

	Diagnosi e trattamento della VITT - Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia	Data	22/06/2021
	Comunicazione dell'unità di crisi per la gestione dell'emergenza COVID-19	Revisione 0	

1. Introduzione

In soggetti recentemente sottoposti a vaccinazione anti-SARS-CoV-2 con i vaccini a vettore virale Vaxzevria (ChAdOx1 nCov-19 della ditta Astra Zeneca) e con COVID-19 Vaccine Janssen (Ad.26.CO2.S della ditta Johnson & Johnson) sono state riportate diverse segnalazioni di eventi trombotici in sedi atipiche (trombosi dei seni venosi cerebrali e/o del distretto splancnico), associati a piastrinopenia e con decorsi clinici di particolare gravità.

Studi clinici recenti hanno messo in evidenza come in una bassissima percentuale di soggetti vaccinati con vaccino anticovid 19 dell'AstraZeneca possono andare incontro ad una importante sintomatologia trombotica denominata trombocitopenia immune trombotica indotta dal vaccino (VITT).

Le Autorità competenti (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee- PRAC dell'European Medicines Agency e l'Agenzia Italiana del Farmaco) hanno intensificato l'attività di farmacovigilanza, attivando nel contempo gruppi di lavoro per approfondire la plausibilità biologica degli eventi, le eventuali strategie di minimizzazione del rischio, e le modalità più corrette per la gestione clinica di questi rari eventi

In linea generale, gli eventi tromboembolici venosi occorsi in soggetti vaccinati con Vaxzevria e con il vaccino Janssen non sono risultati più frequenti rispetto a quelli attesi nella popolazione non vaccinata.

Sono stati tuttavia accertati rari casi di eventi del tutto peculiari, caratterizzati da trombosi dei seni venosi cerebrali (TSVC) e/o trombosi delle vene splancniche, spesso associati alla presenza di trombi in sedi multiple e a piastrinopenia, con emorragie gravi e talvolta segni di coagulazione intravascolare disseminata (CID). Questi eventi sono stati osservati quasi esclusivamente entro circa tre settimane dalla vaccinazione in soggetti sani con età inferiore a 60 anni, prevalentemente donne. Ciò non esclude la necessità di considerare questi eventi anche in soggetti età superiore a 60 anni, ma con documentato rischio trombofilico, pregressa terapia con EBPM, o pregressi episodi tromboembolici.

Il PRAC sottolinea l'importanza del riconoscimento tempestivo dei segni e sintomi indicativi di presenza di trombi nei distretti venosi e più raramente in sedi arteriose (isolatamente o, più frequentemente, in modo combinato), insieme a bassi livelli di piastrine, a cui far seguire il trattamento medico precoce nelle modalità raccomandate nel presente documento. L'inquadramento ed il trattamento tempestivo della VITT possono contribuire al recupero delle persone colpite da tale condizione, evitando il decesso o disabilità permanenti. In considerazione della rapida evoluzione delle evidenze in merito alla VITT, si ricorda di fare riferimento ad eventuali successive raccomandazioni o linee guida più aggiornate rispetto al presente documento, elaborato sulla base delle pubblicazioni aggiornate al 22 giugno 2021.

I contenuti del presente Alert sono da considerare come raccomandazioni di buona pratica clinica, da caratterizzare alle esigenze del caso specifico, nell'ambito di una valutazione e gestione multidisciplinare, coerente con i PDTA in vigore e l'organizzazione in rete per le patologie tempo-dipendenti.

2. Vaccinazione anticovid 19 con AstraZeneca e sintomatologia VITT

Dopo la somministrazione dei vaccini anticovid a vettore virale (Vaxzevria-AstraZeneca o Covid-19 Vaccine-Janssen attualmente autorizzati in UE) in alcuni soggetti a rischio possono insorgere una serie di segni/sintomi ingrandescenti che iniziano con una sintomatologia simil influenzale (elenco non esaustivo):

- Febbre/dolori muscolari e articolari
- Sintomi neurologici, inclusi mal di testa grave e persistente +/- cambiamento della vista, visione offuscata, attività simil-convulsiva
- Dolore addominale grave e persistente
- Gonfiore o dolore alle gambe
- Dolore al petto e/o mancanza di respiro
- Piccoli lividi sulla pelle al di fuori del sito di iniezione

	Diagnosi e trattamento della VITT - Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia	Data	22/06/2021
	Comunicazione dell'unità di crisi per la gestione dell'emergenza COVID-19	Revisione 0	

All'aggravarsi di questa sintomatologia o al persistere per più di 3 giorni, oppure in caso di comparsa di dispnea e altri sintomi di dolore toracico/addominale o neurologico focale, segni di trombosi o sanguinamento è opportuno effettuare una valutazione ematologica ed esami strumentali, per determinare se è presente una VITT, motivando gli approfondimenti diagnostici sulla base dei disturbi osservati.

Si ricorda che ogni paziente sottoposto a vaccinazione con prodotti a vettore virale ha sottoscritto un consenso informato a seguito di colloquio con il medico vaccinatore e lettura della nota informativa del prodotto impiegato, che contiene i sintomi da tenere sotto controllo dopo il vaccino ed i comportamenti da attuare al persistere della sintomatologia.

3. Indagini di laboratorio base per identificare casi di VITT

Gli esami di laboratorio basilari da effettuare nei casi sospetti di VITT sulla base delle raccomandazioni dell'Ema sono:

- Emocromo completo
- Tempo di protrombina (PT)
- Tempo di tromboplastina parziale attivata (APTT)
- Clauss Fibrinogeno
- Test del D-dimero

Tali test devono essere completati con altri test diagnostici ed esami strumentali correlati al quadro clinico di presentazione del paziente.

4 Principali quadri clinici

Le più comuni combinazioni di sintomi, tipologia di esami, trattamento e interpretazione dei dati in pazienti con trombocitopenia sono i seguenti:

a) Trombocitopenia e trombosi: quest'associazione sintomatologica può indicare una sindrome HIT-like (VITT) e la gestione deve essere iniziata con anticoagulanti diversi dall'eparina in caso di sospetto (eseguire indagini di laboratorio PF4-ELISA e conferma SRA come da sindrome HIT; se il test VITT è positivo e la diagnosi è confermata, continuare l'anticoagulazione senza eparina tenendo conto di IVIG ad alte dosi);

b) Trombocitopenia senza sanguinamento o trombosi e parametri della coagulazione anormali (almeno uno tra: PT, APTT, fibrinogeno e D-dimero, specialmente con cambiamento dinamico): questo quadro clinico può indicare una sindrome da VITT precoce e si dovrebbe prendere in considerazione l'inizio della tromboprofilassi con anticoagulante NON eparinico fino a quando non saranno disponibili i risultati dei test di conferma;

c) Trombocitopenia senza sanguinamento o trombosi e parametri di coagulazione normali: esiste la possibilità di trombocitopenia isolata associata al vaccino; al momento non è chiaro se questi casi siano indotti dal vaccino come la trombocitopenia indotta da farmaci o dalla PTI primaria; monitorare e gestire secondo le linee guida locali per la trombocitopenia, in base al rischio di sanguinamento.

d) Trombocitopenia, sanguinamento e parametri di coagulazione normali (normale PT, APTT, PT, fibrinogeno e livelli di D-dimero): la loro associazione può essere indicativa di una trombocitopenia immunitaria associata all'immunizzazione (ITP), riscontrata in casi rarissimi sia dopo vaccino a vettore virale che, in misura ancor più rara, dopo somministrazione di vaccino a mRNA; a seconda del rischio di sanguinamento, si raccomanda la somministrazione di IVIG ad alte dosi senza anticoagulante (utile effettuare il Test degli autoanticorpi contro le glicoproteine piastriniche utilizzando MAIPA, 12 MACE, 13 PABA, 14 o citometria a flusso 15 inclusa la presenza di vaccino (ove disponibile).

	Diagnosi e trattamento della VITT - Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia	Data	22/06/2021
	Comunicazione dell'unità di crisi per la gestione dell'emergenza COVID-19	Revisione 0	

5. Indicazioni sulla raccolta dei campioni per il test VITT

Oltre all'emocromo completo, al tempo di protrombina (PT), al tempo di tromboplastina parziale attivata (APTT), al fibrinogeno e al test del D-dimero, è importante che per la raccolta dei campioni su cui fare il test VITT vengano utilizzate le provette per siero o plasma (in base alle indicazioni del laboratorio di pertinenza) e soprattutto che tale raccolta venga effettuata prima della somministrazione di qualsiasi trattamento, in particolare prima di iniziare una terapia con immunoglobuline endovenose (IVIG) e danaparoid, nelle modalità indicate in **allegato 2**.

Partendo dal dato di fatto che la ricerca tende a produrre test sempre più sensibili e specifici e che un test immunologico rapido negativo contro PF4, come anche il test di centrifugazione delle particelle e il test immunologico in chemiluminescenza, possono rivelare risultati falsi negativi è necessario che tali campioni vengano conservati (a livello del laboratorio analizzante) per test futuri e per essere utilizzati per migliorare i test e la convalida di test di nuova concezione.

6. Diagnostica di laboratorio ed interpretazione dei risultati

Nel sospetto clinico di una VITT:

- Eseguire esami di laboratorio di coagulazione standard (D-dimero, PT, aPTT e Clauss fibrinogeno)
- Eseguire il test immunologico per gli anticorpi del fattore piastrinico 4 (PF4) (non tutti i test lo rilevano anticorpo. HITT ELISA è il più affidabile).

Se il test immunologico affidabile dell'anticorpo PF4 è negativo, VITT è escluso. Trattare trombosi secondo la prassi standard. Se il test immunologico dell'anticorpo PF4 è positivo, in particolare se la densità ottica la lettura è alta, VITT è probabile; il laboratorio eseguirà un test funzionale di conferma per PF4 anticorpi (se disponibili) e trattare come da VITT. Se il dosaggio immunologico dell'anticorpo PF4 non è rapidamente disponibile, controllare il livello del D-dimero.

Livelli di D-dimero marcatamente elevati (ad es. soglia >4x per l'esclusione di VTE) sono altamente suggestivi di VITT. Trattare come da VITT

7. Linee guida provvisorie per la diagnosi e il trattamento della trombocitopenia immunotrombotica indotta da vaccini ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) - Aggiornato il 20 aprile 2021

Sebbene il VITT sia un evento estremamente raro nel contesto delle vaccinazioni specifiche per COVID-19, esso può essere associato a grave morbilità e mortalità.

I dati che stanno emergendo relativamente alla presentazione clinica e ai meccanismi che portano alla malattia, comprendono la produzione di anticorpi associati a PF4/eparina e la presenza di altri complessi immunitari correlati all'attivazione piastrinica.

Per garantire che questi casi siano riconosciuti, diagnosticati e trattati adeguatamente, le raccomandazioni qui proposte forniscono indicazioni per consentire ai medici e ai laboratori di eseguire i test iniziali attualmente noti per aiutare nella diagnosi di VITT.

Nell'All.1 è riportato l'algoritmo per la diagnosi e il trattamento della trombocitopenia indotta da vaccini, che step by step indirizzano le azioni da mettere in campo per intercettare precocemente tra i pazienti a rischio di VITT, tratto dalle linee guida pubblicate su

<https://www.isth.org/news/news.asp?id=561406&hhSearchTerms=%22VITT%22>

	Diagnosi e trattamento della VITT - Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia	Data	22/06/2021
	Comunicazione dell'unità di crisi per la gestione dell'emergenza COVID-19	Revisione 0	

8. Raccomandazioni sulla gestione dei pazienti con trombosi in sedi inusuali

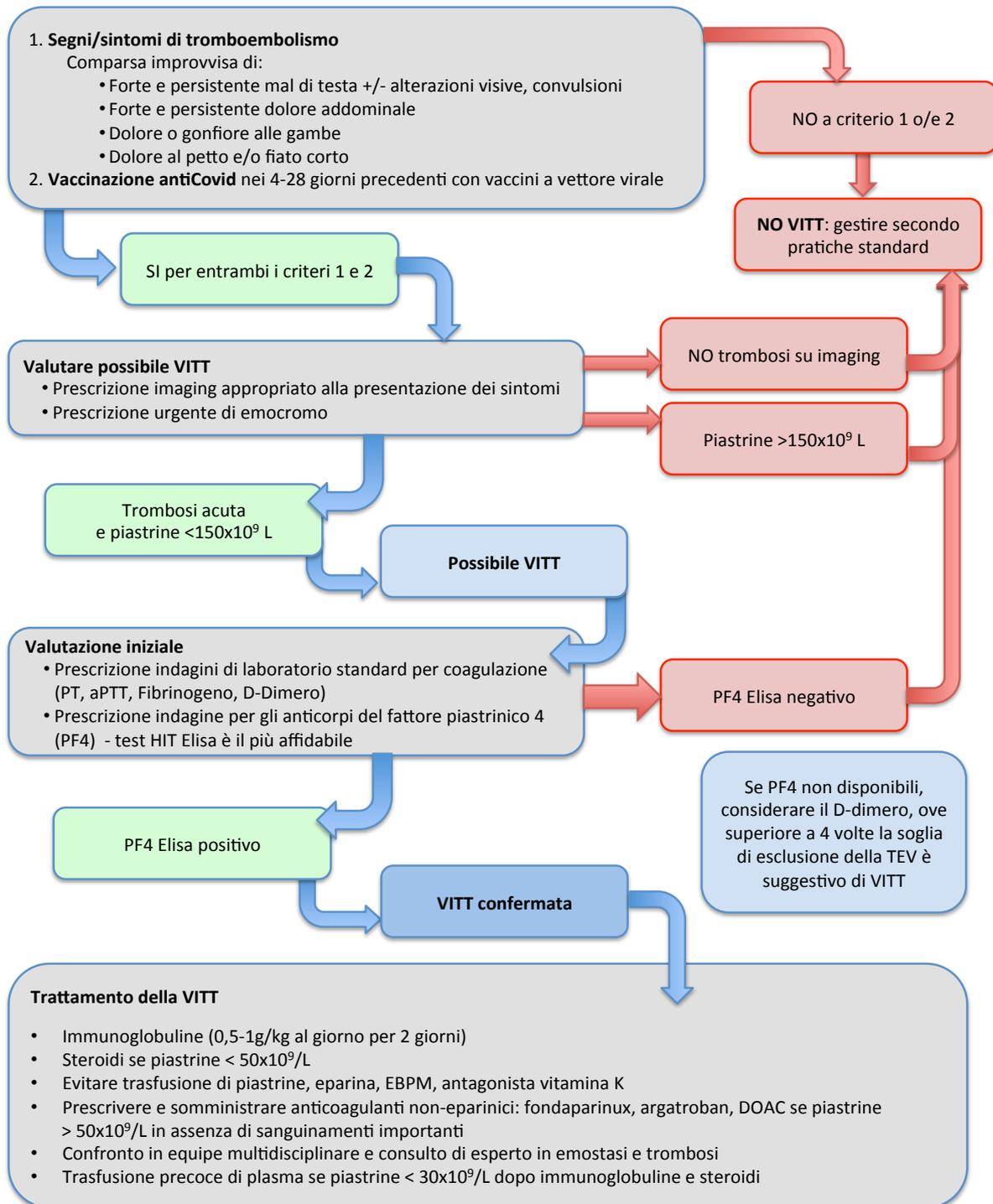
Di seguito sono riportate le raccomandazioni della Società Italiana per lo Studio Emostasi e Trombosi (SISSET), con alcune integrazioni del gruppo di lavoro di USL Nordovest:

- In questi pazienti è importante eseguire subito esami ematochimici prima descritti (emocromo, PT, aPTT, fibrinogeno, D-dimero, esami di funzionalità epatica (transaminasi, bilirubina, fosfatasi alcalina, gammaGT) e creatinina) e consultare un esperto in trombosi, ematologia o medicina vascolare.
- Nel sospetto di trombosi dei seni venosi cerebrali l'esame di prima scelta oggi è l'angio-TC cerebrale, indicando al medico radiologo / neuroradiologo il sospetto clinico così da poter studiare correttamente con il mezzo di contrasto i distretti venosi. Nel caso di dubbio o in alternativa, si può ricorrere all'angio-RMN." (in analogia con quanto segnalato nel documento AIFA del 26/5/2021)
- Nel sospetto di ictus ischemico arterioso l'esame di prima scelta oggi angioTC vasi cerebroafferenti extra-intracranici, tenendo comunque presente che la diagnosi di ictus ischemico arterioso, se suffragata da dati clinico-anamnestici e paraclinici che includano la TC cranio basale, resta valida anche nel caso in cui la suddetta angioTC non mostri evidenti occlusioni a carico dei grossi vasi arteriosi esplorati (in questi casi è infatti ipotizzabile una "trombosi" di piccoli vasi arteriosi collaterali e/o distali)
- Nel sospetto di trombosi di altri distretti quali addominale eseguire Angio TC addominale o se diffusa angio tc total body
- I test per gli anticorpi PF4 possono avere tempi di risposta lenti. NON ASPETTARE risultati se la diagnosi di VITT sembra probabile
- Somministrare immediatamente immunoglobuline per via endovenosa (da 0,5 a 1 g/kg al giorno per 2 giorni) e considerare gli steroidi (ad es. prednisone da 1 a 2 mg/kg per 7-14 gg o desametasone 40 mg/die e.v. per almeno 4 gg) se la conta piastrinica è inferiore di $50 \times 10^9/L$
- Nei casi più gravi (es. intracranica attiva emorragia, ICH) piastrine possono essere considerato le trasfusioni di piastrine; allo stesso modo, le trasfusioni di piastrine dovrebbero essere considerato nei casi in cui grave persistenza della trombocitopenia che impedisce la terapia antitrombotica
- Nei casi più gravi, quando la trombocitopenia è resistente alle misure di cui sopra, si può pensare alla plasmaferesi o si può prendere in considerazione lo scambio plasmatico
- Si consiglia di utilizzare plasma fresco congelato (10-15 ml/kg/ogni 12-24 ore) in caso di grave coagulopatia da consumo, secondo l'ISTH linee guida
- Non appena la conta piastrinica lo consente ($>20 \times 10^9/L$), dovrebbero essere prese in considerazione le seguenti opzioni antitrombotiche:
 - e.v. eparina non frazionata o s.c. eparina a basso peso molecolare, ogni volta che la positività per l'anti-PF4 è stata esclusa. Il dosaggio deve essere aggiustato in base alle piastrine conteggio e grado di coagulopatia (vedi Figura 1). il dosaggio completo può essere considerato quando le piastrine raggiungono $50 \times 10^9/L$ inL l'assenza di sanguinamento attivo. Se un test anti-PF4 non è disponibile, l'eparina dovrebbe essere evitata.
 - Allo stesso modo, in caso di positività anti-PF4, se HIPA è positivo o se HIPA non è disponibile l'eparina dovrebbe essere evitata;
 - s.c. Fondaparinux, con dosaggio aggiustato come indicato in Figura 1;
 - e.v. Argatroban (novastan), con dosaggio aggiustato come indicato in Figura 1;
 - gli anticoagulanti orali diretti non sono consigliati per limitati prescrizione per questa indicazione in alcuni paesi, per la difficile gestione del dosaggio e problemi di somministrazione in soggetti non coscienti.
- Ogni nuovo evento deve essere immediatamente segnalato all'Autorità Nazionale di Farmacovigilanza specificando l'esatta localizzazione dell'evento trombotico e del grado ed evoluzione temporale della trombocitopenia

	Diagnosi e trattamento della VITT - Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia	Data	22/06/2021
	Comunicazione dell'unità di crisi per la gestione dell'emergenza COVID-19	Revisione 0	

Allegato 1 - Diagramma di flusso VITT

Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia
Algoritmo diagnostico-terapeutico VITT



Adattato da International Society on Homeostasis and Thrombosis <https://www.isth.org/> – rev 20 aprile 2021

	Diagnosi e trattamento della VITT - Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia	Data	22/06/2021
	Comunicazione dell'unità di crisi per la gestione dell'emergenza COVID-19	Revisione 0	

Allegato 2

Istruzioni per invio campione per test immunologico per gli anticorpi del fattore piastrinico 4 (PF4)

Inviare 2 provette di siero senza anticoagulante (tappo giallo con gel o tappo rosso, NO tappo verde con eparina),

2 provette di sodio citrato da coagulazione (tappo celeste),

2 con EDTA da emocromo (tappo viola) al seguente indirizzo:

Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi
Largo Brambilla 3, 50134 Firenze
SOD Malattie Aterotrombotiche, padiglione 15, Piastra dei Servizi,
1 piano stanza B115.

Se la spedizione arriva in poche ore dal prelievo non importa centrifugarle e aliquotarle. In caso contrario, centrifugare tutte le provette, ad eccezione di una provetta con EDTA, a 4000 rpm per 15 min a temperatura ambiente ed aliquotare il siero o il plasma in conetti Eppendorf, identificandoli come siero o plasma citrato o plasma EDTA. Se non potete mandare i campioni aliquotati in ghiaccio secco, potete inviarli in scatola di polistirolo con all'interno "mattonelle" di ghiaccio.

E' necessaria l'autorizzazione da parte della vostra Azienda Sanitaria all'esecuzione dei test:

- **Test funzionale HIPA e**

- **Test immunologico per anticorpi anti PF4.**

Nell'autorizzazione all'esecuzione degli esami dell'azienda inviante il prelievo specificare:

1. Nome, cognome, data e luogo di nascita e codice fiscale del paziente
2. Esatto nominativo dell'ente inviante la richiesta
3. Un recapito telefonico e di email del medico richiedente al quale essere contattati
4. Breve anamnesi del paziente per il quale si richiede l'approfondimento.

Prima dell'invio dei campioni, avvisare telefonicamente il Centro di Riferimento Regionale per la Trombosi ai seguenti numeri 0557949473/9421/9420, Direttore Prof. Rossella Marcucci