

Contenuto dell'articolo

Astratto

Introduzione

Metodi

Risultati

Discussione

Conclusione

Contributi dell'autore

Ringraziamenti

Materiale supplementare

Disponibilità dei dati


Finanziamento

Note dell'autore

Dati supplementari

ARTICOLO DI GIORNALE

Miocardite correlata alla vaccinazione COVID-19: uno studio nazionale coreano

Jae Yeong Cho, Kye Hun Kim , Nuri Lee, Soo Hyeon Cho, Seung Yun Kim, Eun Kyoung Kim, Parco Jae-Hyeong, Eui-Young Choi, Jin-Oh Choi, Parco Hyukjin ... [Mostra di più](#)

[Note dell'autore](#)

European Heart Journal, ehad339,
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad339>

Pubblicato: 02 giugno 2023 **Storia dell'articolo** ▼

Pdf by:
<https://www.pro-memoria.info>

Astratto

Obiettivi

È necessario uno studio completo a livello nazionale sull'incidenza e gli esiti della miocardite correlata alla vaccinazione COVID-19 (VRM).

Metodi e risultati

Tra 44 276 704 individui con almeno 1 dose di vaccinazione COVID-19, sono stati analizzati l'incidenza e i corsi clinici dei casi di VRM confermati dal Comitato di aggiudicazione degli esperti della Korea Disease Control and Prevention Agency. COVID-19 VRM è stato confermato in 480 casi (1,08 casi per 100 000 persone). L'incidenza della miocardite correlata alla vaccinazione era significativamente più alta negli uomini rispetto alle donne (1,35 contro 0,82 per 100 000 persone, $P < 0,001$) e nei vaccini mRNA rispetto ad altri vaccini (1,46 contro 0,14 per 100 000 persone, $P < 0,001$). L'incidenza della miocardite correlata alla vaccinazione era più alta nei maschi di età compresa tra 12 e 17 anni (5,29 casi per 100 000 persone) e più bassa nelle femmine di età superiore ai 70 anni (0,16 casi per 100 000 persone). La VRM grave è stata identificata in 95 casi (19,8% del VRM totale, 0,22 per 100 000 persone vaccinate), 85 ricoveri in unità di terapia intensiva (17,7%), 36 miocardite fulminante (7,5%), 21 terapia di ossigenazione extracorporea a membrana (4,4%), 21 decessi (4,4%) e 1 trapianto di cuore (0,25%). Otto decessi su 21 erano morte cardiaca improvvisa (SCD) attribuibile a VRM dimostrata da un'autopsia, e tutti i casi di SCD attribuibile a VRM avevano meno di 45 anni e ricevevano vaccini mRNA.

Conclusione

Sebbene il VRM COVID-19 fosse raro e mostrasse corsi clinici relativamente favorevoli, il VRM grave è stato

trovato nel 19,8% di tutti i casi di VRM. Inoltre, la SCD dovrebbe essere strettamente monitorata come complicanza potenzialmente fatale della vaccinazione COVID-19.

Astratto grafico strutturato

Key Question

What are the nationwide incidence and clinical outcomes of COVID-19 vaccination-related myocarditis (VRM) in the entire vaccinated Korean population?

Key Finding

Severe VRM was found in 95 (19.8%) out of 480 VRM cases: 85 intensive care unit admissions (17.7%), 36 fulminant myocarditis (7.5%), 21 extracorporeal membrane oxygenation (4.4%), 21 deaths (4.4%) including 8 sudden cardiac deaths, and one heart transplantation (0.2%).

Take Home Message

COVID-19 VRM is very rare (1.08 cases per 100 000 vaccinated persons). Severe COVID-19 VRM is found in about one fifth of all VRM cases. Sudden cardiac death should be carefully monitored as a potentially fatal complication of COVID-19 vaccination, especially in individuals under 45 years who have received mRNA vaccines.

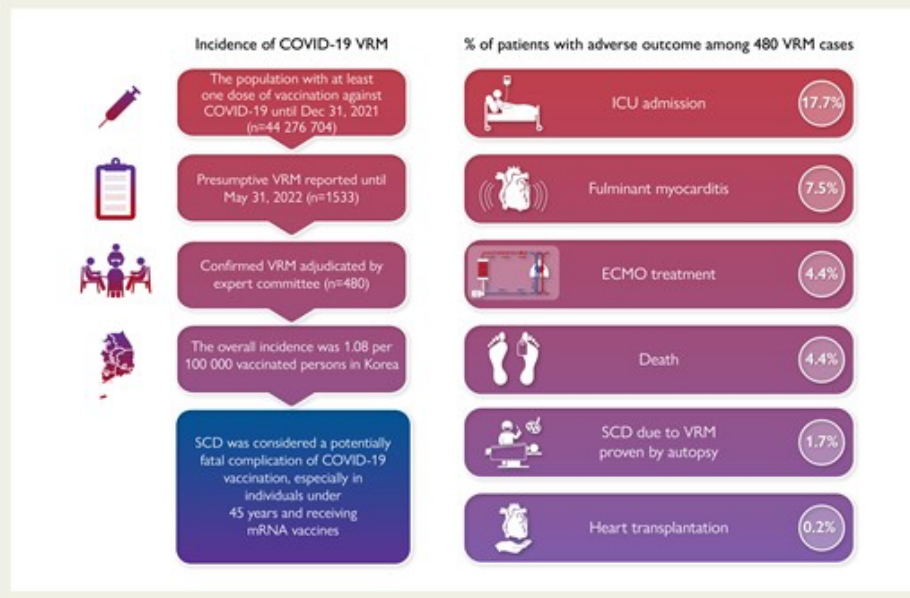


Diagramma di flusso dello studio e riepilogo della percentuale di pazienti con esiti avversi tra 480 casi di miocardite correlata alla vaccinazione COVID-19. VRM, miocardite correlata al vaccino; SCD, morte cardiaca improvvisa; terapia intensiva, unità di terapia intensiva; ECMO, ossigenazione extracorporea della membrana

Pdf by:
<https://www.pro-memoria.info>

Keywords: COVID-19, miocardite, vaccinazione, esiti

Sezione dei problemi: Ricerca clinica

Introduzione

La miocardite correlata al vaccino (VRM) è una complicanza rara dei vaccini COVID-19.¹ Grandi studi di coorte ed epidemiologici hanno suggerito che il COVID-19 VRM è associato all'uso di vaccini mRNA, specialmente nei giovani maschi e dopo la seconda dose di vaccinazione, e di solito si sviluppa entro 7 giorni dalla vaccinazione.²⁻⁶

L'incidenza riportata di COVID-19 VRM varia tra gli studi con 1,4-5,0 per 100 000 persone vaccinate a causa delle differenze nella popolazione dello studio. COVID-19 VRM è generalmente noto per essere lieve in gravità con esiti clinici favorevoli a breve termine.²⁻⁴ Tuttavia, ci sono diversi casi segnalati di COVID-19 VRM che mostrano esiti clinici sfavorevoli come la miocardite fulminante (FM) o persino la morte.⁷⁻⁹

Pertanto, saranno necessari ulteriori studi che coinvolgeranno intere persone vaccinate a livello nazionale con un sistema di segnalazione coerente per ridurre al minimo il bias di selezione. Poiché la Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) ha organizzato un sistema nazionale di segnalazione per gli eventi avversi associati alla vaccinazione COVID-19, abbiamo analizzato l'incidenza nazionale e gli esiti clinici del COVID-19 VRM nell'intera popolazione coreana vaccinata.

Metodi

Raccolta dati

Il governo coreano ha organizzato il COVID-19 Vaccination Task Force Adverse Event Investigation Team all'interno del KDCA per lo screening di tutti gli eventi avversi associati alla vaccinazione COVID-19. Le istituzioni mediche, gli individui vaccinati o i tutori possono segnalare qualsiasi evento avverso

dopo la vaccinazione COVID-19 al sito web ufficiale (nip.kdca.go.kr) del KDCA o dei centri sanitari pubblici regionali. La Korea Disease Control and Prevention Agency ha anche istituito un sistema di segnalazione con un obbligo legale per eventi avversi speciali tra cui miocardite e pericardite dopo la vaccinazione COVID-19. I medici o gli operatori sanitari che trattano o rilevano eventi avversi speciali devono presentare un rapporto legale al KDCA.

Per valutare tutti i casi segnalati di sospetta miocardite o pericardite dopo la vaccinazione COVID-19, il KDCA ha organizzato il comitato di valutazione degli esperti sulla pericardite/miocardite da vaccinazione COVID-19. Il comitato comprendeva 7 esperti in cardiologia, 1 in malattie infettive, 2 in epidemiologia, investigatori epidemiologici in 16 centri regionali e funzionari del KDCA. Gli investigatori epidemiologici hanno raccolto e indagato su tutte le cartelle cliniche e hanno fornito tali dati al comitato.

Progettazione dello studio e popolazione

Questo è un rapporto retrospettivo a livello nazionale che include tutti i coreani vaccinati e il comitato di revisione istituzionale del KDCA ha approvato il protocollo di studio (numero IRB: 2022-03-07-PE-A).

Dal 26 febbraio al 31 dicembre 2021, 44 276 704 individui di età superiore ai 12 anni (94,4% dei coreani di età superiore ai 12 anni) sono stati vaccinati con almeno una dose di vaccini COVID-19: ChAdOx1 ($n = 11\,156\,646$), BNT162b2 ($n = 24\,828\,152$), mRNA-1273 ($n = 6\,781\,796$) COV2. S ($n = 1\,510\,110$). La seconda dose di vaccini COVID-19 è stata somministrata a 41 084 830 persone: ChAdOx1 ($n = 11\,093\,528$), BNT162b2 ($n = 23\,369\,725$), o mRNA-1273 ($n = 6\,621\,577$). Una terza dose di vaccini COVID-19 è stata somministrata a 18 411 821 persone: BNT162b2 ($n = 11\,458\,290$), mRNA-1273 ($n = 6\,930\,450$) o Ad26. COV2. S ($n = 23\,081$).

Diagnosi di COVID-19 VRM

Tra i 44 276 704 soggetti vaccinati dal 26 febbraio al 31 dicembre 2021, 1533 casi di sospetta miocardite sono stati segnalati al KDCA. Il comitato di aggiudicazione degli esperti sulla pericardite/miocardite da vaccinazione COVID-19 si è tenuto ogni settimana e il comitato ha esaminato tutti i registri per la verifica della diagnosi di VRM.

Il comitato ha adottato la definizione e la classificazione del caso di miocardite della Brighton Collaboration (BC) per la diagnosi e il grado di certezza della diagnosi di VRM [BC. Definizione del caso di miocardite/pericardite. La Task Force per la salute globale, 16 luglio 2021 (<https://brightoncollaboration.us/myocarditis-case-definition-update/>)]. La miocardite acuta si è sviluppata entro 42 giorni dopo che la vaccinazione COVID-19 è stata considerata come COVID-19 VRM. Per ridurre al minimo il rischio di una diagnosi imprecisa, il comitato ha respinto la definizione di caso BC di livello 3 di miocardite e il caso BC di livello 2 senza elevazione della troponina cardiaca e i casi con un risultato positivo per l'infezione da COVID-19. Inoltre, il comitato di aggiudicazione ha esaminato altre potenziali cause di miocardite, come la presenza di anticorpi contro vari virus e marcatori autoimmuni nella loro revisione delle cartelle cliniche.

La troponina cardiaca iniziale è stata misurata quando i pazienti hanno visitato l'ospedale con sintomi dopo la vaccinazione e sono stati seguiti quotidianamente fino alla normalizzazione dei valori.

La miocardite correlata alla vaccinazione che richiede l'ammissione in unità di terapia intensiva (ICU), la miocardite fulminante (FM), l'uso di ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO), la morte o il trapianto di cuore sono stati considerati gravi VRM in questo studio.

Analisi statistica

Le variabili continue sono state descritte come medie (deviazione standard) o mediane con intervalli interquartili (IQR) rispetto utilizzando il test *t* di Student o il test *U* di Mann-Whitney. Le variabili categoriche sono state confrontate utilizzando il test χ^2 o il test esatto di Fisher. L'analisi di Kaplan-Meier è stata eseguita per stimare l'incidenza cumulativa di miocardite a 42 giorni dopo l'ultima dose di vaccino. L'analisi della curva delle caratteristiche operative del ricevitore è stata eseguita per identificare i valori di cut-off dell'età e della pressione arteriosa sistolica per la previsione di VRM grave. La regressione logistica binaria è stata utilizzata per determinare i predittori indipendenti di VRM grave. Nel modello sono state testate variabili con $P < 0,1$ sull'analisi di regressione univariata e variabili clinicamente rilevanti. Tutti i test statistici erano a due code e i valori di $P < 0,05$ sono stati considerati significativi. Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando lo Statistical Package for Social Sciences, versione 21.0 (SPSS-PC, Chicago, IL) e R Statistical Software versione 4.2.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Risultati

Caratteristiche di base

Tra i 1533 casi di sospetta miocardite acuta segnalati al KDCA, il comitato di aggiudicazione degli esperti sulla pericardite/miocardite da vaccinazione COVID-19 ha confermato 480 casi di COVID-19 VRM. Le caratteristiche di base sono riassunte nella [tabella 1](#).

Tabella 1 Caratteristiche di base

Caratteristiche	Popolazione coreana ($n = 51$)	Popolazione vaccinata ($n = 44$)	VRM ($n =$
-----------------	----------------------------------	------------------------------------	-------------

	349 116)	276 704)	480)
Età mediana (anni), mediana (IQR)	45 (27-60)	47 (32-61)	30 (20- 45)
Fascia d'età (anni), <i>n</i> (%)			
< 12	4 441 020 (9)		
12-17	2 768 836 (5)	2 076 259 (5)	78 (16)
18-29	7 619 756 (15)	7 415 068 (17)	161 (34)
30-39	6 686 639 (13)	6 313 754 (14)	86 (18)
40-49	8 109 221 (16)	7 706 804 (17)	63 (13)
50-59	8 570 076 (17)	8 361 166 (19)	55 (12)
60-69	7 140 703 (14)	6 913 088 (16)	23 (5)
≥ 70	6 012 865 (11)	5 490 565 (12)	14 (3)
Sesso, <i>n</i> (%)			
Femmina	25 746 790 (50)	22 118 827 (50)	181 (38)
Maschio	25 602 326 (50)	22 157 877 (50)	299 (62)
Sintomi o segni, <i>n</i> (%)			
Dolore o disagio al petto			287 (60)
Dispnea			128 (27)

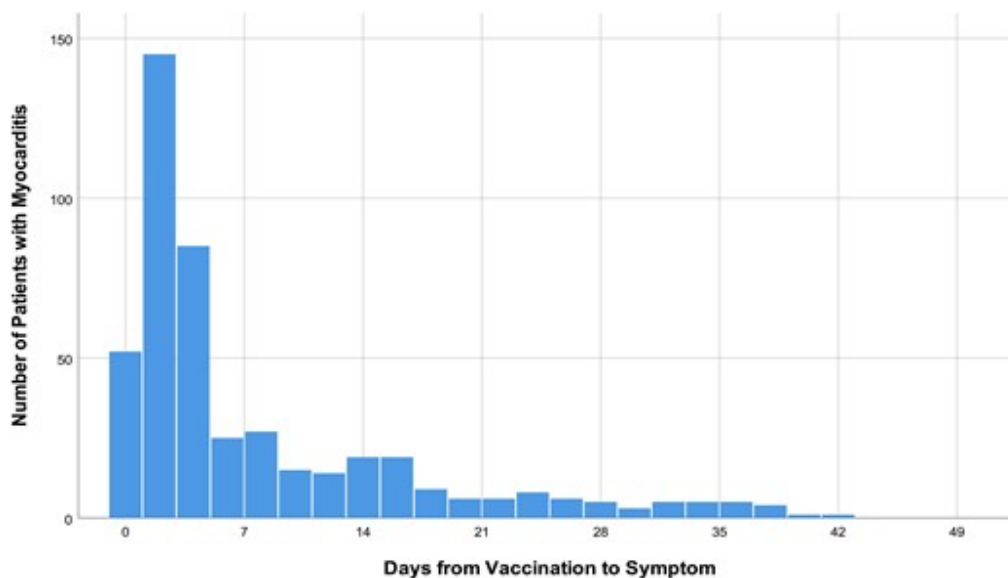
Febbre		76 (16)
Palpitazione		60 (13)
Segni vitali, media (SD)		
BP sistolica (mmHg)		121.2 (25,3)
BP diastolico (mmHg)		74.4 (17.1)
Frequenza cardiaca (b.p.m.)		86.4 (22.1)
Temperatura corporea (°C)		36.9 (0,8)
Malattia coesistente, <i>n</i> (%)		
Diabete mellito		6 (2)
Ipertensione		26 (8)
Dislipidemia		10 (3)
CAD		2 (1)
CVA		1 (0)
Tipo di vaccino, <i>n</i> (%)		
BNT162b2	24 828 152 (56)	306 (64)
mRNA-1273	6 781 796 (15)	156 (33)
ChAdOx1	11 156 646 (25)	15 (3)

La popolazione della Corea proviene dal Korean Statistical Information Service (<http://kosis.kr/eng/>).

VRM, miocardite correlata al vaccino; BP, pressione sanguigna; CAD, malattia coronarica; CVA, incidente cerebrovascolare; SD, deviazione standard; IQR, intervallo interquartile.

COVID-19 VRM era comune nei maschi (62,3%), di età inferiore ai 40 anni (67,9%) e dopo l'uso di vaccini mRNA (96,3%). Il dolore o il disagio toracico è stato il sintomo di presentazione più comune e il tempo mediano dalla vaccinazione all'insorgenza dei sintomi è stato di 3 giorni (IQR, 1-10 giorni) (*Figura 1*).

Figura 1



Tempo dalla vaccinazione COVID-19 all'insorgenza dei sintomi.

Incidenza di COVID-19 VRM

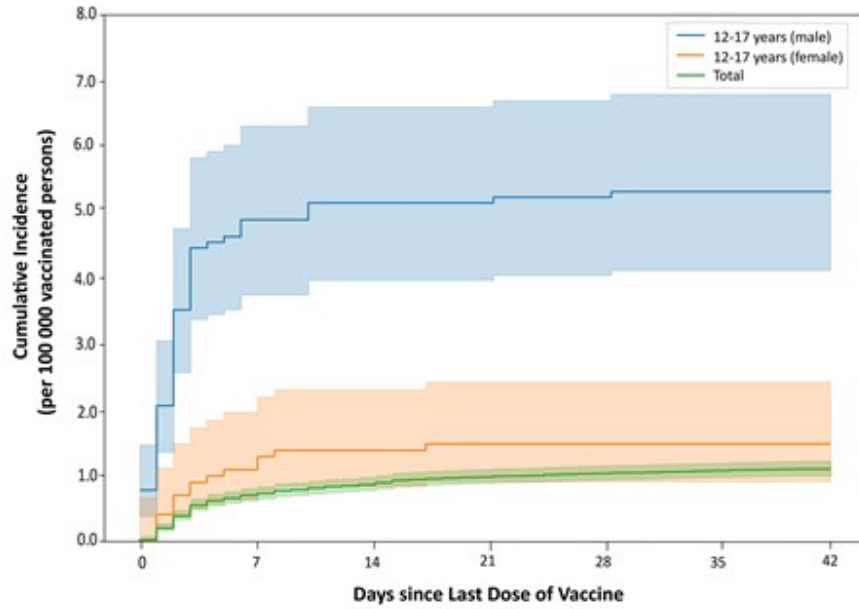
L'incidenza del COVID-19 VRM è riassunta nella *tabella 2*.

L'incidenza complessiva è stata di 1,08 per 100 000 persone vaccinate (*Figura 2A*). L'incidenza di VRM COVID-19 era

significativamente più alta negli uomini che nelle donne (1,35 vs. 0,82 per 100 000 persone, $P < 0,001$).

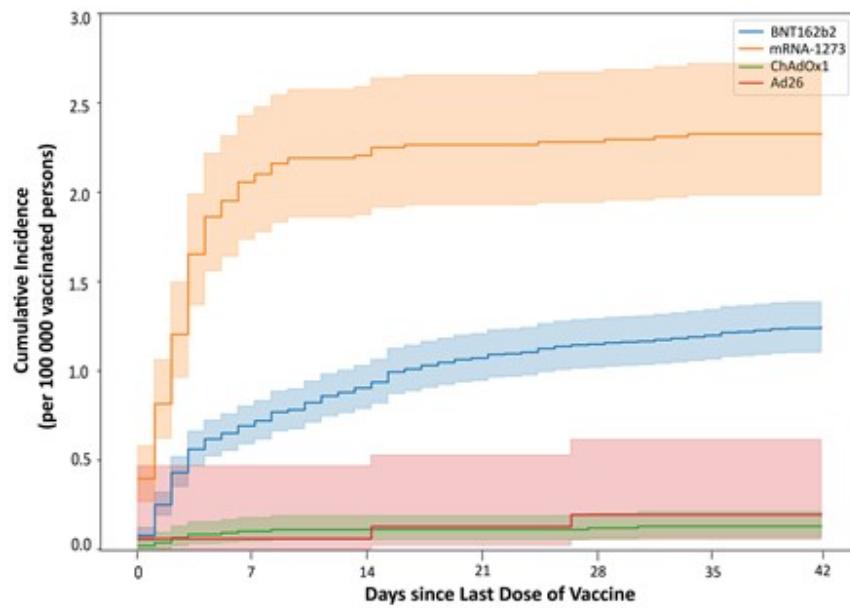
Figura 2

A



	0	7	14	21	28	35	42
12-17 years (male)							
No. at Risk	1 171 550	1 171 493	1 171 490	1 171 489	1 171 488	1 171 488	1 171 488
Cumulative No. of Events	0	57	60	61	62	62	62
12-17 years (female)							
No. at Risk	1 105 176	1 105 162	1 105 161	1 105 160	1 105 160	1 105 160	1 105 160
Cumulative No. of Events	0	14	15	16	16	16	16
Total							
No. at Risk	44 276 704	44 276 372	44 276 307	44 276 268	44 276 248	44 276 231	44 276 224
Cumulative No. of Events	0	332	397	436	456	473	480

B



	0	7	14	21	28	35	42
BNT162b2							
No. at Risk	24 828 152	24 827 974	24 827 921	24 827 883	24 827 867	24 827 853	24 827 846
Cumulative No. of Events	0	178	231	269	285	299	306
mRNA-1273							
No. at Risk	6 781 796	6 781 655	6 781 645	6 781 644	6 781 642	6 781 640	6 781 640
Cumulative No. of Events	0	141	151	152	154	156	156
ChAdOx1							
No. at Risk	11 156 646	11 156 634	11 156 633	11 156 633	11 156 632	11 156 631	11 156 631
Cumulative No. of Events	0	12	13	13	14	15	15
Ad26							
No. at Risk	1 510 110	1 510 109	1 510 108	1 510 108	1 510 107	1 510 107	1 510 107
Cumulative No. of Events	0	1	2	2	3	3	3

Kaplan-Meier stima l'incidenza della miocardite correlata al vaccino COVID-19. (A) Incidenza cumulativa per 100 000 persone nella popolazione totale vaccinata e maschi e femmine di età compresa tra 12 e 17 anni e (B) incidenza cumulativa per 100 000 persone nella popolazione totale vaccinata in base al tipo di vaccino.

Tabella 2 Incidenza di COVID-19 VRM

	Popolazione vaccinata (no.)	VRM (no.)	Incidenza di VRM n./100 000 persone (IC 95%)
Totale	44 276 704	480	1.08 (0,99–1,19)
12-17 anni	2 076 259	78	3.76 (2,97-4,69)
18-29 anni	7 415 068	161	2,17 (1,85–2,53)
30-39 anni	6 313 754	86	1,36 (1,09–1,68)
40–49 anni	7 706 804	63	0,82 (0,63–1,05)
50-59 anni	8 361 166	55	0,66 (0,50-8,6)
60–69 anni	6 913 088	23	0.33 (0,21–0.50)
≥ 70 anni	5 490 565	14	0,26 (0,14–0,3)
Maschi	22 157 877	299	1,35 (1 1,20-1,51)
12-17 anni	1 171 550	62	5,29 (4,06-6,78)
18-29 anni	3 920 277	115	2,93 (2,42-3,52)
30-39 anni	3 381 709	52	1.54 (1.15–2.02)

40–49 anni	3 954 215	27	0,68 (0,45–0,99)
50-59 anni	4 245 958	19	0.45 (0,27–0,0)
60–69 anni	3 297 193	15	0,46 (0,26–0,75)
≥ 70 anni	2 186 975	9	0.41 (0,19–7,48)
Femmine	22 118 827	181	0,82 (0,70–0,75)
12-17 anni	1 105 176	16	1.45 (0,83–2,35)
18-29 anni	3 544 543	46	1.30 (0.95–1.73)
30-39 anni	2 977 337	34	1,14 (0,79–1,60)
40–49 anni	3 797 674	36	0.95 (0,66–1.31)
50-59 anni	4 173 776	36	0.86 (0,60–1.19)
60–69 anni	3 431 287	8	0,23 (0,10–0,46)
≥ 70 anni	3 089 034	5	0,16 (0,05–0,38)

VRM, miocardite correlata al vaccino; IC, intervallo di confidenza.

L'incidenza di COVID-19 VRM è stata più alta nel vaccino mRNA-1273 [2,30 per 100 000 persone (IC 95%, da 1,95 a 2,69)] e seguita da BNT162b2 [1,23 per 100 000 persone (IC 95%, da 1,10 a 1,38)], Ad26 (0,20 [IC 95%, da 0,04 a 0,58] per 100
L'incidenza di VRM era significativamente più alta nei vaccini mRNA rispetto ad altri vaccini (1,46 [IC 95%, da 1,33 a 1,60] vs. 0,14 [IC 95%, da 0,08 a 0,23] per 100 000 persone, $P < 0,001$).

L'incidenza di VRM è stata più alta nei maschi di età compresa tra 12 e 17 anni [5,29 (IC 95%, da 4,06 a 6,78) per 100 000 persone] seguita dai maschi di età compresa tra 18 e 29 anni 2,93 (IC 95%, da 2,42 a 3,52) e più bassa nelle femmine di età superiore ai 70 anni [0,16 (IC 95%

L'incidenza del COVID-19 VRM è stata di 0,47 per 100 000 persone dopo la prima dose di vaccinazione, 0,55 per 100 000 persone dopo la seconda dose di vaccinazione e 0,24 per 100 000 persone dopo la terza dose di vaccinazione. L'incidenza di COVID-19 VRM non era diversa tra la prima e la seconda dose di vaccinazione, ma era significativamente più bassa nella terza dose di vaccinazione rispetto alla prima o alla seconda dose di vaccinazione.

L'incidenza di COVID-19 VRM dopo la prima dose di vaccinazione non era diversa tra uomini e donne [0,47 (IC 95%, da 0,39 a 0,57) vs. 0,47 (IC 95%, da 0,38 a 0,57) per 100 000 persone, $P = 1.000$]. Tuttavia, l'incidenza di VRM dopo la seconda dose di vaccinazione è stata significativamente più alta negli uomini rispetto alle donne [0,76 (IC 95%, da 0,65 a 0,89) rispetto a 0,31 (IC 95%, da 0,24 a 0,39) per 100 000 persone, $P < 0,001$].

Ci sono stati solo due schemi di vaccinazione eterologi in Corea durante il periodo di studio: ChAdOx1 seguito da BNT162b2 ($n = 1\,789\,915$) e mRNA-1273 seguito da BNT162b2 ($n = 98\,761$). Non sono stati segnalati VRM con mRNA-1273 seguito da BNT162b2. Tuttavia, a 8 individui è stato diagnosticato VRM su 1 789 915 ChAdOx1 seguito da uno schema di vaccinazione eterologo BNT162b2 [0,45 casi per 100 000 persone (IC 95%, da 0,19 a 0,88)].

Risultati di laboratorio e di imaging

I livelli di troponina cardiaca erano elevati in 464 casi di COVID-19 VRM (96,7%). La miocardite correlata al vaccino è stata

confermata dalla biopsia endo-miocardica (vedere [Dati supplementari online, Figura S1](#)) o dalla risonanza magnetica cardiaca (CMR) nei restanti 16 casi, anche se i livelli di troponina cardiaca non sono stati misurati o elevati.

L'elettrocardiografia (ECG) era disponibile in 322 casi (67,1%) e i risultati dell'ECG sono riassunti in [Dati supplementari online, Tabella S1](#). I risultati dell'elettrocardiografia erano normali solo in 104 su 322 casi di VRM (32,3%). L'anomalia ECG più comune è stata l'elevazione del segmento ST (134 casi: 41,6%). Durante il ricovero, è stata osservata tachicardia ventricolare o fibrillazione sostenuta in 16 casi (5,0%).

L'ecocardiografia era disponibile in 285 casi (59,4%). La frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) < 50% è stata trovata in 66 casi su 285 VRM (23,2%).

La risonanza magnetica cardiaca era disponibile in 78 casi (16,3%) e 61 casi (72,7%) hanno mostrato risultati compatibili di miocardite acuta. La frazione di eiezione ventricolare sinistra < 50% è stata trovata in 26 casi (33,3%) e l'aumento tardivo del gadolinio è stato mostrato in 54 casi (69,2%).

Corsi clinici di miocardite correlata al vaccino COVID-19

Grave COVID-19 VRM è stato identificato in 95 casi (19,8%), 85 ricoveri in terapia intensiva (17,7%), 36 FM (7,5%), 21 terapie ECMO (4,4%), 21 decessi (4,4%) e 1 trapianto di cuore (0,2%).

I casi di miocardite fulminante sono riassunti in [Dati supplementari online, Tabella S2](#). L'ossigenazione extracorporea della membrana è stata applicata in 21 casi FM su 36 (58,3%). Durante il ricovero, 13 dei 36 casi di FM (36,1%) sono morti (9 decessi nei casi di ECMO). Il trapianto di cuore è stato eseguito con successo in un caso e l'esame istopatologico del cuore espantato ha dimostrato miocardite a cellule giganti.

Gli studi autoptici sono stati condotti per i casi di morte improvvisa dopo la vaccinazione COVID-19 in Corea a causa di un problema riguardante la National Compensation Liability e hanno identificato otto casi di morte cardiaca improvvisa (SCD) attribuibili al COVID-19 VRM. Otto casi VRM provati dall'autopsia sono riassunti nella [tabella 3](#). La morte cardiaca improvvisa si è sviluppata entro una settimana dalla vaccinazione e in individui di età inferiore ai 45 anni in tutti i casi. Tutti i casi di SCD hanno ricevuto vaccini mRNA.

I confronti tra VRM COVID-19 grave e non grave sono riassunti nella [tabella 4](#). Il sesso femminile, l'età avanzata, i sintomi di dispnea o febbre e la bassa pressione sanguigna erano più significativamente associati a gravi VRM COVID-19. L'analisi multivariata ha mostrato che la bassa pressione arteriosa sistolica (<100 mmHg) e l'età più avanzata (>40 anni) erano predittori indipendenti dello sviluppo di VRM grave (vedere [Dati supplementari online, Tabella S3](#)).

Tabella 3 Casi di morte cardiaca improvvisa attribuibili al COVID-19 VRM

Caso	Età	Sesso	Vaccinazione alla morte (giorni)	Tipi di vaccino	Ordine di vaccinazione	Risultato
1	22	M	6	BNT162b2	1	Infi infi. diff pre di n istic neg vici AV e SA. infi infi. nel ven
2	30	F	3	BNT162b2	1	Infi

diff
cell
infi.
disc
fibr
mic
fibr
inte
nec
loc:
mic

3	45	M	3	BNT162b2	2	È st un' loc: neu linf isto eos stat anc picc nur nec car
4	25	M	3	BNT162b2	2	Mic
5	45	M	3	BNT162b2	2	Infi inte vari infi. tra neu eos nec che la d mic
6	36	F	2	mRNA- 1273	1	Infi neu eos istic mic sug mic

							acu
7	33	M	1	mRNA-1273	2		Infi foci di c infi. acu infi. cro mic
8	33	M	3	mRNA-1273	2		Var infi. con neu eos linf ma nec car nell mic nell har sug mic

VRM, miocardite correlata al vaccino; AV, atrioventricolare; SA, sinoatriale.

Tabella 4 Confronti tra VRM COVID-19 grave e non grave

Caratteristiche	VRM grave (n = 95)	VRM non grave (n = 385)	Valore P
Età mediana (anni), mediana (IQR)	36 (22-51)	28 (20-43)	0.017
Fascia d'età (anni), n (%)			0.006
12-17	15 (16)	63 (16)	
18-29	23 (24)	138 (36)	
30-39	14 (15)	72 (19)	

40–49	18 (19)	45 (12)	
50–59	11 (12)	44 (11)	
60–69	10 (11)	13 (3)	
≥ 70	4 (4)	10 (3)	
Sesso, <i>n</i> (%)			0.016
Femmina	46 (48)	135 (35)	
Maschio	49 (52)	250 (65)	
Sintomi e segni presenti, <i>n</i> (%)			
Dolore o disagio al petto	56 (59)	231 (60)	0,851
Dispnea	38 (40)	90 (23)	0.001
Febbre	26 (27)	51 (13)	<0,001
Palpitazioni	5 (5)	55 (14)	0.017
Segni vitali al momento dell'ammissione, media (SD)			
BP sistolica (mmHg)	104,6 (29,2)	126,6 (21,3)	<0,001
BP diastolico (mmHg)	65,0 (19,2)	77,5 (15,2)	<0,001
Frequenza cardiaca (b.p.m.)	88,2 (31,2)	85,9 (18,2)	0.554
Temperatura corporea (°C)	37,0 (1,0)	36,8 (0,7)	0.151
Comorbidità, <i>n</i> (%)			
Diabete mellito	2 (2)	4 (1)	0,339
Iipertensione	10 (11)	17 (4)	0.021
Dislipidemia	4 (4)	7 (2)	0.240
Malattia coronarica	0 (0,0)	2 (1)	1.000

VRM, miocardite correlata al vaccino; BP, pressione sanguigna; IQR, intervallo interquartile; SD, deviazione standard.

Terza dose di vaccinazione e miocardite correlata al vaccino COVID-19

COVID-19 VRM dopo la terza dose di vaccinazione comprendeva 44 casi su 480 (9,2%). L'incidenza di COVID-19 VRM dopo la terza vaccinazione COVID-19 è stata di 0,24 per 100 000 persone e significativamente inferiore a quella della prima o della seconda dose di vaccinazione (*Tabella 5*). Tra 44 casi, la VRM grave è stata identificata in 4 casi (9,1%), 4 ricoveri in terapia intensiva (9,1%), 2 FM (4,6%) e 2 decessi (4,6%).

Tabella 5 Incidenza di COVID-19 VRM in base al tipo di vaccini e all'ordine di vaccinazione

Tipo di vaccino	Nel complesso		Prima vaccinazione		Seconda vaccinazione	
	<i>n</i>	Incidenza (IC 95%) n./100 000 persone	<i>n</i>	Incidenza (IC 95%) n./100 000 persone	<i>n</i>	Incidenza (IC 95%) n./100 000 persone
BNT162b2	306	1.23 (1.10–1.38)	133	0.54 (0.45–0.64)	140	0.60 (0.50–0.71)
mRNA-1273	156	2.30 (1.95–2,69)	68	1.00 (0,78–1,27)	77	1.16 (0,92–1,45)
ChAdOx1	15	0.14 (0.08–0.22)	5	0.05 (0.02–0.11)	10	0.09 (0,04–0,)
Annuncio 26	3	0.20 (0,04–0,58)	3	0.20 (0,04–0,58)	—	—

Totale	480	1.08	209	0.47	227	0.55
		(0,99– 1.19)		(0,41– 0,54)		(0,48–0,3)

VRM, miocardite correlata al vaccino; IC, intervallo di confidenza.

Discussione

Il presente studio nazionale che ha coinvolto più di 44 milioni di individui vaccinati in Corea ha dimostrato diversi risultati clinicamente importanti sulla miocardite acuta dopo la vaccinazione COVID-19. In primo luogo, la VRM era una complicanza molto rara della vaccinazione COVID-19 (1,08 casi per 100 000 persone vaccinate) e sviluppata principalmente in associazione con i vaccini mRNA, specialmente nei giovani maschi. In secondo luogo, le caratteristiche demografiche del COVID-19 VRM differivano da quelle degli studi precedenti. In terzo luogo, in particolare, abbiamo dimostrato che il VRM grave COVID-19 incluso FM o la morte non era rara (19,8% del VRM totale). La morte cardiaca improvvisa attribuibile al COVID-19 VRM dimostrato in questo studio giustifica l'attento monitoraggio o l'avvertimento della SCD come complicanza potenzialmente fatale della vaccinazione COVID-19, specialmente negli individui di età inferiore ai 45 anni con vaccinazione mRNA. In quarto luogo, l'incidenza di casi gravi di COVID-19 VRM è diminuita significativamente nella terza vaccinazione rispetto alla prima o alla seconda vaccinazione COVID-19 (*Structured Graphical Abstract*).

L'incidenza di COVID-19 VRM è stata di 1,08 casi per 100 000 persone vaccinate per tutti i vaccini (2,30 per mRNA-1273, 1,23 per BNT162b2) in questo rapporto coreano nazionale. Le incidenze riportate di miocardite dopo la vaccinazione COVID-19 variano tra gli studi con 1,4–5,0 per 100 000 persone vaccinate.²⁻⁴ In un ampio studio di coorte in Israele,² VRM è stato identificato in 54 casi su 2,5 milioni di individui vaccinati

e l'incidenza stimata di miocardite dopo la vaccinazione con mRNA è stata di 2,13 per 100 000 persone Un'analisi del Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) ha identificato 1626 casi di VRM su 192 405 448 persone dopo la vaccinazione con mRNA COVID-19 negli Stati Uniti.³ Nello studio della Danimarca,⁴ l'incidenza della miocardite è stata di 1,4 per 100 000 individui vaccinati con il vaccino BNT162b2 e 4,2 per 100 000 con mRNA-1273 Queste diverse incidenze di miocardite tra gli studi possono essere associate alle differenze nei vaccini COVID-19 utilizzati e al periodo di rischio per la miocardite dopo la vaccinazione. La differenza etnica può anche essere una possibile spiegazione.

Studi precedenti hanno suggerito che il COVID-19 VRM è associato all'uso di vaccini mRNA, specialmente nei giovani maschi e dopo la seconda dose di vaccinazione.²⁻⁵ Il presente studio ha anche dimostrato risultati simili che il COVID-19 VRM si sviluppa prevalentemente nei giovani adulti e negli adolescenti maschi e in associazione con i vaccini mRNA. Tuttavia, le caratteristiche epidemiologiche dell'incidenza del COVID-19 VRM in Corea erano diverse da quelle degli studi precedenti: (i) la predominanza maschile sembra essere debole nei coreani, (ii) nessuna differenza notevole tra la prima e la seconda dose di vaccinazione e (iii) il COVID-19 VRM non era raro negli individui di età compresa tra i 40 e i 60 anni.

Il decorso clinico o la gravità della VRM nel nostro studio era considerevolmente diverso dai rapporti precedenti. COVID-19 VRM è noto per essere di lieve gravità con esiti clinici favorevoli a breve termine. In un ampio studio di coorte in Israele,² tra 54 casi di COVID-19 VRM, lo shock cardiogeno che porta all'ECMO si è sviluppato in un solo paziente. In uno studio che ha incluso 40 ospedali negli Stati Uniti,¹⁰ tutti i pazienti VRM COVID-19 sono stati dimessi dopo una mediana di 2 giorni (IQR 2-3 giorni) e non ci sono stati riammissioni o decessi. Nel presente studio, tuttavia, abbiamo trovato 95 casi gravi di COVID-19 VRM (19,8% del totale VRM) inclusi 36 FM e 21 casi di morte.

Inoltre, abbiamo identificato otto casi di SCD confermati solo da un'autopsia. Poiché i nostri dati hanno incorporato più di 44 milioni di persone, potrebbe esserci la possibilità che si siano verificati più decessi rispetto ad altri studi con popolazioni più piccole. Tuttavia, non c'era COVID-19 VRM correlato alla morte nella coorte più grande, tra cui 192 405 448 persone negli Stati Uniti.³ In quel rapporto, hanno analizzato gli eventi clinici in 826 casi di miocardite tra i minori di 30 anni con informazioni cliniche dettagliate. Anche se non sapevamo la ragione esatta di questa discrepanza tra i due paesi, la differenza nel sistema di segnalazione dei casi utilizzato può essere una possibile spiegazione. La maggior parte degli studi degli Stati Uniti ha utilizzato il VAERS,¹¹ ma questo sistema è un sistema di segnalazione passiva che consente la sottosegnalazione o la sovrarsegnalazione. Al contrario, il governo coreano ha creato un sistema di segnalazione per tutti gli eventi avversi prima di iniziare la vaccinazione COVID-19 e ha istituito un sistema nazionale di compensazione per tutte le spese mediche relative agli eventi avversi della vaccinazione COVID-19. Oltre a questi sistemi, poiché VRM era la speciale reazione avversa della vaccinazione COVID-19 con un obbligo legale che dovrebbe essere segnalato al KDCA, il rischio di sottosegnalazione per VRM potrebbe essere ridotto al minimo. Il governo coreano ha organizzato il comitato di valutazione della causalità per rivedere e confermare i casi associati alla vaccinazione; anche la possibilità di una segnalazione eccessiva di VRM potrebbe essere ridotta al minimo.

I principali problemi riguardanti i criteri BC nella diagnosi di miocardite sarebbero l'eccessiva segnalazione e la sottosegnalazione. In alcuni casi con studi di imaging e biomarcatori limitati, la possibile diagnosi può essere fatta solo con sintomi ed ECG (criteri di livello BC 3). Tuttavia, per aumentare l'accuratezza e la robustezza della diagnosi, sono necessarie modifiche ai criteri. L'uso di biopsia endomiocardica, ecocardiografia e biomarcatori è fondamentale nella diagnosi della miocardite nella pratica clinica e i risultati positivi

dell'imaging CMR possono migliorare ulteriormente l'accuratezza diagnostica.¹² Per ridurre il rischio di sottosegnalazione, i pazienti con sospetta miocardite possono richiedere valutazioni più estese dell'imaging cardiaco o dei biomarca Anche se c'erano dati sostanziali mancanti per l'ecocardiografia o l'imaging CMR nel presente studio, la presenza di risultati positivi di troponina cardiaca in pazienti senza imaging cardiaco, insieme alla presenza di sintomi robusti di miocardite, ha aumentato l'affidabilità della diagnosi.

La morte cardiaca improvvisa è stata la reazione avversa più grave e preoccupante della vaccinazione COVID-19 nel nostro studio. In otto casi di SCD, la VRM non è stata sospettata come diagnosi clinica o causa di morte prima di eseguire un'autopsia. Tutti i casi di SCD attribuibili al COVID-19 VRM avevano meno di 45 anni e hanno ricevuto vaccini mRNA. La miocardite correlata al vaccino è stata l'unica possibile causa di morte in tutti i casi di SCD. Pertanto, la SCD attribuibile al COVID-19 VRM dimostrato in questo studio giustifica l'attento monitoraggio o l'avvertimento della SCD come complicanza potenzialmente fatale della vaccinazione COVID-19, specialmente negli individui di età inferiore ai 45 anni e che ricevono la vaccinazione mRNA.

Questo studio ha diversi limiti. In primo luogo, il presente studio ha la possibilità di sottostimare l'incidenza del COVID-19 VRM a causa della natura dell'attuale sistema di segnalazione, anche se il KDCA ha compiuto molti sforzi per ridurre la sottosegnalazione. Inoltre, i casi di sospetta miocardite che soddisfano i criteri BC di livello 2 e non hanno una troponina cardiaca elevata sono stati respinti per sovrarsegnalazione da parte del comitato di aggiudicazione, tranne nei casi in cui ci sono prove chiare sia dall'istopatologia che dalla CMR. In secondo luogo, ci può essere una possibilità di miocardite causata da altre cause Tuttavia, il comitato di aggiudicazione degli esperti del KDCA ha svolto indagini approfondite per rilevare altre cause di miocardite piuttosto che la vaccinazione.

In terzo luogo, i risultati dell'ecocardiografia e della CMR devono essere interpretati con cautela e non possono essere generalizzati perché non tutti i pazienti avevano dati di ecocardiografia o CMR. Anche se questa potrebbe essere la causa della sottosegnalazione di solito, la misurazione approfondita della troponina cardiaca e della biopsia endomiocardica potrebbe ridurre al minimo la sottosegnalazione nel presente studio. In quarto luogo, a causa del fatto che le covariate come le caratteristiche di base degli individui vaccinati senza VRM non sono incluse nei dati riportati al KDCA, non è stato possibile identificare predittori indipendenti per VRM nell'intera popolazione vaccinata. Tuttavia, i predittori per VRM grave sono stati identificati dai casi totali di VRM. Infine, è stato difficile spiegare il motivo per cui alcuni dei pazienti hanno sviluppato la miocardite molto presto, come diverse ore al giorno. La reazione di ipersensibilità è stata proposta come potenziale meccanismo.¹³

Conclusione

COVID-19 VRM era raro (1,08 casi per 100 000 persone vaccinate) e sviluppato principalmente in associazione con i vaccini mRNA, specialmente nei giovani maschi, in Corea. COVID-19 VRM ha mostrato corsi clinici relativamente favorevoli, ma casi gravi di VRM tra cui morte o FM sono stati trovati in 95 casi (19,8%). Inoltre, tutti e otto gli SCD di miocardite sono stati osservati in persone relativamente giovani entro una settimana dalla vaccinazione mRNA COVID-19. Il COVID-19 VRM grave, incluso SCD, dovrebbe essere attentamente monitorato come complicanza potenzialmente fatale della vaccinazione COVID-19, specialmente negli individui di età inferiore ai 45 anni che ricevono vaccini mRNA.

Pdf by:
<https://www.pro-memoria.info>

Contributi dell'autore

J.Y.C., K.H.K. ed E.K.K. erano responsabili della concezione dell'opera. J.-H.P., E.-Y.C., J.-O.C., H.P., H.Y.K. e H.J.Y. hanno esaminato la progettazione del lavoro. J.Y.C., N.L., S.H.C. e S.Y.K. hanno contribuito all'acquisizione, all'analisi e alla cura dei dati. J.Y.C., K.H.K., J.-H.P., E.-Y.C., J.O.C., H.P., H.Y.K., H.J.Y., Y.A., M.H.J. e J.G.C. hanno contribuito alla convalida e all' Tutti gli autori hanno contribuito alla scrittura e alla modifica del manoscritto. K.H.K., J.-H.P., E.-Y.C. e J.-O.C. hanno fornito la supervisione del lavoro, e S.H.C., S.Y.K. ed E.K.K. hanno contribuito all'amministrazione del progetto. J.Y.C., N.L. e K.H.K. hanno avuto pieno accesso a tutti i dati dello studio ed erano responsabili della decisione di presentare il manoscritto. Tutti gli autori hanno rivisto criticamente il manoscritto per il contenuto intellettuale, hanno approvato la versione finale e hanno soddisfatto i criteri ICMJE per la paternità. L'autore corrispondente attesta che tutti gli autori elencati soddisfano i criteri di paternità e che nessun altro che soddisfa i criteri è stato omissso.

Ringraziamenti

Gli autori esprimono un profondo apprezzamento a tutti gli investigatori epidemiologici regionali per i loro sinceri sforzi per indagare o raccogliere cartelle cliniche relative ai casi di COVID-19 VRM. Inoltre, gli autori desiderano esprimere un ringraziamento speciale al Prof Bonggyun Ko, Dipartimento di Statistica, Chonnam National University, Corea, per la consultazione statistica.

Materiale supplementare

[Il materiale supplementare](#) è disponibile su *European Heart Journal online*.

Disponibilità dei dati

I documenti relativi allo studio possono essere resi disponibili, se necessario, contattando l'autore corrispondente. I dati dei partecipanti de-identificati non saranno condivisi senza l'approvazione del KDCA.

Finanziamento

Questo studio è stato sostenuto da un fondo (2021-05-007) del KDCA.

Riferimenti

- 1 Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Miocardite con vaccini mRNA COVID-19. *Circolazione* 2021;144:471–484.<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056135>
[Google Scholar](#)[Crossref](#)[PubMed](#)[WorldCat](#)
- 2 Witberg G, Barda N, Hoss S, Richter I, Wiessman M, Aviv Y, et al. Miocardite dopo la vaccinazione COVID-19 in una grande organizzazione sanitaria. *N Engl J Med* 2021;385:2132–2139.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110737>
[Google Scholar](#)[Crossref](#)[PubMed](#)[WorldCat](#)
- 3 Oster ME, Shay DK, Su JR, Gee J, Creech CB, Broder KR, et al. Casi di miocardite segnalati dopo la vaccinazione COVID-19 basata su mRNA negli Stati Uniti da dicembre 2020 ad agosto 2021. *JAMA* 2022;327:331–340.<https://doi.org/10.1001/jama.2021.24110>
[Google Scholar](#)[Crossref](#)[PubMed](#)[WorldCat](#)
- 4 Husby A, Hansen JV, Fosbøl E, Thiesson EM, Madsen M, Thomsen RW, et al. Vaccinazione SARS-CoV-2 e miocardite o miopericardite: studio di coorte basato sulla popolazione. *BMJ* 2021;375:e068665.
[Google Scholar](#)[PubMed](#)[WorldCat](#)

- 5 Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, et al. Rischi di miocardite, pericardite e aritmie cardiache associate alla vaccinazione COVID-19 o all'infezione da SARS-CoV-2. *Nat Med* 2022;28:410–422. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01630-0>
[Google Scholar](#)[Crossref](#)[PubMed](#)[WorldCat](#)
- 6 Wong HL, Hu M, Zhou CK, Lloyd PC, Amend KL, Beachler DC, et al. Rischio di miocardite e pericardite dopo la vaccinazione mRNA COVID-19 negli Stati Uniti: uno studio di coorte nei database delle richieste di risarcimento. *Lancet* 2022;399:2191–2199. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00791-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00791-7)
[Google Scholar](#)[Crossref](#)[PubMed](#)[WorldCat](#)
- 7 Choi S, Lee S, Seo JW, Kim MJ, Jeon YH, Park JH, et al. Morte improvvisa indotta da miocardite dopo la vaccinazione BNT162b2 mRNA COVID-19 in Corea: caso clinico incentrato sui risultati istopatologici. *J Korean Med Sci* 2021;36:e286. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e286>
[Google Scholar](#)[Crossref](#)[PubMed](#)[WorldCat](#)
- 8 Lim Y, Kim MC, Kim KH, Jeong IS, Cho YS, Choi YD, et al. Case report: miocardite fulminante acuta e shock cardiogeno dopo la malattia da coronavirus a RNA messaggero 2019 vaccinazione che richiede la rianimazione cardiopolmonare extracorporea. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:758996. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.758996>
[Google Scholar](#)[Crossref](#)[PubMed](#)[WorldCat](#)
- 9 Verma AK, Lavine KJ, Lin CY. Miocardite dopo la vaccinazione con mRNA COVID-19. *N Engl J Med* 2021;385:1332–1334. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2109975>
[Google Scholar](#)[Crossref](#)[PubMed](#)[WorldCat](#)
- 10 Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, Meier AR, Hutchinson IV, Robicsek A. Miocardite e pericardite dopo la vaccinazione per il COVID-19. *JAMA* 2021;326:1210–1212. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.13443>
[Google Scholar](#)[Crossref](#)[PubMed](#)[WorldCat](#)
- 11 Shimabukuro TT, Nguyen M, Martin D, DeStefano F. Monitoraggio della sicurezza nel Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccino* 2015;33:4398–4405. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.07.035>

- 12 Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Stato attuale delle conoscenze sull'eziologia, la diagnosi, la gestione e la terapia della miocardite: una dichiarazione di posizione del gruppo di lavoro della Società europea di cardiologia sulle malattie miocardiche e pericardiche. *Eur Heart J* 2013;34:2636–2648. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd210>
[Google Scholar](#)[Crossref](#)[PubMed](#)[WorldCat](#)

- 13 Heymans S, Cooper LT. Miocardite dopo la vaccinazione con mRNA COVID-19: osservazioni cliniche e potenziali meccanismi. *Nat Rev Cardiol* 2022;19:75–77. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00662-w>
[Google Scholar](#)[Crossref](#)[PubMed](#)[WorldCat](#)

Pdf by:
<https://www.pro-memoria.info>

Note dell'autore

Conflitto di interessi Tutti gli autori non dichiarano alcun conflitto di interessi per questo contributo.

© L'autore/i 2023. Pubblicato da Oxford University Press per conto della European Society of Cardiology.

Questo è un articolo Open Access distribuito secondo i termini della Creative Commons Attribution-NonCommercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), che consente il riutilizzo, la distribuzione e la riproduzione non commerciali su qualsiasi supporto, a condizione che l'opera originale sia correttamente citata. Per il riutilizzo commerciale, contattare journals.permissions@oup.com

Dati supplementari

[ehad339_Supplementary_Data](#) - file docx