

Update 2022 dell'Expert Opinion della Società Italiana di Cardiologia su miocarditi, pericarditi e vaccini contro il COVID-19

Gianfranco Sinagra¹, Aldostefano Porcari¹, Marco Merlo¹, Enrico Fabris¹, Massimo Imazio², Francesco Barillà³, Cristina Basso⁴, Marco Matteo Ciccone⁵, Antonio Curcio⁶, Massimo Mancone⁷, Giuseppe Mercuro⁸, Saverio Muscoli⁹, Savina Nodari¹⁰, Roberto Pedrinelli¹¹, Carmen Spaccarotella⁶, Pasquale Perrone Filardi¹², Ciro Indolfi^{6,13}

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

²Cardiologia, Ospedale Universitario Santa Maria della Misericordia, Azienda Sanitaria Universitaria del Friuli Centrale (ASUFC), Udine

³Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi "Tor Vergata", Roma

⁴Dipartimento di Scienze Cardiologiche Toraciche e Vascolari e di Sanità Pubblica, Università degli Studi, Padova

⁵Divisione di Cardiologia, Università degli Studi, Bari

⁶Istituto di Cardiologia, Università degli Studi "Magna Graecia", Catanzaro

⁷Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma, Roma

⁸Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università degli Studi, Cagliari

⁹Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi "Tor Vergata", Roma

¹⁰Dipartimento Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Brescia-ASST Spedali Civili, Brescia

¹¹Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica, Università degli Studi, Pisa

¹²Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli

¹³Mediterranea Cardiocentro, Napoli

Vaccine-associated myocarditis and pericarditis usually develop within 14 days of COVID-19 vaccination, are exceptionally rare, manifest with mild clinical pictures and are commonly characterized by a favorable evolution. Young men inoculated with two doses of an mRNA vaccine are the subgroup at higher risk. Recent epidemiological studies evaluated the incidence and risk of vaccine-associated myocarditis and pericarditis among men and women, in different ranges of age and specific types of vaccines. Long-term population analyses demonstrated that the cardiovascular risk conferred by COVID-19 extends beyond the acute phase, representing the rationale for implementing prevention strategies for SARS-CoV-2 infection, monitoring specific populations at higher risk and pursuing the completion of the vaccination campaign. This document provides an update on the most recent scientific evidence and critical interpretation of available data in constant evolution towards personalized strategies of immunization.

Key words. Coronavirus; Epidemiology; Myocarditis; Pericarditis; Vaccine.

G Ital Cardiol 2022;23(6):408-413

INTRODUZIONE

Dopo la pubblicazione dell'Expert Opinion della Società Italiana di Cardiologia (SIC) su miocarditi, pericarditi e vaccino a mRNA contro il COVID-19¹, nuovi studi scientifici internazionali hanno approfondito l'epidemiologia delle miocarditi e pericarditi associate a vaccinazione contro il COVID-19 e le conseguenze a lungo termine dell'infezione da SARS-CoV-2 (Tabella 1)²⁻⁹. Miocarditi e pericarditi post-vaccino contro

il COVID-19 sono eventi molto rari, con forme cliniche lievi caratterizzate da un'evoluzione favorevole ed un'incidenza significativamente inferiore rispetto a quella osservata in corso di infezione da SARS-CoV-2 in soggetti non vaccinati (2.7 vs 11 casi per 100 000 soggetti per miocardite; 1 vs 11 casi per 100 000 soggetti per pericardite, rispettivamente)². In data 9 febbraio 2022, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato il "Report annuale sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19" elaborato sull'analisi dei dati delle segnalazioni di sospetta reazione avversa registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nella campagna vaccinale condotta dal 27 dicembre 2020 al 26 dicembre 2021 (<https://www.aifa.gov.it/it/-/vaccini-a-mrna-anti-covid-19-comirnaty-e-spikevax-rischio-di-miocardite-e-di-pericardite>). Questo documento ha lo scopo di fornire un aggiornamento rispetto alle evidenze scientifiche più recenti ed una riflessione critica sui dati disponibili, costantemente in evoluzione.

© 2022 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 07.03.2022; accettato 15.03.2022.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Prof. Gianfranco Sinagra Dipartimento Cardioracovascolare, 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

NUOVE EVIDENZE SU MIOCARDITI E PERICARDITI POST-VACCINO

Studi condotti in Italia

Massari et al.⁷

Primo studio di sorveglianza attiva in Italia condotto in soggetti tra 12 e 39 anni immunizzati con vaccini a mRNA che dimostra come la maggior parte delle miocarditi e pericarditi si verificano nella prima settimana post-vaccinazione. Il rischio di questi eventi dopo la prima dose è più elevato solo con mRNA-1273 (Moderna), mentre dopo la seconda dose è modesto con BNT162b2 (Pfizer) e significativamente aumentato con mRNA-1273 (Moderna). Gli uomini costituiscono un sottogruppo a maggior rischio, prevalentemente dopo prima dose di mRNA-1273 (Moderna) (3.8 vs 8.8 casi per 100 000 soggetti) e dopo seconda dose di BNT162b2 (Pfizer) (1 caso per 100 000 soggetti), mentre le donne sono esposte ad un maggior rischio solo dopo seconda dose di BNT162b2 (Pfizer) (0.7 casi per 100 000 soggetti).

Il tasso di miocardite e pericardite post-vaccinazione resta significativamente inferiore a quelli delle forme da infezione da SARS-CoV-2 e alle miocarditi e pericarditi non associate a vaccinazione in epoca pre-pandemica (11 e 20 casi per 100 000 individui, rispettivamente; Tabella 1)¹.

Studi condotti in America

Simone et al.⁵

La miocardite post-vaccino era un evento estremamente raro, pari a 0.58 casi per 100 000 individui vaccinati con seconda dose, verificatosi esclusivamente negli uomini con un'età mediana di 25 (20-32) anni. La finestra di osservazione dei soggetti era limitata ai 10 giorni successivi alla vaccinazione e la popolazione era caratterizzata da una forte multietnicità: 31.2% "White", 6.7% "Black", 37.8% "Hispanic", 14.3% "Asian".

Li et al.⁶

In questa recente analisi dei dati VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System), miocardite e pericardite erano eventi rari con una incidenza di ≈ 0.6 casi per 100 000 dosi somministrate, osservati prevalentemente dopo somministrazione di vaccini a mRNA. Il rischio era maggiore negli uomini <25 anni e dopo la seconda dose.

Studi condotti in Danimarca

Husby et al.⁸

Questo studio ha analizzato l'incidenza di miocardite e pericardite definite con criteri stringenti: a) diagnosi ospedaliera circoscritta, b) incremento degli incidenti di cardiomiocitonecrosi, e c) degenza superiore alle 24 h. L'incidenza era pari a 1.7 casi per 100 000 soggetti indipendentemente dal vaccino somministrato. In un'analisi aggiustata per vari cofattori, il rischio di miocardite e pericardite post-vaccinazione era più elevato in entrambi i sessi a seguito di vaccinazione con mRNA-1273 (Moderna) e nelle donne a seguito di vaccinazione con BNT162b2 (Pfizer), prevalentemente nella popolazione under 40. La popolazione inclusa in questo studio era più anziana e aveva osservato un intervallo temporale maggiore tra prima e seconda dose rispetto a quelle degli studi israeliani ed americani (5 vs 3 settimane per BNT162b2 [Pfizer]).

Studi condotti in Cina

Li et al.⁹

In questa analisi sulla popolazione di adolescenti (età 12-17 anni) di Hong Kong, la somministrazione di una singola dose di vaccino BNT162b2 (Pfizer) era associata ad una riduzione del rischio di miocardite rispetto al completamento del ciclo di immunizzazione con seconda dose con tassi di incidenza nell'ordine rispettivamente di 3.12 e 22.15 casi per 100 000 soggetti. Lo studio è stato condotto tra marzo ed ottobre 2021 in epoca precedente la diffusione della variante *Omicron* ed in una realtà caratterizzata, dal maggio 2021, da misure non farmacologiche di contrasto alla pandemia particolarmente restrittive, estremamente efficaci nel controllo della diffusione dell'infezione.

REPORT ANNUALE (2020-2021) SULLA SICUREZZA DEI VACCINI ANTI-COVID-19

Il documento contiene l'esito delle valutazioni del Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) che *"ha ritenuto che vi fosse evidenza sufficiente per supporre l'esistenza di un plausibile nesso di causalità con la somministrazione del vaccino"* BNT162b2 (Pfizer) e mRNA-1273 (Moderna) e lo sviluppo di miocarditi e pericarditi. Il valore operativo del report risiede nella definizione univoca di miocarditi e pericarditi "associate al vaccino contro SARS-CoV-2" (entro 14 giorni dalla somministrazione) – proposta anche nel recente Expert Opinion della SIC¹ –, nell'uso sistematico di una classificazione di "certezza" degli eventi secondo i criteri del Brighton Collaboration Group (BCG) – definiti (livello 1), probabili (livello 2), possibili (livello 3), sospetti (livello 4) e non casi – e nella definizione di criteri di diagnosi di miocardite o pericardite, ovvero sintomi tipici (dispnea, palpitazioni, dolore toracico di probabile origine cardiaca) con caratteristiche peculiari alle indagini specifiche (soprattutto elettrocardiogramma, ecocardiografia e/o risonanza magnetica cardiaca) oppure una conferma all'esame biptico/autoptico. I dati italiani su miocarditi e pericarditi post-vaccino sono contenuti nella Tabella 2. La qualità della casistica "miocarditi" così selezionata sembra superiore a quella delle "pericarditi" per un maggior numero di casi BCG livello 1 (45.7% vs 11.5%) rispetto al BCG livello 4 (37.5% vs 50.7%). Il report conferma che le miocarditi e pericarditi sono eventi "molto rari" con una incidenza di 1.5-2 casi per milione di dosi somministrate, con decorso clinico lieve nel 95% dei casi e tempo mediano di insorgenza di 4-5 giorni dopo vaccinazione. In particolare, la miocardite ha una maggiore frequenza negli uomini <30 anni. Nel nostro Paese, il tasso di incidenza di miocardite dopo prima e seconda dose è simile nei soggetti vaccinati con BNT162b2 (Pfizer), mentre è significativamente più elevato dopo seconda dose nei soggetti vaccinati con mRNA-1273 (Moderna).

CONSIDERAZIONI CRITICHE SU MIOCARDITI E PERICARDITI POST-VACCINO CONTRO IL COVID-19

La pandemia COVID-19 è una realtà in continua evoluzione. Negli ultimi 2 anni la letteratura internazionale si è popolata di studi scientifici con risultati molto eterogenei, spesso difficilmente confrontabili e talora fonte di confusione. I motivi alla base di tale variabilità sono molteplici: a) le differenti aree

geografiche di conduzione degli studi, b) i criteri di inclusione dei soggetti, c) la numerosità delle coorti di studio, d) le caratteristiche delle popolazioni analizzate (es. età dei soggetti), e) la definizione di miocardite e pericardite post-vaccino, f) il tipo e le dosi di vaccini, g) il periodo di osservazione successivo alla vaccinazione, h) la struttura dei sistemi sanitari nazionali, e i) le misure di frequenza adottate (es. numero di eventi per milione di dosi vs per 100 000 soggetti vaccinati).

Misure di incidenza

La misura di frequenza adottata nel report AIFA (il numero di eventi per dosi somministrate) rende meno agile il confronto con le altre casistiche pubblicate ("soggetti vaccinati con almeno una dose" oppure "con seconda dose") e considera simile il rischio di evento avverso conferito da prima e seconda dose di vaccino, in antitesi con le evidenze scientifiche disponibili¹⁰⁻¹² che dimostrano un rischio maggiore nel sesso maschile rispetto al femminile, nei giovani (<30 anni), nei soggetti immunizzati con seconda dose rispetto a quelli immunizzati con singola dose, e, forse influenzato dall'intervallo temporale tra la somministrazione delle due dosi, come suggerito dai risultati degli studi danese e cinese^{8,9}. Sarebbe pertanto auspicabile in futuro l'adozione della misura di frequenza "numero di eventi per soggetti immunizzati". Nel report annuale AIFA non sono stati registrati incrementi nel tasso di miocarditi e pericarditi successive alla somministrazione della terza dose di vaccino. Sebbene l'intervallo temporale tra seconda e terza dose dovrebbe ridurre il rischio, i dati attualmente disponibili sono iniziali e sarà importante continuare a monitorarne l'andamento nel tempo.

Miocarditi e pericarditi: storie naturali diverse

Sebbene queste due forme possono coesistere, le pericarditi sono spesso condizioni a risoluzione completa in costanza di terapia antinfiammatoria a dosaggio adeguato e per periodo di tempo congruo, mentre il danno cardiaco nelle miocarditi, anche con risoluzione clinica completa, può esitare nella fibrosi miocardica – rilevata con la risonanza magnetica cardiaca – che si associa ad un rischio cardiovascolare aumentato nel lungo termine¹³⁻¹⁶. I pazienti con esiti fibrotici nel miocardio rappresentano un sottogruppo con necessità di monitoraggio a distanza per la stratificazione dinamica del rischio cardiovascolare.

Vaccinazione dopo una miocardite o pericardite post-vaccino

Il completamento del ciclo vaccinale con seconda dose di vaccino BNT162b2 (Pfizer) e mRNA-1273 (Moderna) in soggetti che hanno sviluppato una miocardite o pericardite dopo la prima dose richiede un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. Come raccomandato nella Circolare Ministeriale pubblicata il 4 agosto 2021: *"In tale situazione, laddove sia stato valutato di non procedere con la seconda dose di vaccino COVID-19 a mRNA, va considerato l'utilizzo di un vaccino di tipo diverso per completare l'immunizzazione"*. Alla luce del maggior tasso di miocarditi dopo seconda dose di mRNA-1273 (Moderna) rispetto a BNT162b2 (Pfizer) emerso nel report annuale AIFA e nel lavoro di Massari et al.⁷, il completamento del ciclo vaccinale con seconda dose, laddove ritenuto indicato, potrebbe essere eseguito con BNT162b2 (Pfizer) in soggetti con miocardite o pericardite successiva a vaccinazione con mRNA-1273 (Moderna) e condizioni di im-

munodepressione acquisita o iatrogena (es. soggetti oncologici o trapiantati) che rendono non completamente sicura la somministrazione di un vaccino a vettore virale, come ad esempio ChAdOx1 (AstraZeneca/Oxford).

Eventi cardiovascolari dopo infezione da SARS-CoV-2 nel lungo termine

Il rischio cardiovascolare conferito dall'infezione da SARS-CoV-2 sembra estendersi ben oltre la fase acuta. In una recente analisi pubblicata sulla rivista *Nature Medicine*¹⁷, i ricercatori hanno rilevato dopo i primi 30 giorni e a 12 mesi dall'infezione un incremento del rischio di eventi cardiovascolari, quali aritmie, malattie infiammatorie del muscolo cardiaco, cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco ed eventi tromboembolici. Il rischio di eventi a lungo termine incrementava proporzionalmente all'intensità di cure necessarie durante la fase acuta dell'infezione - cure domiciliari, ospedalizzazione in degenza ordinaria, ospedalizzazione in terapia intensiva – anche in soggetti senza patologie cardiache pregresse, ed era indipendente da età, sesso, etnia e fattori tradizionali di rischio cardiovascolare. In analisi dedicate, la vaccinazione contro il COVID-19 era efficace nel ridurre il rischio di miocarditi e pericarditi successive all'infezione da SARS-CoV-2.

Differenze di genere

La giovane età ed il sesso maschile sono emersi omogeneamente in tutti gli studi "real world" come fattori associati ad una maggiore incidenza di miocarditi e pericarditi post-vaccinazione^{2-6,8,18}. Nell'analisi di Massari et al.⁷, il rischio di questi eventi era più elevato dopo la seconda dose di entrambi i vaccini a mRNA. Tuttavia, tale rischio era modesto in seguito a vaccinazione con BNT162b2 (Pfizer), mentre risultava significativamente aumentato negli uomini dopo prima e seconda dose di mRNA-1273 (Moderna), specialmente nella fascia <30 anni. Il differente ruolo degli ormoni sessuali potrebbe essere alla base di queste differenze di genere¹⁹, come suggerito nel report AIFA: *"la diversa frequenza osservata per età e sesso potrebbe dipendere dagli aumentati livelli di citochine infiammatorie in epoca puberale e dal diverso ruolo pro-infiammatorio del testosterone nei maschi e antinfiammatorio degli estrogeni nelle donne"*. Saranno necessari studi dedicati per comprendere meglio il motivo di questo fenomeno.

Adolescenti (fascia di età 12-17 anni)

Evidenze recenti supportano l'adozione di alcune strategie, in parte proposte nel precedente Expert Opinion della SIC¹, per ridurre il rischio di miocarditi e pericarditi negli adolescenti: a) somministrare solo una dose di vaccino a mRNA; b) allungare l'intervallo tra la somministrazione delle due dosi di vaccino; c) ridurre a 10 µg la posologia delle due dosi di vaccino BNT162b2 (Pfizer) somministrate a distanza di 21 giorni, come recentemente descritto nei soggetti di età compresa tra 5 e 11 anni²⁰.

Attualmente, Norvegia, Regno Unito e Taiwan hanno sospeso la somministrazione della seconda dose di vaccini a mRNA contro il COVID-19 per gli adolescenti. Dal 15 settembre 2021, l'Autorità Sanitaria di Hong Kong ha raccomandato la somministrazione di un'unica dose di vaccino BNT162b2 (Pfizer) negli adolescenti (12-17 anni). Il meccanismo alla base dello sviluppo di miocarditi e pericarditi associate ai vaccini a mRNA contro il COVID-19 è ancora in corso di studio, ma i dati disponibili sembrano suggerire la necessità di una mag-

Tabella 1. Frequenza di eventi cardiovascolari successivi alla vaccinazione contro il COVID-19.

Nazione	Barda et al. ² , 2021	Witberg et al. ³ , 2021	Mevorach et al. ⁴ , 2021	Simone et al. ⁵ , 2021	Li et al. ⁶ , 2021	Massari et al. ⁷ , 2022	Husby et al. ⁸ , 2021	Li et al. ⁹ , 2022
	Israele	Israele	Israele	America	America	Italia	Danimarca	Cina
Numerosità del campione	≈938.000 soggetti vaccinati con ≥1 dose di BNT162b2 (Pfizer) di età ≥16 anni (≈50% della popolazione tra 16 e 39 anni)	>2.5 milioni di soggetti di età ≥16 anni vaccinati con ≥1 dose di BNT162b2 (Pfizer)	>5 milioni di soggetti di età ≥16 anni vaccinati con 2 dosi di BNT162b2 (Pfizer)	≈2.4 milioni di soggetti di età ≥18 anni vaccinati con ≥1 dose BNT162b2 (Pfizer) o mRNA-1273 (Moderna)	Report derivato dai dati VAERS su soggetti vaccinati con BNT162b2 (Pfizer), mRNA-1273 (Moderna) e Ad26.COV2.S (Johnson and Johnson) di età ≥12 anni	≈2.9 milioni di soggetti tra 12 e 39 anni vaccinati con ≥1 dose di BNT162b2 (Pfizer), mRNA-1273 (Moderna)	≈5 milioni di soggetti vaccinati con ≥1 dose di età ≥12 anni. 83.8% BNT162b2 (Pfizer); 12.0% mRNA-1273 (Moderna); 4.2% ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) o Ad26.COV2.S (Johnson and Johnson)	≈225.000 adolescenti (12-17 anni) vaccinati con ≥1 dose BNT162b2 (Pfizer)
Pazienti vaccinati con seconda dose	–	94%	100%	93.5%	–	–	–	72%
Soggetti vaccinati con BNT162b2 (Pfizer) Soggetti non vaccinati con infezione da SARS-CoV-2								
N. miocarditi	21 (2.7 casi per 100.000)	54 (2.13 casi per 100.000)	136 (2 casi per 100.000. M: 3.83 casi per 100.000; F: 0.46 casi per 100.000)	20 (1 caso per 100.000)	≈0.6 casi per 100.000. Fascia 12-17 anni a maggiore incidenza: ≈2.1 casi per 100.000	BNT162b2 (Pfizer): 2 ^a dose: 0.8 casi per 100.000 mRNA-1273 (Moderna): 1 ^a dose: 2 casi per 100.000 2 ^a dose: 5.5 casi per 100.000	269 (mio-pericarditi) (1.7 casi per 100.000) BNT162b2 (Pfizer): 1.4 casi per 100.000 mRNA-1273 (Moderna): 4.2 casi per 100.000	43 (19 casi per 100.000) Dopo 1 dose: 3 casi per 100.000 Dopo 2 dosi: 22 casi per 100.000
N. pericarditi	27 (1 caso per 100.000)	18 (11 casi per 100.000)		37 (1.8 casi per 100.000)				
N. emorragie intracraniche	13 (<1 caso per 100.000)	30 (8 casi per 100.000)						
N. trombosi venose profonde	39 (<1 caso per 100.000)	47 (43 casi per 100.000)						
N. embolie polmonari	10 (<1 caso per 100.000)	17 (62 casi per 100.000)						

F: femmine; M: maschi; VAERS, Vaccine Adverse Event Reporting System.
 Laddove non esplicitato diversamente in tabella, la frequenza di eventi avversi è da intendersi come espressa per 100.000 individui.

Tabella 2. Dati su miocarditi e pericarditi post-vaccino dal Report annuale (2020-2021) AIFA sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19.

Parametri	Miocarditi	Pericarditi
Segnalazioni totali	318	645
Casi con criteri BCG 1-4	291	590
BCG 1 (definito)	133 (45.7%)	68 (11.5%)
BCG 2 (probabile)	27	173 (29.3%)
BCG 3 (possibile)	22	50 (8.5%)
BCG 4 (sospetto)	109 (37.5%)	299 (50.7%)
Casi confermati	81% (256/318)	68% (443/645)
Rapporto M:F	M >>> F	M ≈ F
Fascia di età a maggior rischio	12-29 anni	17-49 anni
Tasso di segnalazione di casi BCG 1-3 per milione di dosi somministrate	1.4 casi	2 casi
Pfizer-BioNTech (BNT162b2)	1.3 casi	2.2 casi
Moderna (mRNA-1273)	3 casi	1.4 casi
Tasso di segnalazione globale dopo prima vs seconda dose		
Pfizer-BioNTech (BNT162b2)	2.2 vs 2.4 casi	5 vs 4 casi
Moderna (mRNA-1273)	4 vs 10 casi	5.8 vs 6.6 casi
Tempo mediano di insorgenza post-vaccinazione (giorni)	4	5
Forme cliniche lievi	96%	96%
Soggetti deceduti	0%	0%

AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco; BCG, Brighton Collaboration Group; F, femmine; M, maschi.

giore personalizzazione delle strategie di vaccinazione negli adolescenti rispetto all'adozione di raccomandazioni generali "one-size-fits-all".

La somministrazione di una singola dose di vaccino negli adolescenti potrebbe comportare una protezione subottimale rispetto all'infezione severa da SARS-CoV-2. Pertanto, questa strategia vaccinale sarebbe perseguibile solo in contesti di trasmissione del virus fortemente ridotta, come osservato nella realtà di Hong Kong, e in presenza di politiche sanitarie rigorose in cui il bilancio rischio/beneficio tra i 12 ed i 17 anni sia meno a favore della vaccinazione⁹.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Allo stato attuale delle conoscenze e dei report "real world", casi di miocardite e pericardite in giovani individui, prevalentemente di sesso maschile e dopo immunizzazione con vaccini a mRNA contro il COVID-19, sono eccezionalmente rari e, comunemente, si manifestano con forme cliniche lievi caratterizzate da un'evoluzione favorevole. La comprensione dei meccanismi alla base del differente rischio di eventi osservato nei due sessi e nelle diverse fasce di età è un elemento chiave per orientare strategie personalizzate di immunizzazione nel prossimo futuro (es. prediligere la vaccinazione con BNT162b2 [Pfizer] negli uomini <30 anni). Inoltre, i dati di una recente "pooled analysis" pubblicata su *Vaccine* sembrerebbero suggerire un'associazione tra lo sviluppo di miocardite e pericardite dopo vaccinazione con prima dose e la pregressa infezione da SARS-CoV-2, la quale potrebbe predisporre al danno miocardico²¹. Attualmente è in corso una survey nazionale sul territorio italiano promossa dalla SIC con l'obiettivo di

stimare la reale incidenza di miocardite e pericardite post-vaccino contro il COVID-19, descriverne la storia naturale e l'evoluzione per comprendere se siano assimilabili o costituiscano entità distinte rispetto alle forme non associate a vaccino. La farmacovigilanza avrà un ruolo fondamentale per monitorare i casi di miocardite e pericardite nello scenario dinamico delle varianti di SARS-CoV-2 e della campagna vaccinale con dosi "booster" (terza dose e/o successive). L'efficacia delle strategie di immunizzazione con vaccini proteici (es. NVX-CoV2373 [Novavax]), validata prevalentemente in epoca precedente la diffusione della variante *Omicron*, si attesta all'80-90% nella protezione dall'infezione da SARS-CoV-2. Sebbene non si siano registrati casi di miocarditi e pericarditi successivi alla somministrazione di questo vaccino, i dati a disposizione sono ancora iniziali.

Infine, l'analisi del bilancio rischio/beneficio per la vaccinazione contro il COVID-19 deve tenere conto anche del rischio cardiovascolare conferito dall'infezione SARS-CoV-2 che sembra estendersi oltre la fase acuta costituendo il razionale per implementare le strategie di prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2, estendere il monitoraggio clinico nel sottogruppo di pazienti con necessità di ricovero ospedaliero, specialmente se in ambiente intensivo, durante la fase acuta di malattia e proseguire nella campagna vaccinale per ridurre, oltre al tasso di mortalità, anche il rischio di eventi cardiovascolari correlato al COVID-19.

RIASSUNTO

Le miocarditi e pericarditi associate a vaccinazione insorgono generalmente entro 14 giorni dalla vaccinazione contro il CO-

VID-19, sono eccezionalmente rare e si manifestano usualmente con forme cliniche lievi caratterizzate da un'evoluzione favorevole. I giovani individui, prevalentemente di sesso maschile e dopo completamento del ciclo di immunizzazione con vaccini a mRNA, rappresentano il sottogruppo a maggior rischio. Recenti analisi epidemiologiche hanno valutato il rischio e l'incidenza di miocarditi e pericarditi associate a vaccinazione nei due sessi, in diverse fasce di età e rispetto a specifici vaccini. Le analisi di popolazione a lungo termine hanno dimostrato come il rischio cardiovascolare conferito dall'infezione SARS-CoV-2 si estenda oltre la fase acuta

costituendo il razionale per implementare le strategie di prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2, di monitoraggio clinico in popolazioni selezionate e di vaccinazione contro il COVID-19. Questo documento ha lo scopo di fornire un aggiornamento rispetto alle evidenze scientifiche più recenti ed una riflessione critica sui dati disponibili, costantemente in evoluzione, rispetto alla possibilità di strategie personalizzate di immunizzazione.

Parole chiave. Coronavirus; Epidemiologia; Miocarditi; Pericarditi; Vaccini.

BIBLIOGRAFIA

1. Sinagra G, Porcari A, Merlo M, et al. Miocarditi, pericarditi e vaccino a mRNA contro il COVID-19. Expert opinion della Società Italiana di Cardiologia. *G Ital Cardiol* 2021;22:894-9.
2. 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.
3. 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.
4. Mevorach D, Anis E, Cedar N, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med* 2021;385:2140-9.
5. Simone A, Herald J, Chen A, et al. Acute myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination in adults aged 18 years or older. *JAMA Intern Med* 2021;181:1668-70.
6. Li M, Yuan J, Lv G, Brown J, Jiang X, Lu ZK. Myocarditis and pericarditis following COVID-19 vaccination: inequalities in age and vaccine types. *J Pers Med* 2021;11:1106.
7. Massari M, Spila-Alegiani S, Morciano C, et al.; TheShinISS-vax/COVID Surveillance Group. Post-marketing active surveillance of myocarditis and pericarditis following vaccination with COVID-19 mRNA vaccines in persons aged 12-39 years in Italy: a multi-database, self-controlled case series study. *medRxiv* February 8, 2022. doi: 10.1101/2022.02.07.22270020.
8. Husby A, Hansen JV, Fosbøl E, et al. SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or myopericarditis: population based cohort study. *BMJ* 2021;375:e068665.
9. Li X, Lai FTT, Chua GT, et al. Myocarditis following COVID-19 BNT162b2 vaccination among adolescents in Hong Kong. *JAMA Pediatr* 2022 Feb 25. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.0101 [Epub ahead of print].
10. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2022;28:410-22.
11. Oster ME, Shay DK, Su JR, 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.
12. Sinagra G, Merlo M, Porcari A. Exploring the possible link between myocarditis and mRNA COVID-19 vaccines. *Eur J Intern Med* 2021;92:28-30.
13. Porcari A, De Luca A, Grigoratos C, et al. Arrhythmic risk stratification by cardiac magnetic resonance tissue characterization: disclosing the arrhythmic substrate within the heart muscle. *Heart Fail Rev* 2022;27:49-69.
14. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:819-24.
15. Imazio M, Brucato A, Barbieri A, et al. Good prognosis for pericarditis with and without myocardial involvement: results from a multicenter, prospective cohort study. *Circulation* 2013;128:42-9.
16. Imazio M, Cecchi E, Demicheli B, et al. Myopericarditis versus viral or idiopathic acute pericarditis. *Heart* 2007;94:498-501.
17. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med* 2022;28:583-90.
18. Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, Meier AR, Hutchinson I V, Robicsek A. Myocarditis and pericarditis after vaccination for COVID-19. *JAMA* 2021;326:1210.
19. Viveiros A, Rasmuson J, Vu J, et al. Sex differences in COVID-19: candidate pathways, genetics of ACE2, and sex hormones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2021;320:H296-304.
20. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in children 5 to 11 years of age. *N Engl J Med* 2022;386:35-46.
21. Bellos I, Karageorgiou V, Viskin D. Myocarditis following mRNA Covid-19 vaccination: a pooled analysis. *Vaccine* 2022;40:1768-74.