

IL DIRETTORE GENERALE

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. Rev. 2

A.Li.Sa. - Azienda Ligure Sanitaria della Regione Liguria

C.F. / P. IVA 02421770997

Sede legale Piazza della Vittoria, n. 15, 16121 Genova (GE) - Tel. 010 548 4162

MAIL: direzione.alisa@regione.liguria.it PEC: protocollo@pec.alisa.liguria.it

Facendo seguito alle precedenti note n. 18959 del 27/05/2021 e n. 20926 del 22/06/2021, si trasmette versione aggiornata del documento in seguito a modifica apportata al seguente punto:

- Pag 9. "Vaccine induced thrombotic thrombocitopenia" (VITT) - Algoritmo diagnostico"

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

Cordiali saluti,

Il DIRETTORE GENERALE
(Prof. Filippo Ansaldi)



Eventi tromboembolici severi post vaccinazione con vaccino a vettore virale- Revisione 2

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 vaccini a vettore virale (AstraZeneca e Johnson & Johnson) e casi molto rari di trombi inusuali associati a bassi livelli di piastrine, con esordio tipico tra 4 e 16 giorni dalla vaccinazione ma possibile fino a 30 giorni dopo questa

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 1/100.000, ma il rischio aumenta fino a circa 1/50.000 nei soggetti < 50 anni) 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 Immune 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.

In relazione al mutato scenario epidemiologico in senso favorevole e di alcuni eventi avversi cronologicamente e, verosimilmente, collegati alla somministrazione del vaccino Vaxevria, l'11 giugno 2021 il Ministero della Salute ha recepito il parere del Comitato Tecnico Scientifico, limitandone l'indicazione alle sole persone di età uguale o superiore ai 60 anni, prevedendo inoltre l'applicazione di un ciclo vaccinale "misto", con somministrazione di una seconda dose di vaccino a mRNA nei soggetti di età inferiore ai 60 anni che avessero già effettuato una prima dose di vaccino Vaxzevria.

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 con mezzo di contrasto 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)

L'anamnesi va inoltre integrata chiedendo al paziente se ha assunto preparati con eparina nei 14 gg precedenti

Nei casi in cui la VITT sia accertata o fortemente sospetta, in attesa di riscontro di laboratorio, è sconsigliata la somministrazione di anticoagulanti eparinici (eparina non frazionata o eparina a basso peso molecolare) ed è raccomandato tempestivo inizio di terapia come segue:

- Ig vena 1g/kg/die per 2gg
- Terapia steroidea, consigliato Desametasone ad un dosaggio di 20-40 mg
- Terapia anticoagulante con i seguenti anticoagulanti non eparinici i cui dosaggi sono mutuati dal trattamento della piastrinopenia da eparina - HIT:

Farmaco	Meccanismo d'azione	Via di somministrazione	Eliminazione ed emivita	dosaggio	Monitoraggio laboratorio
Argatroban	Inibitore diretto della trombina	Parenterale infusione continua	Epatobiliare (40-50 min)	Non danni d'organo 2mcg/Kg/min Disfunzione epatica (bilirubina>1.5 mg/dL): 0.5-1.2 mcg/Kg/min Insufficienza cardiaca, anasarca, post cardiocirurgia:0.5-1.2 mcg/kg/min	aPTT 1.5-3 volte il basale
Bivalirudina	Inibitore diretto della trombina	Parenterale infusione continua	Enzimatica (25 min)	Non danni d'organo: 0.15 mg/kg/h Insufficienza epatica e renale: potrebbe essere raccomandata riduzione dose	aPTT 1.5-2.5 volte il basale
Danaparoid	Inibitore indiretto fattore Xa	parenterale	Renale (24 h)	<u>Bolo:</u> <60 Kg 1500unità 60-75 Kg 2250 unità 75-90 Kg 3000 unità >90 Kg 3750 unità <u>Infusione iniziale:</u> 400unità/h x 4h, poi 300 unità/h x 4h <u>Infusione di mantenimento:</u> funzionalità renale normale: 200 unità/h Funzionalità renale alterata. 150 unità/h	Aggiustamento dosaggio in base a anti-Xa tra 0.5-0.8 unità/mL
Fondaparinux	Inibitore indiretto fattore Xa	sc	Renale (17-24h)	<50 Kg: 5 mg/die 50-100 kg: 7.5 mg/die >100Kg:10 mg/die	nessuno

- Anticoagulanti Orali Diretti (DOAC), in particolare Rivaroxaban o Apixaban che non richiedono pre-trattamento con eparinici e che possono essere utilizzati se la conta piastrinica è >50.000 e non è presente un sanguinamento in atto. I dosaggi non sono ben stabiliti, c'è limitata bibliografia anche nel trattamento della trombocitopenia indotta da eparina, e sono mutuati dall'esperienza nella gestione del tromboembolismo venoso.

Tra i farmaci da somministrare per via parenterale solo Argatroban (Danaparoid in UK) è approvato per il trattamento della HIT. Ovviamente nessuno è approvato per la VITT. Su tutti esiste ampia bibliografia per la HIT.

Nella scelta dell'anticoagulante, che deve essere iniziato tempestivamente, è necessario tenere conto dello scenario clinico, poiché la presentazione può essere molto severa o rapidamente ingravescente. In particolare, in ragione dell'alto rischio emorragico, della piastrinopenia e della possibile necessità (anche improvvisa) di procedure invasive o interventi chirurgici, nelle prime fasi un anticoagulante in infusione continua con breve emivita e possibilità di monitoraggio può essere da preferirsi rispetto a farmaci con lunga emivita e assenza di *reversal agents* specifici.

La terapia anticoagulante deve essere calibrata sulla conta piastrinica, come segue:

- PLT > 50.000: proseguire con terapia anticoagulante a dosaggio pieno
 - PLT 20-50.000: valutare riduzione della dose
 - PLT < 20.000: terapia anticoagulante teoricamente controindicata, considerare rischi e benefici e trasfusione di piastrine su base individuale.
- Evitare se possibile trasfusione di concentrati piastrinici. È tuttavia necessaria una valutazione dei rischi/benefici della trasfusione piastrinica in caso di sanguinamento severo, necessità di procedure invasive o interventi chirurgici urgenti.
 - Evitare aspirina e farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS)
 - Nei casi con Plt<30.000 procedere con plasmaferesi terapeutica (PEX) e a seguire terapia con Ig vena e steroide
 - La plasmaferesi terapeutica può essere considerata anche dopo 24/48 ore nei casi scarsamente responsivi alle terapie eseguite
- Per la plasmaferesi terapeutica sono necessari 2 accessi venosi periferici validi o un accesso venoso centrale, da valutare assieme al medico di medicina trasfusionale.

Considerata la complessità del trattamento ed il differente grado di esperienza nell'utilizzo dei farmaci sopraelencati, in presenza di una possibile VITT, è fortemente consigliata la **centralizzazione del paziente verso un hub di riferimento**, che possa garantire la gestione dell'intero percorso sia diagnostico che terapeutico.

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
- 9) Circolare Ministeriale 26246 del 11/06/2021 “Aggiornamento parere CTS vaccini”
- 10) ASH 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin induced thrombocytopenia. Blood advances 27 november 2018, vol. 2, number 22

11) Heparin induced thrombocytopenia: position paper from the Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). Blood Transfusion 2021; 19:14-23

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.

Vaccine induced thrombotic thrombocitopenia" (VITT) Algoritmo diagnostico

