

IL SUBCOMMISSARIO STRAORDINARIO CON FUNZIONI DI DIRETTORE SANITARIO

S.C Programmazione Sanitaria, Epidemiologia e Prevenzione

Direttore Prof. Filippo Analdi

Responsabile del procedimento

Dott.ssa Camilla Sticchi

Tel.010 5488212

E-mail: camilla.sticchi@regione.liguria.it

Allegati n. 1

Genova, data del protocollo

Direttori Generali
Direttori Sanitari
Direttori Socio-Sanitari
Aziende ed Enti del SSR

Referenti vaccinazioni Covid-19
Aziende ed Enti del SSR

Ordine dei Medici
Ordine dei farmacisti

Direttori R.S.A.

Federfarma
Assofarma
FIMMG
SMI
SNAMI

Dott Omar Lafi *Operation Manager*
o.lafi@casasalute.eu | www.casasalute.eu

E pc DSS Dott.ssa Giordano
Resp. Regionale Farmacovigilanza Dott.ssa Rebesco
Prof. Palummeri
A.Li.Sa

Maggiore Pierini
NAS

Presidente Regione Liguria
Dott. Toti

Oggetto: Vaccinazione Covid-19. Eventi tromboembolici severi post vaccinazione con vaccino a vettore virale.

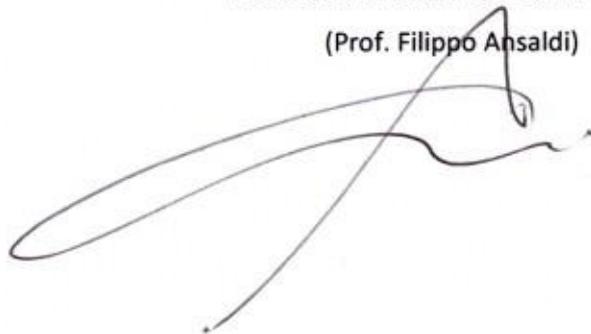
In riferimento a quanto in oggetto, si invia in allegato il documento predisposto dal tavolo di lavoro regionale *ad hoc* istituito, con il duplice obiettivo di superare, da un lato, la generica diffidenza nei confronti del vaccino a vettore virale, spesso non supportata da elementi a sostegno di eventuali controindicazioni, con particolare riferimento all'attività di *counselling* da parte del personale sanitario, nonché di fornire un algoritmo decisionale omogeneo sul territorio regionale per il riconoscimento ed il trattamento precoce dei casi di trombosi trombotopenica indotta da vaccino.

Il documento potrà essere successivamente aggiornato in ragione della disponibilità di nuove evidenze.

Si invitano le SS.LL. a volerne garantire la massima diffusione ed aderenza.

Cordiali saluti,

IL SUBCOMMISSARIO CON
FUNZIONI DI DIRETTORE SANITARIO
(Prof. Filippo Ansaldi)



Eventi tromboembolici severi post vaccinazione con vaccino a vettore virale

1. Premessa

La vaccinazione rappresenta il principale strumento per contenere l'attuale epidemia di Covid-19, offrendo la concreta opportunità, se estesamente impiegato, di raggiungere velocemente il controllo dell'andamento epidemiologico dell'infezione da SARS-CoV2. Appare evidente come sia indispensabile mettere in atto tutte le strategie che ne consentano il massimo successo, compresa la necessità di fornire adeguata informazione alla popolazione relativamente ai possibili rischi a fronte dei ben noti vantaggi della vaccinazione in termini di protezione individuale e misura di sanità pubblica.

2. Valutazione del rischio/beneficio alla vaccinazione

La rapida approvazione e la successiva introduzione a livello globale di vaccini contro SARS-CoV-2 ha inevitabilmente portato alla segnalazione di eventi avversi anche rari, con una frequenza che appare finora sovrapponibile a quella della popolazione generale, non sollevando pertanto particolare preoccupazione se non per la diffidenza che tali eventi, seppur rari, possono generare nella popolazione, con ricadute anche severe sull'assetto organizzativo e sul successo complessivo della campagna di vaccinazione.

Il 7 aprile 2021 EMA ha rilevato un possibile collegamento tra la vaccinazione con vaccino AstraZeneca e casi molto rari di trombi inusuali associati a bassi livelli di piastrine.

Circa la presunta attività protrombotica dei vaccini a vettore virale, in particolare del vaccino Vaxevria, a fronte di un rapporto rischio beneficio complessivamente favorevole al vaccino, sono stati segnalati rarissimi casi (approssimativamente 1/250.000, prevalentemente in donne <55aa) di tromboembolismo in sedi atipiche (encefalo, vasi splenici e mesenterici) associato a piastrinopenia. Per una valutazione del rapporto rischio-beneficio stratificato per contesto epidemiologico, fascia di età e sesso, v. il link al sito del Winton Centre for Risk and Evidence Communication dell'Università di Cambridge (<https://wintoncentre.maths.cam.ac.uk/news/>).

In molti dei casi con concomitante trombosi e trombocitopenia, i test per gli anticorpi anti-fattore piastrinico (PF)-4 sono risultati positivi o fortemente positivi. Un'analisi estesa per altri potenziali meccanismi che potrebbero causare trombosi e/o trombocitopenia è stata effettuata per una parte minoritaria di questi casi; tuttavia, non è stata trovata nessuna altra alterazione che possa essere presa in considerazione per spiegare gli eventi osservati. Nondimeno, l'esatto meccanismo fisiopatologico che causa l'insorgenza di questi eventi trombotici non è ancora stato definito e non sono stati identificati fattori di rischio specifici.

Alla base di tale sindrome "vaccine induced thrombotic thrombocitopenia" (VITT) si ipotizza un fenomeno di tipo immunitario simile a quello osservato molto raramente in corso di trattamento con eparina (trombocitopenia indotta da eparina o HIT).

Tale evento, che se non adeguatamente trattato può anche avere esito fatale, può insorgere 4/16 giorni dopo la vaccinazione con Vaxevria e si può presentare con i seguenti sintomi persistenti:

Cefalea intensa, dolore acuto al torace o all'addome o agli arti, disturbi del visus, vertigini, nausea e vomito, affanno. In particolare, per la trombosi venosa cerebrale, l'associazione di cefalea, crisi epilettica ed emiparesi fluttuante è particolarmente suggestiva.

Sebbene **non ancora completamente noti i meccanismi fisiopatologici** alla base di tale sindrome, **questi sembrano essere del tutto differenti rispetto ai comuni eventi trombotici**, anche per quel che riguarda le sedi coinvolte.

Inoltre, nei rari casi segnalati, non sono stati evidenziati fattori predisponenti e non risulta al momento alcun legame con circostanze quali *anamnesi positiva per patologie croniche ad aumentato rischio trombotico*, storia pregressa di complicanze trombotiche, anomalie della coagulazione di tipo trombofilico e uso di estroprogestinici. Pertanto, alla luce dei dati disponibili, tali soggetti non devono essere considerati una categoria a maggior rischio di VITT.

Considerato che il successo della campagna vaccinale dipende non solo dalla sua gestione ed organizzazione, ma anche dalla effettiva adesione della popolazione, questo documento si prefigge lo scopo di **migliorare l'appropriatezza nella prescrizione e nella somministrazione** del vaccino attraverso la massima aderenza da parte di prescrittori e vaccinatori alle raccomandazioni aggiornate e basate sull'evidenza sopra descritte.

Ruolo del medico verso gli assistiti candidati alla vaccinazione con preparato a vettore virale

Per evitare complessità organizzative non necessarie e raggiungere in tempi brevi un numero elevato di soggetti vaccinati, è importante che anche il personale sanitario concorra a superare la situazione di diffusa diffidenza tra la popolazione nei confronti del vaccino prodotto da AstraZeneca, attenendosi scrupolosamente alle indicazioni fornite dalle Autorità Sanitarie in merito all'utilizzo dei differenti preparati vaccinali ad oggi autorizzati.

Per **favorire** un approccio corretto all'offerta vaccinale appare opportuno sottolineare il ruolo sia del **medico di medicina generale** prescrittore sia quello del **medico vaccinatore** nel fornire UNICAMENTE informazioni supportate dalle evidenze oggi disponibili, che confermano l'**ASSENZA di fattori predittivi o di elementi a supporto di eventuali controindicazioni** alla vaccinazione con vaccino a vettore virale, al netto di quelli già citati relativi a età e sesso, da contestualizzare in funzione della pressione epidemiologica, che possano suggerire un aumentato rischio di complicanze.

Il **tutto** anche in relazione alla valutazione del rischio trombotico individuale dovuto a malattie in anamnesi, a fronte del noto maggior rischio di complicanze tromboemboliche associate all'infezione naturale da SARS-CoV2 (fino al 22 % nei reparti medici e oltre il 45% nelle terapie intensive).

3. Percorso diagnostico-terapeutico in caso di sospetta VITT

La trombosi in combinazione con la trombocitopenia richiede una gestione clinica specializzata, pertanto:

- Gli operatori sanitari devono prestare attenzione ai segni e ai sintomi di tromboembolia e/o trombocitopenia
- I soggetti candidati alla vaccinazione **con preparato a vettore virale (Vaxevria o COVID 19 Vaccine Janssen)** devono essere informati della possibile insorgenza di complicanze ed istruiti a consultare immediatamente un medico se sviluppano sintomi **di tromboembolia e/o trombocitopenia, dopo la vaccinazione**, quali respiro affannoso, dolore toracico, gonfiore alle gambe, o dolore addominale persistente dopo la vaccinazione. Inoltre, chiunque manifesti sintomi neurologici tra cui cefalea severa o persistente o visione offuscata, oppure chi manifesti ecchimosi (petecchie) in una sede diversa da quella della vaccinazione dopo alcuni giorni, deve consultare immediatamente un medico.
- Nel caso si presentino uno o più dei sintomi descritti il soggetto si deve rivolgere al servizio 112
- Il servizio 112 deve condurre il soggetto al più vicino DEA in codice rosso
- In PS il paziente sarà sottoposto a visita e saranno prescritti i seguenti esami:
 - Emocromo completo
 - Pt, aPTT, fibrinogeno, D Dimero
 - Se indicato, TC encefalo o RMN, ecografia o TC addome

In caso di riscontro di trombosi in sedi atipiche e piastrinopenia, al fine di confermare il sospetto di VITT, dovrà essere eseguito prelievo ematico da inviare a laboratorio specialistico di riferimento per la ricerca successiva di anticorpi anti PF4. Se necessario i campioni potranno essere ulteriormente inviati a laboratorio specialistico di riferimento di livello nazionale.

(N.B. **non somministrare IG ad alto dosaggio prima del prelievo per possibili falsi negativi**)

(N.B. *Le procedure di invio e le caratteristiche dei campioni verranno specificate a seguire*)

- L'anamnesi va inoltre integrata chiedendo al paziente se ha assunto preparati con eparina nei 14 gg precedenti
- Anche nei casi in cui la VITT sia fortemente sospetta, in attesa di riscontro di laboratorio, **non va somministrata eparina** e deve essere avviata terapia
 - con Ig vena 1g/kg per 2gg
 - con anticoagulanti non eparinici: fondaparinux (7,5 mg sc 7,5 mg per pazienti con peso corporeo ≥ 50 , ≤ 100 kg, per pazienti con peso corporeo < 50 kg 5 mg, per pazienti con peso corporeo > 100 kg 10 mg) o con DOACs (rivaroxaban 15 mg 1 c, apixaban 2,5 mg x 2)

Procedure di invio e caratteristiche dei campioni per l'esecuzione del test di ricerca degli anticorpi anti-eparina-PF4 (fattore piastrinico 4)

I campioni dovranno essere raccolti in due provette con citrato trisodico (comuni provette per i test emocoagulativi) e inviati a **IRCCS Ospedale Policlinico San Martino – Medicina di Laboratorio**,

I campioni dovranno essere consegnati presso il Laboratorio Urgenze.

La richiesta allegata ai campioni ematici dovrà indicare espressamente **“Determinazione degli anticorpi anti-eparina-PF4 in sospetta VITT”**.

4. Documentazione a supporto

- 1) University of Cambridge - Winton Centre for Risk and Evidence Communication (News 7apr) <https://wintoncentre.maths.cam.ac.uk/news/>
- 2) Elisabeth Mahase BMJ 2021;373:n931 AstraZeneca vaccine: Blood clots are “extremely rare” and benefits outweigh risks, regulators conclude .
- 3) Diagnosis and management of vaccine -related thrombosis following Astra Zeneca COVID-19 Vaccination: guidance statement from the GTH. Hamostaseologie Thieme published online 2021/04/01
- 4) Haematology triage policy for patients with previous vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis (VITT)- Updated Guidance on Management. Version 1.7- 20 April 2021
- 5) Vaccine-Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia (VIPIT) Following AstraZeneca COVID-19 Vaccination
- 6) Scully, Marie & Singh, Deepak & Lown, Robert & Poles, Anthony & Solomon, Thomas & Levi, Marcel & Goldblatt, David & Kotoucek, Pavel & Thomas, William & Lester, William. (2021). Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. New England Journal of Medicine. 10.1056/NEJMoa2105385
- 7) Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021 Apr 9;NEJMoa2104840. doi: 10.1056/NEJMoa2104840. Epub ahead of print. PMID: 33835769; PMCID: PMC8095372
- 8) Complicanze tromboemboliche post-vaccinazione anti-COVID-19 con Vaxzevria (ChAdOx1 nCov-19, AstraZeneca) o con COVID-19 Vaccine Janssen (Ad.26. COV2.S, Johnson & Johnson). Gruppo di Lavoro Emostasi e Trombosi, rivisto e approvato dalla Commissione Tecnico-Scientifica di AIFA. Vers. 1 del 26/05/2021

5. Gruppo di lavoro:

Angelo Gratarola (Coordinatore DIAR Emergenza-Urgenza)

Giorgio Da Rin (Direttore U.O Medicina di Laboratorio - IRCCS Ospedale Policlinico San Martino)

Gaddo Flego (Direttore Sanitario - Ospedale Evangelico Internazionale)

Carlo Serrati (Coordinatore DIAR Neuroscienze)

Vanessa Agostini (Direttore U.O. Medicina Trasfusionale - IRCCS Ospedale Policlinico San Martino)

Giuseppe Fabio Stellini (rappresentante MMG)

Camilla Sticchi (A.Li.Sa.)

Per il Gruppo Volontari Vaccinatori dell'Ospedale Evangelico

Enrico Haupt

Anna Rubartelli

Renzo Poggio

Il presente documento ha l'obiettivo di uniformare l'approccio alla vaccinazione anti-SARS-CoV2 e la prevenzione degli eventi avversi su tutto il territorio regionale e potrà essere oggetto di aggiornamento in relazione all'acquisizione di nuove evidenze scientifiche che potranno emergere durante la campagna vaccinale.

6. Vaccine induced thrombotic thrombocytopenia (VITT) - Algoritmo diagnostico (International Society on Thrombosis and Haemostasis, update 20 Aprile 2021)

