

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Casi di miocardite segnalati negli USA da dicembre 2020 ad agosto 2021 dopo la vaccinazione mRNA COVID-19

Premessa

La miocardite è una condizione infiammatoria del muscolo cardiaco, che ha un picco di incidenza bimodale durante l'infanzia e l'adolescenza o la giovane età adulta. La presentazione clinica e il decorso sono variabili, con alcuni pazienti che non necessitano di trattamento e altri che presentano una grave insufficienza cardiaca, che può portare al trapianto o addirittura alla morte. Di regola riconosce una causa scatenante, spesso una malattia virale, ma in molti casi non viene identificata alcuna causa. In varie occasioni sono stati accusati i vaccini, ma solo il vaccino contro il vaiolo è stato realmente associato in modo causale alla miocardite.

Con l'attuazione del programma nazionale di vaccinazione COVID-19 su larga scala a partire dal dicembre 2020, i Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) e la *Food and Drug Administration* statunitense (FDA) hanno iniziato a raccogliere una serie di eventi avversi di particolare interesse, tra cui miocardite e pericardite, nel *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS), un sistema nazionale di segnalazione spontanea (sorveglianza passiva) di lunga data. Sulla base di queste segnalazioni e di *report* di diversi paesi, è stato condotto questo studio, con lo scopo di definire segnalazioni e casi confermati di miocardite segnalati al VAERS dopo la vaccinazione COVID-19 con vaccini a mRNA e di fornire stime del rischio di miocardite dopo questo tipo di vaccinazione, in base a età, sesso, e tipo di vaccino.

Lo studio

Studio descrittivo di segnalazioni spontanee al VAERS di miocarditi verificatesi dopo la somministrazione negli Stati Uniti del vaccino COVID-19 mRNA (Pfizer e Moderna) tra dicembre 2020 e agosto 2021.

I tassi di segnalazione grezzi sono stati calcolati in base all'età e al genere.

I tassi attesi di miocardite per età e genere sono stati calcolati utilizzando i dati relativi agli anni 2017-2019. Per le persone di età < 30 anni, sono state condotte revisioni delle cartelle cliniche e interviste ai medici per descrivere presentazione clinica, risultati dei test diagnostici, trattamento ed esiti precoci.

Su 192 405 448 soggetti di età > 12 anni che hanno ricevuto 354 100 845 dosi di vaccini COVID-19 mRNA durante il periodo di studio, ci sono state 1991 segnalazioni di miocardite, che soddisfacevano la definizione di miocardite in 1626 casi: maschi 82%, età mediana 21 anni (IQR 16-31), tempo mediano di insorgenza dei sintomi 2 giorni (IQR 1-3).

I tassi di segnalazione grezzi per i casi di miocardite entro 7 giorni dalla vaccinazione COVID-19 hanno superato i tassi attesi di miocardite in più strati di età e sesso. I tassi erano più alti dopo la seconda dose:

- negli adolescenti maschi tra 12 e 15 anni (70.7 per milione di dosi del vaccino BNT162b2);
- negli adolescenti maschi tra 16 e 17 anni (105.9 per milione di dosi del vaccino BNT162b2);
- nei giovani uomini tra 18 e 24 anni (52.4 e 56.3 per milione di dosi, rispettivamente, del vaccino BNT162b2 e mRNA-1273).

Sono stati segnalati 826 casi di miocardite nei pazienti di età < 30 anni di cui erano disponibili informazioni cliniche dettagliate:

- 98% presentavano livelli elevati di troponina;
- 72% avevano risultati elettrocardiografici alterati;
- 72% avevano risultati alterati alla risonanza magnetica cardiaca;
- 96% è stato ricoverato in ospedale, nell'87% dei quali alla dimissione si era verificata la risoluzione dei sintomi;
- il trattamento più comune era costituito dai farmaci anti-infiammatori non steroidei (87%).

Aggiornamenti Scientifici FADOI

In **conclusione**, sulla base della segnalazione di sorveglianza passiva negli Stati Uniti, il rischio di miocardite dopo vaccini COVID-19 a base di mRNA è aumentato in più strati di età e sesso ed è risultato più alto dopo la seconda dose di vaccinazione nei maschi adolescenti e nei giovani uomini. Questo rischio dovrebbe essere considerato nel contesto dei benefici della vaccinazione COVID-19.

Dalla discussione

Rispetto ai casi di miocardite non associata al vaccino, le segnalazioni al VAERS di miocardite dopo vaccinazione COVID-19 mRNA erano simili per caratteristiche demografiche ma diverse per decorso clinico acuto.

La maggiore frequenza osservata tra i vaccinati di età compresa tra 12 e 29 anni rispetto a quelli di età ≥ 30 anni era simile alla distribuzione per età osservata nei casi tipici di miocardite. Questo modello può spiegare perché i casi di miocardite non sono stati scoperti fino a vari mesi dopo, cioè fino a che i vaccini non sono stati ampiamente disponibili per i giovani.

La distribuzione per genere nei casi di miocardite dopo la vaccinazione COVID-19 era simile a quella osservata nei casi tipici di miocardite, con una forte predominanza maschile per entrambe le condizioni.

Tuttavia, l'insorgenza dei sintomi della miocardite dopo esposizione a un potenziale fattore scatenante immunologico è stata più breve per i casi di miocardite associati al vaccino COVID-19 rispetto a quanto si è notato per i casi di miocardite diagnosticati dopo una malattia virale. Infatti, i casi di miocardite segnalati dopo la vaccinazione COVID-19 sono stati generalmente diagnosticati entro pochi giorni dalla vaccinazione, mentre i casi dopo miocardite virale tipica possono spesso avere decorso indolente con sintomi a volte presenti per settimane o mesi dopo un *trigger*, se la causa non viene identificata.

I principali sintomi di presentazione sembravano risolversi più rapidamente nei casi di miocardite insorta dopo la vaccinazione contro il COVID-19 rispetto ai tipici casi di miocardite virale. Anche se quasi tutti i soggetti con miocardite sono stati ricoverati in ospedale e monitorati clinicamente, in genere hanno sperimentato un recupero sintomatico dopo un intervento terapeutico sul dolore. Al contrario, i tipici casi di miocardite virale possono avere un decorso clinico più variabile. Ad esempio, fino al 6% dei casi tipici di miocardite virale negli adolescenti richiede un trapianto di cuore o provoca mortalità.

Nel presente studio, la valutazione iniziale e il trattamento dei casi di miocardite associata al vaccino COVID-19 erano simili a quelli dei tipici casi di miocardite:

- la valutazione iniziale di solito includeva la misurazione del livello di troponina, l'ECG e l'ecocardiografia;
- è stata spesso utilizzata la RM cardiaca per scopi diagnostici e anche per possibili scopi prognostici;
- la terapia di supporto è stata il cardine del trattamento, con specifiche terapie cardiache o intensive come indicato dallo stato clinico.

Non sono ancora disponibili dati sugli esiti a lungo termine per i casi di miocardite associata al vaccino COVID-19. Il CDC ha avviato la sorveglianza attiva di *follow-up* negli adolescenti e nei giovani adulti, per valutare da 3 a 6 mesi lo stato di salute e funzionale e gli esiti cardiaci nei casi probabili e confermati di miocardite segnalati al VAERS dopo vaccinazione COVID-19.

Per i pazienti con miocardite, le linee guida dell'*American Heart Association* e dell'*American College of Cardiology* consigliano l'astensione dallo sport agonistico per 3-6 mesi e che prima della ripresa dell'attività sportiva sia documentata la normalità dell'ECG, dell'ECG-Holter e del test da sforzo.

Anche se non è ancora chiara l'utilità della RM cardiaca seriata, potrebbe essere utile per valutare la progressione o la risoluzione della miocardite in soggetti con anomalie alla RM cardiaca di base. Le ulteriori dosi di vaccino COVID-19 a base di mRNA dovrebbero essere posticipate, ma possono essere prese in considerazione in circostanze selezionate.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Limiti dello studio

- Il VAERS è un sistema di segnalazione passiva. Pertanto, le segnalazioni di miocardite possono essere incomplete e la qualità delle informazioni riportate è variabile. Pertanto, i tassi effettivi di miocardite per milione di dosi di vaccino sono probabilmente superiori a quanto stimato.
- Gli sforzi degli investigatori del CDC per ottenere cartelle cliniche o intervistare i medici non hanno sempre avuto successo, nonostante l'indennità speciale per la condivisione di informazioni con il CDC ai sensi dell'*Health Insurance Portability and Accountability Act* del 1996. Tutto ciò ha limitato la capacità di completare le indagini per alcune segnalazioni di miocardite.
- I dati della somministrazione della vaccinazione erano limitati a quanto riportato al CDC e quindi potrebbero essere incompleti, in particolare per quanto riguarda i dati demografici.
- Il calcolo delle tariffe attese dal *database* di ricerca commerciale IBM *MarketScan* si basava su dati amministrativi tramite l'uso di codici ICD-10 e non vi era alcuna possibilità di revisione clinica. Inoltre, questi dati avevano informazioni limitate sulla popolazione *Medicare*, quindi non sono stati calcolati i tassi attesi per le persone di età > 65 anni. Tuttavia, si prevede che i tassi nelle persone di età > 65 anni non siano superiori a quelli dei soggetti tra 50 e 64 anni.

Commento di Antonio Brucato

Le miocarditi sono tipicamente causate da vari virus, compreso SARS-CoV2. Possono essere anche causate da vaccini; il vaccino che più ha causato miocarditi è stato quello contro il vaiolo, ma anche diversi altri vaccini hanno causato miocarditi (es. anti-influenza e anti-epatite B).

Con l'inizio della campagna vaccinale anti-COVID si sono naturalmente allertati i sistemi di farmaco-vigilanza, in primo luogo quello americano VAERS. Tali sistemi si basano su segnalazione spontanea di possibili eventi avversi, fatte da medici, altri operatori sanitari, o direttamente privati cittadini. Si accumulano così segnalazioni, che vengono rapportate come denominatore al numero di vaccinazioni eseguite. Lo studio qui descritto è uno studio molto importante che delinea tutte le segnalazioni di possibile miocardite post-vaccino COVID avvenute ad oggi negli USA. Su 192 405 448 persone che hanno ricevuto 354 100 845 dosi di vaccino COVID-19 a base di mRNA durante il periodo di studio, ci sono state 1991 segnalazioni di possibile miocardite. Tali segnalazioni sono state più frequenti dell'atteso, soprattutto nei giovani maschi, con un picco di 10.6/100 000 vaccinazioni negli adolescenti maschi di età compresa tra 16 e 17 anni. Nell'87% dei casi c'è stata una risoluzione dei sintomi. Ci sono state due segnalazioni di morte in soggetti che hanno avuto una possibile miocardite, ancora sotto studio. Anche i dati italiani appena pubblicati da AIFA nel *report* sulla sicurezza dei vaccini nel 2021 sono assolutamente in accordo con tali osservazioni. Infatti, AIFA riporta in Italia 645 casi di pericardite e 318 di miocardite insorte entro i 14 giorni successivi al vaccino. Il tasso di segnalazioni di casi di miocardite è stato di 2.7 segnalazioni per milione di dosi complessive, con tassi di segnalazione più elevati negli uomini di età compresa fra 12 e 29 anni. Studi di questo tipo sono molto importanti per dare un segnale di allarme. Non sono invece adatti né per stimare il rischio reale (è possibile che i casi segnalati siano sotto-stimati rispetto al totale dei casi) né per descrivere il quadro clinico dettagliato. È comunque rilevante che per ora non siano mai stati riportati casi di miocardite in soggetti di età < 12 anni, il che pare tranquillizzante ai fini della vaccinazione di tale fascia di età.

Clinica delle miocarditi post-vaccino COVID. La descrizione del quadro clinico è meglio fatta da *case series*, che raccolgono decine se non centinaia di casi osservati in più centri (es. Ammirati E, et al. *Immunomodulating therapies in acute myocarditis and recurrent/acute pericarditis*. *Front Med (Lausanne)* [2022, 9: 838564](#)). Tali analisi concordano con gli altri tipi di studi, segnalando che la miocardite post-vaccino COVID ha un decorso certamente migliore e più lieve delle miocarditi non post-vaccino; in particolare, la risoluzione completa è molto più frequente, intorno al 90% vs 70-80% nelle miocarditi non post-vaccinali, e la mortalità è < 1% vs 5-10% nelle

Aggiornamenti Scientifici FADOI

miocarditi non post-vaccinali.

Rischio reale di miocardite post-vaccino COVID. Il rischio reale è misurato da studi di popolazione caso-controllo basati su analisi dei flussi di dati amministrativi e sanitari. Ormai molti studi, condotti in particolare negli USA, in Israele, Francia e in Qatar, confermano che l'incidenza di casi di miocardite post-vaccino è 2-3 casi su 100 000 vaccinati, che aumenta fino a 10 casi su 100 000 nei giovani maschi di 15-30 anni. Queste miocarditi hanno avuto un decorso molto più lieve rispetto alle miocarditi non associate al vaccino.

In **conclusione**, quindi, analizzando sia gli studi di farmaco-vigilanza basati sulle segnalazioni spontanee, sia gli studi clinici di *case series*, sia gli studi di popolazione caso/controllo, possiamo dire che i vaccini COVID a mRNA raramente possono causare miocardite. Il rischio è molto basso: 2-3 casi su 100 000 vaccinati, che aumenta fino a 10 casi su 100 000 nei giovani maschi di 15-30 anni. Il quadro clinico è per fortuna per lo più lieve, con solo raramente compromissione della funzione ventricolare, con prognosi senz'altro migliore rispetto alle miocarditi non dovute al vaccino.

Bibliografia

1. Oster ME, et al. Myocarditis cases reported after mRNA-based COVID-19 vaccination in the US from December 2020 to August 2021. JAMA [2022, 327: 331-40](#).
2. Witberg G, Barda N, Hoss S, et al. Myocarditis after Covid-19 vaccination in a large health care organization. N Engl J Med [2021, 385: 2132-9](#).
3. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting. N Engl J Med [2021, 385: 1078-90](#).
4. Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. N Engl J Med [2021, 384: 1412-23](#).