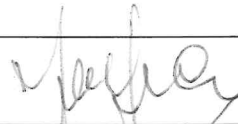
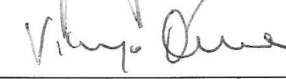




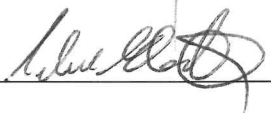


**Considerazioni sui rischi trombotici ed emorragici correlati alle
vaccinazioni anti-Covid, in base alle indicazioni delle società nazionali
e internazionali, di AIFA e di EMA, dopo gli episodi di trombosi in
soggetti sottoposti a vaccinazioni (Vers. 22.3.2021)**

| | | |
|----------------|--|---|
| Ed. 00 Rev. | 00 | |
| Data | 24.03.2021 | |
| Redazione | Dott. Carmelo Mangano Consulente Direzione Generale |  |
| | Dott. Vincenzo Oriana UOS Microcitemia-Trombosi-Emofilia |  |
| | Dott. Gianluca Sottilotta UOS Microcitemia-Trombosi-Emofilia |  |
| Verifica | Direttore Medico di Presidio Dott. Antonino L. Verduci |  |
| | Responsabile U.O.S.D. Governo Clinico e Risk Management Dott. Demetrio Marino |  |
| | Dirigente Responsabile Ricerca e Governo dell'Eccellenza e della Qualità - Dott. Santo Ceravolo |  |
| Approvazione | Direttore Sanitario Aziendale - Dott. Salvatore M. Costarella |  |

Considerazioni sui rischi trombotici ed emorragici correlati alle vaccinazioni Anti-COVID, in base alle indicazioni delle società scientifiche nazionali ed internazionali, di AIFA e di EMA, dopo gli episodi di trombosi in soggetti sottoposti a vaccinazioni. (Vers. 22 Marzo 2021)

Dr. Gianluca Sottilotta – UOS Microcitemie – Trombosi – Emofilia

Dr. Vincenzo Oriana – UOS Microcitemia – Trombosi – Emofilia

Dr. Carmelo Mangano – Consulente Infettivologo Direzione Generale

Nella popolazione generale è possibile riscontrare i seguenti **stati trombofilici genetici, plasmatici o anticorpali**

- 1) Riduzione dei livelli di Antitrombina
- 2) Riduzione dei Livelli di Proteina C
- 3) Riduzione dei Livelli di Proteina S
- 4) Positività al Lupus Anticoagulant (LAC)
- 5) Iperomocisteinemia
- 6) Aumento degli Anticorpi Anticardiolipina.
- 7) Aumento degli Anticorpi AntiBeta2 Glicoproteina I.
- 8) Aumento degli Anticorpi Antifosfolipidi.
- 9) Eterozigosi o omozigosi per la mutazione G20210A della protrombina
- 10) Eterozigosi o omozigosi per la mutazione G1691A del fattore V (Leiden)

N.B. Le mutazioni della MTHFR non sono direttamente correlate a rischio trombotico.

Vanno altresì considerate situazioni di aumentato rischio trombotico le terapie ormonali di tipo estro/progestinico indipendentemente dalla tipologia e dalla combinazione ormonale

Vi sono inoltre pazienti con condizioni di rischio emorragico congenito o iatrogenico, quali:

Deficit dei fattori della coagulazione o della funzionalità piastrinica

Pazienti con deficit moderati o gravi dei fattori della coagulazione: Fattore II, V, VII, VIII (Emofilia A), IX (Emofilia B), X, XI, XIII, Malattia di von Willebrand tipo 2 e 3 (la malattia di von Willebrand tipo 1 non è considerata ad alto rischio emorragico)

Piastrinopatie congenite

Sindrome di Bernard Soulier, Tromboastenia di Glanzmann, Storage Pool Disease ecc...

Pazienti in terapia con anticoagulanti orali

Anti vit.K (Coumadin, Sintrom), DOAC (Pradaxa, Xarelto, Eliquis, Lixiana)

Pazienti in trattamento con antiaggreganti

Cardioaspirina, Clopidogrel (Plavix), Cardirene, Ticlopidina, Prasugrel (Efient), Ticagrelor (Brilique).

Pazienti in trattamento con eparina non frazionata, eparina a basso peso molecolare, fondaparinux (Arixtra)

All'inizio della campagna vaccinale sono stati redatti dei documenti con indicazioni da parte delle principali Società Scientifiche Nazionali ed Internazionali:

Siset (Società Italiana Studio Emostasi e Trombosi)^{1,2}:

¹https://www.siset.org/?option=com_content&view=article&id=341

- *le persone in terapia anticoagulante possono eseguire la vaccinazione senza sospendere il trattamento in corso. La vaccinazione deve essere eseguita prima dell'assunzione della terapia per coloro che sono trattati con eparina a basso peso molecolare o con anticoagulanti orali diretti. Pazienti in trattamento con anti-vitamina K e con INR sopra terapeutico dovrebbero attendere fino a che l'INR non sia <4.0. Per l'iniezione intramuscolare è raccomandato l'utilizzo di un ago sottile (inferiore o uguale a 23 gauge) e deve essere effettuata una compressione sul sito di iniezione per 5 minuti. È consigliato un controllo dell'area di iniezione a distanza di 2-4 ore per verificare la presenza di eventuale ematoma*

Si nota come non è menzionato l'eventuale condizione di rischio trombotico come controindicazione

Successivamente, in occasione dei presunti casi di trombosi dopo vaccinazione, Siset ha effettuato la seguente comunicazione

- *Circa la presunta attività protrombotica dei vaccini anti CoViD19, ed in particolare del Vaccino Astra Zeneca: sono stati segnalati rari casi di trombosi venosa cerebrale associati a piastrinopenia (con una incidenza di poco meno di 1 evento ogni milione di procedure) nei 14 giorni successivi alla vaccinazione. I casi, alcuni fatali, hanno riguardato spesso donne di età inferiore a 55 anni; il nesso di causalità con la vaccinazione, anche se non escludibile, è assolutamente incerto e non vi è giustificazione per non aderire alla campagna di vaccinazione. Non sono stati evidenziati fattori predisponenti nei rari casi segnalati e non risulta al momento un legame con circostanze quali storia pregressa di complicanze trombotiche, anomalie della coagulazione di tipo trombofilico e uso di estroprogestinici. Pertanto, con i dati disponibili tali soggetti non devono essere considerati una categoria a rischio.*
- *Siset raccomanda di non assumere farmaci antitrombotici in occasione o dopo la vaccinazione, a meno che non siano già assunti per una prescrizione medica precedente e a non effettuare esami di laboratorio o strumentali prima o dopo la vaccinazione per monitorare un supposto rischio trombotico. Si fa, inoltre, presente che l'uso (specialmente se inappropriato) di eparina si associa a un incremento di eventi emorragici, potenzialmente pericolosi per la salute dei pazienti.*

La FCSA (Federazione dei Centri per la Diagnosi della Trombosi e la Sorveglianza delle Terapie Antitrombotiche) si è così espressa³

Tutti i vaccini attualmente disponibili sono efficaci e sicuri. L'iniezione deve essere fatta intramuscolo anche nel paziente anticoagulato. Si raccomanda di mantenere una pressione nel punto di iniezione per qualche minuto.

- *Nei pazienti in trattamento con Anti Vitamina K (Coumadin e Sintrom): si consiglia di effettuare un controllo INR nei giorni precedenti la vaccinazione e di procedere se INR < 3,0. Qualora il valore fosse più alto si potrà omettere una dose o dimezzare la dose del giorno precedente la vaccinazione.*
- *Nei pazienti in trattamento con DOAC (Eliquis[®], Pradaxa[®], Lixiana[®], Xarelto[®]) o eparina o fondaparinux: se la vaccinazione avviene al mattino, assumere la dose dopo la vaccinazione, anche se si tratta di spostare di qualche ora l'orario abituale. Questo serve ad evitare che l'iniezione venga effettuata nel momento di massima attività del farmaco, che corrisponde a circa 2 ore dopo l'assunzione.*
- *Nei pazienti in trattamento con aspirina, clopidogrel, prasugrel o ticagrelor non è necessario modificare l'assunzione abituale.*

²https://www.siset.org/?option=com_content&view=article&id=339

³https://www.fcsa.it/assets/files/FCSA_Raccomanda.pdf

La World Federation of Hemophilia (WFH), la European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD), lo European Haemophilia Consortium (EHC), e la U.S. National Hemophilia Foundation (NHF), hanno espresso il seguente parere^{4,5,6,7,8}.

1. *Le persone con disturbi emorragici non corrono un rischio maggiore di contrarre il COVID-19 o di sviluppare una forma grave della malattia, quindi non sono considerate un gruppo prioritario per la vaccinazione.*
2. *Il vaccino deve essere somministrato per via intramuscolare. Se possibile, deve essere utilizzato l'ago del calibro più piccolo disponibile (calibro 25-27). Alcuni vaccini devono essere somministrati utilizzando la combinazione ago-siringa in dotazione, quindi l'uso di un ago alternativo potrebbe non essere possibile o desiderabile. La pressione deve essere applicata al sito per almeno 10 minuti dopo l'iniezione per ridurre il sanguinamento e il gonfiore. Inoltre, si raccomanda l'autoispezione / palpazione dell'area di iniezione diversi minuti e 2-4 ore dopo per assicurarsi che non vi siano ematomi ritardati. Il disagio al braccio avvertito per 1-2 giorni dopo l'iniezione non dovrebbe essere allarmante a meno che non peggiori e sia accompagnato da gonfiore. Qualsiasi evento avverso (ad esempio, ematoma, reazione allergica) deve essere segnalato a un centro di trattamento per l'emofilia.*
3. *I pazienti devono contattare immediatamente il proprio medico o recarsi immediatamente al pronto soccorso dell'ospedale più vicino se manifestano una reazione allergica (febbre, calore, arrossamento, eruzione cutanea pruriginosa, mancanza di respiro o gonfiore del viso o della lingua) in quanto possibile, essere pericoloso per la vita. I pazienti con una storia di reazioni allergiche a concentrati di fattori della coagulazione di emivita estesa contenenti glicole polietilenico (PEG) devono discutere la scelta del vaccino con il proprio medico perché alcuni vaccini contengono PEG come eccipiente.*
4. *Molte persone con disturbi emorragici potrebbero non avere un accesso immediato alle terapie emostatiche prima della vaccinazione. In questi casi, sforzarsi di accedere ad altri fattori di coagulazione, se possibile. In alternativa, seguire le istruzioni precedenti assicurandosi di utilizzare l'ago più piccolo possibile e mantenere la pressione per più di 10 minuti.*
5. *Per i pazienti con emofilia grave / moderata, l'iniezione deve essere somministrata dopo un'iniezione di fattore VIII (FVIII) o fattore IX (FIX). Per i pazienti con un livello basale di FVIII o FIX superiore al 10%, non sono necessarie precauzioni emostatiche.*
6. *I pazienti in trattamento con emicizumab (con o senza un inibitore) possono essere vaccinati mediante iniezione intramuscolare in qualsiasi momento senza precauzioni emostatiche e senza ricevere una dose di FVIII.*
7. *I pazienti con malattia di Willebrand di tipo 1 o 2 (VWD), a seconda dei livelli di attività del cofattore ristocetina (RiCof) del fattore di von Willebrand (VWF) al basale, devono utilizzare terapie (es. DDAVP se disponibile, acido tranexamico), in consultazione con il proprio centro di trattamento dell'emofilia. Ai pazienti con VWD di tipo 3 deve essere somministrata un'iniezione contenente VWF.*
8. *Tutti i pazienti con disturbi emorragici rari (compresi quelli con trombocitopenia e / o disturbi della funzione piastrinica) devono essere vaccinati. I pazienti che assumono anticoagulanti devono sottoporsi a test del tempo di protrombina entro 72 ore prima dell'iniezione per determinare il rapporto internazionale normalizzato (INR); se i risultati sono stabili e nel range terapeutico, possono essere vaccinati per via intramuscolare.*

⁴ COVID-19 vaccination guidance for people with bleeding disorders.

⁵ COVID-19 WFH Announcements and Statements

⁶ Specific Risks of COVID-19 to the Bleeding Disorders Community

⁷ COVID-19: Practical Recommendations for People with Hemophilia

⁸ Practical guidance for the in-hospital management of PWH published in Haemophilia

9. Non ci sono controindicazioni specifiche alla vaccinazione relative a complicanze dell'emofilia e di altri disturbi emorragici o alle loro terapie. La tolleranza immunitaria, il trattamento dell'epatite C e dell'HIV e altre condizioni non controindicano la vaccinazione.

10. La vaccinazione non è controindicata per i pazienti che assumono agenti immunosoppressori (cortisone, altri farmaci immunosoppressori).

11. Potenziali controindicazioni dovrebbero essere discusse individualmente con il medico perché le raccomandazioni variano nelle diverse giurisdizioni a causa della mancanza di dati in popolazioni speciali (ad esempio, donne incinte o che allattano).

12. L'Agenzia di regolamentazione dei medicinali e dei prodotti sanitari del Regno Unito e i Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie hanno consigliato cautela nell'utilizzo del vaccino Pfizer / BioNTech in persone con una storia di reazioni allergiche significative. Raccomandazioni specifiche per le persone con una storia di reazioni allergiche / anafilattoidi possono essere trovate nell'advisory pubblicato da ciascuna agenzia.

Il 19 marzo 2021 è stato prodotto da AIFA il seguente documento: **“Informazioni per gli operatori sanitari sul parere di sospensione e revoca del divieto d’uso del vaccino COVID-19 AstraZeneca”⁹**, nel quale è riportato:

- In soggetti cui era stato recentemente somministrato il vaccino COVID-19 AstraZeneca sono stati riportati casi, per lo più verificatisi entro 14 giorni dalla vaccinazione, di trombosi e trombocitopenia, alcuni sotto forma di trombosi delle vene mesenteriche o cerebrali, o come trombosi dei seni venosi cerebrali. La maggior parte delle segnalazioni ha riguardato donne di età inferiore ai 55 anni, sebbene tale dato possa essere influenzato dalla maggiore esposizione di questa popolazione per le popolazioni target individuate nelle campagne di vaccinazione condotte nei diversi Stati membri.

- Il numero di eventi segnalati supera quelli attesi ed il nesso di causalità, sebbene non confermato, non può nemmeno essere escluso. Tuttavia, data la rarità degli eventi e la difficoltà di stabilirne l'incidenza di base, poiché la stessa malattia da COVID-19 sta portando a ricoveri con complicanze tromboemboliche, la forza di qualsiasi associazione causale è incerta.

Dal documento informativo rilasciato dalla European Medicines Agency (EMA) emerge che:

- L'EMA ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale rimanga positivo e non vi sia alcuna associazione con i disturbi tromboembolici complessivi. Tuttavia, verranno adottate misure per aggiornare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto ed il foglio illustrativo del vaccino con informazioni sui casi di CID e CVST che si sono verificati.

- Gli operatori sanitari sono invitati a prestare attenzione a possibili casi di tromboembolia, CID o Trombosi cerebrali dei seni venosi che si verificano in soggetti vaccinati.

- I vaccinati devono essere avvisati di rivolgersi immediatamente a un medico per i sintomi di tromboembolismo e in particolare per segni di trombocitopenia e trombi cerebrali come: lividi o sanguinamento, mal di testa persistente o grave, in particolare successivamente a 3 giorni dopo la vaccinazione.

Dopo la sospensione cautelativa della vaccinazione con ASTRA ZENECA, è stata modificata la parte relativamente alle Avvertenze

Dalla scheda Tecnica Vaccino COVID-19 VACCINE ASTRAZENECA (Agg. 19 Marzo 2021)

⁹ nota AIFA n. protocollo 34006 del 19 marzo 2021

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Una combinazione di trombosi e trombocitopenia, in alcuni casi accompagnata da sanguinamento è stata osservata molto raramente in seguito alla vaccinazione con il vaccino COVID-19 AstraZeneca. Questa include casi gravi che si manifestano come trombosi venose, anche in sedi inusuali come la trombosi del seno venoso cerebrale, trombosi della vena mesenterica e trombosi arteriosa, in concomitanza con trombocitopenia. La maggior parte di questi casi si è verificata entro i primi sette-quattordici giorni dopo la vaccinazione e si è verificato in donne di età inferiore a 55 anni, tuttavia questo può riflettere l'aumento dell'uso del vaccino in questa popolazione. Alcuni casi hanno avuto esito fatale. Gli operatori sanitari devono prestare attenzione ai segni e ai sintomi di tromboembolia e/o trombocitopenia. I soggetti vaccinati devono essere istruiti a rivolgersi immediatamente a un medico in caso di sintomi come mancanza di respiro, dolore toracico, gonfiore alle gambe, dolore addominale persistente insorti dopo la vaccinazione. Inoltre, chiunque abbia sintomi neurologici inclusi gravi o mal di testa persistente o visione offuscata o che manifesta lividi sulla pelle (petecchie) oltre che nel sito di vaccinazione, dopo pochi giorni dopo la vaccinazione, deve consultare immediatamente un medico.

Rischio di sanguinamento con somministrazione intramuscolare

Come con altre iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela negli individui che ricevono una terapia anticoagulante o quelli con trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione (come l'emofilia) perché in questi individui possono verificarsi sanguinamento o lividi a seguito di una somministrazione intramuscolare.

Nelle schede Tecniche degli altri Vaccini non viene riportato il rischio trombotico per quanto riguarda gli effetti collaterali.

Dalla Scheda Tecnica COVID-19 Vaccine Moderna

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Come per le altre iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela a soggetti che ricevono terapia anticoagulante o sono affetti da trombocitopenia o da qualsiasi disturbo della coagulazione (come l'emofilia), poiché in questi soggetti possono verificarsi sanguinamento o formazione di ematomi in seguito alla somministrazione per via intramuscolare.

Dalla Scheda Tecnica COVID-19 Vaccine Janssen

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Come per altre iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela in soggetti che ricevono terapia anticoagulante o che sono affetti da trombocitopenia o da qualsiasi disturbo della coagulazione (come l'emofilia), poiché in questi soggetti possono verificarsi sanguinamento o formazione di lividi a seguito della somministrazione per via intramuscolare.

Dalla Scheda Tecnica Comirnaty¹⁰

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

¹⁰https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_it.pdf

Come per tutte le iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti sottoposti a terapia anticoagulante oppure affetti da trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione (ad es. emofilia), poiché in questi soggetti possono verificarsi sanguinamenti o lividi a seguito di una somministrazione intramuscolare.

Conclusioni e considerazioni finali

Alla luce di quanto è emerso dopo l'analisi da parte di EMA e AIFA degli eventi trombotici riportati dopo la somministrazione del vaccino COVID-19 VACCINE ASTRAZENECA, allo stato attuale delle conoscenze, si ritiene prudente nel consigliare ai medici vaccinatori

Di non praticare il vaccino ASTRAZENECA, ma di preferire uno degli altri vaccini a disposizione, nei soggetti con noti e/o documentati episodi di tromboembolismo venoso o arterioso.

Per quanto riguarda i casi di:

- Donne in trattamento con terapia estroprogestinica (indipendentemente dalla composizione della terapia ormonale), con associati fattori di rischio trombotico: richiedere consulenza centro emostasi.
- Gravi condizioni di trombofilia nota e documentata: richiedere consulenza centro emostasi.
- I pazienti con piastrinopenia dovranno seguire le indicazioni del proprio specialista di riferimento in considerazione del fatto che la patologia in questione può sottintendere anche ad una patologia trombotica: richiedere consulenza ematologica

Per tutti gli altri tipi di vaccini, pur non sussistendo in atto una segnalazione di possibili eventi trombotici, è opportuno osservare le seguenti precauzioni, basate sulle indicazioni delle principali società scientifiche di emostasi e trombosi e sulle schede tecniche dei vaccini, che suggeriscono di somministrare il vaccino con cautela nei soggetti che ricevono terapia anticoagulante o che sono affetti da trombocitopenia o da qualsiasi disturbo della coagulazione (come l'emofilia), poiché in questi soggetti possono verificarsi sanguinamento o formazione di lividi a seguito della somministrazione per via intramuscolare.

Pertanto:

Per l'iniezione intramuscolare è raccomandato l'utilizzo di un ago sottile (da 23 a 27 gauge) e deve essere effettuata una compressione sul sito di iniezione per 5 minuti. È consigliato un controllo dell'area di iniezione a distanza di 2-4 ore per verificare la presenza di eventuale ematoma

- 1) I pazienti con carenze dei fattori della coagulazione gravi e moderate o con piastrinopatie congenite dovranno effettuare profilassi antiemorragica prima della vaccinazione, se indicato dal Centro Emofilia di riferimento, al fine di evitare la formazione di ematomi nel sito di iniezione.
- 2) Per i pazienti in trattamento con Anti Vitamina K (Coumadin e Sintrom): si consiglia di effettuare un controllo INR nei giorni immediatamente precedenti la vaccinazione e di procedere alla somministrazione se $INR < 3,0$. Qualora il valore fosse più alto si potrà omettere una dose o dimezzare la dose del giorno precedente la vaccinazione.
- 3) Per i pazienti in trattamento con DOAC (Eliquis®, Pradaxa®, Lixiana®, Xarelto®) o eparina o fondaparinux: se la vaccinazione avviene al mattino, assumere la dose dopo la vaccinazione, anche se si tratta di spostare di qualche ora l'orario abituale. Questo serve ad evitare che l'iniezione venga effettuata nel momento di massima attività del farmaco, che corrisponde a circa 2 ore dopo l'assunzione.
- 4) Nei pazienti in trattamento con aspirina, clopidogrel, prasugrel o ticagrelor non è necessario modificare l'assunzione abituale.