

PO THESHINISS-VAX: VACCINI A MRNA COVID-19 E MIOCARDITE/PERICARDITE IN SOGGETTI CON MALATTIA REUMATICA IN ITALIA

Cutillo Maria (a), Morciano Cristina (a), Spila Alegiani Stefania (a), Conti Valentina (b), Menniti-Ippolito Francesca (a), Mayer Flavia (a), Marano Giuseppe (a), Da Cas Roberto (a), Traversa Giuseppe (a), Marchione Pasquale (b), Felicetti Patrizia (b), Trifirò Gianluca (c), Belleudi Valeria (d), Massari Marco (a) e il gruppo di lavoro TheShinISS*

(a) *Centro Nazionale Ricerca e Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*

(c) *Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università degli Studi, Verona*

(d) *Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio, Roma*

Introduzione. Diversi studi osservazionali analitici hanno evidenziato un aumentato rischio di miocardite/pericardite nella popolazione generale. Per quanto riguarda le persone con malattie reumatiche, le informazioni sul profilo di sicurezza dei vaccini Covid-19 sono ad oggi scarse. In particolare, non si dispone, per questa popolazione, di ampi studi epidemiologici con disegno metodologicamente robusto che analizzano il rischio di miocardite/pericardite associato ai vaccini a mRNA. Obiettivo dello studio è valutare l'associazione tra vaccini mRNA Covid-19 e rischio di miocarditi/pericarditi in soggetti di età ≥ 12 anni con malattie reumatiche in Italia. Questa analisi è un approfondimento dello studio multiregionale TheShinISS-Vax condotto dall'Istituto Superiore di Sanità per valutare l'associazione tra vaccini mRNA Covid-19 e l'insorgenza di miocarditi/pericarditi nella popolazione generale in Italia.

Metodi. È stato utilizzato un disegno di studio *Self-Controlled Case Series* (SCCS) con dati provenienti da archivi sanitari correnti di cinque regioni italiane (Lombardia, Friuli-Venezia Giulia, Veneto, Lazio ed Emilia-Romagna). Utilizzando un approccio di analisi distribuite con *record linkage* a livello regionale, è stata identificata la popolazione di vaccinati con prima e seconda dose di vaccini mRNA Covid-19 (BN162b2, mRNA-1273) tra il 27/12/2020 e il 30/09/2021 di età ≥ 12 anni. Il sottogruppo della popolazione con malattia reumatica ha incluso tutti i soggetti presenti in almeno uno dei seguenti archivi: archivio dei ricoveri ospedalieri (ICD-9-CM 446.5, 710, 714, 720, 725, 696), archivio delle esenzioni per patologia (codici 006, 028, 030, 045, 054, 067), archivio delle prescrizioni farmaceutiche (ATC L04, H02A) negli anni precedenti la vaccinazione. A partire da questa popolazione sono stati selezionati, attraverso gli accessi al pronto soccorso e/o i ricoveri ospedalieri, tutti i casi incidenti di miocardite/pericardite insorti nel periodo di studio (ICD-9-CM 391.2, 398.0, 422, 429.0, 420, 391.0, 393, 423.1, 423.2, 423.9). L'esposizione è stata definita come la prima o la seconda dose dei vaccini in studio; il periodo di rischio è stato identificato come 21 giorni dalla prima o seconda dose di vaccino e suddiviso in sotto-periodi di rischio pre-specificati di 7 giorni; il tempo di osservazione al di fuori del periodo di rischio è stato definito come il periodo di non esposizione. Attraverso il metodo SCCS "modificato per

esposizioni evento-dipendenti” sono state stimate le Incidenze Relative (IR) e i rispettivi Intervalli di Confidenza al 95% (IC95%). Nel modello è stata inclusa come covariata tempo-dipendente la componente stagionale.

Risultati. Nel periodo in studio, tra i 12.540.263 di vaccinati a mRNA sono stati identificati 289.623 (2,3%) soggetti affetti da malattia reumatica, di cui 30.667 di età inferiore ai 40 anni. Nei soggetti reumatici si sono osservati 230 (0,08%) casi di miocardite/pericardite, 27 nel periodo di rischio e 203 nel periodo di non esposizione. Non è stato riscontrato alcun incremento di rischio sia nei 21 giorni successivi alla vaccinazione (prima dose IR=0,65; IC95% 0,36-1,18; seconda dose IR=0,82; IC95% 0,45-1,48) sia nella sotto-finestra di rischio di 7 giorni (prima dose IR=0,89; IC95% 0,39-2,07; seconda dose IR=0,87; IC95% 0,35-2,15). Nel sottogruppo dei soggetti reumatici al di sotto dei 40 anni sono stati osservati 27 casi di miocardite/pericardite (0,09%), di cui solo 2 nella finestra di rischio di 21 giorni. Da notare che nella popolazione generale dei vaccinati sono stati osservati 3.065 (0,02%) casi di miocardite/pericardite, di cui 510 nella finestra di rischio [0-21) e 2.555 nel periodo di riferimento. In tale popolazione, il modello SCCS evidenzia un aumento del rischio di miocarditi/pericarditi in seguito alla seconda dose nell’analisi dei vaccini a mRNA (IR=1,51; IC95% 1,24-1,84).

Conclusioni. Dai risultati di questo studio non emerge un aumentato rischio di miocardite/pericardite associato ai vaccini a mRNA nei soggetti con malattia reumatica di età ≥ 12 anni, come invece osservato nella popolazione generale. Secondo le nostre conoscenze, si tratta del primo studio di popolazione che analizza il rischio di miocarditi/pericarditi dei vaccini a mRNA in un’ampia coorte di soggetti con malattia reumatica in cinque Regioni italiane e che utilizza il SCCS quale metodologia di riferimento nella valutazione della sicurezza delle vaccinazioni. Per questo tipo di studi, che analizzano eventi rari in sottogruppi di popolazione, si sottolinea l’importanza di condurre studi multiregionali con un’ampia adesione delle Regioni per avere la possibilità di produrre evidenze robuste a supporto di decisioni nella clinica e nella sanità pubblica anche per patologie, come le reumatiche, scarsamente rappresentate e analizzate.

* Gruppo di lavoro TheShinISS-Vax:

Maria Cutillo, Roberto Da Cas, Ilaria Ippoliti, Flavia Mayer, Giuseppe Marano, Marco Massari, Francesca Menniti Ippolito, Cristina Morciano, Stefania Spila Alegiani, Giuseppe Traversa (Istituto Superiore di Sanità); Michele Ercolanoni, Olivia Leoni, Giuseppe Monaco (Regione Lombardia); Emanuela Bovo, Sara Contin, Paola Deambrosis, Ugo Moretti, Giovanna Scroccaro, Michele Tonon, Gianluca Trifirò, Elena Vecchiato, Giovanna Zanoni, Manuel Zorzi (Regione Veneto); Elena Clagnan, Paola Rossi, Sara Samez, Cristina Zappetti (Regione Friuli Venezia Giulia); Nazanin Morgheiseh, Aurora Puccini, Ester Sapigni (Regione Emilia Romagna); Maria Balducci, Valeria Belleudi, Valeria Desiderio, Lorella Lombardozzi, Nadia Mores, Francesca Romana Poggi (Regione Lazio); Patrizia Felicetti, Pasquale Marchione, Anna Rosa Marra, Fiorella Petronzelli, Lorian Tartaglia (Agenzia Italiana del Farmaco).