

TROMBOSI DOPO VACCINO ASTRAZENECA: REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA E CONSIDERAZIONI NEL CONTESTO CHIRURGICO DI FLEBOLOGIA

Dott. Daniele Passeri, Dott.ssa P. Pavei

1. Introduzione

La malattia da Coronavirus (COVID-19) ha determinato un vero e proprio stato di emergenza clinica, perché, se da un lato ha creato un pericolo letale per l'organismo umano, dall'altro ha costretto il sistema sanitario ad un ridimensionamento delle risorse. Molte realtà nosocomiali si sono dovute riadattare per garantire un'adeguata presa in carico dell'emergenza e, come conseguenza, la cura, la diagnosi e la terapia di molti quadri clinici sono state fortemente trascurate.

Nonostante l'approccio clinico contro la SARS-COV2 si basi su una serie di differenti strumenti terapeutici, la vaccinazione è la migliore prevenzione primaria contro qualsiasi tipo di malattia infettiva, la migliore arma per favorire l'immunità di gregge e per creare un microambiente sfavorevole per la replicazione e la sopravvivenza del virus.

Fino ad oggi, l'Agenzia europea dei medicinali (EMA, European Medicine Agency) ha approvato quattro vaccini contro il COVID-19: due vaccini ad RNA – BNT162b2 (Comirnaty® - Pfizer – BioNTech) e mRNA-1273 (Moderna) – che codificano per l'antigene proteico spike del virus, incapsulato in nanoparticelle lipidiche; ChAdOx1 nCov-19 (AstraZeneca/Vaxzevria), un vettore adenovirale ricombinato da scimpanzè codificante la glicoproteina spike di SARS-CoV2; Ad26.COVS.2.S (Johnson & Johnson), un vettore adenovirale di tipo 26 ricombinato, codificante la glicoproteina spike SARS-CoV-2.

2. Casi di trombosi e trombocitopenia dopo la vaccinazione

Nonostante le promettenti prospettive emerse all'inizio della campagna di vaccinazione, alcuni casi di eventi trombotici inusuali associati a trombocitopenia verificatisi dopo la vaccinazione con il vaccino ChAdOx1 nCov-19 (AstraZeneca), hanno costretto l'EMA a interrompere la vaccinazione con questo farmaco in alcuni Paesi e a fare una revisione dei casi segnalati.

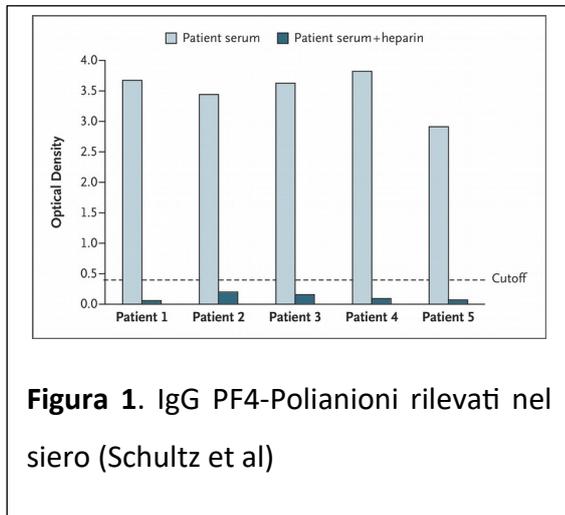
Shultz et al. hanno rilevato cinque casi di tromboembolismo venoso severo in siti inusuali con concomitante trombocitopenia, verificatisi dai 7 ai 10 giorni dopo la vaccinazione per COVID-

19 con ChAdOx1 nCov-19. Si trattava di quattro donne e un uomo: quattro pazienti hanno sviluppato una trombosi venosa cerebrale severa con emorragia intracranica e uno di questi è morto.

Contestualmente, Greinacher et al. hanno analizzato undici pazienti, nove donne e tre uomini, che hanno avuto una trombosi inusuale dai 5 ai 16 giorni dopo la vaccinazione con ChAdOx1 nCov-19: nove hanno avuto una trombosi venosa cerebrale, tre hanno avuto una trombosi venosa splancnica, tre un' embolia polmonare, e quattro una trombosi in altre sedi, in un caso con decesso del paziente.

Infine, Shully et al. hanno identificato ventitrè pazienti, quattordici donne e nove uomini, con sospetta trombosi e trombocitopenia indotte da vaccino in assenza di condizioni cliniche protrombotiche; ventidue pazienti con un quadro clinico caratterizzato da trombocitopenia acuta e trombosi, principalmente trombosi venosa cerebrale, ed un paziente con quadro di trombocitopenia isolata e fenotipo emorragico.

Il fattore comune di questi casi clinici analizzati è stato la presenza, nel siero dei pazienti, di un alto livello di anticorpi contro complessi formati dal Fattore Piastrinico 4 (PF4) e polianioni, come dimostrato da test ELISA (**Figure 1 – 2**).



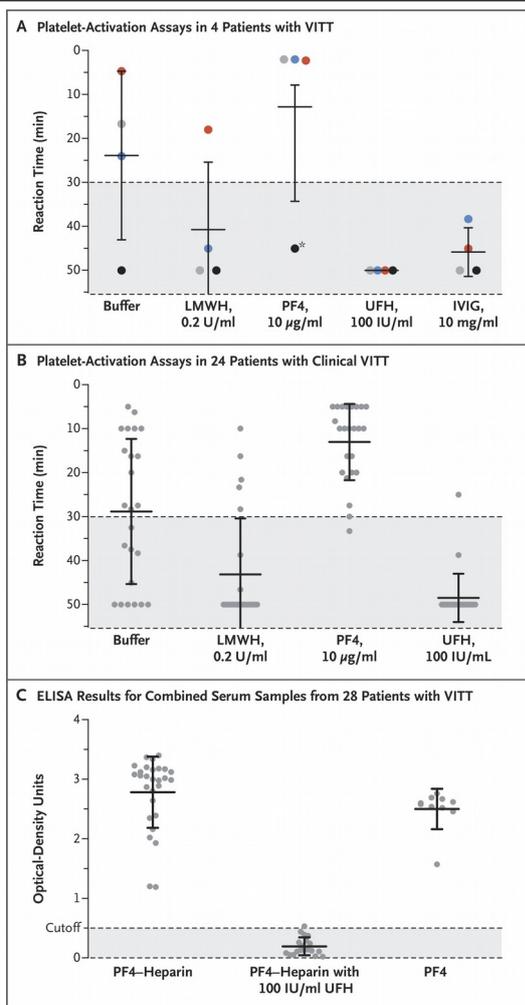


Figura 2. Reattività del siero del paziente al saggio attivazione piastrinica e al saggio immunitario (Greinacher et al)

In base a questi studi, il vaccino sembra stimolare una sindrome simile alla trombocitopenia indotta da eparina (HIT, heparin-induced thrombocytopenia). La HIT è un disordine protrombotico causato da anticorpi che attivano le piastrine e riconoscono complessi multimolecolari formati tra PF4 e eparina anionica.

Ricordiamo che altre sostanze oltre all'eparina fungono da trigger per un disordine protrombotico, simile alla HIT, come farmaci polianionici (ad esempio il polisolfato di pentosano, il fattore antiangiogenico PI-88, il condroitinsolfato ipersolfato). Inoltre, sindromi protrombotiche sono state osservate dopo infezioni batteriche e virali e dopo interventi chirurgici ortopedici. Tutte queste varianti della HIT sono state classificate come trombocitopenia autoimmune indotta da

eparina, caratterizzata dalla triade clinica di trombocitopenia severa, coagulazione intravascolare disseminata e trombosi.

Pertanto, la complicanza trombotica insorta dopo somministrazione del vaccino ChAdOx1 nCov-19, rappresenta una variante clinica della HIT, e si manifesta con un disordine protrombotico in pazienti non esposti precedentemente a eparina, nel siero dei quali sono stati individuati complessi multimolecolari con PF4 e anticorpi contro PF4. Questa sindrome è stata denominata trombocitopenia trombotica indotta da vaccino (VITT, dall'inglese vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia).

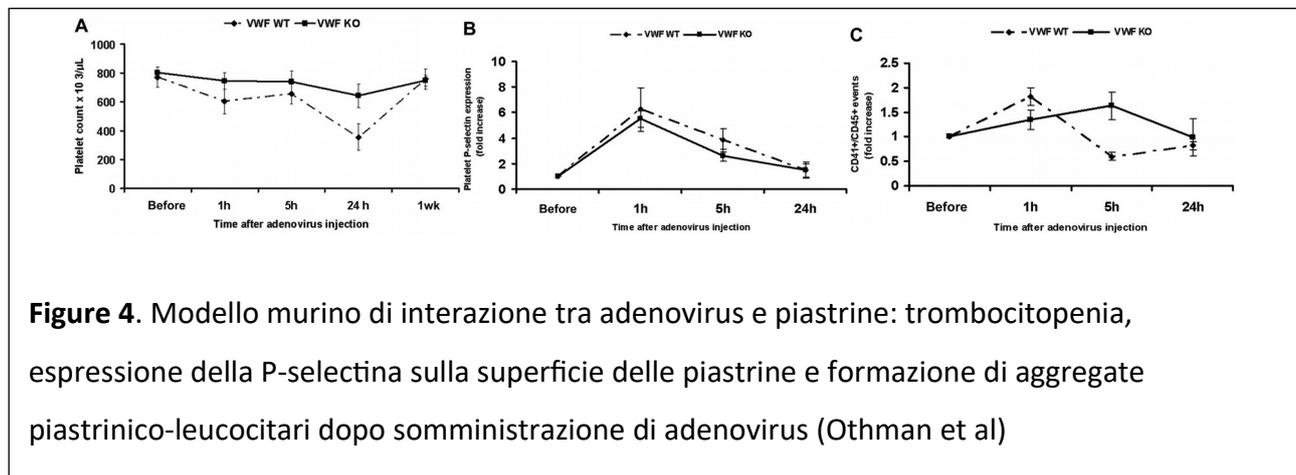
3. Patogenesi della VITT

Dal punto di vista patogenetico, la VITT si basa sull'interazione o tra vaccino e piastrine o tra vaccino e PF4. In entrambi i casi assistiamo all'attivazione piastrinica, quindi all'aggregazione e degranulazione piastrinica con espressione del fattore tissutale che aumenta il rischio di formazione di trombi. Dobbiamo notare che queste reazioni trombotiche sono risultate solo dopo la somministrazione del vaccino AstraZeneca, mentre i vaccini Pfizer e Moderna sono risultati esenti da queste complicazioni. Pertanto, sembrerebbe che la struttura chimica di questo vaccino possa determinare la reazione, in particolare il vettore adenovirale dello stesso potrebbe spiegare l'incidenza di questo disturbo trombotico.

3a. Adenovirus e attivazione piastrinica

Othman et al. hanno utilizzato modelli murini per dimostrare che l'interazione tra adenovirus e piastrine porta all'attivazione piastrinica e alla rapida esposizione della P-selectina sulla superficie piastrinica. Questo, a sua volta, innesca la formazione di aggregati piastrinico-leucocitari attraverso un'interazione con il maggiore ligando della P-selectina, il PSGL-1, sui leucociti. Questa interazione è essenziale per promuovere la migrazione dei leucociti sull'endotelio e anche per ridurre l'attività piastrinica in un contesto proinfiammatorio, perché esprimono piccole quantità del ligando. In questo studio, sono stati forniti diversi elementi di prova per indicare che le cellule endoteliali vengono attivate dopo la somministrazione di adenovirus. C'è una maggiore espressione di VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1) sulle cellule endoteliali coltivate dopo incubazione in vitro con il virus; vi sono aumenti sostanziali delle quantità totali di VWF e dei multimeri di Fattore di Von Willebrandt (ULVWF, endothelial cell-bound ultra-large

VWF) nel plasma in seguito alla somministrazione del virus e un aumento delle metalloproteasi derivati da cellule endoteliali circolanti. L'attivazione delle cellule endoteliali e l'associata iperattività delle molecole di adesione contribuiscono al rolling dell'aggregato leucocitario o piastrinico-leucocitario e alla loro migrazione transendoteliale, un processo determinante per l'afflusso di macrofagi tissutali (**Figura 3**).



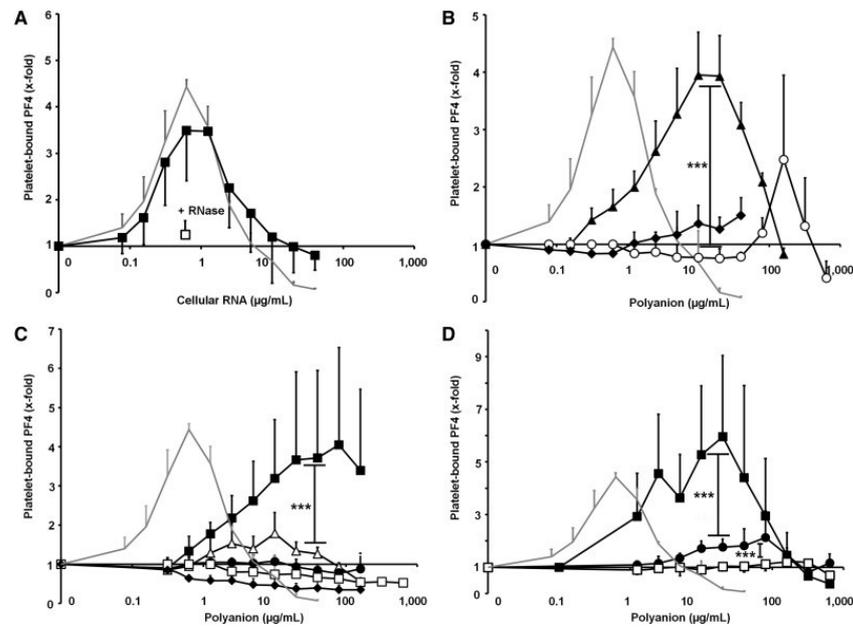
Shimony et al. hanno mostrato che anche nel siero umano esiste un'interazione molecolare tra l'adenovirus e le integrine cellulari. L'ingresso cellulare da parte degli adenovirus comporta inizialmente il legame delle fibre virali al loro recettore specifico espresso sulle cellule umane, CAR (Coxsachie and Adenovirus Receptor), seguito simultaneamente o successivamente dal legame di una qualsiasi delle cinque protrusioni Arg-Gly-Asp (RGD) espressa su una proteina virale alle integrine αV cellulari eterodimerizzate a catene β . Quindi, un requisito fondamentale per l'infezione adenovirale è l'interazione dell'integrina αV di membrana con la proteina virale che presenta le RGD, ligando affine alla sequenza e conformazione delle subunità integriniche.

3b. Interazioni tra DNA e PF4

Un'ulteriore ipotesi suggerisce che un possibile fattore scatenante gli anticorpi reattivi al PF4 possa essere il DNA libero nel vaccino.

Jaax et al. hanno dimostrato un'interazione tra il PF4 e gli acidi nucleici correlata alla carica e alla struttura degli stessi e hanno caratterizzato le proprietà funzionali di questi complessi multimolecolari. Gli acidi nucleici hanno indotto cambiamenti strutturali nella molecola del PF4 simili a quelli tipicamente osservati nei complessi PF4-eparina. Questi cambiamenti strutturali hanno provocato l'esposizione di neo-epitopi che sono stati riconosciuti da un sottogruppo di anticorpi anti-PF4-eparina attivanti le piastrine. Inoltre, i complessi PF4-aptamero hanno indotto la

formazione nel siero murino di anticorpi che hanno reagito in modo crociato con i complessi PF4-



eparina (Figura 4).

La formazione di epitopi su questi complessi che sono riconosciuti dagli anticorpi anti-PF4-eparina, dipende dalle caratteristiche strutturali dei polianioni, come la densità di carica, la lunghezza e il raggruppamento di carica. Gli acidi nucleici presentano ioni ossigeno carichi di gruppi fosfato che possono legarsi ai residui basici amminoacidi presenti sul PF4, con la successiva formazione di complessi multimolecolari ad alto peso e questo potrebbe essere sufficiente per indurre una risposta immunitaria, poiché anche singole e minime applicazioni di eparina si sono dimostrate sufficienti per l'induzione di HIT (Figura 5).

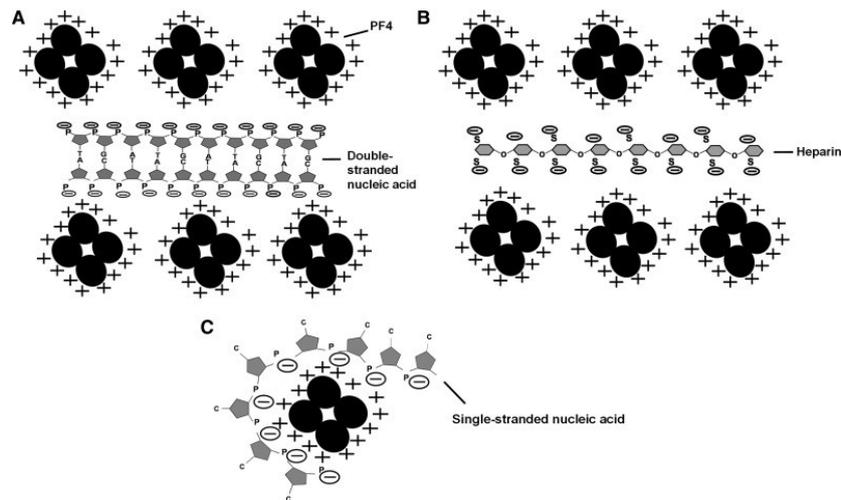


Figure 5. Modello di formazione del complesso tra PF4 e acidi nucleici: (A) I residui basici degli amminoacidi (+) nel tetramero di PF4 interagiscono con i gruppi fosfato (-) sulla doppia catena di acidi nucleici, con la formazione di complessi multimolecolari ad alto peso. (B) PF4 lega il gruppo solfato (-) su entrambi i siti della molecola di eparina, con la formazione di complessi multimolecolari ad alto peso. (C) Grazie alla sua alta flessibilità, una catena singola di acidi nucleici riesce ad avvolgere il tetramero PF4 e inibire la formazione di complessi con PF4 ad alto peso molecolare.

3c. VITT e autoimmunità

Numerose reazioni immunitarie anti-adenovirali vengono potenziate dalle interazioni tra adenovirus e complemento.

Kiang et al. hanno infatti dimostrato che la trombocitopenia indotta da un vettore adenovirale sembra dipendere interamente dalla presenza della proteina C3 e da un sistema del complemento completamente funzionale. In questo studio, sono stati iniettati a topi carenti di C3 alte dosi di un vettore a base di Ad5. Rispetto ai topi wilde-type trattati con Ad, i topi C3-KO trattati con Adenovirus hanno dimostrato una completa mancanza di trombocitopenia, ridotti livelli plasmatici di diverse citochine e chemochine proinfiammatorie e una risposta del trascrittoma epatico significativamente attenuata.

Su questa linea teorica, Conway et al. hanno scoperto che nei pochi studi post-mortem su pazienti COVID-19 si sono riscontrati depositi endoteliali interalveolari di MBL (mannose binding

lectin), MASP-2 (MBL-associated serine protease), C4b, C3b e C5b-9, nonché depositi di C5b-9 nei glomeruli dei reni. Queste segnalazioni sono in linea con un'eccessiva attivazione della lectina, come sembra accadere con gli altri coronavirus patogeni.

Come la trombina, la plasmina e altre serin-proteasi, è possibile che le proteasi codificate per SARS-CoV-2 proteolizzino e attivino C3 e C5, liberando più C5a pro-infiammatorio e pro-coagulante e aumentando la quantità e attività del MAC (Membran Attack Complex) protrombotico. È stato infatti dimostrato che C5a porti alla formazione di complessi della via del complemento terminale che regolano anche la coagulazione. Allo stesso tempo, C5b-7 favorisce l'espressione del fattore tissutale da parte delle cellule monocitiche, mentre il MAC induce la secrezione di VWF e P-selectina, il rilascio di microparticelle piastriniche e cambiamenti delle cellule endoteliali e della membrana piastrinica che favoriscono l'assemblaggio della protrombinasi e la generazione di trombina.

Per questi motivi, la VITT sembrerebbe non tanto un fenomeno trombotico primario, ma un effetto secondario di una stimolazione infiammatoria mediata da una struttura adenovirale che, interagendo anche con il sistema del complemento, favorisce l'aggregazione piastrinica e la formazione di trombi, insieme alla genesi di anticorpi anti-PF4. Sulla base di questa teoria patogenetica, il vero rischio della VITT sembrerebbe più associato a malattie autoimmuni, in cui un sistema immunitario non regolato e scollegato dai comuni processi di controllo infiammatorio, potrebbe costituire la principale predisposizione ad attivare eccessivamente il sistema del complemento e quindi favorire l'insorgenza della VITT. Non sembra un caso che siano coinvolte anche giovani donne, quindi la stessa popolazione fortemente coinvolta nelle malattie autoimmuni. Ovviamente questa ipotesi deve essere confermata da un adeguato completamento dello studio, per la scarsa varietà di campioni di riferimento che, se ampliati e ulteriormente analizzati, potrebbero confermare l'associazione tra VITT e autoimmunità.

3d. VITT e trombofilia

Per quanto riguarda il rischio di VITT nei soggetti trombofilici, questa possibilità è totalmente esclusa. Bisogna infatti ricordare che, durante la campagna vaccinale, sono stati vaccinati 25 milioni di individui, di cui 1,5 milioni affetti da trombofilia, quindi con una prevalenza del 6%. Se prendiamo ad esempio la trombofilia più frequente, cioè l'eterozigosi del fattore V Leiden, con una prevalenza del 5% nella popolazione mondiale, il rischio assoluto di evento trombotico è di 1 caso su 1000 per la popolazione sotto i 40 anni, mentre 1 caso in 100 per la

popolazione di età compresa tra i 40 ei 60 anni. Se su 25 milioni di vaccinati, abbiamo avuto solo 86 casi di VITT, quindi con una prevalenza dello 0,000003%, la vaccinazione diventa un fattore scatenante la trombosi nella popolazione geneticamente predisposta con una frequenza di 1 caso su 100 milioni di pazienti vaccinati.

Da questi dati si può quindi escludere l'utilità di qualsiasi forma di tromboprolifassi associata alla vaccinazione, che, al contrario, determinerebbe un maggior rischio di sanguinamento. Infatti, l'incidenza di emorragie per i pazienti trattati con cardioaspirina è di 23 casi su 10.000 pazienti all'anno e di 88 casi su 1 milione di pazienti dopo 14 giorni di ricovero, mentre l'incidenza di emorragie per i pazienti trattati con eparina è di 3 casi su 100 pazienti dopo 14 giorni di ricovero. Considerando quindi la prevalenza di VITT su 25 milioni di vaccinati, con una possibile tromboprolifassi si sarebbero verificati 2.200 casi di emorragie con cardioaspirina e 75.000 casi di emorragie con eparina.

4. Epidemiologia della VITT

Da un punto di vista epidemiologico, in base alla classificazione per frequenza degli effetti avversi ai farmaci, la VITT rimane classificata come un evento molto più che raro, che ha coinvolto un numero molto limitato di pazienti vaccinati con il vaccino AstraZeneca contro COVID-19.

Quantitativamente, l'evento ha una prevalenza tra 1 caso su 125.000 e 1 caso su 1 milione. Sono stati infatti segnalati 86 casi su 25 milioni di pazienti vaccinati con una percentuale dello 0,000003%.

Le donne più giovani sembrano essere coinvolte maggiormente, infatti l'età media è stata di 38 anni (range da 22 a 54 anni) con una prevalenza di circa il 70% per le donne. Tuttavia, non è stata accertata alcuna predisposizione dei pazienti a questi eventi trombotici in sedi atipiche, così come i quadri clinici di trombofilia, la storia familiare o individuale di trombosi non erano correlati allo sviluppo degli stessi effetti trombotici dopo la vaccinazione.

Per quanto riguarda invece il rischio di trombosi primaria, non vi sono prove che il vaccino AstraZeneca aumenti tale rischio; se lo confrontiamo con il rischio di trombosi determinato dal COVID-19 pari a 1 caso su 5 pazienti, è evidente che il beneficio garantito dalla vaccinazione supera di gran lunga anche il minimo rischio di effetto avverso.

Allo stesso tempo, inoltre, dobbiamo ricordare che alcuni farmaci non terapeutici generalmente utilizzati a scopo preventivo, come la pillola contraccettiva, hanno un rischio di trombosi maggiore rispetto al vaccino stesso.

5. Clinica e diagnosi della VITT

Clinicamente, il sospetto di VITT emerge quando, in un paziente sottoposto al vaccino AstraZeneca nel periodo compreso da 4 a 16 giorni prima, oltre agli effetti collaterali legati al vaccino più frequentemente riscontrati, sono evidenti manifestazioni cliniche specifiche legate a queste trombosi, come cefalea persistente e grave con eventuale visione offuscata, mancanza di respiro, dolore addominale o toracico, gonfiore e arrossamento di un arto, pallore e sensazione di freddo ad un arto.

I sintomi gravi richiedono una gestione specifica presso reparti di emergenza, mentre per i sintomi non gravi è sufficiente un approccio di assistenza primaria.

Per i criteri di diagnosi è fondamentale la correlazione con la somministrazione del vaccino AstraZeneca avvenuta da 4 a 16 giorni prima.

Sul piano laboratoristico, in primo luogo è necessario ricorrere a un esame emocromocitometrico che verifichi la trombocitopenia, con una conta piastrinica inferiore a 150.000 unità per microlitro. Sono utili gli elementi diagnostici sierologici relativi alla trombosi, quindi il D-dimero (che è elevato), il fibrinogeno (livello basso o normale) e uno striscio di sangue periferico (normale).

In caso di sospetta trombosi, l'accesso alla diagnostica per immagini tramite TC consente un'identificazione altamente specifica del trombo. In generale, sono stati individuati siti insoliti di trombosi per VITT, in particolare le vene corticali, il seno trasverso, il seno sigmoideo, le vene epatiche e le vene spleniche.

Una volta accertata la presenza di trombosi con trombocitopenia, l'analisi di secondo livello più importante è il saggio di immunoassorbimento enzimatico (ELISA, Enzyme-linked Immunosorbent Assay) che permette di dimostrare e quantificare la presenza di anticorpi anti-PF4.

6. Terapia della VITT

Il trattamento per la VITT è simile al trattamento per la HIT. L'eparina non deve essere somministrata. La trasfusione di piastrine viene utilizzata solo in caso di sanguinamento.

In prima linea vengono utilizzati anticoagulanti, quindi inibitori diretti del Fattore Xa , come apixaban (Eliquis®) e rivaroxaban (Xarelto®), inibitori diretti della trombina, come argatroban (Novastan®) e bivalirudina (Angiox®) e inibitori indiretti della Xa, cioè il fondaparinux (Arixtra®). La dose dell'anticoagulante orale diretto è identica alla dose usata per trattare le trombosi venose profonde (**Tabella 1**). Gli antagonisti della vitamina K (Coumadin®) sono controindicati durante la trombocitopenia acuta e la coagulazione intravascolare disseminata.

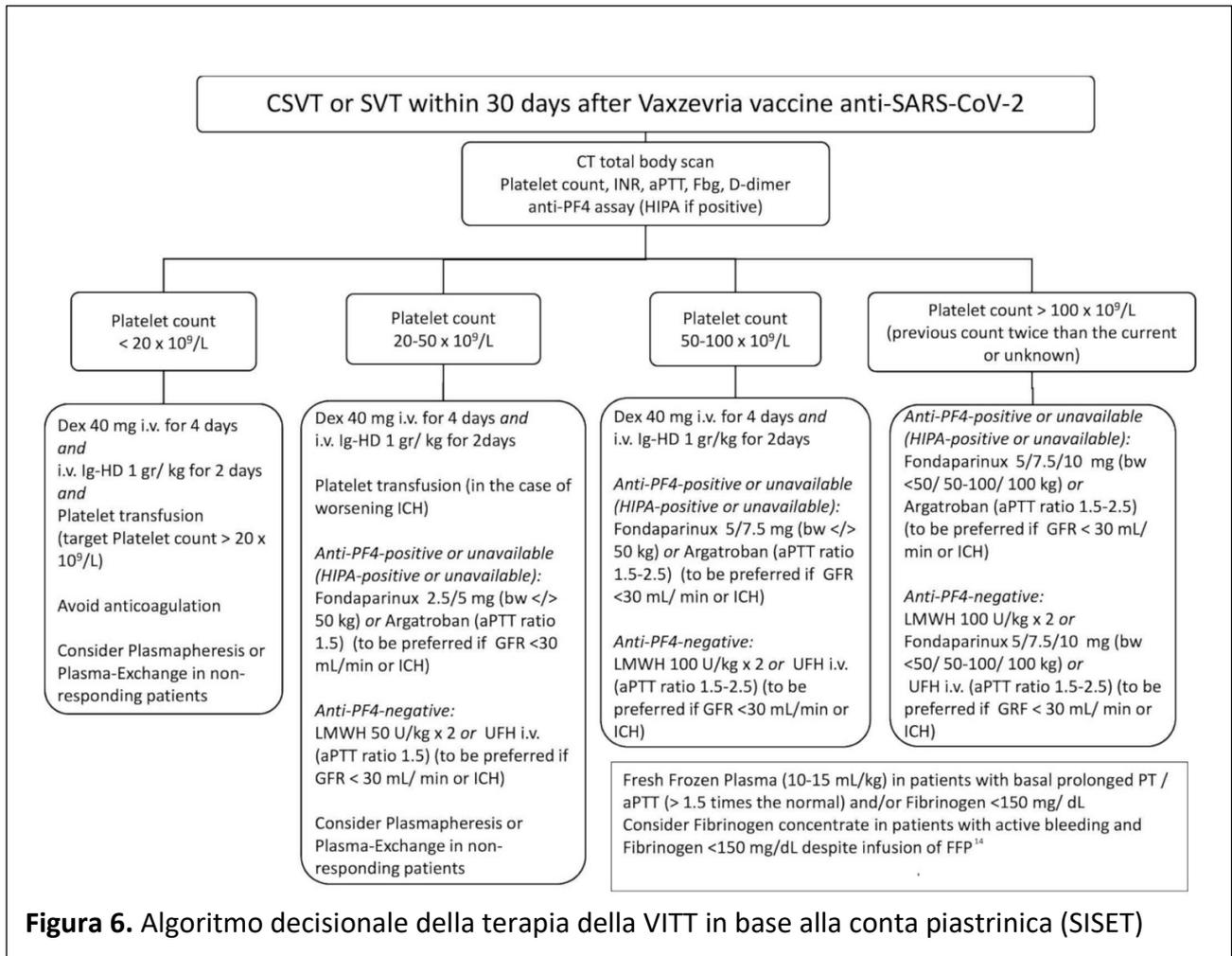
Farmaco	Dose in fase acuta	Dose in fase post-acuta
Eliquis®	10 mg 2/die 7 days	5 mg 2/die
Xarelto®	15 mg 2/die 3 weeks	20 mg 1/die
Novastan®	25 ug/kg/min	
Arixtra®	2,5 mg 1/die se peso < 50 kg 5 mg 1/die se peso > 50 kg	

Tabella 1. Dosaggio degli anticoagulanti orali per il trattamento della VITT.

Nei pazienti con trombosi severa, è appropriata la somministrazione di immunoglobuline endovenose ad alte dosi (IVIG), con una dose di 1 g per kg per due giorni, che aumenta la conta piastrinica, diminuisce l'ipercoagulabilità e inibisce l'attivazione piastrinica da parte degli anticorpi anti-PF4 attivanti le piastrine .

Secondo la Società Italiana per lo studio di emostasi e trombosi (SISSET), le opzioni terapeutiche dovrebbero essere correlate all'entità della trombocitopenia (**Figura 6**). Nei pazienti con piastrine al di sotto di 20.000 unità per microlitro la terapia anticoagulante è generalmente sconsigliata, mentre se la trombocitopenia è compresa tra 20.000 e 50.000 unità per microlitro IVIG (1 g/kg/die per 2 giorni) e desametasone (40 mg/die per 4 giorni) dovrebbero essere la prima scelta. Nei casi più gravi (come emorragia intracranica attiva, ICH) possono essere prese in considerazione trasfusioni di piastrine; analogamente, le trasfusioni di piastrine devono essere prese in considerazione nei casi in cui una trombocitopenia grave persistente impedisca la terapia antitrombotica; nei casi gravi, quando la trombocitopenia è resistente alle misure di cui sopra, si

può prendere in considerazione la plasmateresi; si consiglia di utilizzare plasma fresco congelato (10-15 ml/kg ogni 12-24 ore) in caso di coagulopatia da consumo grave, secondo le linee guida ISTH. Non appena la conta piastrinica lo consente, quindi con una conta piastrinica superiore a 20.000 unità per microlitro, sono indicati fondaparinux e argatroban. L'uso degli anticoagulanti orali diretti è sconsigliato per questa indicazione in alcuni paesi, per la difficile gestione del sovradosaggio (non esistono antagonisti) e soprattutto per problemi di somministrazione in soggetti non coscienti.



7. Vaccinazione e flebologia

Nella nostra esperienza clinica di chirurgia flebologica, i pazienti affetti da insufficienza venosa cronica e trattati con termoablazione Laser (ELVeS) per insufficienza safenica o con scleroterapia mediante Polidocanolo o Tetradecilsolfato di Sodio sono suscettibili di trombosi e per questo richiedono un periodo di tromboprofilassi.

Fino a Giugno 2021, 36 pazienti trattati con ablazione termica con tecnica ELVeS della vena Grande Safena (GS) e Piccola safena (PS) sono stati vaccinati contro COVID-19.

Di questi, 22 pazienti hanno ricevuto il vaccino Comirnaty® o Moderna prima dell'intervento, mentre 14 pazienti hanno ricevuto il vaccino ChAdOx1 nCov-19, 8 prima dell'intervento e 6 dopo.

L'età media è stata di 56 anni (range da 25 a 80 anni). 12 pazienti erano uomini, mentre 24 erano donne. Le caratteristiche clinico-laboratoristiche dei pazienti sono state raccolte e nella **Tabella 2** è rappresentato lo schema di raccolta con i dati relativi ai primi 8 pazienti esaminati.

Tutti i pazienti hanno riportato sintomi clinici aspecifici dopo 24-72 ore dalla vaccinazione, principalmente stanchezza, affaticamento, mal di testa, dolore nel sito di inoculazione. Nessuno ha riportato febbre.

Secondo le linee guida per la tromboprofilassi dopo l'intervento chirurgico, abbiamo trattato i pazienti con eparina a basso peso molecolare (Enoxaparina 2000 UI / sc die) per 7 giorni e 4 giorni dopo l'inizio della tromboprofilassi tutti i pazienti hanno eseguito un emocromo con conta piastrinica per escludere una possibile HIT.

Non sono stati segnalati casi di trombocitopenia o eventi trombotici.

Pazienti	Età	Tipo di vaccino	Dosi	Tipo di eparina	Piastrine
Paziente 1	80 aa	Pfizer	2/2	Inhixa® 2000 UI/mL	277
Paziente 2	65 aa	AstraZeneca	2/2	Inhixa® 2000 UI/mL	451
Paziente 3	25 aa	Pfizer	2/2	Inhixa® 2000 UI/mL	247
Paziente 4	62 aa	Pfizer	2/2	Inhixa® 2000 UI/mL	198
Paziente 5	55 aa	AstraZeneca	1/2	Inhixa® 2000 UI/mL	364
Paziente 6	48 aa	AstraZeneca	1/2	Inhixa® 2000 UI/mL	176
Paziente 7	71 aa	AstraZeneca	1/2	Inhixa® 2000 UI/mL	431
Paziente 8	44 aa	AstraZeneca	1/2	Inhixa® 2000 UI/mL	378

Tabella 2. Caratteristiche cliniche e laboratoristiche dei pazienti (16/04/2021)

Sempre fino a giugno, 31 pazienti trattati con scleroterapia della GS o PS con polidocanolo e/o tetradecilsolfato di sodio sono stati vaccinati contro COVID-19.

Di questi, 18 pazienti hanno ricevuto il vaccino Comirnaty® o Moderna® prima del trattamento, mentre 13 pazienti hanno ricevuto il vaccino ChAdOx1 nCov-19, 7 prima e 6 dopo la terapia.

L'età media è stata di 68 anni (range da 27 a 79 anni). 4 pazienti erano uomini, mentre 27 erano donne. Tutti i pazienti hanno riportato sintomi clinici aspecifici dopo 24-72 ore dalla vaccinazione,

principalmente stanchezza, affaticamento, mal di testa, dolore nel sito di inoculazione. 16 pazienti hanno riportato febbre.

I pazienti sono stati sottoposti a tre sedute di scleroterapia, distanziate di una settimana una dall'altra, e durante il periodo di trattamento e fino a 20 giorni dopo il termine, hanno indossato una calza elastica della II classe di compressione. Nessun paziente di questo gruppo ha ricevuto profilassi con eparina a basso peso molecolare.

Non sono stati segnalati casi di trombocitopenia o eventi trombotici.

8. Conclusioni

L'obiettivo principale della revisione sistematica proposta è stato quello di definire in maniera adeguata l'entità clinica della reazione trombotica verificatasi in seguito a somministrazione del vaccino ChAdOx1 nCov-19 e, valutare se la concomitante vaccinazione SARS-CoV2 costituisca un limite nella scelta dell'approccio terapeutico dell'insufficienza venosa safenica o un fattore negativo per lo sviluppo di complicanze trombotiche.

Pur trattandosi di una specifica realtà clinica meritevole di osservazione clinica, la VITT rimane tuttavia un evento molto più che raro, in base alla classificazione per frequenza degli eventi avversi ai farmaci, e per questo difficile da analizzare e da contestualizzare in una campagna vaccinale che, purtroppo, risente della sempre più crescente diffidenza della popolazione generale, che non di rado contesta anche in maniera molto prorompente la vaccinazione con vaccino ChAdOx1 nCov-19. In base alla letteratura analizzata, emerge l'ipotesi secondo la quale esista una predisposizione del paziente che determini una eccessiva sensibilizzazione allo stimolo immunitario da parte della vaccinazione e, in questa ottica, sarebbe opportuno identificare eventuali marker clinico-laboratoristici capaci di stabilire un rischio di complicanza.

Resta comunque valida la teoria secondo cui la trombosi post-vaccinale non risulti un evento primario, ma la conseguenza di una eccessiva risposta immunitaria responsabile di aggregazione intercellulare e attivazione endoteliale. Per queste ragioni, non esiste correlazione tra il vaccino ChAdOx1 nCov-19 e quadri di trombofilia congenita o acquisita e qualsiasi forma di tromboprofilassi correlata a vaccinazione risulta inutile nonché rischiosa per eventi emorragici.

Proprio in questo contesto, risulta evidente che uno stato pro-trombotico determinato da un intervento chirurgico, non verrebbe potenziato da un eventuale stimolo vaccinale, anche perché il paziente in esame è protetto dalla tromboprofilassi post-operatoria mediante eparina a

basso peso molecolare ed è monitorato mediante esame emocromocitometrico della conta piastrinica.

Per quanto riguarda i risultati emersi dalla nostra esperienza di chirurgia flebologica che prevede interventi di per sé pro-trombotici, l'esiguo numero di pazienti reclutati e la mancanza di eventi significativi legati al vaccino o all'intervento stesso non consentono al momento di trarre delle conclusioni completamente affidabili. Con i dati ottenuti, si può comunque affermare che non è stata riscontrata alcuna incompatibilità tra i due strumenti terapeutici, in quanto la simultaneità dei due trattamenti non ha comportato un aumento del rischio di trombosi. Pertanto, i nostri trattamenti chirurgici non controindicano la vaccinazione e, allo stesso tempo, la vaccinazione non causa complicazioni né aumenta il rischio di trombosi nello svolgimento degli stessi trattamenti.

Bibliografia

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Geneva: World Health Organization. April 5, 2021
2. European Centre for Disease Prevention and Control COVID-19 Vaccine Tracker
3. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, Wiedmann M, Aamodt AH, Skattør TH, Tjønnfjord GE, Holme PA. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021 Apr 9. doi: 10.1056/NEJMoa2104882. Epub ahead of print. PMID: 33835768.
4. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021 Apr 9. doi: 10.1056/NEJMoa2104840. Epub ahead of print. PMID: 33835769.
5. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, Goldblatt D, Kotoucek P, Thomas W, Lester W. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021 Apr 16. doi: 10.1056/NEJMoa2105385. Epub ahead of print. PMID: 33861525.
6. Othman M, Labelle A, Mazzetti I, Elbatarny HS, Lillicrap D. Adenovirus-induced thrombocytopenia: the role of von Willebrand factor and P-selectin in mediating accelerated platelet clearance. *Blood.* 2007 Apr 1;109(7):2832-9. doi: 10.1182/blood-2006-06-032524. PMID: 17148587.
7. Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2015 Jul 16;373(3):252-61. doi: 10.1056/NEJMcp1411910. PMID: 26176382.

8. Shimony N, Elkin G, Kolodkin-Gal D, Krasny L, Urieli-Shoval S, Haviv YS. Analysis of adenoviral attachment to human platelets. *Virology*. 2009 Feb 17;6:25. doi: 10.1186/1743-422X-6-25. PMID: 19222836; PMCID: PMC2649059.
9. Jaax ME, Krauel K, Marschall T, Brandt S, Gansler J, Fürll B, Appel B, Fischer S, Block S, Helm CA, Müller S, Preissner KT, Greinacher A. Complex formation with nucleic acids and aptamers alters the antigenic properties of platelet factor 4. *Blood*. 2013 Jul 11;122(2):272-81. doi: 10.1182/blood-2013-01-478966. Epub 2013 May 14. PMID: 23673861; PMCID: PMC3709655.
10. Kiang A, Hartman ZC, Everett RS, Serra D, Jiang H, Frank MM, Amalfitano A. Multiple innate inflammatory responses induced after systemic adenovirus vector delivery depend on a functional complement system. *Mol Ther*. 2006 Oct;14(4):588-98. doi: 10.1016/j.ymthe.2006.03.024. Epub 2006 Jun 2. PMID: 16733096.
11. Conway EM, Pryzdial ELG. Is the COVID-19 thrombotic catastrophe complement-connected? *J Thromb Haemost*. 2020 Nov;18(11):2812-2822. doi: 10.1111/jth.15050. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32762081; PMCID: PMC7436532.
12. Foley JH, Walton BL, Aleman MM, O'Byrne AM, Lei V, Harrasser M, Foley KA, Wolberg AS, Conway EM. Complement Activation in Arterial and Venous Thrombosis is Mediated by Plasmin. *EBioMedicine*. 2016 Feb 6;5:175-82. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.02.011. PMID: 27077125; PMCID: PMC4816834.
13. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Albisetti M, von Auer C, Ay C, Korte W, Scharf RE, Pötzsch B, Greinacher A. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. *Hamostaseologie*. 2021 Apr 1. doi: 10.1055/a-1469-7481. Epub ahead of print. PMID: 33822348.
14. Warkentin TE. High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: a review. *Expert Rev Hematol*. 2019 Aug;12(8):685-698. doi: 10.1080/17474086.2019.1636645. Epub 2019 Jul 5. PMID: 31274032.
15. Gresele P, Marietta M, Ageno W, Marcucci R, Contino L, Donadini MP, Russo L, Tiscia GL, Palareti G, Tripodi A, Mannucci PM, De Stefano V, Management of cerebral and splanchnic vein thrombosis associated with thrombocytopenia in subjects previously vaccinated with Vaxzevria (AstraZeneca): a position statement from the Italian Society for the Study of Haemostasis and Thrombosis (SISSET). *Blood Transfus* 2021; DOI 10.2450/2021.0117-21

16. Nikolopoulos ES, Charalampidis DG, Georgakarakos EI, Georgiadis GS, Lazarides MK. Thromboprophylaxis practices following varicose veins surgery. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2012 Jun;24(2):80-6. doi: 10.1177/1531003512454581. Epub 2012 Jul 23. PMID: 22825421.
17. Wołkowski K, Wołkowski M, Urbanek T. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Thrombotic Risk Stratification in the Varicose Veins Surgery-Pro prospective Observational Study. *J Clin Med.* 2020 Dec 7;9(12):3970. doi: 10.3390/jcm9123970. PMID: 33297575; PMCID: PMC7762368.