

Miocardite e vaccino anti Covid-19: attualità e prospettive

Gli ultimi dati sul rischio di sviluppare miocarditi dopo il vaccino anti Covid-19 con i prodotti a mRNA sono rassicuranti e il rapporto rischio-beneficio resta sempre favorevole all'immunizzazione dal virus pandemico

a cura di **Pasquale De Luca**¹

con la collaborazione di: **Antonio De Luca**¹, **Marco Sperandeo**², **Giuseppe Di Pumpo**³
Vito Sollazzo¹, **Paride Morlino**¹, **Angelo Benvenuto**¹

► Introduzione e report degli studi clinici

Nel Maggio 2021 il Centers for Disease Control and Prevention ha annunciato una possibile correlazione tra la somministrazione di vaccini anti Covid-19 ad RNA-messaggero (Pfizer-BioNTech e Moderna) e l'insorgenza di miocarditi. Israele è stato il primo paese ad intraprendere una campagna nazionale di vaccinazione contro il coronavirus con vaccino Pfizer-BioNTech, campagna iniziata nel Dicembre del 2020 e che nel Maggio 2021 aveva portato alla vaccinazione completa con entrambe le dosi di oltre il 54% della popolazione.

Witberg e coll. raccogliendo i dati del database del Clalit Health Services (la principale organizzazione sanitaria di Israele), hanno valutato l'incidenza, il decorso clinico e la severità delle miocarditi nella popolazione Israeliana vaccinata contro il Covid-19 ed i risultati sono stati recentemente pubblica-

ti sulla prestigiosa rivista New England Journal of Medicine. Tra il Dicembre 2020 ed il Maggio 2021 2.558.421 membri del Clalit Health Services hanno ricevuto almeno una dose di vaccino Pfizer-BioNTech, di questi 2.401.605 (94%) due dosi. I ricercatori hanno identificato i casi di miocardite diagnosticati entro 42 giorni dalla somministrazione della prima dose, individuando inizialmente 258 potenziali casi di miocardite. Dopo lo screening iniziale soltanto 54 pazienti hanno soddisfatto i criteri della diagnosi di miocardite secondo la definizione dell'American Heart Association che è stata quella impiegata nello studio. Per molti dei pazienti esclusi, la diagnosi di miocardite era pregressa ed antecedente alla vaccinazione.

Per quanto riguarda la severità tra i 54 casi confermati: 41 pazienti si sono presentati con una miocardite lieve, 12 intermedia ed uno con miocardite fulminante. L'età mediana dei pazienti è stata di 27 anni con una netta prevalenza del sesso maschile (94%). La maggior parte dei pazienti (83%) non presentava comorbidità importanti, al contrario il 13% assumeva terapie per patologie croniche. Un paziente riferiva una lieve disfunzione ventricolare sinistra prima della vaccinazione. Il 67%

dei casi ha ricevuto la diagnosi di miocardite dopo la seconda dose. L'incidenza generale di miocarditi entro 42 giorni dalla somministrazione della prima dose è stata di 2.13 casi ogni 100.000 persone vaccinate, incidenza che sale a 4.12 casi nel sesso maschile e scende a 0.23 casi per il sesso femminile. Per quanto riguarda invece l'incidenza in funzione dell'età, nella fascia d'età compresa tra 16 e 29 anni, l'incidenza è stata di 5.49 casi ogni 100.000 persone vaccinate, tale incidenza si riduce a 1.13 casi nella popolazione ultratrentenne. Pertanto l'incidenza maggiore è stata nel gruppo di pazienti maschi con età compresa tra 16 e 29 anni, dove si sono registrati oltre 10 casi ogni 100.000 soggetti vaccinati. Per quanto riguarda invece l'incidenza in funzione della severità, fortunatamente la più alta si è registrata per i casi di miocardite lieve (1.62 casi ogni 100.000 persone vaccinate) ed invece rarissimi possono essere definiti i casi di miocardite fulminante (0.04 casi 100.000 persone vaccinate).

Per quanto riguarda la presentazione clinica il dolore toracico è stato il sintomo più frequente (82%); i parametri vitali all'ammissione sono risultati generalmente nei limiti, solo un paziente si è presentato con instabilità emodi-

¹ Dipartimento Internistico Multidisciplinare Ospedale "T. Masselli-Mascia" San Severo (FG)

² Dipartimento di Scienze Mediche IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" S. Giovanni Rotondo (FG)

³ Dipartimento di Emergenza-Urgenza IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" S. Giovanni Rotondo (FG)

namica ma nessuno ha richiesto inizialmente l'impiego di farmaci inotropi o di supporto meccanico. L'elettrocardiogramma ha evidenziato un sopralivellamento del tratto ST nel 53% dei pazienti in cui i dati elettrocardiografici erano disponibili, il 21% presentava un ECG normale, altre anomalie (alterazioni delle onde T, fibrillazione atriale e tachicardia ventricolare non sostenuta) erano presenti nei rimanenti casi. Il picco mediano della troponina T è stato di 680 ng/L.

Durante l'ospedalizzazione un paziente ha sviluppato shock cardiogeno che ha richiesto l'impiego dell'ECMO; nessuno degli altri casi ha invece necessitato di supporto inotropo, meccanico o ventilatorio. In un paziente è stata effettuata la biopsia miocardica che ha mostrato un'infiltrazione perivascolare di linfociti ed eosinofili. Il tempo medio di degenza è stato di tre giorni ed il 65% dei casi è stato dimesso senza indicazione ad assumere terapia a domicilio.

I dati ecocardiografici sono disponibili per 48 pazienti. La frazione d'eiezione (FE) media è stata del $57.5 \pm 6.1\%$. La funzione ventricolare sinistra è risultata normale all'ingresso nel 71% dei casi; dei 14 pazienti (29%) che presentavano un certo grado di disfunzione il 17% ha mostrato una disfunzione lieve, il 4% una disfunzione da lieve a moderata, il 4% una disfunzione moderata a severa ed il 2% una disfunzione severa. All'ecocardiogramma pre-dimissione 4 di questi pazienti hanno presentato il pieno recupero della funzione sistolica ventricolare sinistra; di cinque dei restanti dieci si possiedono i dati del follow up ecocardiografico che anche in questo caso ha mostrato una FE nella norma. Un versamento pericardico è stato riscontrato in dieci pazienti.

La pandemia Covid-19 in corso è uno scenario a rapida evoluzione con nu-

merosi "unmet needs" ed aree grigie, incluso il possibile meccanismo alla base degli episodi miocardici post-vaccino. Secondo una delle ipotesi più promettenti per la possibile relazione tra vaccinazione e miocardite, una risposta iperimmune alla seconda dose del vaccino è plausibile nei giovani adulti, anche considerando che gli adolescenti presentano una risposta immunitaria più robusta all'infezione SARS-CoV-2 rispetto agli adulti (*multisystem inflammatory syndrome in children*).

Studi ulteriori su larga scala consentiranno comunque di stimare la reale incidenza della miocardite dopo vaccinazione mRNA contro il Covid-19.

► Discussione

Lo studio presenta alcuni limiti, innanzitutto il periodo di osservazione troppo breve (circa 80 giorni) per giungere a conclusioni definitive riguardo la prognosi a lungo termine della miocardite post vaccinazione anti Covid-19. Inoltre la raccolta dati si è limitata al Clalit Health Services, senza considerare le miocarditi diagnosticate e gestite nella rete extra-ospedaliera con conseguente possibile sottostima dell'incidenza dei casi. Tuttavia i dati di Witberg e coll., hanno il merito di aver cercato di quantificare questo possibile effetto collaterale della vaccinazione, dimostrando che comunque si tratta di un evento raro e nella stragrande maggioranza dei casi con una presentazione clinica non seria e con una prognosi molto favorevole. Tale studio ha permesso inoltre di individuare un sottogruppo di pazienti più a rischio (maschi con età compresa tra 16 e 30 anni), in cui nella fase immediata post somministrazione del vaccino bisogna fare più attenzione in caso di comparsa di sintomi, come il dolore toracico, per giungere ad una diagnosi e ad un trattamento che siano il più tempestivi possibili. Saranno necessari ulteriori

studi per comprendere le cause della differenza di genere nella miocardite post-vaccino nei giovani. Inoltre, quasi tutti i pazienti (>95%) sono stati ricoverati in ospedale, ma la maggioranza è guarita completamente ed è stata dimessa senza alcun danno cardiaco residuo nel breve termine. Questi risultati devono anche essere letti in un'ottica di positività, soprattutto in questo momento storico in cui si è intrapresa largamente e già da tempo la somministrazione della terza dose.

► Take home message

In conclusione, in base all'analisi critica dei dati attualmente disponibili, possiamo affermare che la vaccinazione contro il Covid-19 resta fortemente raccomandata per prevenire complicanze maggiori e il decesso nella popolazione generale. Infatti, la valutazione rischio-beneficio per la vaccinazione contro il Covid-19 mostra attualmente un bilancio favorevole alla luce delle potenziali complicanze cardiovascolari e non cardiovascolari associate a questa malattia nel breve e lungo termine e la lunga aspettativa di vita in soggetti giovani senza comorbidità maggiori.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2020; 384:403-16.
2. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis with COVID-19 vaccines. *Circulation* 2021; 144: 471-84.
3. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, et al. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141: e69-e92.
4. Kuehn BM. Adolescent myocarditis after COVID-19 vaccination is rare. *JAMA* 2021; 326:902.
5. Rosner CM, Genovese L, Tehrani BN, et al. Myocarditis temporally associated with COVID-19 vaccination. *Circulation* 2021; 144:502-5.
6. Sinagra G, Merlo M, Porcari A. Exploring the possible link between myocarditis and mRNA COVID-19 vaccines. *Eur J Intern Med* 2021 August 28.
7. Switzer C, Loeb M. Evaluating the relationship between myocarditis and mRNA vaccination. *Expert Rev Vaccines* 2022; 21: 83-89.
8. Witberg G, Barda N, Hoss S, et al. Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *N Engl J Med* 2021 Oct 6.