30.27		780	78.96	73.45-84.48	
Bruise	No	289576	4	0.14	0.00-0.27	<0.001	6	0.21	0.04-0.37	<0.001	11	0.38	0.16-0.60	<0.001	48	1.66	1.19-2.13	<0.001
	only mRNA vaccine	849526	56	0.66	0.49-0.83		86	1.01	0.80-1.23		142	1.67	1.40-1.95		296	3.48	3.09-3.88	
	only cDNA vaccine	510253	47	0.92	0.66-1.18		87	1.71	1.35-2.06		131	2.57	2.13-3.01		231	4.53	3.94-5.11	
	Cross	98778	4	0.4	0.01-0.80		8	0.81	0.25-1.37		14	1.42	0.67-2.16		32	3.24	2.12-4.36	
Herpes zoster	No	289576	31	1.07	0.69-1.45	<0.001	66	2.28	1.73-2.83	<0.001	162	5.59	4.73-6.46	<0.001	454	15.68	14.24-17.12	<0.001
	only mRNA vaccine	849526	237	2.79	2.43-3.14		535	6.3	5.76-6.83		1136	13.37	12.60-14.15		3365	39.61	38.27-40.95	
	only cDNA vaccine	510253	215	4.21	3.65-4.78		463	9.07	8.25-9.90		987	19.34	18.14-20.55		2760	54.09	52.08-56.10	
	Cross	98778	20	2.02	1.14-2.91		57	5.77	4.27-7.27		147	14.88	12.48-17.29		450	45.56	41.36-49.76	
Alopecia	No	289576	6	0.21	0.04-0.37	0.024	10	0.35	0.13-0.56	0.001	23	0.79	0.47-1.12	<0.001	80	2.76	2.16-3.37	<0.001
	only mRNA vaccine	849526	41	0.48	0.33-0.63		82	0.97	0.76-1.17		175	2.06	1.75-2.37		482	5.67	5.17-6.18	
	only cDNA vaccine	510253	13	0.25	0.12-0.39		28	0.55	0.35-0.75		63	1.23	0.93-1.54		195	3.82	3.29-4.36	
	Cross	98778	7	0.71	0.18-1.23		12	1.21	0.53-1.90		28	2.83	1.78-3.88		89	9.01	7.14-10.88	
Warts	No	289576	20	0.69	0.39-0.99	0.052	30	1.04	0.67-1.41	<0.001	78	2.69	2.10-3.29	<0.001	197	6.8	5.85-7.75	<0.001
	only mRNA vaccine	849526	89	1.05	0.83-1.27		197	2.32	2.00-2.64		433	5.1	4.62-5.58		1157	13.62	12.84-14.40	
	only cDNA vaccine	510253	34	0.67	0.44-0.89		79	1.55	1.21-1.89		173	3.39	2.89-3.90		504	9.88	9.02-10.74	
	Cross	98778	12	1.21	0.53-1.90		27	2.73	1.70-3.76		52	5.26	3.83-6.69		150	15.19	12.76-17.61	
Visual impairment	No	289576	0	0	0.00-0.00	0.421	0	0	0.00-0.00	0.08	0	0	0.00-0.00	0.012	2	0.07	0.00-0.16	<0.001
	only mRNA vaccine	849526	2	0.02	0.00-0.06		3	0.04	0.00-0.08		8	0.09	0.03-0.16		18	0.21	0.11-0.31	
	only cDNA vaccine	510253	3	0.06	0.00-0.13		6	0.12	0.02-0.21		13	0.25	0.12-0.39		30	0.59	0.38-0.80	
	Cross	98778	0	0	0.00-0.00		0	0	0.00-0.00		2	0.2	0.00-0.48		2	0.2	0.00-0.48	
Glaucoma	No	289576	43	1.48	1.04-1.93	<0.001	80	2.76	2.16-3.37	<0.001	199	6.87	5.92-7.83	<0.001	534	18.44	16.88-20.00	<0.001
	only mRNA vaccine	849526	218	2.57	2.23-2.91		449	5.29	4.80-5.77		966	11.37	10.65-12.09		3034	35.71	34.45-36.98	
	only cDNA vaccine	510253	186	3.65	3.12-4.17		389	7.62	6.87-8.38		798	15.64	14.56-16.72		2367	46.39	44.52-48.25	
	Cross	98778	26	2.63	1.62-3.64		63	6.38	4.80-7.95		128	12.96	10.71-15.20		348	35.23	31.54-38.93	
Tinnitus	No	289576	11	0.38	0.16-0.60	0.019	26	0.9	0.55-1.24	0.002	54	1.86	1.37-2.36	<0.001	171	5.91	5.02-6.79	<0.001
	only mRNA vaccine	849526	72	0.85	0.65-1.04		138	1.62	1.35-1.90		316	3.72	3.31-4.13		991	11.67	10.94-12.39	
	only cDNA vaccine	510253	44	0.86	0.61-1.12		92	1.8	1.43-2.17		195	3.82	3.29-4.36		708	13.88	12.85-14.90	
	Cross	98778	3	0.3	0.00-0.65		7	0.71	0.18-1.23		23	2.33	1.38-3.28		90	9.11	7.23-10.99	
Inner ear disease	No	289576	43	1.48	1.04-1.93	<0.001	71	2.45	1.88-3.02	<0.001	152	5.25	4.41-6.08	<0.001	466	16.09	14.63-17.55	<0.001
	only mRNA vaccine	849526	297	3.5	3.10-3.89		582	6.85	6.29-7.41		1285	15.13	14.30-15.95		3735	43.97	42.56-45.37	
	only cDNA vaccine	510253	222	4.35	3.78-4.92		456	8.94	8.12-9.76		977	19.15	17.95-20.35		2793	54.74	52.71-56.76	
	Cross	98778	34	3.44	2.29-4.60		56	5.67	4.18-7.15		119	12.05	9.88-14.21		342	34.62	30.96-38.29	
Middle ear disease	No	289576	14	0.48	0.23-0.74	<0.001	42	1.45	1.01-1.89	<0.001	93	3.21	2.56-3.86	<0.001	290	10.01	8.86-11.17	<0.001
	only mRNA vaccine	849526	125	1.47	1.21-1.73		284	3.34	2.95-3.73		623	7.33	6.76-7.91		1973	23.22	22.20-24.25	
	only cDNA vaccine	510253	82	1.61	1.26-1.95		158	3.1	2.61-3.58		372	7.29	6.55-8.03		1157	22.68	21.37-23.98	
	Cross	98778	11	1.11	0.46-1.77		26	2.63	1.62-3.64		63	6.38	4.80-7.95		213	21.56	18.67-24.46	
Other ear disease	No	289576	43	1.48	1.04-1.93	<0.001	86	2.97	2.34-3.60	<0.001	202	6.98	6.01-7.94	<0.001	607	20.96	19.30-22.63	<0.001
	only mRNA vaccine	849526	323	3.8	3.39-4.22		655	7.71	7.12-8.30		1448	17.04	16.17-17.92		4309	50.72	49.21-52.23	
	only cDNA vaccine	510253	200	3.92	3.38-4.46		408	8	7.22-8.77		886	17.36	16.22-18.51		2881	56.46	54.41-58.52	
	Cross	98778	27	2.73	1.70-3.76		49	4.96	3.57-6.35		107	10.83	8.78-12.88		362	36.65	32.88-40.42	
	No	289576	5	0.17	0.02-0.32	0.081	6	0.21	0.04-0.37	<0.001	14	0.48	0.23-0.74	<0.001	31	1.07	0.69-1.45	<0.001

Periodontal disease	only mRNA vaccine	849526	11	0.13	0.05-0.21		26	0.31	0.19-0.42		65	0.77	0.58-0.95		226	2.66	2.31-3.01	
	only cDNA vaccine	510253	17	0.33	0.17-0.49		37	0.73	0.49-0.96		82	1.61	1.26-1.95		228	4.47	3.89-5.05	
	Cross	98778	2	0.2	0.00-0.48		7	0.71	0.18-1.23		13	1.32	0.60-2.03		34	3.44	2.29-4.60	

Table S3 The risk of non-serious adverse events by genders

Disease	Multiple logistic regression model												Cox proportional model		
	One week			Two weeks			One month			Three months			HR	95% CI	P
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P			
Bruise	1.52	1.03-2.23	0.035	1.73	1.28-2.34	< 0.001	1.62	1.28-2.06	< 0.001	1.53	1.30-1.80	< 0.001	1.53	1.23-1.80	< 0.001
Herpes zoster	1.49	1.24-1.78	< 0.001	1.51	1.34-1.71	< 0.001	1.44	1.33-1.57	< 0.001	1.42	1.35-1.49	< 0.001	1.42	1.35-1.49	< 0.001
Alopecia	0.67	0.41-1.09	0.107	0.93	0.66-1.31	0.659	0.83	0.66-1.05	0.120	1.01	0.88-1.16	0.852	1.01	0.86-1.16	0.847
Warts	0.99	0.72-1.35	0.927	0.97	0.78-1.20	0.779	0.88	0.76-1.02	0.089	0.84	0.77-0.92	< 0.001	0.84	0.77-0.92	< 0.001
Visual impairment	0.57	0.09-3.51	0.544	0.46	0.11-1.87	0.278	0.49	0.21-1.17	0.110	0.64	0.37-1.12	0.116	0.66	0.38-1.15	0.139
Glaucoma	1.22	1.01-1.46	0.036	1.29	1.13-1.46	< 0.001	1.21	1.11-1.32	< 0.001	1.23	1.16-1.29	< 0.001	1.23	1.17-1.29	< 0.001
Tinnitus	1.38	0.97-1.96	0.075	1.19	0.93-1.52	0.162	1.18	1.00-1.39	0.048	1.22	1.11-1.33	< 0.001	1.22	1.12-1.33	< 0.001
Inner ear disease	2.14	1.79-2.55	< 0.001	2.01	1.78-2.28	< 0.001	1.91	1.75-2.07	< 0.001	2.00	1.91-2.10	< 0.001	2.00	1.90-2.10	< 0.001
Middle ear disease	1.15	0.88-1.49	0.302	1.18	0.99-1.40	0.072	1.13	1.00-1.27	0.043	1.21	1.13-1.29	< 0.001	1.21	1.13-1.29	< 0.001
Other ear disease	1.05	0.90-1.24	0.525	1.09	0.97-1.22	0.146	1.11	1.03-1.20	0.008	1.13	1.09-1.18	< 0.001	1.13	1.08-1.18	< 0.001
Periodontal disease	0.64	0.32-1.26	0.195	1.09	0.69-1.71	0.721	1.14	0.84-1.53	0.406	0.96	0.81-1.14	0.632	0.96	0.81-1.14	0.627

The values were presented as comparisons of females to males. OR, odd ratio; CI, confidence interval; HR, hazard ratio.