

Miocarditi, pericarditi e vaccino a mRNA contro il COVID-19. Expert opinion della Società Italiana di Cardiologia

Gianfranco Sinagra¹, Aldostefano Porcari¹, Marco Merlo¹, Francesco Barillà², Cristina Basso³, Marco Matteo Ciccone⁴, Antonio Curcio⁵, Massimo Mancone⁶, Giuseppe Mercurio⁷, Saverio Muscoli⁸, Savina Nodari⁹, Roberto Pedrinelli¹⁰, Carmen Spaccarotella⁵, Pasquale Perrone Filardi¹¹, Ciro Indolfi^{5,12}

¹Centro per la Diagnosi ed il Trattamento delle Cardiomiopatie, Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Università degli Studi, Trieste

²Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi "Tor Vergata", Roma

³Dipartimento di Scienze Cardiologiche Toraciche e Vascolari e di Sanità Pubblica, Università degli Studi, Padova

⁴Divisione di Cardiologia, Università degli Studi, Bari

⁵Istituto di Cardiologia, Università degli Studi "Magna Graecia", Catanzaro

⁶Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma, Roma

⁷Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università degli Studi, Cagliari

⁸Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi "Tor Vergata", Roma

⁹Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Brescia-ASST Spedali Civili, Brescia

¹⁰Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica, Università degli Studi, Pisa

¹¹Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli

¹²Mediterranea Cardiocentro, Napoli

The coronavirus disease (COVID-19) pandemic has caused 2.69 million deaths and 122 million infections. Great efforts have been made worldwide to promptly develop effective vaccines and reduce morbidity and mortality rates from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. Available vaccines have proven highly effective at preventing symptomatic disease in clinical trials and real-world reports and are playing an essential role in flattening the epidemiology curve and, mostly, in reducing COVID-19 hospitalizations. Some concerns have been raised after very rare cases of myocarditis and pericarditis recently reported by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) as potentially associated with COVID-19 mRNA vaccinations, namely the Pfizer-BioNTech mRNA vaccine (BNT162b2) and the Moderna mRNA vaccine (mRNA-1273). Therefore, the aim of this document is to explore the possible link between COVID-19 mRNA vaccination and the development of myocarditis and/or pericarditis by performing a critical analysis of available data and to provide indications for specific subgroups of individuals.

Key words. Coronavirus; Epidemiology; Myocarditis; Vaccine.

G Ital Cardiol 2021;22(11):

INTRODUZIONE

La miocardite è una malattia infiammatoria del muscolo cardiaco, comunemente causata da infezioni da agenti virali, che interessa circa 10-20 soggetti su 100 000 ogni anno nella popolazione generale^{1,2}. Lo sviluppo di miocardite (talvolta associata a pericardite) in seguito alla vaccinazione è un evento raro e costituisce circa lo 0.1% degli oltre 620 000 report presenti nel Sistema di Registrazione degli Eventi Avversi da Vaccino (VAERS) della Food and Drug Administra-

tion (FDA) degli Stati Uniti d'America in un arco temporale di 18 anni^{3,4}. In passato, la maggior parte di questi eventi si è verificata in seguito alla somministrazione del vaccino con virus attenuato del vaiolo e, meno comunemente, dopo altri vaccini come quelli per difterite, tetano, polio, influenza ed epatite B^{3,5}. Oggigiorno, la pandemia causata dall'infezione da coronavirus 2 (COVID-19) rappresenta una delle sfide più ardue per i sistemi sanitari, specialmente considerando il rischio di incremento di complicanze cardiovascolari ad esso correlate⁶. I vaccini oggi disponibili sono efficaci nel ridurre significativamente i tassi di morbilità e mortalità della sindrome respiratoria acuta severa da coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Il loro ruolo nella prevenzione della malattia sintomatica è stato dimostrato negli studi clinici controllati, i "landmark trials"⁷⁻⁹, e in report "real world"¹⁰, e, pertanto, questi vaccini costituiscono una risorsa essenziale per appiattire la curva epidemiologica e, soprattutto, per ridurre

© 2021 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 07.09.2021; accettato 10.09.2021.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Prof. Gianfranco Sinagra Dipartimento Cardiotoracovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina (ASUGI), Università degli Studi di Trieste, Via P. Valdoni 7, 34100 Trieste
e-mail: gianfranco.sinagra@asugi.sanita.fvg.it

le ospedalizzazioni da SARS-CoV-2¹⁰. Tutti i vaccini contro il COVID-19 attualmente disponibili sono stati approvati in via sperimentale dalle autorità competenti dei diversi paesi. In data 23 agosto, il vaccino Pfizer-BioNTech è stato il primo ad essere autorizzato in via definitiva per soggetti di età >16 anni dalla FDA che ne ha certificato gli elevati standard di sicurezza, efficacia e qualità di produzione (<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/comirnaty-and-pfizer-biontech-covid-19-vaccine>), aprendo la strada all'adozione di un analogo provvedimento da parte degli altri enti regolatori, come ad esempio la European Medicines Agency (EMA), per questo ed altri vaccini nel prossimo futuro.

MIocarditi e PERICARDITI POST-VACCINO: STUDI CLINICI E REPORT "REAL WORLD"

Recentemente, ha suscitato preoccupazione la segnalazione da parte del Centro per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) di rari casi di miocardite e pericardite potenzialmente associati alla vaccinazione mRNA contro il COVID-19^{4,11}, in particolare con vaccino ad mRNA Pfizer-BioNTech (BNT162b2) e Moderna (mRNA-1273).

In data 11 giugno 2021 sono stati registrati nel VAERS un totale di 1226 report di probabili casi di miocardite e pericardite a fronte di circa 300 milioni di dosi somministrate di vaccino mRNA contro il COVID-19, ammontando ad una prevalenza di circa 4.8 casi per milione di dosi somministrate (<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-06.html>). I soggetti affetti erano per la maggior parte giovani uomini, dopo completamento del ciclo vaccinale con la seconda dose e manifestavano segni e sintomi di possibile miocardite e pericardite ad un tempo medio di 3 giorni dopo la vaccinazione. Circa il 40% (484 casi) dei report riguardavano individui di età <30 anni. Di questi, 323 report sono stati analizzati dal CDC e soddisfacevano i criteri per la diagnosi di miocardite/pericardite. In questa analisi, il tasso stimato di miocardite/pericardite in soggetti di età <30 anni dopo aver ricevuto la seconda dose del vaccino mRNA era di circa 40 casi per milione tra gli uomini e 4.2 casi per milione tra le donne. Considerando invece la fascia di età ≥30 anni, questi tassi si riducevano significativamente a 2.4 e 1.0 per milione, rispettivamente in uomini e donne. Saranno necessari ulteriori studi per comprendere le cause di una differenza di genere così marcata nella miocardite post-vaccino nei giovani. Le presentazioni cliniche più comuni sono state il dolore toracico (>85%), alterazioni del tratto ST o dell'onda T e l'incremento degli enzimi di cardiomiocitonecrosi (entrambi >60%). 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.

Nell'aggiornamento del 18 agosto, il numero totale di sospette pericarditi e miocarditi registrate nel VAERS in soggetti di età ≤30 anni è aumentato a 1339 casi. Di questi, 778 report sono stati confermati da CDC ed FDA dopo revisione della relativa documentazione sanitaria. Alla luce di questi dati, il possibile rapporto causa-effetto tra vaccino e pericardite/miocardite e gli effetti a lungo termine della miocardite post-vaccino restano ancora non definiti e richiedono analisi dedicate.

Nei trial clinici sui vaccini ad mRNA contro il COVID-19 ("landmark trials")^{7,9} non sono stati rilevati alert in merito alla sicurezza e, in particolare, allo sviluppo di miocardite post-vaccino. In dettaglio, nel trial clinico di fase 3, il vaccino BNT162b2 ha dimostrato un'efficacia del 52% a 12 giorni dopo la prima dose e del 95% a 3-4 settimane dopo la seconda dose in soggetti in salute e senza pregressa infezione da SARS-CoV-2⁷. Bisogna inoltre considerare che l'incidenza di eventi avversi seri era simile nel gruppo vaccino vs placebo (0.6% vs 0.5%)⁷. Inoltre, uno studio recente, prospettico, osservazionale su una popolazione numerosa condotto nel Regno Unito ha indagato il tasso di eventi avversi a breve termine dopo la vaccinazione con BNT162b2 e ChAdOx1 nCoV-19¹⁰. In questo studio "real world", gli effetti collaterali (prevalentemente minori e auto-limitanti) si sono verificati in meno di 1 persona su 4, una frequenza inferiore rispetto a quella riportata nei trial di fase 3. I soggetti giovani (≤55 anni), le donne, pazienti con precedente infezione da SARS-CoV-2 e individui vaccinati con la seconda dose ("fully vaccinated") avevano maggiore frequenza di eventi avversi sistemici come cefalea ed astenia, ma nessun episodio di miocardite¹⁰.

Al di fuori del Regno Unito, il Ministero della Salute Israeliano e il Dipartimento della Difesa degli Stati Uniti d'America hanno rilevato 148 casi di miocardite tra 10.4 milioni di soggetti vaccinati e 23 uomini appartenenti al personale militare dopo 2.8 milioni di dosi di vaccino somministrate^{11,12}. L'incidenza di miocardite era più elevata in soggetti vaccinati con entrambe le dosi, uomini, adolescenti e giovani adulti tra i 16 ed i 30 anni, specialmente nel range tra i 16 ed i 19 anni¹¹.

L'insorgenza di miocardite dopo vaccinazione in individui di età <18 anni appare meno frequente di quanto ipotizzato sulla base di report precedenti. In una recente analisi¹³ condotta in America su 9 milioni di soggetti tra i 12 e i 17 anni vaccinati esclusivamente con Pfizer BNT162b2, il riscontro di miocardite dopo la vaccinazione è stato pari a 4.4 casi per 100 000 soggetti, costituendo il 4.3% di tutti gli eventi avversi segnalati nel VAERS tra dicembre 2020 e luglio 2021. Fermo restando alcuni limiti sull'inquadramento e le tempistiche di insorgenza, il genere maschile si confermava associato ad un maggior rischio di miocardite post-vaccino. Questi dati andranno confermati in studi successivi, con criteri diagnostici stringenti, su questa popolazione.

Nonostante la presenza di criteri per miocardite all'indagine con risonanza magnetica cardiaca, la biopsia endomiocardica (BEM) è stata eseguita solo in 4 pazienti con sospetta miocardite dopo somministrazione di vaccino ad mRNA contro il COVID-19. In nessuno dei 4 pazienti vi erano elementi istologici caratteristici per miocardite¹⁴⁻¹⁶. La BEM è un'indagine invasiva che permette di raggiungere una diagnosi di certezza di miocardite¹⁷, ma è riservata a casi selezionati di pazienti con sospetta miocardite in quanto è associata ad un rischio modesto dell'1% di complicanze maggiori anche in centri esperti nella procedura^{18,19}. Pertanto, è importante notare che il ricorso alla BEM per la diagnosi di miocardite post-vaccino è stato ad oggi poco frequente proprio in virtù della presentazione clinica predominante con sindrome a basso rischio cardiovascolare a risoluzione completa e spontanea in breve tempo nella maggior parte dei pazienti²⁰.

Sebbene questi report meritino attenzione e siano fonte di riflessione per possibili effetti collaterali post-vaccinazione

nei giovani adulti, è necessario interpretare con cautela i dati ed analizzare criticamente alcuni elementi⁴:

- In primo luogo, bisogna considerare che i vaccini ad mRNA hanno un profilo di sicurezza maggiore rispetto a quelli impiegati in passato poiché contengono dei nucleosidi mRNA modificati che codificano per la glicoproteina virale spike del SARS-CoV-2. Questi vaccini ad mRNA non contengono alcuna traccia di virus vivo^{7,9} a differenza di altri vaccini contro il COVID-19 attualmente disponibili, come ad esempio ChAdOx1 nCoV-19, che utilizzano un vettore virale ad adenovirus contenente la glicoproteina virale spike del SARS-CoV-2 per indurre la risposta immunitaria⁸. Studi recenti hanno osservato una riduzione nell'incidenza di infezione SARS-CoV-2 asintomatica e nell'infettività in pazienti vaccinati con BNT162b2 mRNA²¹. L'infezione intercorrente dopo vaccinazione ("vaccine breakthrough infection") è definita come l'identificazione di RNA SARS-CoV-2 o del suo antigene in campione respiratorio raccolto da un soggetto a ≥ 14 giorni dalla somministrazione della seconda dose del vaccino. L'impatto della vaccinazione sulle infezioni intercorrenti in operatori sanitari vaccinati con entrambe le dosi è stato recentemente indagato da Bergwerk et al.²¹. In questo studio, il tasso di infezioni intercorrenti nei 4 mesi successivi alla somministrazione della seconda dose del vaccino BNT162b2 mRNA è stato estremamente basso, costituendo lo 0.4% di tutti i casi. Questi pazienti erano asintomatici o paucisintomatici e meno contagiosi rispetto ai soggetti non vaccinati. Sono necessari ulteriori studi per confermare questi risultati alla luce della diffusione di nuove varianti del virus, come ad esempio la delta.
- In secondo luogo, sebbene sia un utile strumento di monitoraggio su larga scala, il VAERS presenta alcuni limiti da considerare: a) accetta tutte le segnalazioni indipendentemente dalla qualità e dalla completezza delle informazioni, b) i dati non consentono di determinare un rapporto causa-effetto tra la vaccinazione e gli episodi di pericardite/miocardite, e c) è soggetto a bias nella registrazione dei report²². Pertanto, sono necessari studi futuri condotti su popolazioni numerose e senza bias di selezione per indagare la frequenza delle miocarditi post-vaccino contro il COVID-19.
- In terzo luogo, non sono emersi alert di sicurezza rispetto ai vaccini mRNA nei trial clinici^{7,9}.
- Inoltre, il tasso stimato di miocardite e pericardite post-vaccino è largamente inferiore (di circa 10 volte) a quello osservato nella popolazione generale²³, sebbene l'epidemiologia sia in corso di studio.
- Di recente è stata pubblicata sul *New England Journal of Medicine*²⁴ un'analisi derivata dai dati del registro israeliano "Clalit Health Services" che ha stimato il rischio di eventi cardiovascolari di due serie contemporanee di pazienti: coorte di soggetti sani vaccinata con BNT162b2 mRNA vs coorte non vaccinata e con infezione da SARS-CoV-2 documentata con reazione polimerasica a catena virale. I pazienti sono stati seguiti per 42 giorni, a partire dal giorno della somministrazione della prima dose di vaccino contro il COVID-19. Nonostante alcuni limiti dello studio, i risultati evidenziano un profilo di rischio-beneficio fortemente a favore della vaccinazione contro il COVID-19, anche in merito al possibile sviluppo di mio-

cardite post-vaccino. Infatti, la coorte di pazienti non vaccinati e con infezione da SARS-CoV-2 ha sperimentato un rischio di miocardite significativamente superiore rispetto a quello osservato nella coorte di soggetti vaccinati con BNT162b2 mRNA, rispettivamente, nell'ordine di 11 casi vs 2.7 casi per 100 000 individui. Inoltre, è importante notare che la coorte vaccinata ha sviluppato la miocardite in forma clinica lieve e a rapida risoluzione.

- Infine, sebbene sia plausibile ipotizzare l'esistenza di una relazione tra vaccinazione mRNA contro il COVID-19 e miocardite, l'associazione temporale, per quanto suggestiva, non è una prova di causalità e solo studi dedicati potranno chiarire questo aspetto^{4,11}.

MIOCARDITE E PERICARDITE POST-VACCINO: POSSIBILI MECCANISMI, ETEROGENEITÀ DI DEFINIZIONE ED INDICAZIONI UFFICIALI

La pandemia COVID-19 in corso è uno scenario a rapida evoluzione con numerosi "unmet needs" ed aree grigie, incluso il possibile meccanismo alla base degli episodi miocarditici e pericarditici 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*)²⁵. Nel caso in cui questa ipotesi trovasse conferme, alcune misure potenzialmente utili per ridurre il rischio di miocardite in soggetti di età <30 anni potrebbero includere l'adozione di un intervallo temporale più lungo tra la somministrazione della prima e della seconda dose rispetto agli adulti e la riduzione del contenuto della seconda dose²⁵.

L'EMA e le altre autorità sanitarie continueranno a monitorare la sicurezza e l'efficacia dei vaccini con l'incremento progressivo della copertura vaccinale con seconda dose negli adolescenti e giovani adulti. Nel frattempo, "i professionisti sanitari dovrebbero stare all'erta per rilevare segni e sintomi di miocardite e pericardite. Dovrebbero informare i soggetti che ricevono questi vaccini (ad mRNA) di rivolgersi immediatamente al proprio medico di fiducia in caso di sintomi suggestivi di miocardite o pericardite. Questi includono la dispnea, un ritmo cardiaco irregolare ed il dolore toracico", come raccomandato dall'EMA in una nota ufficiale pubblicata il 9 luglio 2021 (<https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-possible-link-very-rare-cases-myocarditis-pericarditis>).

Studi ulteriori su larga scala consentiranno di stimare la reale incidenza della miocardite dopo vaccinazione mRNA contro il COVID-19. Tuttavia, per condurre questa analisi è essenziale definire i criteri diagnostici della miocardite e pericardite di origine vaccinale, ad oggi ancora incerti. Mentre la miocardite e la pericardite non associate a vaccinazione sono entità nosologicamente definite da specifici criteri clinici, laboratoristici, di imaging ed istologici (per la miocardite)^{17,26}, non è chiaro come definire le forme da sospetta origine vaccinale. L'analisi dei dati disponibili sembrerebbe suggerire che l'intervallo tra esordio clinico e vaccinazione sia ridotto. Infatti, nella maggior parte dei report si è osservata l'insorgenza di segni e sintomi di pericardite e miocardite a breve distanza dal completamento del ciclo vaccinale con seconda dose.

Una recente analisi²³ condotta in 40 ospedali americani ha indagato l'insorgenza di miocardite e pericardite in 2 000 287 soggetti (59% erano donne) vaccinati tra febbraio e maggio 2021 con almeno una dose di vaccino contro il COVID-19: 52.6% con BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), 44.1% con mRNA-1273 (Moderna) e 3.1% con Ad26.COV2.S (Janssen/Johnson & Johnson). In questo studio, la miocardite si è verificata in 20 soggetti con un'incidenza di 1 per 100 000 individui, mentre la pericardite si è verificata in 37 soggetti con un'incidenza di 1.8 per 100 000 individui. In linea con dati precedenti, entrambe le patologie si confermavano più frequenti nel sesso maschile (70-75% erano uomini). In particolare, rispetto alla pericardite, la miocardite esordiva a più breve distanza dalla vaccinazione (in media 3.5 vs 20 giorni) ed in soggetti più giovani (in media 36 vs 59 anni)²³.

Attualmente non sono disponibili dati solidi per definire l'intervallo temporale successivo alla seconda dose di vaccino ad mRNA contro il COVID-19 entro il quale la miocardite o la pericardite possano essere considerate con ragionevole certezza di origine vaccinale. La finestra a maggior rischio cardiovascolare è quella successiva alla somministrazione della seconda dose del vaccino. Gli elementi per comprendere questo dato potrebbero essere correlati all'intervallo che intercorre tra la prima e la seconda dose e all'impostazione della risposta immunitaria.

Quasi tutti i casi ad oggi noti si sono presentati entro 21 giorni dal completamento del ciclo vaccinale e, nella maggior

parte dei report, il cluster predominante si è osservato a 6 giorni dalla seconda dose di vaccino (Tabella 1)^{4,12-15,23,24,27-29}. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in una nota informativa pubblicata il 19 luglio 2021 in accordo con EMA riguardo ai vaccini ad mRNA riportava che "i casi di miocarditi e pericarditi si sono verificati principalmente nei 14 giorni successivi alla vaccinazione. Il Comitato per la Valutazione dei Rischi in Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha valutato tutti i dati disponibili e ha concluso che una correlazione causale tra i vaccini a mRNA contro il COVID-19 e miocardite e pericardite sia almeno una ragionevole possibilità" (<https://www.aifa.gov.it/en/-/vaccini-a-mrna-anti-covid-19-comirnaty-e-spikevax-rischio-di-miocardite-e-di-pericardite>). Dopo valutazione dei dati di farmacovigilanza del vaccino ad mRNA BNT162b2 in relazione ai casi di miocardite e pericardite, la FDA ha emanato una nota ufficiale pubblicata in data 3 settembre 2021 secondo cui "i dati dimostrano un rischio incrementato, particolarmente nei 7 giorni successivi alla somministrazione della seconda dose di vaccino. Il rischio osservato è maggiore negli uomini under 40 rispetto alle donne e agli uomini over 40. Il rischio è massimo negli uomini tra i 12 ed i 17 anni" (<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/qa-comirnaty-covid-19-vaccine-mrna>).

Alla luce dei report ad oggi pubblicati, a nostro parere è possibile identificare una ragionevole relazione tra miocardite e pericardite e vaccinazione nelle forme con esordio clinico entro un intervallo temporale "inferiore a 15 giorni dalla som-

Tabella 1. Casistiche di miocarditi e pericarditi successive alla vaccinazione contro il COVID-19.

	Montgomery et al. ¹² , 2021	Kuehn, 2021 ¹³	Rosner et al. ¹⁴ , 2021	Larson et al. ¹⁵ , 2021	Diaz et al. ²³ , 2021	Barda et al. ²⁴ , 2021
Nazione	America	America	America	Italia, America	America	Israele
Numerosità del campione	2.8 milioni di dosi di vaccino	9 milioni di soggetti tra 12-17 anni	7 pazienti	8 pazienti	2 000 287 soggetti vaccinati con ≥1 dose con età mediana 57 (40-70) anni	≈938 000 soggetti vaccinati di età ≥16 anni (≈50% della popolazione tra 16 e 39 anni)
Pazienti vaccinati con seconda dose	87%	–	71%	88%	77%	–
N. di miocarditi	23	397 (4.4 casi per 100 000)	7	8	20 (1 caso per 100 000)	2120 (2.7 casi per 100 000)
Tipo di vaccino	7 BNT162b2 (Pfizer) 16 mRNA-1273 (Moderna)	BNT162b2 (Pfizer)	5 BNT162b2 (Pfizer) 1 mRNA-1273 (Moderna) 1 Ad26.COV2.S (J&J)	5 BNT162b2 (Pfizer) 3 mRNA-1273 (Moderna)	9 BNT162b2 (Pfizer) 11 mRNA-1273 (Moderna)	–
Giorni tra ultima vaccinazione e sintomi	2 (1-4)	–	3 (2-7)	3 (1-4)	3.5 (3-11)	–
N. di pericarditi	–	–	–	–	37	27
Tipo di vaccino	–	–	–	–	12 mRNA-1273 (Moderna) 23 BNT162b2 (Pfizer) 2 Ad26.COV2.S (J&J)	–
Giorni tra ultima vaccinazione e sintomi	–	–	–	–	20 (6-41)	–

ministrato della seconda dose di vaccino ad mRNA". Intervalli temporali maggiori (fino a 21 giorni) rendono più debole la possibile relazione.

L'identificazione di un criterio temporale condiviso per la diagnosi è di fondamentale importanza per indagare l'epidemiologia e per costituire dei registri che raccolgano i dati dei pazienti con miocardite e pericardite post-vaccino, specialmente poiché questi casi aumenteranno in parallelo con l'incremento del numero dei soggetti completamente immunizzati. Sebbene i dati di outcome a breve termine siano rassicuranti, è necessario descrivere la storia naturale e l'evoluzione delle miocarditi e pericarditi post-vaccino per comprendere se queste siano assimilabili o costituiscano delle entità distinte rispetto alle forme non associate a vaccino.

INDICAZIONI NELLA POPOLAZIONE GENERALE E IN SOTTOGRUPPI SPECIFICI

L'analisi critica dei dati attualmente disponibili supporta le seguenti considerazioni:

- La vaccinazione contro il COVID-19 è fortemente raccomandata per prevenire complicanze maggiori ed 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 termine⁶ e la lunga aspettativa di vita in soggetti giovani senza comorbilità maggiori.
- Pazienti che hanno sviluppato un episodio miocarditico o pericarditico in seguito alla prima dose non devono ricevere la seconda dose dello stesso vaccino ad mRNA, ma completare il ciclo di immunizzazione con un vaccino differente, specialmente in caso di soggetti giovani e di sesso maschile.
- I pazienti con un episodio pregresso o recente (<6 mesi) di pericardite/perimiocardite/miocardite rappresentano una popolazione "vulnerabile" in cui è consigliabile mantenere un atteggiamento prudenziale. Pertanto, raccomandiamo di posticipare di almeno 6 mesi la somministrazione di vaccino ad mRNA contro il COVID-19 e, al termine di questo periodo, di posticipare ulteriormente la vaccinazione in presenza di incrementi persistenti o "relapsing" della troponina sierica, monitorando i pazienti con valutazioni cardiologiche regolari.
- Infine, un gruppo peculiare è rappresentato dai soggetti con malattie immunomediate o in corso di terapia immunosoppressiva cronica^{19,30}. In questo scenario, è necessaria la massima cautela nella somministrazione di vaccini, specialmente nei giovani³⁰, poiché in questi pazienti "pre-

disposti" una risposta immunitaria contro la glicoproteina spike virale potrebbe innescare un danno cardiaco immunomediato per mimetismo molecolare³¹. L'analisi di costo-efficacia per la vaccinazione contro il COVID-19 in questa popolazione richiederà nel futuro prossimo studi dedicati³².

CONCLUSIONI

Allo stato attuale delle conoscenze e dei report "real world", casi di miocardite e pericardite in giovani individui, prevalentemente di sesso maschile, dopo la vaccinazione mRNA contro il COVID-19 si possono verificare molto raramente e, comunemente, si manifestano con forme cliniche lievi caratterizzate da un'evoluzione favorevole. Nonostante questi rari eventi, in corso di pandemia, il bilancio tra rischio e beneficio è decisamente a favore della vaccinazione contro il COVID-19³³. Non esistono ad oggi dimostrazioni di una relazione certa causa-effetto tra vaccinazione e sviluppo di miocardite e pericardite, nonostante il breve intervallo temporale tra i due eventi suggerisca la presenza di una relazione. La farmacovigilanza ha un ruolo fondamentale, deve proseguire con grande impegno e la comprensione dei possibili meccanismi alla base degli episodi miocarditici saranno fondamentali per identificare i candidati migliori per ciascun tipo di vaccino contro il COVID-19 e per una gestione clinica ragionata dei casi di miocardite post-vaccino.

RIASSUNTO

La pandemia COVID-19 in poco più di un anno ha causato 2.69 milioni di decessi e 122 milioni di contagi. La ricerca scientifica in uno sforzo senza precedenti è riuscita a sviluppare nell'arco di pochi mesi dei vaccini efficaci e ragionevolmente sicuri contro il COVID-19. I vaccini hanno contribuito significativamente a ridurre i tassi di morbilità e mortalità della sindrome respiratoria acuta severa da coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Il loro ruolo nella prevenzione della malattia sintomatica è stato dimostrato negli studi clinici controllati ed in report "real world", confermandoli come risorsa essenziale per appiattire la curva epidemiologica e, soprattutto, per ridurre le ospedalizzazioni da SARS-CoV-2. Recentemente, hanno suscitato preoccupazioni le segnalazioni da parte dei Centri per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie (CDC) di rari casi di miocardite e pericardite potenzialmente associati a vaccinazione mRNA contro il COVID-19, in particolare con vaccino ad mRNA Pfizer-BioNTech (BNT162b2) e Moderna (mRNA-1273). Lo scopo di questo documento è quindi quello di esplorare la possibile relazione tra vaccini ad mRNA contro il COVID-19 e sviluppo di miocardite e pericardite attraverso una analisi critica delle evidenze ad oggi disponibili e fornire delle indicazioni in sottogruppi specifici di soggetti.

Parole chiave. Coronavirus; Epidemiologia; Miocarditi; Vaccini.

BIBLIOGRAFIA

1. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:169-93.
2. Cipriani M, Merlo M, Gabrielli D, et al. Documento di consenso ANMCO/SIC sulla gestione delle miocarditi. *G Ital Cardiol* 2020;21:969-89.

3. Su JR, McNeil MM, Welsh KJ, et al. Myopericarditis after vaccination, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990-2018. *Vaccine* 2021;39:839-45.
4. Sinagra G, Merlo M, Porcari A. Exploring the possible link between myocarditis and mRNA COVID-19 vaccines. *Eur J Intern Med* 2021 August 28. doi:

10.1016/j.ejim.2021.08.018 [Epub ahead of print].

5. Eckart RE, Love SS, Atwood JE, et al. Incidence and follow-up of inflammatory cardiac complications after smallpox vaccination. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:201-5.

6. Nuzzi V, Merlo M, Specchia C, et al. The prognostic value of serial troponin measurements in patients admitted

- for COVID-19. *ESC Heart Fail* 2021 Jul 8. doi: 10.1002/ehf2.13462 [Epub ahead of print].
7. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-15.
8. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021;397:99-111.
9. 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.
10. Bernal JL, Andrews N, Gower C, et al. Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England. *medRxiv* March 2, 2021. doi: 10.1101/2021.03.01.21252652.
11. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis with COVID-19 mRNA vaccines. *Circulation* 2021;144:471-84.
12. Montgomery J, Ryan M, Engler R, et al. Myocarditis following immunization with mRNA COVID-19 vaccines in members of the US Military. *JAMA Cardiol* 2021 Jun 29. doi: 10.1001/jamacardio.2021.2833 [Epub ahead of print].
13. Kuehn BM. Adolescent myocarditis after COVID-19 vaccination is rare. *JAMA* 2021;326:902.
14. Rosner CM, Genovese L, Tehrani BN, et al. Myocarditis temporally associated with COVID-19 vaccination. *Circulation* 2021;144:502-5.
15. Larson KF, Ammirati E, Adler ED, et al. Myocarditis after BNT162b2 and mRNA-1273 vaccination. *Circulation* 2021;144:506-8.
16. Abbate A, Gavin J, Madanchi N, et al. Fulminant myocarditis and systemic hyperinflammation temporally associated with BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination in two patients. *Int J Cardiol* 2021 Aug 18. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.08.018 [Epub ahead of print].
17. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636-48, 2648a-2648d.
18. Sinagra G, Anzini M, Pereira NL, et al. Myocarditis in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2016;91:1256-66.
19. Sinagra G, Porcari A, Gentile P, et al. Viral presence-guided immunomodulation in lymphocytic myocarditis: an update. *Eur J Heart Fail* 2021;23:211-6.
20. Anzini M, Merlo M, Sabbadini G, et al. Long-term evolution and prognostic stratification of biopsy-proven active myocarditis. *Circulation* 2013;128:2384-94.
21. Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, et al. Covid-19 breakthrough infections in vaccinated health care workers. *N Engl J Med* July 2021 Jul 28. doi: 10.1056/NEJMoa2109072 [Epub ahead of print].
22. Shimabukuro TT, Nguyen M, Martin D, DeStefano F. Safety monitoring in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine* 2015;33:4398-405.
23. Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, Meier AR, Hutchinson I V, Robicsek A. Myocarditis and pericarditis after vaccination for COVID-19. *JAMA* 2021 Aug 4. doi: 10.1001/jama.2021.13443 [Epub ahead of print].
24. 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 Aug 25. doi: 10.1056/NEJMoa2110475 [Epub ahead of print].
25. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, et al. Characteristics and outcomes of US children and adolescents with multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19. *JAMA* 2021;325:1074-87.
26. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2015;36:2921-64.
27. Luk A, Clarke B, Dahdah N, et al. Myocarditis and pericarditis following COVID-19 mRNA vaccination: practical considerations for care providers. *Can J Cardiol* 2021 Aug 7. doi: 10.1016/j.cjca.2021.08.001 [Epub ahead of print].
28. Verma AK, Lavine KJ, Lin CY. Myocarditis after Covid-19 mRNA vaccination. *N Engl J Med* 2021 Aug 18. doi: 10.1056/NEJMc2109975 [Epub ahead of print].
29. Ammirati E, Cavalotti C, Milazzo A, et al. Temporal relation between second dose BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine and cardiac involvement in a patient with previous SARS-COV-2 infection. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2021;34:100774.
30. Boekel L, Kummer LY, van Dam KPJ, et al. Adverse events after first COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases. *Lancet Rheumatol* 2021;3:e542-5.
31. Baggio C, Gagno G, Porcari A, et al. Myocarditis: which role for genetics? *Curr Cardiol Rep* 2021;23:58.
32. Boekel L, Steenhuis M, Hooijberg F, et al. Antibody development after COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases in the Netherlands: a substudy of data from two prospective cohort studies. *Lancet Rheumatol* 2021 Aug 6. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00222-8 [Epub ahead of print].
33. Indolfi C, Barilla F, Basso C, et al. Position paper della Società Italiana di Cardiologia (SIC): Priorità del vaccino COVID-19 nei pazienti con patologie cardiovascolari. *G Ital Cardiol* 2021;22:363-75.