

**Protocollo 30 SIE/2021//PC DEL 9 aprile 2021**

**Indicazioni della Società Italiana di Ematologia (SIE) per la gestione dei casi di piastrinopenia/  
trombosi/ coagulopatia associata ai vaccini anti-SARS-CoV-2**

Redatte da : Sergio Siragusa, Paolo Corradini, Anna Falanga, Marco Marietta, Marco Ruggeri, Roberto Santi, Francesco Passamonti, Valerio De Stefano

Nelle ultime settimane si sono avute numerose segnalazioni di eventi trombotici, spesso in sedi atipiche (trombosi venose cerebrali o splancniche, associati a piastrinopenia e con decorsi clinici di particolare intensità, in pazienti recentemente sottoposti a vaccinazione anti-SARS-CoV-2 con Vaxzevria (precedentemente denominato Vaccino COVID-19 AstraZeneca).

Le Autorità competenti (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee- PRAC dell'European Medicines Agency EMA ed Agenzia Italiana del Farmaco AIFA) hanno intensificato l'attività di farmacovigilanza e stanno valutando la plausibilità biologica degli eventi, l'eventuale nesso di causalità con la vaccinazione, e l'esistenza di possibili caratteristiche cliniche di interesse.

Il 7 aprile Il PRAC dell'EMA ha concluso che le trombosi atipiche associate a piastrinopenia debbano essere elencate come effetti indesiderati molto rari dell'impiego di Vaxzevria. E' stata effettuata un'analisi approfondita di 62 casi di trombosi del seno venoso cerebrale e 24 casi di trombosi venosa splancnica riportati nel database sulla sicurezza dei farmaci dell'UE (EudraVigilance) al 22 marzo 2021, 18 dei quali fatali. I casi provenivano principalmente da sistemi di segnalazione spontanea dell'Area Economica Europea e del Regno Unito, dove circa 25 milioni di persone hanno ricevuto il vaccino. La maggior parte dei casi segnalati si è verificata entro 2 settimane dalla vaccinazione in donne di età inferiore a 60 anni. Sulla base delle prove attualmente disponibili, non sono stati confermati fattori di rischio predisponenti.

Nelle more degli sviluppi di questi approfondimenti, la SIE ha ritenuto opportuno fornire ai propri Soci, attraverso un panel di esperti, alcune indicazioni per la gestione dei casi di piastrinopenia/ trombosi/ coagulopatia associata ai vaccini anti-SARS-CoV-2.

1. In caso di piastrinopenia isolata, con o senza manifestazioni emorragiche, senza segni o sintomi suggestivi di trombosi tipica o atipica, si suggerisce di gestire i pazienti con i presidi terapeutici abitualmente impiegati nella gestione delle piastrinopenie secondarie da farmaci di nuova diagnosi (steroidi e/o Ig vena).
2. Deve essere posta la massima attenzione al sospetto di eventi trombotici rari, con particolare riguardo alla loro identificazione e caratterizzazione precoce. I soggetti sottoposti a vaccinazione che sviluppano nei giorni successivi (in particolare tra 4 e 14 giorni) cefalea, disturbi visivi o motori, petecchie o altre manifestazioni emorragiche, o segni o sintomi di tromboembolia tipica o atipica (edema agli arti inferiori o superiori, cefalea ingravescente, dispnea, dolore toracico, dolore addominale ingravescente) devono essere attentamente valutati clinicamente e sottoposti ad indagini laboratoristiche (esame emocromocitometrico, INR, aPTT, fibrinogeno, D-dimero) e strumentali (TAC con m.d.c. o angio-TAC total-body, Doppler, angio-RMN encefalo in caso di sintomi suggestivi o di sospetto diagnostico suggerito da TAC e/o doppler). In considerazione della possibilità di coinvolgimento pluridistrettuale si consiglia

eseguire esami di imaging radiologico total-body indipendentemente dalla sede della sintomatologia maggiormente espressa.

3. Nel caso in cui venga diagnosticata una trombosi venosa cerebrale o trombosi venosa in sede tipica o atipica (mesenterica, giugulare, splancnica), associata a trombocitopenia, sulla base delle notizie finora disponibili, si raccomanda di:
  - a) ricoverare il paziente in un reparto ad alta intensità di cura
  - b) escludere la presenza di microangiopatia trombotica o Coagulopatia Intravascolare Disseminata (CID) conclamata (<https://reference.medscape.com/calculator/649/dic-score>)
  - c) somministrare Desametasone ad una dose compresa tra 20 e 40 mg/die, per almeno 4 gg e fino ad una conta piastrinica sicura per l'esecuzione di terapia anticoagulante; ove indicato proseguire a dosi a scalare (tapering)
  - d) preferire l'uso di Fondaparinux o Argatroban con dosaggi adeguati alla conta piastrinica e ai valori dei parametri emocoagulativi.
  - e) L'eparina non frazionata (ENF) o a basso peso molecolare, ove ragionevolmente esclusa una sospetta HIT (HIT score a bassa probabilità- <https://www.merckmanuals.com/medical-calculators/HIT-it.htm>), può essere considerata in pazienti con elevato rischio emorragico (piastrinopenia <50.000/mmc). In caso di clearance creatinina < 30 ml/min e/o BMI > 30 può essere considerata terapia con ENF e.v. (target aPTT ratio 1.5-2, da ridurre su base individuale in rapporto alla conta piastrinica)
  - f) In caso di conta piastrinica inferiore a 20.000/mmc astenersi dalla somministrazione di farmaci antitrombotici. In casi selezionati, con particolare gravità clinica e/o emorragia e solo dopo aver escluso una sospetta HIT e/o una microangiopatia trombotica (valutare la presenza di anemia emolitica Coombs negativa e presenza di schistociti all'esame morfologico del sangue periferico), considerare la somministrazione di concentrati piastrinici per ottenere e mantenere una conta piastrinica superiore a 20.000/mmc e poter iniziare un trattamento antitrombotico a dosaggi adeguati. In caso di conta piastrinica superiore a 50.000/mmc il dosaggio dei farmaci antitrombotici potrà essere quello standard, valutando sempre comunque il rischio emorragico globale e eventuali recenti sanguinamenti in atto o recenti.
  - g) Procedere con terapia sostitutiva (Plasma Fresco Congelato o emoderivati) in caso di coagulopatia da consumo, in accordo alle attuali Linee Guida (ISTH guidelines, J.Thromb. Haemostas. 2013;11:761).
  - h) In accordo con le indicazioni della Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISET), in base a limitatissime esperienze di colleghi tedeschi, inglesi e italiani può essere considerato un tentativo con Ig vena (1 g/kg/ die per 2 giorni). Si sottolinea che in alcuni casi italiani e inglesi l'approccio con immunoglobuline non ha prodotto effetti e che in alcune casistiche l'uso di Ig vena e plasmaferesi in pazienti con HIT è stato associato ad un peggior andamento clinico. Il ricorso alla plasmaferesi può essere considerato nei casi che non rispondono nell'arco di 48/72 h, ove sia ragionevole il sospetto di complessi immuni circolanti.
  - i) Si raccomanda di prelevare siero, plasma e sangue intero da congelare a - 20 C° (2-3 ml) per studi specifici che possano contribuire a comprendere la eziopatogenesi dei fenomeni trombotici.
  - j) Si ricorda di effettuare in tutti i casi gli accertamenti atti a individuare il COVID-19: tampone molecolare naso-faringeo ed eventuale TAC polmonare in caso di sintomi respiratori; potrebbe anche essere utile per studiare la eziopatogenesi dosare gli anticorpi anti-spike nel siero. Infatti se la trombosi fosse a pochi giorni dal vaccino consentirebbe di chiarire se vi era stata una infezione precedente da SARS-Cov-2.
  - k) Si ricorda che gli eventi su riportati devono essere immediatamente segnalati alla farmacovigilanza di competenza (AIFA).

Speriamo che queste indicazioni possano esservi di aiuto nella pratica quotidiana. Buon lavoro.

Paolo Corradini

9 aprile 2021