

CARATTERISTICHE DEI SOGGETTI VACCINATI CON VAXZEVRIA IN REGIONE TOSCANA E RISCHIO DI INSORGENZA DI TROMBOSI CON SINDROME DA TROMBOCITOPENIA

Anna Ginardi, Claudia Bartolini, Giulia Hyenaci, Giuseppe Roberto, Rosa Gini – Agenzia Regionale di Sanità Toscana

DOMANDA

Quali sono le caratteristiche degli individui toscani che hanno ricevuto il vaccino Vaxzevria (AstraZeneca)? Qual è stato il rischio di sviluppare trombosi con sindrome da trombocitopenia dopo la vaccinazione?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Il vaccino Vaxzevria, sviluppato dall'Università di Oxford in collaborazione con AstraZeneca in risposta alla pandemia globale da coronavirus, è stato autorizzato in Italia alla fine di gennaio 2021 e fornito alla Regione Toscana a partire dalla seconda settimana di febbraio 2021. Le prenotazioni in Toscana sono state inizialmente aperte per i soggetti con età compresa tra 18 e 55 anni appartenenti alle seguenti categorie: personale scolastico e universitario, docente e non docente, Forze Armate e di Polizia. La somministrazione del primo ciclo di Vaxzevria consiste in due iniezioni, che inizialmente sono state impostate a distanza di 10-12 settimane (<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=78775&parte=1%20&serie=null>).

Come richiesto dalla Commissione Europea, a seguito del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio è prevista la conduzione di uno studio che ne esamini il profilo di sicurezza nella popolazione esposta (post-authorization safety study, PASS), con particolare attenzione all'incidenza di eventi avversi prestabiliti (eventi avversi di interesse, AESI). Nel caso di Vaxzevria, uno dei principali AESI è la trombosi con sindrome da trombocitopenia, evento avverso identificato durante le prime fasi della campagna di vaccinazione tramite il sistema di segnalazione spontanea e oggetto della temporanea sospensione di questo vaccino a marzo 2021.

Il protocollo di studio ha ricevuto approvazione da parte dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ed è presente nel registro EU PAS (EUPAS43556), come anche i primi risultati (Interim Report 1 <https://www.encepp.eu/encepp/openAttachment/documents.otherDocument-0/48709>).

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

È stato condotto uno studio multinazionale di natura osservazionale utilizzando i dati amministrativi di quattro fonti di dato europee, corrispondenti ad altrettanti Stati. Tutte le fonti di dato sono state convertite nel Common Data Model sviluppato all'interno del progetto ConcePTION (progetto numero IMI-821520, Thurin et al. 2022), disponibile come risorsa open source. Ai fini di questo documento verranno descritti i risultati ottenuti dall'estrazione dei dati del database di ARS.

La popolazione di studio è stata selezionata a partire dai soggetti residenti in Regione Toscana vaccinati con almeno una dose di Vaxzevria durante il periodo 1 febbraio 2021 – 31 agosto 2021.

Il periodo di osservazione ha avuto inizio a partire dalla data della prima dose di Vaxzevria (data indice) e fine al momento della registrazione del primo di uno dei seguenti eventi: fine del periodo di studio, decesso del soggetto, spostamento in altra regione. Per tutti i soggetti è stata richiesta la presenza di almeno 1 anno nel database a partire dalla data di entrata nello studio. Sono stati estratti i dati dal registro anagrafe, registro vaccini, schede di dimissione ospedaliera, schede degli accessi al pronto soccorso e registro Covid-19.

Circa 342 mila soggetti residenti in Toscana hanno ricevuto almeno una dose di vaccino Vaxzevria tra febbraio e agosto 2021, la maggior parte durante il secondo trimestre del 2021 e più del 70% di essi avevano un'età superiore a 60 anni alla data della vaccinazione (**Tabella 1**).

La quasi totalità dei soggetti vaccinati con almeno una dose di Vaxzevria ha ricevuto questo vaccino come prima dose e più del 90% di questi hanno ricevuto lo stesso vaccino come seconda dose (**Tabella 2**). La distanza tra la prima e la seconda dose di vaccino è stata in media di 12 settimane.

In linea con l'obiettivo di esaminare il profilo di sicurezza del vaccino, nel report ad interim è stata analizzata l'incidenza degli AESI previsti dal protocollo nelle popolazioni di studio. In questa scheda verrà presentato l'evento AESI trombotici con sindrome da trombocitopenia (TTS). Questo evento è stato definito come la presenza di nuovo evento tromboembolico (comprese diagnosi di embolia o trombosi venosa profonda o tromboembolismo) e nuova diagnosi di trombocitopenia con insorgenza 10 giorni prima o 10 giorni dopo l'evento tromboembolico; entrambi i componenti dell'evento non dovevano essere stati diagnosticati nell'anno precedente per lo stesso soggetto. La finestra di rischio per TTS, ovvero il periodo di tempo in cui viene monitorata l'insorgenza dello specifico evento avverso, ha avuto inizio il giorno della vaccinazione con Vaxzevria e termine il 42esimo giorno successivo (AESI Working

Group of Vaccines Europe). La fine del periodo di osservazione è coincisa con la fine della finestra di rischio definita per questo AESI.

Per la valutazione di questo evento sono stati selezionati anche soggetti che non hanno ricevuto alcuna dose di qualsiasi vaccino anti COVID-19 nel periodo 1 febbraio 2021 – 31 agosto 2021, presenti almeno da 1 anno nel database a partire dalla data di entrata nello studio. I soggetti vaccinati e non vaccinati sono stati abbinati secondo le variabili sesso, età (± 2 anni) e precedente diagnosi di COVID-19, con un rapporto 1:5 tra vaccinati e non vaccinati. La data indice per i soggetti non vaccinati è corrisposta alla data indice del soggetto vaccinato a lui abbinato. La fine del periodo di osservazione per i soggetti non vaccinati è coincisa con la registrazione del primo di uno dei seguenti eventi: fine del periodo di studio, decesso del soggetto, spostamento in altra regione, data di somministrazione del vaccino Vaxzevria, registrazione dell'evento TTS.

Il tasso di incidenza (IR) di TTS nei soggetti in studio è stato calcolato come il numero di soggetti con nuova diagnosi di TTS nella finestra di rischio, dopo prima o seconda dose di vaccino, diviso per il numero totale di persone-anno accumulate nel periodo delle finestre di rischio riferite alla prima e alla seconda dose (se somministrata).

In ARS sono stati registrati 2 eventi TTS tra i soggetti vaccinati, entrambi i soggetti erano di sesso femminile, uno appartenente alla fascia d'età 50-59 anni e l'altro alla fascia 79-79 anni (**Tabella 3**). Il tasso di incidenza di TTS nel periodo di studio è risultato comparabile tra i soggetti vaccinati e quelli non vaccinati (**Tabella 4**).

Tabella 1

Caratteristiche dei soggetti vaccinati con almeno una dose di vaccino Vaxzevria in Regione Toscana tra febbraio e agosto 2021

	ARS Toscana	
	N	% ^a
Soggetti vaccinati	342,255	100.00%
Quartile dell'anno alla data indice		
Q1 2021	142,284	41.57%
Q2 2021	199,358	58.25%
Q3 2021	613	0.18%
Età alla data indice (anni)		
Media (SD)	63.17	(13.64)
Mediana (Q1, Q3)	69	(56, 74)
Gruppi di età (anni)		
0-11	1	<0.01%
12-15	2	<0.01%
16-19	144	0.04%
20-29	8,397	2.45%
30-39	17,585	5.14%
40-49	36,615	10.70%
50-59	37,334	10.91%
60-69	81,767	23.89%
70-79	160,289	46.83%
80 o più	121	0.04%
Sesso		
Maschi	153,184	44.76%
Femmine	189,071	55.24%
Durata del periodo antecedente la data indice (anni)		
Media (SD)	24.94	(10.88)
Mediana (Q1, Q3)	25	(17, 33)
Storia di COVID19 (test PCR)	10,985	3.21%

a percentuale se non diversamente specificato

Tabella 2**Pattern di utilizzo di seconda dose di vaccino anti COVID-19 nei soggetti vaccinati con Vaxzevria come prima dose**

	ARS Toscana (Italy)	
Soggetti vaccinati con prima dose di Vaxzevria, n %	342,030	100%
Soggetti vaccinati solamente con prima dose di Vaxzevria, n %	12,138	3.55%
Soggetti vaccinati con prima dose di Vaxzevria e seconda dose di uno dei vaccini anti COVID-19 disponibili, n %	329,892	96.45%
Seconda dose con Vaxzevria	313,454	91.65%
Seconda dose con Comirnaty (Pfizer/BioNTech)	14,188	4.15%
Seconda dose con Spikevax (Moderna)	2,239	0.65%
Seconda dose con Janssen	11	<0.01%
Seconda dose con altro vaccino anti COVID 19	0	0%
Tempo (settimane) intercorso tra la prima dose di Vaxzevria e la seconda dose di uno dei vaccini anti COVID-19 disponibili, media (SD)		
Vaxzevria	11.92	(0.44)
Comirnaty	12.45	(2.50)
Spikevax	12.70	(3.11)
Janssen	15.19	(4.12)
altro vaccino anti COVID 19	0	(0)

Tabella 3**Tasso di incidenza di TTS per i soggetti vaccinati con almeno una dose di Vaxzevria**

	N. soggetti	N. eventi	Persone-anno	IR 10,000 persone-anno	(95% CI)
Totale	340.774	2	71.472,9	0,28	(0,03-1,01)
Secondo gruppi di età (anni)					
0-11	1	0	0.1	0.00	(0.00-6,825.00)
12-15	2	0	0.1	0.00	(0.00-5,245.32)
16-19	144	0	22.3	0.00	(0.00-803.25)
20-29	8,218	0	1,691.5	0.00	(0.00-149.81)
30-39	17,303	0	3,646.2	0.00	(0.00-95.82)
40-49	36,353	0	7,253.6	0.00	(0.00-71.11)
50-59	37,173	1	7,599.8	0.27	(0.00-70.64)
60-69	81,467	0	15,572.9	0.00	(0.00-47.58)
70-79	159,993	1	35,661.4	0.06	(0.00-34.02)
80 o più	120	0	24.9	0.00	(0.00-1,057.20)
Secondo il sesso					
Maschi	152,355	0	31,618.5	0.00	(0.00-34.79)
Femmine	188,419	2	39,854.4	0.11	(0.00-31.39)

Tabella 4

Tassi di incidenza di TTS nei soggetti vaccinati con almeno una dose di Vaxzevria e soggetti non vaccinati abbinati secondo le variabili sesso, età e precedente diagnosi di COVID-19

TTS (finestra di rischio: 1-42 giorni)	ARS Toscana	
	N. eventi	IR 10,000 persone-anno (95% CI)
Soggetti vaccinati	2	0.28 (0.03-1.02)
Soggetti non vaccinati	4	0.21 (0.03-1.52)

RISPOSTA ALLA DOMANDA

L'utilizzo del vaccino Vaxzevria in Regione Toscana si è concentrato nei primi due trimestri del 2021 e specialmente nel secondo trimestre. In linea con quanto raccomandato dal Ministero della Salute, la maggior parte dei soggetti vaccinati aveva età superiore ai 60 anni: la iniziale popolazione target per questo vaccino aveva età compresa tra 18 e 55 anni, a seguito però della rivalutazione del rapporto rischio-beneficio a marzo 2021 ne è stato raccomandato l'uso preferenziale in soggetti con età superiore a 60 anni.

Durante il periodo di studio, l'incidenza di TTS nei soggetti vaccinati con almeno una dose di Vaxzevria è stata di 2 eventi per 10,000 persone-anno (tasso di incidenza 0.28) e per i non vaccinati di 4 eventi per 10,000 persone-anno (tasso di incidenza 0.21). I tassi osservati nella popolazione non vaccinata suggeriscono che si tratti di casi di trombosi con concomitante trombocitopenia, ad es. soggetti con nuova diagnosi di cancro in chemioterapia che sviluppano trombosi venosa profonda. Per quanto riguarda i tassi osservati nella popolazione vaccinata con Vaxzevria, sebbene siano in linea con quanto osservato globalmente, non è possibile confermare il nesso di causalità con il vaccino poiché la definizione dell'evento si è basata sull'applicazione di un algoritmo nei dati estratti da banche dati amministrative. Questa conferma sarà possibile a seguito della revisione e validazione dei casi, come previsto per il report finale dello studio.

Riferimenti bibliografici

Thurin HN et al., From Inception to ConcePTION: Genesis of a Network to Support Better Monitoring and Communication of Medication Safety During Pregnancy and Breastfeeding. Clin Pharmacol Ther. 2022 Jan;111(1):321-331. doi: 10.1002/cpt.2476