

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

Articolo | [Accesso aperto](#) | [Pubblicato: 28 aprile 2022](#)

Aumento degli eventi cardiovascolari di emergenza tra la popolazione sotto i 40 anni in Israele durante il lancio del vaccino e la terza ondata di COVID-19

[Christopher L. F. Sun](#), [Eli Jaffe](#) e [Retsef Levi](#) 

Relazioni scientifiche **12**, Numero articolo: 6978 (2022)

20 Altmetrico | [Metriche dettagli](#)

Astratto

Le condizioni avverse cardiovascolari sono causate da infezioni da coronavirus 2019 (COVID-19) e segnalate come effetti collaterali dei vaccini COVID-19. Arricchire gli attuali sistemi di sorveglianza della sicurezza dei vaccini con fonti di dati aggiuntive può migliorare la comprensione della sicurezza del vaccino COVID-19. Utilizzando un set di dati unico dei servizi medici di emergenza nazionali israeliani (EMS) dal 2019 al 2021, lo studio mira a valutare l'associazione tra il volume di arresto cardiaco e le chiamate EMS della sindrome coronarica acuta nella popolazione di 16-39 anni con potenziali fattori tra cui l'infezione da COVID-19 e i tassi di vaccinazione. Un aumento di oltre il 25% è stato rilevato in entrambi i

tipi di chiamata durante gennaio-maggio 2021, rispetto agli anni 2019-2020. Utilizzando modelli di regressione binomiale negativa, i conteggi settimanali delle chiamate di emergenza erano significativamente associati ai tassi di 1a e 2a dose di vaccino somministrate a questa fascia di età, ma non erano con tassi di infezione da COVID-19. Pur non stabilendo relazioni causali, i risultati sollevano preoccupazioni per quanto riguarda i gravi effetti collaterali cardiovascolari non rilevati indotti dal vaccino e sottolineano la relazione causale già stabilita tra vaccini e miocardite, una frequente causa di arresto cardiaco inaspettato nei giovani individui. La sorveglianza dei potenziali effetti collaterali del vaccino e degli esiti del COVID-19 dovrebbe incorporare lo SME e altri dati sanitari per identificare le tendenze della salute pubblica (ad esempio, l'aumento delle chiamate EMS) e indagare prontamente sulle potenziali cause sottostanti.

Introduzione

Gli esiti avversi cardiovascolari come la coagulazione del sangue (ad esempio trombosi coronarica), la sindrome coronarica acuta, l'arresto cardiaco e la miocardite sono stati identificati come conseguenze dell'infezione da coronavirus 2019 (COVID-19)^{1,2,3,4,5}. Allo stesso modo, i dati dei sistemi di sorveglianza normativa e di auto-segnalazione, tra cui il Vaccine Adverse events Reporting System (VAERS) negli Stati Uniti (USA)⁶, il Yellow Card System nel Regno Unito⁷ e il sistema EudraVigilance in Europa⁸, associano effetti collaterali cardiovascolari simili^{9,10,11,12,13} con una serie di vaccini COVID-19 attualmente in uso.

Più recentemente, diversi studi hanno stabilito una probabile relazione causale tra i vaccini a base di RNA messaggero (mRNA) di BNT162b2 e mRNA-1273^{11,14,15,16} e i vaccini contro l'adenovirus (ChAdOx1)¹⁷ con miocardite, principalmente nei bambini, nei giovani e nei giovani adulti di mezza età. Lo studio del Ministero della Salute in Israele, un paese con uno dei più alti tassi di vaccinazione al mondo,

valuta il rischio di miocardite dopo aver ricevuto la seconda dose di vaccino tra 1 su 3000 e 1 su 6000 negli uomini di età compresa tra 16 e 24 anni e 1 su 120.000 negli uomini sotto i 30^{11,12,13}. Uno studio di follow-up del Centro statunitense per il controllo delle malattie (CDC) basato sui sistemi di auto-segnalazione VAERS e V-Safe¹⁸ conferma ulteriormente questi risultati¹⁹. Il CDC ha recentemente pubblicato un avvertimento in merito a un rischio di miocardite correlato al vaccino, ma ha comunque mantenuto la sua raccomandazione di vaccinare giovani individui e bambini oltre i 127 anni. Preoccupazioni simili si riflettono nella recente approvazione della Food and Drug Administration al vaccino Pfizer che richiede diversi studi di follow-up sugli effetti a breve e lungo termine della miocardite nei giovani individui²⁰.

Mentre i benefici della vaccinazione COVID-19 sono chiari, specialmente per le popolazioni a grande rischio di sviluppare malattie gravi e potenzialmente pericolose per la vita^{15,21}, è importante comprendere meglio i potenziali rischi per ridurre al minimo i potenziali danni. Tuttavia, valutare la connessione tra miocardite e altre potenziali condizioni cardiovascolari e i vaccini COVID-19 è impegnativo. In primo luogo, i sistemi di auto-segnalazione²² di eventi avversi sono noti per avere pregiudizi di auto-segnalazione e problemi sia sotto che sovraregistrazione^{23,24,25}. Anche lo studio israeliano basato su una raccolta di dati più proattiva menziona che alcuni dei casi potenzialmente rilevanti non sono stati completamente indagati.

In secondo luogo, la miocardite è una malattia particolarmente insidiosa con molteplici manifestazioni riportate. C'è una vasta letteratura che evidenzia casi asintomatici di miocardite, che sono spesso sottodiagnosticati^{26,27}, così come casi in cui la miocardite può essere diagnosticata erroneamente come sindrome coronarica acuta (ACS)^{28,29,30}. Inoltre, diversi studi completi dimostrano che la miocardite è una delle principali cause di morti improvvise e inaspettate negli adulti

di età inferiore ai 40 anni e valutano che è responsabile del 12-20% di questi decessi^{26,31,32,33}. Pertanto, è una preoccupazione plausibile che l'aumento dei tassi di miocardite tra i giovani possa portare ad un aumento di altri gravi eventi avversi cardiovascolari, come l'arresto cardiaco (CA) e l'ACS. Prove aneddotiche suggeriscono che questa potrebbe non essere solo una preoccupazione teorica¹⁶.

In terzo luogo, la lesione del miocardio e la miocardite sono prevalenti tra i pazienti con infezione da COVID-19^{26,34}. Poiché i lanci dei vaccini COVID-19 avvengono spesso con infezioni da COVID-19 della comunità di base, potrebbe essere difficile identificare se l'aumento dell'incidenza di miocardite e delle relative condizioni cardiovascolari, come CA e ACS, è guidata da infezioni da COVID-19 o indotta da vaccini COVID-19. Inoltre, tali aumenti possono anche essere causati da altri meccanismi causali sottostanti indirettamente correlati al COVID-19, ad esempio, i pazienti ritardano la ricerca di cure emergenti a causa della paura della pandemia e dei blocchi³⁵.

Questo studio mira a esplorare come fonti di dati aggiuntive, come quelle dei servizi medici di emergenza (SGA), possano integrare i sistemi di sorveglianza dei vaccini auto-segnalanti nell'identificazione delle tendenze di salute pubblica relative al COVID-19. Più specificamente, lo studio esamina l'associazione tra incidenti CA e ACS nella popolazione di 16-39 anni e due potenziali fattori causali: i tassi di infezione da COVID-19 e il lancio del vaccino COVID-19. Lo studio sfrutta il sistema di dati Israel National EMS (IEMS) e analizza tutte le chiamate relative agli eventi CA e ACS per due anni e mezzo, dal 1° gennaio 2019, fino al 20 giugno 2021.

Metodi

Studia il design

Questo studio retrospettivo basato sulla popolazione sfrutta il sistema di dati IEMS

e analizza tutte le chiamate relative agli eventi CA e ACS per due anni e mezzo, dal 1 gennaio 2019 al 20 giugno 2021. I dati delle chiamate IEMS sono abbinati ai dati sui tassi di infezione da COVID-19, nonché ai rispettivi tassi di vaccinazione nello stesso periodo di tempo.

Il periodo di tempo dello studio copre 14 mesi di un "periodo normale" prima della pandemia di COVID-19 e del lancio del vaccino (1/2019-2/2020), circa 10 mesi di un "periodo pandemico" con due ondate di pandemia (3/2020-12/2020) e circa 6 mesi di un "periodo pandemico e vaccinazione" (1/2021-6/2021), durante il quale Israele ha lanciato il suo lancio di vaccinazione parallelo a una terza ondata della pandemia di COVID-19. Pertanto, consente di studiare come i conteggi delle chiamate CA e ACS cambiano nel tempo con diverse condizioni di fondo e potenzialmente evidenziare i fattori associati ai cambiamenti temporali osservati.

Questo studio è stato ritenuto esente da revisione da parte del Massachusetts Institute of Technology Institutional Review Board (E-3300). Lo studio è stato approvato anche dal comitato di ricerca dell'IEMS.

Fonti di dati e popolazione di studio **Dati delle chiamate CA e ACS**

Il sistema di dati IEMS include registrazioni di tutte le chiamate ricevute attraverso il numero di telefono di emergenza nazionale israeliano (1-0-1). Si noti che l'IEMS è un'organizzazione nazionale che gestisce tutte le chiamate EMS in Israele. Ogni record contiene più campi di informazioni, tra cui il tipo di chiamata verificato retrospettiva determinato dal team EMS (al contrario della classificazione iniziale delle chiamate), la data, le caratteristiche di risposta pertinenti (ad esempio, la morte sulla scena e se era necessaria la rianimazione durante la risposta) e l'età e il sesso del paziente.

Il set di dati dello studio include tutte le chiamate non annullate con età del

paziente riportata e un tipo di chiamata verificato di CA o ACS. Le chiamate CA sono state definite come un improvviso malfunzionamento elettrico del cuore della presunta eziologia cardiaca o medica, con conseguente collasso di un paziente, escluse le CA relative a traumi, overdose di droga o suicidio. Le chiamate ACS sono state definite come condizioni in cui i pazienti sperimentano una riduzione del flusso sanguigno al cuore associata all'infarto del miocardio.

I codici di chiamata utilizzati per identificare le chiamate CA e ACS sono determinati dai team EMS in base a protocolli definiti dell'IEMS. La diagnosi CA è stata fatta in base alle circostanze di collasso descritte dal chiamante al team di spedizione, all'elettrocardiogramma della vittima CA (ECG) ottenuto attraverso un defibrillatore esterno automatizzato e indicatori comuni di CA osservati dai paramedici rispondenti (ad esempio, insensibilità del paziente, respirazione diagonale). Le CA dovute o ovviamente correlate a traumi, overdose di droga o suicidio sono state escluse in questo codice di chiamata e dallo studio. La diagnosi di ACS è stata fatta sulla base dell'ECG a 12 derivazioni del paziente (un ECG a 12 derivazioni è stato eseguito su tutti i pazienti sospettati di ACS per confermare la diagnosi), sintomi (ad esempio dolore toracico, mancanza di respiro), anamnesi ed esame fisico, come ottenuto dai paramedici rispondenti. È importante sottolineare che questi protocolli e le diagnosi sono stati gli stessi durante l'intero periodo di studio (2019-2021), consentendo un confronto coerente tra i conteggi delle chiamate durante i periodi di base, pandemia e vaccinazione.

I metodi supplementari descrivono i campi dei dati delle chiamate IEMS e i codici dei tipi di chiamata in modo più dettagliato.

Casi di vaccinazione e infezione da COVID-19

I dati sulle vaccinazioni e sui casi di COVID-19 sono stati ottenuti dal portale online dei database del governo israeliano (<https://info.data.gov.il/datagov/home/>). Questi

dati includono il numero di dosi giornaliere di vaccinazione di prima e seconda somministrazione per fascia di età³⁶, nonché il numero settimanale di nuovi casi confermati di COVID-19 per fascia di età, in tutto Israele³⁷. Le fasce d'età sono costituite da bidoni di 20 anni che iniziano con 0-19. Anche il numero di popolazioni per fasce d'età simili è stato raccolto da dati accessibili al pubblico utilizzati per integrare questi set di dati³⁸. Si noti che Israele ha somministrato solo vaccini BNT162b2 per i quali il ritardo tra la 1a e la seconda dose è di tre settimane e che durante gennaio-maggio 2021, i vaccini sono stati somministrati a persone di età pari o superiore a 16 anni.

Dati e analisi statistiche **Tendenze nelle chiamate CA e ACS**

Per ogni coppia di diagnosi (CA o ACS), fascia di età (16-39 anni, over-40 o tutte le età) e sesso (maschio, femmina o entrambi i sessi) sono stati calcolati i cambiamenti assoluti e relativi di anno in anno nelle chiamate. La rispettiva significatività statistica di questi cambiamenti si basava sul Poisson E-test³⁹ a due code. Queste modifiche sono state calcolate separatamente rispetto all'intero anno civile (2019-2020) e dal 1 gennaio al 31 maggio (2019-2021). Il periodo gennaio-maggio è stato utilizzato per il confronto in quanto corrisponde alla somministrazione di vaccinazioni tra la fascia di età 16-39 nel 2021³⁶. I confronti completi dell'anno solare sono stati calcolati per esaminare i cambiamenti nelle chiamate quando le infezioni da COVID-19 erano prevalenti, ma non sono state somministrate vaccinazioni tra la fascia di età compresa tra 16 e 39 anni. Ulteriori analisi che descrivono la percentuale di chiamate CA in cui il paziente è morto sulla scena (cioè, morte dichiarata prima dell'arrivo in ospedale) e ha ricevuto la rianimazione (cioè, il paziente ha ricevuto defibrillazione o rianimazione cardiopolmonare) sono descritte nell'appendice.

Per visualizzare le tendenze temporali del volume delle chiamate CA e ACS e la potenziale relazione con i tassi di infezione da COVID-19 e i tassi di vaccinazione

per la fascia di età 16-39 anni, sono stati creati grafici rispettivamente per le chiamate CA e ACS. Ogni grafico si sovrappone a diverse serie temporali medie in movimento durante il periodo di studio. Questi includono la media mobile centrata di cinque settimane dei rispettivi conteggi settimanali delle chiamate EMS, nonché i conteggi medi in movimento centrati su tre settimane di nuovi casi di infezione da COVID-19, somministrati 1 ° dosaggio di vaccino e somministrati 2 ° dosaggio di vaccino. I grafici indicano anche i periodi dei tre avvisi nazionali di blocco della salute pubblica relativi al COVID-19 in Israele⁴⁰.

Per migliorare la comprensione di queste tendenze durante la terza ondata pandemica e il lancio della vaccinazione, sono stati creati in modo simile grafici "zoom-in" per il periodo di tempo dal 18 ottobre 2020 al 20 giugno 2021. I grafici zoom-in evidenziano anche le stime del numero di individui che hanno ricevuto una sola dose di vaccinazione durante questo periodo. Questo è stato fatto tracciando una serie temporale aggiuntiva della media mobile di tre settimane delle dosi di secondo vaccino somministrate spostate all'indietro nel tempo di tre settimane. Più precisamente, la differenza tra il numero di dosi di 1 ° vaccino e il numero di dosi di secondo vaccino spostate indietro nel tempo di tre settimane mostra il numero stimato di pazienti che hanno ricevuto la loro prima dose solo in seguito alle raccomandazioni sulla somministrazione di vaccinazione di Pfizer (cioè il numero stimato di pazienti che non hanno ricevuto una seconda dose di vaccino dopo un periodo di 3 settimane dopo la somministrazione della prima dose di vaccino). Questa differenza viene utilizzata anche per il numero stimato di dosi singole somministrate a individui che si erano ripresi dalle infezioni da COVID-19, che è stato pianificato dal 1 aprile 2021 in poi (1 aprile 2021 è stato poco dopo che il Ministero della Salute israeliano ha approvato la vaccinazione per questa popolazione⁴¹).

I grafici per i gruppi di cui sopra-40 e di tutte le età sono mostrati in Fichi

supplementari. 1–4.

Elaborazione dei dati delle serie temporali per le chiamate CA e ACS, la somministrazione di vaccinazione e il conteggio delle infezioni da COVID-19

Per verificare se le tendenze osservate di anno in anno nei conteggi settimanali delle chiamate CA e ACS tra la fascia di età 16–39 anni sono associate a infezioni da COVID-19 o alla somministrazione di vaccini, sono state calcolate e considerate le seguenti serie temporali settimanali durante l'intero periodo di studio: conteggi delle chiamate settimanali CA, rispettivamente, per i pazienti delle fasce di età 16–39 e oltre i 40; Conteggi delle chiamate settimanali ACS dei pazienti nella fascia di età 16–39; conteggi cumulativi bisettimanali (attuali (a settimana precedente) di 1^a e 2^o dosaggio di vaccino somministrate, rispettivamente, rispettivamente, nelle fasce di età 16–39 e oltre i 40; e conteggi cumulativi di tre settimane (due settimane (due settimane precedenti) di infezione da COVID-19 in età gruppi 16–39 (approssimativi rispettivamente per fascia di età 0–39) e over-40. Si noti che il set di dati sull'infezione da COVID-19 include solo dati aggregati per la fascia di età 0–39 e quindi sopravvaluta il numero di infezioni da COVID-19 per la fascia di età 16–39 anni.

La scelta dei conteggi bisettimanali della prima e della seconda dose di vaccino è motivata da studi che suggeriscono che la miocardite appare in genere entro due settimane dalla vaccinazione¹⁹. La scelta di conteggi cumulativi di tre settimane di nuove infezioni da COVID-19 è motivata dal fatto che i sintomi acuti del COVID-19 sono in genere osservati entro tre settimane dall'insorgenza dell'infezione¹⁹. Poiché l'impatto del COVID-19 potrebbe essere variabile, alcune delle analisi descritte di seguito sono state condotte anche con diversi conteggi di nuove infezioni da COVID-19 che variano il periodo di conteggio da una a sei settimane (cioè conteggi cumulativi tra una, due, tre, quattro, cinque e sei settimane).

Associazione delle tendenze del conteggio delle chiamate di anno in anno con le infezioni da COVID-19 e la somministrazione di vaccini

La correlazione del rango di Spearman è stata calcolata tra la serie temporale dei conteggi delle chiamate settimanali CA per la fascia di età 16-39 anni e la serie temporale dei conteggi cumulativi bisettimanali (attuali e prima settimanali) di 1 ° e 2 ° dosaggio di vaccino somministrate per la stessa fascia di età. Allo stesso modo, la correlazione di rango è stata calcolata tra la serie temporale dei conteggi delle chiamate settimanali CA e le serie temporali dei conteggi cumulativi di tre settimane (attuali e precedenti due settimane) delle nuove infezioni da COVID-19. Lo stesso è stato calcolato per la somma delle serie temporali dei conteggi delle chiamate settimanali CA e ACS per la fascia di età 16-39 anni (cioè correlazione con le rispettive serie temporali della dose di vaccino e dei nuovi conteggi delle infezioni da COVID-19). Come accennato in precedenza, i conteggi cumulativi bisettimanali e tre settimane per le vaccinazioni e le infezioni da COVID-19, rispettivamente, sono stati determinati sulla base di letteratura precedente che suggerisce che si verificano eventi avversi entro quelle rispettive durate di tempo¹⁹. Un'analisi di potenza post hoc è stata eseguita anche utilizzando G*Power (versione 3.1.9.7)⁴² per determinare la potenza statistica (cioè la probabilità di respingere l'ipotesi nulla, concludere un effetto ed evitare un errore di tipo II, quando esiste veramente) delle analisi di correlazione. Infine, poiché l'impatto del COVID-19 potrebbe verificarsi in un periodo di tempo variabile, la stessa analisi è stata ripetuta rispetto alla serie temporale del nuovo conteggio delle infezioni da COVID-19, ma variando il periodo di conteggio cumulativo dalle tre settimane originali a un intervallo tra una e sei settimane.

Per studiare ulteriormente la potenziale associazione tra conteggi settimanali di CA e ACS, somministrazione di vaccini e infezioni da COVID-19 e controllo delle interazioni incrociate e di altri fattori, sono stati sviluppati due modelli di regressione binomiale negativa⁴³. I modelli di regressione binomiale negativa sono

comunemente usati per modellare i dati del conteggio e consentono l'analisi dei casi in cui i conteggi delle variabili di risultato sono sovradispersi (la variazione dei dati del conteggio è maggiore della media)^{43,44}. Tali modelli possono anche essere progettati per utilizzare i dati cumulativi del conteggio storico come caratteristiche per stimare il conteggio dei risultati durante un determinato periodo di tempo corrente^{35,45,46}.

Il primo modello, di seguito denominato *Modello 1*, regredisce le rispettive serie temporali dei conteggi delle chiamate settimanali CA e dei conteggi delle chiamate settimanali ACS nella fascia di età 16-39 anni (la variabile dipendente), rispetto alla serie temporale dei conteggi cumulativi bisettimanali delle dosi di vaccino e dei nuovi conteggi cumulativi di infezione. Il modello controlla anche le diverse diagnosi (CA rispetto ACS), per settimane incluse nei periodi di blocco della salute pubblica nazionale, nonché le variazioni di anno in anno (2019-2020) (ad esempio, a causa della crescita della popolazione) nelle chiamate attraverso le rispettive variabili fittizie.

Allo stesso modo, il secondo modello, di seguito denominato *Modello 2*, regredisce le rispettive serie temporali dei conteggi settimanali CA delle fasce di età 16-39 e oltre i 40 (la variabile dipendente) rispetto alla serie temporale dei conteggi cumulativi bisettimanali delle dosi di vaccino e dei nuovi conteggi cumulativi di infezione da COVID-19 a tre. Inoltre, invece della variabile fittizia utilizzata nel Modello 1 sopra per catturare i diversi gruppi di diagnosi, il Modello 2 introduce una variabile fittizia per catturare le diverse fasce d'età (16-39 e oltre i 40 anni).

Per identificare i predittori statisticamente più significativi, i modelli utilizzano la selezione graduale delle funzionalità bidirezionale basata sul criterio di informazione bayesiana (BIC) del modello. La metrica BIC riassume la bontà di vestibilità del modello penalizzando il numero di variabili selezionate per evitare

l'overfitting⁴⁷. Durante ogni fase dell'algoritmo di selezione, le funzionalità vengono testate per essere aggiunte o rimosse per ridurre al minimo il BIC del modello. I rapporti di tasso di incidenza rettificati (IRR) e gli intervalli di confidenza (CI) del 95%, che rappresentano la variazione stimata delle chiamate settimanali per variazione unitaria di ciascuna variabile predittiva, sono stati riportati sia per il modello finale dopo la selezione graduale del BIC che per il modello completo senza selezione variabile. Lo sviluppo del modello è stato eseguito utilizzando R versione 4.0.2.

Analisi della sensibilità

Come controllo di robustezza delle associazioni determinate dai modelli 1 e 2, l'analisi è stata ripetuta considerando la serie temporale da una a sei settimane di nuove infezioni da COVID-19 nelle rispettive fasce d'età.

Coinvolgimento del paziente e del pubblico

Il coinvolgimento formale del pubblico e dei pazienti non era fattibile sotto i vincoli di tempo e risorse di questo progetto di ricerca. Tuttavia, questo lavoro è stato informato dal dialogo con coloro che lavorano nei sistemi sanitari e nelle politiche pubbliche.

Approvazione etica

Questo studio è stato ritenuto esente da revisione dal Massachusetts Institute of Technology Institutional Review Board (E-3300). Lo studio è stato approvato anche dal comitato di ricerca dell'IEMS.

Risultati

Risultati descrittivi generali

Dei 30.262 richiami di arresto cardiaco e 60.398 chiamate ACS inclusi nella

popolazione dello studio (vedi Risultati supplementari per i dettagli), 945 (3,1%) e 3945 (6,5%) richieste erano rispettivamente per pazienti di età compresa tra 16 e 39 anni, provenienti da una popolazione di quasi 3,5 milioni di persone in questa fascia di età³⁸. Degli 834.573 casi confermati di COVID-19 durante il periodo di studio, 572.435 (68,6%) provenivano da individui di età compresa tra 16 e 39 anni. Tra i 5.506.398 pazienti che hanno ricevuto la loro prima dose di vaccinazione e 5.152.417 pazienti che hanno ricevuto la loro seconda dose di vaccinazione, 2.382.864 (43,3%) e 2.176.172 (32,2%) i pazienti avevano rispettivamente 16-39 anni.

Cambiamenti anno per anno nelle chiamate CA e ACS

La tabella 1 riassume le variazioni di anno in anno nel volume delle chiamate CA e ACS. I risultati evidenziano un aumento statisticamente significativo di oltre il 25% sia nelle richieste CA (25,7%, $P < 0,05$) che ACS (26,0%, $P < 0,001$) per pazienti di età compresa tra 16 e 39 anni durante gennaio-maggio 2021, rispetto allo stesso periodo del 2020. È interessante notare che, per CA, non vi è alcuna differenza statisticamente significativa nel rispettivo volume delle chiamate durante l'intero anno (gennaio-dicembre) dal 2019 al 2020 (diminuzione relativa di - 2,4% [$P = 0,740$]), prima del lancio della vaccinazione e della terza ondata di COVID-19 in questa fascia di età. Allo stesso modo, per ACS, l'aumento per l'intero anno dal 2019 al 2020 (aumento relativo significativo del 15,8% [$P < 0,001$]) è stato seguito da un aumento ancora maggiore nel periodo gennaio-maggio dal 2020 al 2021 (aumento relativo significativo del 26,0% [$P < 0,001$]), che è stato durante la terza ondata di COVID-19 e il Entrambi i sessi nella fascia di età 16-39 hanno registrato aumenti delle chiamate CA e ACS dal 2020 al 2021 per gennaio-maggio. Tra i maschi, le chiamate CA sono aumentate del 25,0% ($P = 0,073$) e le chiamate ACS sono aumentate significativamente del 21,3% ($P < 0,01$). Tra le donne, le chiamate CA sono aumentate del 31,4% ($P = 0,224$) e le chiamate ACS invece significativamente del 40,8% ($P < 0,01$).

Tabella 1 Cambiamenti assoluti e relativi di anno in anno nei conteggi di arresto cardiaco e chiamate di sindrome coronarica acuta per fascia di età e sesso.

La tabella supplementare 1 mostra la percentuale di anno in anno dei pazienti CA che sono morti sulla scena (cioè prima dell'arrivo in ospedale) per gli stessi periodi di tempo. Tra i 16-39 anni, la percentuale di pazienti con CA morti prima dell'arrivo in ospedale è aumentata significativamente dal 2019 al 2020 durante l'intero anno (52,8-60,5%; $P < 0,001$). Questa percentuale è rimasta elevata durante gennaio-maggio del 2021 e non sono state riscontrate differenze significative tra lo stesso periodo del 2020 (65,1-61,3% $P = 0,460$). Allo stesso modo, la tabella supplementare 2 mostra che nella fascia di età compresa tra 16 e 39 anni, i tassi di rianimazione (cioè il paziente ha ricevuto defibrillazione o somministrazione di rianimazione cardiopolmonare) per le chiamate CA sono aumentati dal 2019 al 2020 durante l'intero anno (41,5-54,4%; $P < 0,001$). Questi tassi più elevati di rianimazione sono persistiti durante gennaio-maggio 2021, senza differenze significative rispetto allo stesso periodo del 2020 (54,6-53,9%; $P = 0,90$).

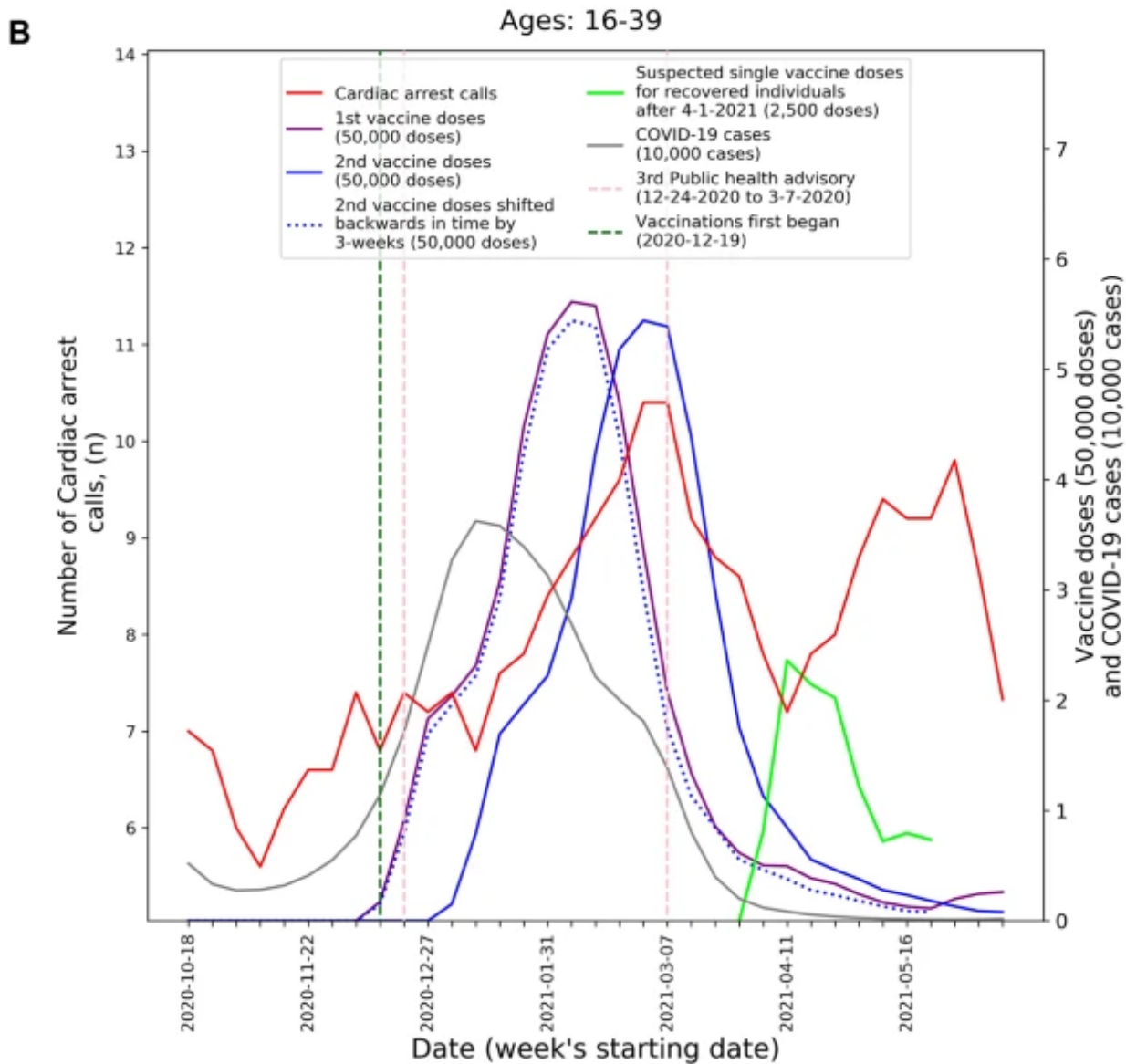
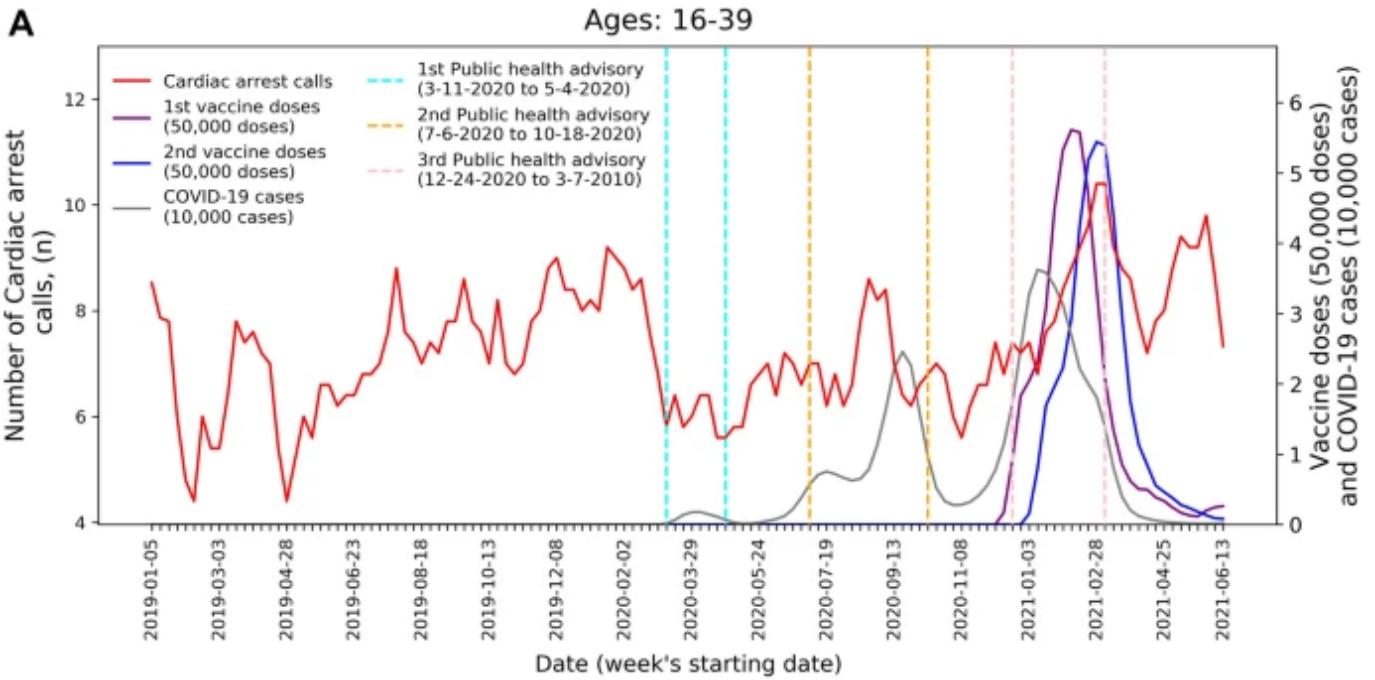
L'associazione tra CA e ACS chiede alle infezioni da COVID-19 e alla somministrazione di vaccini

Considerando la fascia di età 16-39 anni, la correlazione del ranking di Spearman tra il conteggio delle chiamate settimanali CA e il conteggio cumulativo bisettimanale (attuale e precedente) della prima e della seconda dose è 0,209 ($P < 0,05$). Il fattore di correlazione della somma dei conteggi settimanali delle chiamate CA e ACS con la stessa serie temporale del conteggio dei vaccini è 0,164 ($P < 0,01$). L'analisi di potenza post hoc ha rilevato che la potenza statistica per un livello di significatività di 0,05 era sia 1,00 per la correlazione tra dosi di vaccinazione e conteggi delle chiamate settimanali CA e la somma dei conteggi delle chiamate settimanali CA e ACS, rispettivamente. Al contrario, la serie

temporale del conteggio cumulativo di tre settimane (corrente e due settimane precedenti) delle nuove infezioni da COVID-19 non era significativamente correlata né alla serie temporale del conteggio delle chiamate settimanali CA (0,047, $P = 0,60$) né alla somma delle serie temporali dei conteggi delle chiamate settimanali CA e ACS (0,117, $P = 0,061$), rispettivamente. L'analisi di potenza post hoc ha rilevato che la potenza statistica per un livello di significatività di 0,05 era 0,94 e 1,00 per la correlazione tra infezione da COVID-19 e conteggi delle chiamate settimanali CA e somma dei conteggi delle chiamate settimanali CA e ACS, rispettivamente. Gli stessi modelli valgono quando il periodo di conteggio delle infezioni da COVID-19 varia da una a sei settimane (Tabella supplementare 3).

Questi risultati sono enfatizzati dalle Fig. 1 e 2 che presentano i grafici descritti nella sezione "Metodi" rispettivamente per CA che per ACS, solo CA e ACS. Sia il numero di chiamate CA che ACS (curva rossa) iniziano ad aumentare all'inizio di gennaio 2021 e sembrano tracciare da vicino la curva della seconda dose (curva blu solida). Hanno il picco intorno all'inizio di marzo e poi diminuiscono durante marzo e la prima parte di aprile (Fichi. 1B e 2B). I grafici evidenziano anche la mancanza di associazione tra i conteggi delle infezioni da COVID-19 (curva grigia) e i conteggi delle chiamate CA e ACS, che si vede più chiaramente durante le prime due principali ondate di infezione nel 2020.

Figura 1



Conteggi settimanali di chiamate di arresto cardiaco (media in movimento centrata su

cinque settimane), casi di COVID-19 (media in movimento centrata su tre settimane) e dosi di vaccinazione (media in movimento centrata su tre settimane) per quelli tra 16 e 39 anni durante: A) il periodo di studio (1 gennaio 2019-20 giugno 2021) e B) il terzo periodo di ondata di COVID COVID-19 Malattia da coronavirus 2019.

Figura 2

figura 2

Conteggi settimanali di chiamate di sindrome coronarica acuta (media mobile centrata su cinque settimane), casi di COVID-19 (media mobile centrata su tre settimane) e dosi

di vaccinazione (media mobile centrata su tre settimane) per quelli tra 16 e 39 durante: A) il periodo di studio (1 gennaio 2019 al 20 giugno 2021) e B) il terzo periodo di ondata di COVID-19 e distribuzione della vaccinazione (18 ottobre 2020-20 giugno 2021).
COVID-19 Malattia da coronavirus 2019.

Un secondo aumento si osserva a partire dal 18 aprile circa. È interessante notare che questo secondo aumento sembra tracciare da vicino il numero stimato di dosi singole somministrate per le persone che si sono riprese dal COVID-19 (linea verde), a partire dall'11 aprile. All'inizio di marzo il Ministero della Salute israeliano ha approvato la vaccinazione di individui di età pari o superiore a 16 anni, che si sono ripresi da un'infezione da COVID-19, con una sola dose di vaccino, purché sono trascorsi tre mesi dal loro recupero⁴¹. Come si può vedere dai conteggi dell'infezione da COVID-19, il picco della terza ondata tra le persone sotto i 40 anni si è verificato intorno all'11 gennaio. Ciò potrebbe spiegare il potenziale aumento della vaccinazione a dose singola osservato a partire dall'11 aprile.

Risultati negativi dei modelli di regressione binomiale

La tabella 2 seguente mostra i risultati per il modello 1 descritto nella sezione "Metodi" (la variabile dipendente: la serie temporale delle chiamate settimanali CA conta i conteggi delle chiamate settimanali ACS, entrambi nella fascia di età 16-39). Con la selezione delle caratteristiche BIC, i conteggi cumulativi bisettimanali della prima e della seconda dose di vaccino nella fascia di età 16-39 anni (normalizzati in base alla rispettiva dimensione della popolazione), sono stati selezionati come predittore statisticamente significativo con una relazione positiva con le variabili dipendenti (IRR: 3,33, [IC 95% 2,14-5 Cioè, l'aumento dei tassi di vaccinazione nella rispettiva fascia di età è associato ad un aumento del numero di conteggi delle chiamate settimanali CA e ACS. Al contrario, il nuovo conteggio cumulativo di infezione da COVID-19 di tre settimane tra la fascia di età 16-39 anni (normalizzata dalle rispettive dimensioni della popolazione) non è stato selezionato

come predittore della serie temporale del conteggio delle chiamate. Cioè, il modello non ha rilevato un'associazione statisticamente significativa tra i tassi di infezione da COVID-19 e il conteggio delle chiamate settimanali CA e ACS.

Tabella 2 Associazioni con arresto cardiaco e sindrome coronarica acuta chiama tra quelli di età compresa tra 16 e 39 anni utilizzando un modello di regressione binomiale negativo, con e senza selezione graduale delle caratteristiche BIC.

Risultati simili si ottengono senza selezione delle funzionalità. La serie temporale dei conteggi delle dosi di vaccino aveva ancora una relazione positiva statisticamente significativa con il conteggio settimanale delle chiamate CA e ACS (IRR: 2,12 [IC 95% 1,05-4,22]), mentre le serie temporali dei nuovi conteggi delle infezioni da COVID-19 non avevano un significato statistico. Inoltre, i periodi di blocco della salute pubblica nazionale non hanno avuto un significato statistico. L'R2 regolato era 0,874 e 0,876 con e senza selezione delle caratteristiche, rispettivamente.

La tabella 3 mostra i risultati per il modello 2 descritto nella sezione "Metodi" (la variabile dipendente: la serie temporale dei conteggi delle chiamate settimanali CA delle rispettive fasce di età 16-39 e oltre i 40 anni). Come nell'analisi del modello 1 di cui sopra, con la selezione delle funzionalità BIC, la serie temporale delle dosi di vaccino è stata selezionata come statisticamente significativa con positivo associato alla variabile dipendente dei conteggi delle chiamate settimanali CA (IRR: 1,79, IC 95% [1,43-2,25]), mentre la serie temporale dei nuovi conteggi delle infezioni da COVID-19 non. Senza la selezione delle caratteristiche, la serie temporale dei conteggi delle dosi di vaccino è rimasta statisticamente significativa e positiva (IRR: 1,92, IC 95% [1,34-2,76]) e le serie temporali dei nuovi conteggi delle infezioni da COVID-19 non avevano un significato statistico. Anche i periodi di

blocco della salute pubblica nazionale non sono stati statisticamente significativi. L'R2 regolato era 0,930 e 0,932 rispettivamente per i modelli di selezione con e senza funzionalità.

Tabella 3 Associazioni con chiamate di arresto cardiaco tra tutte le età utilizzando un modello di regressione binomiale negativo, con e senza selezione graduale delle caratteristiche BIC.

Analisi della sensibilità

Per ogni modello, la nuova serie di tempo normalizzata di conta dell'infezione da COVID-19 non viene mai selezionata come variabile significativa, anche quando il periodo di conteggio varia da una a sei settimane. Allo stesso tempo, le dosi di vaccino normalizzate conteggi, la serie temporale viene sempre selezionata come variabile statisticamente significativa con associazione positiva (vedere Tabelle supplementari 4-7).

Discussione

Questo studio sfrutta un set di dati unico di tutte le chiamate EMS CA e ACS in Israele per due anni e mezzo che si estendono 14 mesi prima dell'inizio della pandemia di COVID-19, 10 mesi che includono due ondate della pandemia di COVID-19 e 6 mesi con una terza ondata della pandemia parallela al lancio della vaccinazione tra i sedicenne e la popolazione. Pertanto, fornisce una prospettiva unica per esplorare l'associazione tra le tendenze nel volume delle chiamate CA e ACS durante il periodo di studio e diversi fattori, come i tassi di infezione da COVID-19 e i tassi di vaccinazione.

Inoltre, poiché l'IEMS è un'organizzazione nazionale, i dati forniscono un accesso

più completo alla rispettiva incidenza delle condizioni studiate. Ciò è in contrasto con il noto accesso molto parziale e parziale fornito dai sistemi di sorveglianza auto-segnalazione degli eventi avversi^{23,24,25} e sottolinea l'importanza di incorporare fonti di dati aggiuntive in questi sistemi⁴⁸. Tuttavia, è importante evidenziare diverse differenze significative tra le chiamate CA e ACS EMS. Per gli eventi CA, è ragionevole supporre che i dati IEMS includano quasi tutti gli eventi rilevanti, poiché gli eventi CA comportano quasi sempre la chiamata dei servizi EMS. Inoltre, la diagnosi di CA è relativamente più semplice. Al contrario, per gli eventi ACS, mentre le chiamate EMS catturano una frazione significativa dei rispettivi incidenti, il walk-in ospedaliero diretto non sarà contabilizzato nei dati EMS. In Israele questo è stimato in 50% di tutti gli eventi. Inoltre, la diagnosi degli eventi ACS è più coinvolta e, sebbene i protocolli EMS durante il periodo di studio non siano cambiati, è ragionevole assumere un tasso più elevato di errore diagnostico.

La scoperta principale di questo studio riguarda un aumento di oltre il 25% sia del numero di chiamate CA che delle chiamate ACS di persone nella fascia di età compresa tra 16 e 39 anni durante il lancio della vaccinazione COVID-19 in Israele (gennaio-maggio 2021), rispetto allo stesso periodo di tempo negli anni precedenti (2019 e 2020), come mostrato nella tabella 1. Inoltre, esiste un'associazione robusta e statisticamente significativa tra i conteggi settimanali delle chiamate CA e ACS e i tassi di 1a e 2a dose di vaccino somministrate a questa fascia di età. Allo stesso tempo, non viene osservata alcuna associazione statisticamente significativa tra i tassi di infezione da COVID-19 e il conteggio delle chiamate CA e ACS. Questo risultato è allineato con i risultati precedenti che mostrano che gli aumenti dell'incidenza complessiva della CA non sono sempre stati associati a tassi di infezioni da COVID-19 più elevati a livello di popolazione^{35,49,50}, nonché alla stabilità dei tassi di ospedalizzazione legati all'infarto del miocardio durante l'ondata iniziale di COVID-19 rispetto alle linee di base pre-p. Questi risultati sono

anche rispecchiati da un rapporto di aumento delle visite al pronto soccorso con disturbi cardiovascolari durante il lancio della vaccinazione in Germania⁵² e dall'aumento delle richieste EMS per incidenti cardiaci in Scozia⁵³.

Le immagini delle Fig. 1 e 2 supportano e rafforzano questi risultati. L'aumento delle chiamate CA e ACS a partire dall'inizio di gennaio 2021 sembra monitorare da vicino la somministrazione di vaccini di seconda dose. Questa osservazione è coerente con i risultati precedenti che associavano eventi avversi più significativi, inclusa la miocardite alla seconda dose del vaccino¹⁹. Un secondo aumento del numero di chiamate CA e ACS si osserva a partire dal 18 aprile 2021, che sembra monitorare un aumento della vaccinazione monodose per le persone che si sono riprese dalle infezioni da COVID-19. Ciò è coerente con i risultati precedenti che suggeriscono che la risposta immunitaria generata da una singola dose su individui recuperati è generalmente più forte della risposta alla seconda dose di vaccino negli individui che non sono stati esposti all'infezione da COVID-19⁵⁴. Inoltre, i grafici sottolineano l'assenza di correlazione tra il conteggio delle chiamate e il conteggio delle infezioni da COVID-19, che si vede più chiaramente durante le due principali ondate pandemiche nel 2020.

Mentre l'aumento dell'incidenza della CA non è stato osservato tra la fascia di età 16-39 nel 2020, c'è stato un aumento significativo della percentuale di pazienti affetti da CA morti sulla scena durante il 2020, rispetto al 2019 (Tabella supplementare 1), sottolineando i potenziali effetti dannosi diretti e indiretti della pandemia^{35,49,55} sugli esiti dei pazienti CA fuori dall'ospedale. La percentuale di pazienti morti sulla scena è rimasta elevata nel 2021.

Il grande aumento dell'incidenza di eventi CA e ACS nella popolazione di età compresa tra 16 e 39 anni parallelamente al lancio della vaccinazione e la sua associazione con i tassi di vaccinazione potrebbe essere coerente con la nota

relazione causale tra i vaccini mRNA e gli episodi di miocardite nei giovani^{14,17,19,56}, nonché il fatto che la miocardite è spesso diagnosticata erroneamente come ACS^{28,29,30} e che la miocardite asintomatica è una causa frequente di morte improvvisa inspiegabile tra i giovani adulti da CA^{26,31,32,33}. Ciò è ulteriormente supportato da rapporti più aneddotici che descrivono la morte cardiaca improvvisa dopo la vaccinazione COVID-19^{16,57}. Mentre la miocardite indotta dal vaccino è stata riportata prevalentemente nei maschi^{14,19}, è interessante notare che gli aumenti relativi degli eventi CA e ACS (Tabella 1) erano maggiori nelle femmine. Ciò può suggerire la potenziale sottodiagnosi o sotto-auto-segnalazione della miocardite nelle femmine, o altri modelli unici, che è coerente con la sfida in corso delle differenze di genere legate alla diagnosi e alla cura delle malattie cardiovascolari^{15,58}.

Il documento suggerisce diverse importanti implicazioni politiche. In primo luogo, è importante che i programmi di sorveglianza dei potenziali effetti collaterali del vaccino e degli esiti dell'infezione da COVID-19 incorporino lo SME e altri dati sanitari per identificare le tendenze della salute pubblica e indagare prontamente sulle potenziali cause sottostanti. In particolare, sono necessarie indagini tempestive per comprendere meglio le potenziali cause alla base dell'aumento osservato delle chiamate EMS cardiache, compresi i fattori correlati al vaccino e all'infezione da COVID-19, nonché fattori aggiuntivi, come la ridotta disponibilità a cercare cure ospedaliere o EMS, un ridotto accesso alle cure e una maggiore consapevolezza del pubblico agli eventi avversi post-vaccinazione. In secondo luogo, è essenziale sensibilizzare i pazienti e i medici in merito ai sintomi correlati (ad esempio, disagio toracico e mancanza di respiro) dopo la vaccinazione o l'infezione da COVID-19 per garantire che i potenziali danni siano ridotti al minimo. Ciò è particolarmente importante tra la popolazione più giovane e in particolare tra le giovani femmine, che spesso ricevono una valutazione meno diagnostica per eventi cardiaci avversi rispetto ai maschi¹⁵. Queste implicazioni sono ulteriormente

sottolineate dalla continua somministrazione di dosi aggiuntive di richiamo del vaccino al pubblico a causa della diminuzione dell'immunità del vaccino contro le varianti COVID-19 (ad esempio, variante delta) dopo la seconda dose di vaccino⁵⁹. Inoltre, studi recenti hanno anche dimostrato l'associazione di un aumentato rischio di miocardite con la somministrazione di vaccini a base di adenovirus (cioè ChAdOx1)¹⁷, oltre alle vaccinazioni con mRNA, aumentando il numero di individui che potrebbero essere suscettibili anche potenziali effetti collaterali del vaccino che possono beneficiare di programmi di sorveglianza vaccinale potenziati.

È importante notare la principale limitazione di questo studio, che è che si basa su dati aggregati che non includono informazioni specifiche riguardanti i pazienti colpiti, compresi gli esiti ospedalieri, le comorbidità sottostanti, nonché la vaccinazione e lo stato positivo al COVID-19. Tali dati correlati sono fondamentali per determinare l'esatta natura dell'aumento osservato delle chiamate CA e ACS nei giovani e quali sono i fattori causali sottostanti. In particolare, studi recenti hanno rilevato che la lesione miocardica indotta dalla vaccinazione ha caratteristiche differenzianti, come l'istopatologia⁶⁰, rispetto alla tipica miocardite, che può supportare ulteriormente l'identificazione di possibili fattori di questi eventi cardiaci. Il Ministero della Salute israeliano e i grandi HMO hanno accesso a tali dati, che dovrebbero essere esaminati in dettaglio. Inoltre, la CA esaminata nello studio includeva quelli di eziologia sia cardiaca che medica poiché i dati che discernono queste differenze non erano disponibili, aumentando l'importanza di ulteriori indagini su questi pazienti. Tuttavia, la letteratura precedente ha stimato che la stragrande maggioranza, circa l'84-92%, dei casi di arresto cardiaco non traumatico deriva da origini cardiache⁶¹. Ad esempio, tra le altre potenziali cause di CA, circa il 2-9% e il 2% degli arresti cardiaci derivano rispettivamente dall'embolia polmonare^{62,63} e da eventi cerebrovascolari acuti (ad esempio emorragia subaracnoidea)⁶⁴. Pertanto, è probabile che i cambiamenti osservati nell'incidenza possano essere attribuiti principalmente alle CA di eziologia

cardiaca.

I significativi aumenti delle chiamate CA e delle chiamate ACS tra la popolazione di età compresa tra 16 e 39 anni durante il lancio della vaccinazione COVID-19 evidenziano il valore di fonti di dati aggiuntive, come quelle dei sistemi EMS, che possono integrare i sistemi di sorveglianza auto-segnalazione nell'identificazione delle tendenze della salute pubblica. Inoltre, sottolinea la necessità di un'indagine approfondita sull'apparente associazione tra la somministrazione del vaccino COVID-19 e gli esiti cardiovascolari avversi tra i giovani adulti. Israele e altri paesi dovrebbero raccogliere immediatamente i dati necessari per determinare se tale associazione esiste davvero, compresa un'indagine approfondita sui singoli casi di CA e ACS nei giovani adulti e sulla loro potenziale connessione con il vaccino o altri fattori. Ciò sarebbe fondamentale per comprendere meglio i benefici del rischio del vaccino e per informare le politiche pubbliche correlate e prevenire danni potenzialmente evitabili ai pazienti. Nel frattempo, è fondamentale che dopo la vaccinazione, i pazienti debbano essere istruiti a cercare cure di emergenza appropriate se manifestano sintomi potenzialmente associati alla miocardite, come disagio toracico e mancanza di respiro, nonché a considerare di evitare un'intensa attività fisica dopo la vaccinazione che può indurre gravi eventi cardiaci avversi.

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

Disponibilità dei dati

I set di dati COVID-19 e sui tassi di vaccinazione generati e analizzati durante lo studio attuale sono disponibili all'indirizzo <https://data.gov.il/dataset/covid-19>. I dati sul conteggio delle chiamate EMS non sono disponibili al pubblico in quanto derivano dalle cartelle cliniche nazionali. A causa delle normative nazionali e organizzative sulla privacy dei dati, questi dati non possono essere condivisi apertamente.

Referenze

1. Basu-Ray, I., Adeboye, A. & Soos, M. P. Manifestazioni cardiache del coronavirus (COVID-19). *StatPearls [Internet]* (2021).

2. Thakkar, S. *et al.* Una revisione sistematica delle manifestazioni cardiovascolari e degli esiti nel contesto della malattia da coronavirus-19. *Clin. Med. Approfondimenti Cardiol.* **14**, 1179546820977196 (2020).

3. Tschöpe, C. *et al.* Miocardite e cardiomiopatia infiammatoria: prove attuali e direzioni future. *Nat. Rev. Cardiol.* **18**, 169–193.<https://doi.org/10.1038/s41569-020-00435-x> (2021).

4. Dominguez-Erquicia, P., Dobarro, D., Raposeiras-Roubín, S., Bastos-Fernandez, G. & Iñiguez-Romo, A. Trombosi coronarica multinave in un paziente con polmonite da COVID-19. *Eur. Cuore J.* **41**, 2132-2132 (2020).

5. Ranard, L. S., Engel, D. J., Kirtane, A. J. & Masoumi, A. Trombosi coronarica e cerebrale in un giovane paziente dopo una lieve malattia da COVID-19: un caso clinico. *Eur. Cuore J. Caso Rep.* **4**, 1 (2020).

6. *Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)*. <https://vaers.hhs.gov/>

7. *Vaccini COVID-19 per bambini e adolescenti*.<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/adolescents.html>

8. *EudraVigilance - Banca dati europea delle segnalazioni sospette reazioni avverse ai farmaci: come segnalare un effetto collaterale.*https://www.adrreports.eu/it/report_side_effect.html
-
9. Dias, L. *et al.* Trombosi venosa cerebrale dopo vaccino BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2. *J. Ictus Cerebrovasc. Dis.* **66**, 105906 (2021).
-
10. Kantarcioglu, B. *et al.* Un aggiornamento sulla patogenesi del COVID-19 e sugli eventi trombotici secondo quanto riferito rari dopo la vaccinazione. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* **27**, 10760296211021498 (2021).
-
11. *Sorveglianza dei casi di miocardite (infiammazione del muscolo cardiaco) tra dicembre 2020 e maggio 2021 (incluso).*<https://www.gov.it/en/departments/news/01062021-03>
-
12. Vogel, G. & Couzin-Frankel, J. *Israele riporta un legame tra rari casi di infiammazione cardiaca e vaccinazione COVID-19 nei giovani uomini.*<https://www.sciencemag.org/news/2021/06/israel-reports-link-between-rare-cases-heart-inflammation-and-covid-19-vaccination> (2021).
-
13. Saggio, J. Covid-19: dovremmo preoccuparci delle segnalazioni di miocardite e pericardite dopo i vaccini contro l'mRNA? *BMJ* **373**, n1635.<https://doi.org/10.1136/bmj.n1635> (2021).
-
14. Larson, K. F. *et al.* Miocardite dopo vaccinazione BNT162b2 e mRNA-1273. *Circolazione* <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055913> (2021).
-

15. Bozkurt, B., Kamat, I. & Hotez, P. J. Miocardite con vaccini contro l'mRNA COVID-19. *Circolazione* **144**, 471–484 (2021).

16. Verma, A. K., Lavine, K. J. & Lin, C.-Y. Miocardite dopo la vaccinazione contro l'mRNA Covid-19. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMc2109975> (2021).

17. Patone, M. *et al.* Rischi di miocardite, pericardite e aritmie cardiache associate alla vaccinazione COVID-19 o all'infezione da SARS-CoV-2. *Nat. Med.* **66**, 1-13 (2021).

18. V-safe. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafe.html>

19. COVID-19 Aggiornamenti sulla sicurezza dei vaccini Comitato consultivo sulle pratiche di immunizzazione (ACIP) 23 giugno 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-06/03-COVID-Shimabukuro-508.pdf>

20. Lettera di approvazione del vaccino COVID-19 Comirnaty e Pfizer-BioNTech. <https://www.fda.gov/media/151710/download>

21. Dagan, N. *et al.* BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccino in un ambiente di vaccinazione di massa a livello nazionale. *N. Engl. J. Med.* **384**, 1412-1423. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101765> (2021).

22. Segnalazione di un evento avverso durante o dopo la vaccinazione COVID-19. <https://www.gov.it/it/service/covid-vaccination-side-effects-report>
-
23. Bolland, M. J. *et al.* Differenze tra eventi cardiovascolari avversi auto-riferiti e verificati in uno studio clinico randomizzato. *BMJ Open* <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002334> (2013).
-
24. Althubaiti, A. Pregiudizio informativo nella ricerca sanitaria: definizione, insidie e metodi di adattamento. *J. Multidisciplina. Salute.* 9, 211 (2016).
-
25. Wu, S. C., Li, C. Y. & Ke, D. S. L'accordo tra auto-segnalazione e diagnosi clinica per condizioni mediche selezionate tra gli anziani a Taiwan. *Salute pubblica* **114**, 137-142. [https://doi.org/10.1016/s0033-3506\(00\)00323-1](https://doi.org/10.1016/s0033-3506(00)00323-1) (2000).
-
26. Feldman, A. M. & McNamara, D. Miocardite. *N. Engl. J. Med.* **343**, 1388-1398 (2000).
-
27. Daniels, C. J. *et al.* Prevalenza di miocardite clinica e subclinica in atleti competitivi con recente infezione da SARS-CoV-2: risultati del registro cardiaco Big Ten COVID-19. *JAMA Cardiol.* <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.2065> (2021).
-
28. Kern, J., Modi, R., Atalay, M. K. & Kochilas, L. K. Miocardite clinica mascherata da sindrome coronarica acuta. *J. Pediatr.* **154**, 612-615 (2009).
-

29. Monney, P. A. *et al.* Miocardite acuta che si presenta come sindrome coronarica acuta: ruolo della risonanza magnetica cardiaca precoce nella sua diagnosi. *Cuore* **97**, 1312-1318 (2011).
-
30. Muneuchi, J. *et al.* Miocardite che imita la sindrome coronarica acuta a seguito di infezione da virus dell'influenza B: un caso clinico. *Casi J.* **2**, 1-4 (2009).
-
31. Ali-Ahmed, F., Dalgaard, F. & Al-Khatib, S. M. Morte cardiaca improvvisa nei pazienti con miocardite: valutazione, stratificazione del rischio e gestione. *Sono. Cuore J.* **220**, 29-40. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.08.007> (2020).
-
32. Drory, Y. *et al.* Morte improvvisa inaspettata in persone di età inferiore ai 40 anni. *Am. J. Cardiol.* **68**, 1388-1392. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(91\)90251-f](https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90251-f) (1991).
-
33. Chu, P.-L., Chang, W.-T., Chen, W.-J. & Chen, Y.-S. Miocardite virale acuta che si presenta come arresto cardiaco improvviso e tachicardia ventricolare refrattaria. *Am. J. Emergere. Med.* **22**, 628-629. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2004.09.017> (2004).
-
34. Lala, A. *et al.* Prevalenza e impatto della lesione del miocardio nei pazienti ricoverati in ospedale con infezione da COVID-19. *J. Sono. Coll. Cardiol.* **76**, 533-546 (2020).
-

35. Sun, C., Dyer, S., Salvia, J., Segal, L. & Levi, R. I peggiori risultati di arresto cardiaco durante la pandemia di COVID-19 a Boston possono essere attribuiti alla riluttanza dei pazienti a cercare cure: lo studio esamina gli esiti di arresto cardiaco tra i pazienti di Boston durante la pandemia di COVID-19. *Salute Aff* <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2021.00250> (2021).
-
36. *Dati sulla vaccinazione per età in Israele.* <https://data.gov.il/dataset/covid-19/resource/57410611-936c-49a6-ac3c-838171055b1f>
-
37. *Dati COVID-19 per sesso e fasce d'età in Israele.* <https://data.gov.il/dataset/covid-19/resource/89f61e3a-4866-4bbf-bcc1-9734e5fee58e>
-
38. *Banca dati internazionale: Israele.* https://www.census.gov/data-tools/demo/idb/#/country?YR_ANIM=2020&FIPS_SINGLE=IS
-
39. Krishnamoorthy, K. & Thomson, J. Un test più potente per confrontare due mezzi Poisson. *J. Statistiche. Piano. Inferenza* **119**, 23-35 (2004).
-
40. *Tracker Covid-19: Israele.* <https://graphics.reuters.com/world-coronavirus-tracker-and-maps/countries-and-territories/israel/>
-
41. *Il Ministero della Salute consente agli HMO di vaccinare i pazienti COVID recuperati.* <https://www.israelhayom.com/2021/03/02/health-ministry-allows-hmos-to-vaccinate-recovered-covid-patients/>
-

42. Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G. & Buchner, A. G* Power 3: un programma flessibile di analisi statistica del potere per le scienze sociali, comportamentali e biomediche. *Behav. Res. Metodi* **39**, 175-191 (2007).
-
43. Hilbe, J. M. *Regressione binomiale negativa* (Cambridge University Press, 2011).
-
44. Gardner, W., Mulvey, E. P. & Shaw, E. C. Analisi di regressione di conteggi e tassi: Poisson, Poisson sovradisperso e modelli binomiali negativi. *Psychol. Boll.* **118**, 392 (1995).
-
45. Pinheiro, L. C., Candore, G., Zaccaria, C., Slattery, J. & Arlett, P. Un algoritmo per rilevare aumenti imprevisti della frequenza delle segnalazioni di eventi avversi in EudraVigilance. *Farmacoepidemiolo. Drug Saf.* **27**, 38-45 (2018).
-
46. Chan, T.-C., Teng, Y.-C. & Hwang, J.-S. Rilevamento di aberrazioni di malattie simil-influenzali monitorando direttamente i residui di Pearson dei modelli di regressione binomiale negativa montati. *BMC Public Health* **15**, 1-16 (2015).
-
47. Schwarz, G. Stimare la dimensione di un modello. *Ann. Statistiche.* **6**, 461-464 (1978).
-
48. Lee, G. M., Romero, J. R. & Bell, B. P. Sorveglianza della sicurezza dei vaccini post-approvazione per i vaccini COVID-19 negli Stati Uniti. *JAMA* **324**, 1937-1938 (2020).
-

49. Chan, P. S. *et al.* Risultati per l'arresto cardiaco extraospedaliero negli Stati Uniti durante la pandemia di coronavirus del 2019. *JAMA Cardio.* 6, 296-303 (2021).
-
50. Uy-Evanado, A. *et al.* Risposta all'arresto cardiaco extraospedaliero e risultati durante la pandemia di COVID-19. *Clin. Elettrofisiolo.* 7, 6-11 (2021).
-
51. Fardman, A. *et al.* Infarto miocardico acuto nell'era del Covid-19: incidenza, caratteristiche cliniche ed esiti in ospedale, un registro multicentrico. *PLoS ONE* 16, e0253524 (2021).
-
52. Team, S (Robert Koch-Institut, 2021).
-
53. *Public Health Scotland - COVID-19 impatti più ampi sul sistema sanitario.* <https://scotland.shinyapps.io/phs-covid-wider-impact/>
-
54. Krammer, F. *et al.* Risposte anticorpali nelle persone sieropositive dopo una singola dose di vaccino mRNA SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* **384**, 1372-1374. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2101667> (2021).
-
55. Sultanian, P. *et al.* Arresto cardiaco nel COVID-19: caratteristiche ed esiti dell'arresto cardiaco in ospedale e fuori dall'ospedale. Un rapporto del Registro svedese per la rianimazione cardiopolmonare. *Eur. Cuore J.* **42**, 1094-1106. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1067> (2021).
-

56. Lowe, J. *et al.* Accesso al pronto soccorso durante il COVID-19: disparità nell'utilizzo per razza/etnia, assicurazione e reddito. *West J. Emergere. Med.* **22**, 552-560. <https://doi.org/10.5811/westjem.2021.1.49279> (2021).
-
57. Choi, S. *et al.* Morte improvvisa indotta dalla miocardite dopo la vaccinazione contro il COVID-19 da mRNA BNT162b2 in Corea: caso clinico incentrato sui risultati istopatologici. *J. Med coreano. Sci.* **36**, 66 (2021).
-
58. Wenger, N. K. Donne e malattia coronarica: un secolo dopo Herrick: poco studiata, sottodiagnosticata e sottotrattata. *Circolazione* **126**, 604-611 (2012).
-
59. Goldberg, Y. *et al.* Immunità in diminuzione dopo il vaccino BNT162b2 in Israele. *Nuovo Engl. J. Med.* **385**, 85 (2021).
-
60. Gill, J. R., Tashjian, R. & Duncanson, E. Risultati cardiaci istopatologici dell'autopsia in due adolescenti dopo la seconda dose di vaccino COVID-19. *Arch. Pathol. Laboratorio. Med.* **6**, 66 (2022).
-
61. Kitamura, T. *et al.* Epidemiologia ed esito dell'arresto cardiaco extraospedaliero adulto di origine non cardiaca a Osaka: uno studio basato sulla popolazione. *BMJ Open* **4**, e006462 (2014).
-
62. Böttiger, B. W. & Wetsch, W. A. Arresto cardiaco dell'embolia polmonare: trombolisi durante la rianimazione cardiopolmonare e miglioramento della sopravvivenza. *Palla* **156**, 1035-1036 (2019).
-

63. Laher, A. E. & Richards, G. Arresto cardiaco dovuto all'embolia polmonare. *Cuore indiano J.* **70**, 731-735 (2018).

64. Arnaout, M. *et al.* Arresto cardiaco extraospedaliero per causa cerebrale: epidemiologia, caratteristiche cliniche e esito in una coorte multicentrica. *Critico. Cura Med.* **43**, 453-460 (2015).

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

Ringraziamenti

Gli autori desiderano riconoscere che questo studio rappresenta le opinioni individuali degli autori e non rappresenta le opinioni delle rispettive istituzioni a cui sono affiliati. Gli autori desiderano anche ringraziare il professor Amos Adler, il professor Shoshana Altuvia e il dott. Yoav Yechezkel per molti commenti costruttivi che hanno contribuito a migliorare l'esposizione di questo documento.

Finanziamento

Autore CS è parzialmente finanziato da una borsa di studio post-dottorato del Massachusetts General Hospital, Boston, MA e da una borsa di ricerca del Canadian Institutes of Health.

Informazioni sull'autore

Affiliazioni

Sloan School of Management, Massachusetts Institute of Technology, 100 Main Street, Cambridge, MA, 02142-1347, Stati Uniti d'America

Christopher L. F. Sun & Retsef Levi

Ingegneria dei sistemi sanitari, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

Christopher L. F. Sole

Servizi medici nazionali di emergenza israeliani (Magen David Adom), Tel Aviv-Jaffo, Israele
Eli Jaffe

Università Ben Gurion del Negev, Beer Sheva, Israele
Eli Jaffe

Contributi

E.J., R.L. e C.S. erano responsabili del concetto di studio e del design. R.L. e C.S., erano responsabili della ricerca della letteratura. E.J., R.L., C.S. erano responsabili dell'acquisizione dei dati. E.J., R.L. e C.S. erano responsabili dell'analisi e dell'interpretazione dei dati. R.L. e C.S. erano responsabili della stesura del manoscritto. E.J., R.L. e C.S. erano responsabili della revisione critica del manoscritto per importanti contenuti intellettuali. R.L. e C.S. erano responsabili dell'analisi statistica. R.L. e C.S. erano responsabili delle cifre. L'autore corrispondente attesta che tutti gli autori elencati soddisfano i criteri di paternità e che nessun altro che soddisfi i criteri è stato omissso.

Autore corrispondente

Corrispondenza a [Retsef Levi](#).

Dichiarazioni etiche

Interessi concorrenti

Autore CS è stato parzialmente finanziato da una borsa di studio post-dottorato del Massachusetts General Hospital, Boston, MA e da una borsa di ricerca del Canadian Institutes of Health per lavori non correlati negli ultimi tre anni. L'autore RL ha ricevuto sovvenzioni e contratti (tutti fatti alla sua istituzione principale: MIT) dalla Walmart Foundation, dalla World Wildlife Foundation, dal Massachusetts General Hospital, dalla Food and Drug Administration, Target Inc., nonché dalle spese di consulenza dalle forze di difesa israeliane e dagli Stati Uniti. Securities and Exchange Commission e onorari per una conferenza al Pepsico per il lavoro

non correlato negli ultimi tre anni.

Ulteriori informazioni

Nota dell'editore

Springer Nature rimane neutrale per quanto riguarda le rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.

Informazioni supplementari

[Informazioni supplementari.](#)

Diritti e autorizzazioni

Accesso aperto Questo articolo è concesso in licenza sotto una licenza internazionale Creative Commons Attribuzione 4.0, che consente l'uso, la condivisione, l'adattamento, la distribuzione e la riproduzione in qualsiasi supporto o formato, purché tu dia credito appropriato all'autore originale o agli autori e alla fonte, fornisca un link alla licenza Creative Commons e indichi se sono state apportate modifiche. Le immagini o altro materiale di terze parti in questo articolo sono inclusi nella licenza Creative Commons dell'articolo, se non diversamente indicato in una linea di credito al materiale. Se il materiale non è incluso nella licenza Creative Commons dell'articolo e l'uso previsto non è consentito dalla legge o supera l'uso consentito, dovrai ottenere l'autorizzazione direttamente dal titolare del copyright. Per visualizzare una copia di questa licenza, visita <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

[Ristampe e autorizzazioni](#)

Su questo articolo

Cita questo articolo

Sun, C.L.F., Jaffe, E. & Levi, R. Aumento degli eventi cardiovascolari di emergenza tra la popolazione sotto i 40 anni in Israele durante il lancio del vaccino e la terza ondata di COVID-19. *Sci Rep* **12**, 6978 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10928-z>

Ricevuto

30 novembre 2021

Accettato

14 aprile 2022

Publicato

28 aprile 2022

DOI

<https://doi.org/10.1038/s41598-022-10928-z>

Condividi questo articolo

Chiunque con cui condividi il seguente link sarà in grado di leggere questo contenuto:

[Ottieni un link condivisibile](#)

Fornito dall'iniziativa di condivisione dei contenuti Springer Nature SharedIt

Soggetti

[Politica sanitaria](#)

• [Malattie infettive](#)

• [Sanità pubblica](#)

Rapporti scientifici (*Sci Rep*) | ISSN 2045-2322 (online)

© 2022 Springer Nature Limited