

Aggiornato al 04/03/2021



SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

DOCUMENTO SUL VACCINO ANTI-COVID19

LE DOMANDE CHE IL MEDICO SI PONE

A cura del gruppo vaccini - SIMG

L'isolamento dei malati, la quarantena dei contatti, l'adozione dei dispositivi di protezione individuale, ma soprattutto la limitazione agli spostamenti e il distanziamento sociale rappresentano, a fronte di sacrifici economici sempre meno sostenibili, misure di mitigazione della pandemia di COVID-19. Fin da subito si è compreso che verosimilmente, soltanto la vaccinazione potrà contribuire in maniera più efficace, alla fine della pandemia.

Sarà necessario disporre di vaccini efficaci e sicuri e raggiungere nel più breve tempo possibile, iniziando dai soggetti più fragili e da quelli esposti a maggior rischio di infezione, un alto numero di individui in maniera omogenea a livello mondiale. Si stima che l'"herd-immunity" potrebbe essere raggiunta con un tasso di copertura compreso tra il 60 e il 70%.

In questi giorni, la promessa del vaccino anti-COVID-19 diventa realtà. Gli effetti devastanti della pandemia di COVID-19 hanno determinato una richiesta pressante da parte del mondo intero volta a giungere in tempi molto brevi alla identificazione di un'efficace vaccinazione protettiva per il più ampio numero di soggetti. Presto i nostri concittadini potranno essere sottoposti a vaccinazione. Veniamo da mesi di drammatiche esperienze e abbiamo davanti a noi mesi complessi, ancora oggi abbiamo molti dubbi sulla vaccinazione anti-covid19 pur nella consapevolezza che un reale vantaggio in termini di sanità pubblica si potrà ottenere solo attraverso una diffusa e capillare campagna vaccinale. Avute negli ultimi giorni le necessarie autorizzazioni di EMA ed AIFA, dopo fasi di registrazione velocizzate, i medici di famiglia devono approntare un solido bagaglio di informazioni e mettere a punto una buona comunicazione con i pazienti, perché mai come in questo momento le informazioni ai pazienti devono essere chiare, coerenti e solidamente supportate da evidenze. Certamente in questo momento storico della medicina generale le cose che più mancano ai colleghi su tutto il territorio nazionale sono il tempo e la serenità per lo studio.

Abbiamo dunque una doppia esigenza: da una parte preparare il nostro bagaglio di nozioni, apprendendo i fondamenti più importanti per la nostra attività e dall'altra essere pronti a rispondere in modo chiaro e trasparente ai numerosi dubbi dei nostri pazienti. I due aspetti sono imprescindibili l'uno dall'altro perché solo con una solida competenza si può effettuare una comunicazione convincente. In questo contesto diviene indispensabile per il MMG attuare un counselling efficace per favorire l'adesione consapevole dei pazienti alla vaccinazione, il tutto coniugando le esigenze di chiarezza e correttezza scientifica con la necessaria sintesi.

Il documento subirà periodici aggiornamenti, alla luce dell'evoluzione delle conoscenze e delle procedure autorizzative ed organizzative.

LE DOMANDE CHE IL MEDICO SI PONE

1) QUALI VACCINI SONO A DISPOSIZIONE PER IL COVID-19 E QUALI LE LORO CARATTERISTICHE?

Il Sars-Cov-2 è un virus a RNA della famiglia delle Coronaviridae che codifica 4 proteine. La proteina S (spike) è una di queste (*Dharma et al 2020*) e rappresenta il mezzo con cui il virus si ancora alle cellule dell'ospite ed è inoltre considerata il principale target antigenico del virus. La maggior parte dei vaccini realizzati e quelli ancora in corso di studio hanno come obiettivo l'immunizzazione del soggetto vaccinato tramite la produzione di anticorpi neutralizzanti questa proteina (*Addeia et al 2020*).

Caratteristiche generali dei vaccini anti-COVID19:

- vaccini basati su acidi nucleici (mRNA o DNA)
- vaccini a virus inattivato
- vaccini a virus attenuato
- vaccini a subunità proteiche
- vaccini a vettore virale (adenovirus umano o di scimpanzé)

La tabella allegata ne riassume le principali caratteristiche:

Piattaforma	Descrizione	Vantaggi	Svantaggi
Vettore virale ricombinante	Virus non correlato, progettato per codificare il gene bersaglio dell'agente patogeno. I vettori vitali possono essere replicanti o non replicanti	Ampia risposta immunitaria cellulare ed umorale	Possibile immunità preesistente contro il vettore. Rischio di ritorno alla virulenza. Limitazioni nella produzione su larga scala
Inattivato	Virus patogeno inattivato da sostanze chimiche	Di facile preparazione. Elevata sicurezza	Efficacia variabile
Virus Vivo attenuato	Virus vivo il cui genoma è modificato in modo da dare una risposta immunitaria, ma non la malattia. Attualmente nessun vaccino in studio con queste caratteristiche	Induce un'immunità a lungo termine	Produzione molto costosa
Subunità proteiche	Componenti della proteina dell'antigene bersaglio prodotta in laboratorio, alcuni vaccini possono utilizzare la tecnologia delle nanoparticelle	Elevata sicurezza. Adattabilità	Costi elevati. Bassa immunogenicità, può richiedere l'utilizzo di adiuvanti o di dosi ripetute
Particelle virali simili	Proteine strutturali virali auto-assemblanti non infettive. Attualmente nessun vaccino in studio con queste caratteristiche	Induce una forte risposta immunitaria	Limitazioni nella produzione
mRNA	mRNA che codifica l'antigene bersaglio (può essere incapsulato con nanoparticelle a base di lipidi o polimeri)	Facile progettazione e rapida produzione. Induce una forte risposta immunitaria	Richiede che l'mRNA sia incapsulato altrimenti è instabile in condizioni fisiologiche
DNA	DNA che codifica l'antigene bersaglio	Facile progettazione e rapida produzione	Può richiedere un approccio speciale per la somministrazione del vaccino (ad es. dispositivo di elettroporazione). Può richiedere un adiuvante. Incertezza nella sicurezza

2) QUALI SONO LE CARATTERISTICHE DEI VACCINI PER IL COVID-19?

I primi due vaccini già autorizzati sono quelli a mRNA (Pfizer e Moderna).

Il prossimo a ricevere l'autorizzazione sarà quello vettore adenovirale (AstraZeneca). I vaccini ad mRNA sono di sintesi e non di estrazione, utilizzano le sequenze nucleotidiche copiate dal mRNA del patogeno e che, una volta entrate nelle cellule dell'ospite tramite meccanismo di endocitosi, inducono la trascrizione della proteina S. La sintesi della proteina S stimola l'attivazione linfocitaria con conseguente produzione di anticorpi neutralizzanti (Amanat et al 2020). L'mRNA è degradato nel giro di pochi giorni dagli enzimi delle stesse cellule ospitanti senza alcuna possibile interferenza con altro materiale genetico presente nelle cellule (RNA e DNA).

Il vaccino BNT162b2 (Pfizer) è stato testato in termini di efficacia e sicurezza su circa 44.000 partecipanti alla sperimentazione clinica di fase 3. L'endpoint primario di efficacia è stato considerato la comparsa di malattia da COVID-19 con infezione confermata in laboratorio. I partecipanti (di età compresa tra 16 e 89 anni) sono stati suddivisi nel gruppo trattato con due dosi di vaccino a distanza di 3 settimane e nel gruppo con due dosi di placebo. Sono stati rilevati solo 8 casi di malattia nel gruppo dei vaccinati e 162 casi nel gruppo placebo, con una efficacia stimata del 95% (IC 90,3-97,6). La medesima efficacia è stata verificata anche nei sottogruppi (età, sesso, razza, BMI e condizioni patologiche) (Polack et al NEJM 2020).

In data 7 gennaio il CTS di AIFA ha dato via libera al secondo vaccino a mRNA, quello prodotto da Moderna. Lo studio clinico di fase 3 ha incluso circa 30.000 soggetti, seguiti per una mediana di 92 giorni (range 1-122). Nel gruppo trattato con le due dosi di vaccino si sono avuti solo 11 casi di COVID-19 (nessuno grave), nel gruppo placebo 185 casi (di cui 30 gravi), con una efficacia stimata del 94,1% (IC 89,3-96,8). L'efficacia appare sovrapponibile nei sottogruppi (età, sesso, razza e comorbidità). (Baden LR et al NEJM 30 dec2020)

Le caratteristiche dei due vaccini sono simili pur presentando alcune differenze:

- il vaccino Moderna è indicato a partire dai 18 anziché dai 16 anni
- la schedula vaccinale prevede due somministrazioni a distanza di 28 anziché 21 giorni
- l'immunità si considera pienamente acquisita a partire da due settimane dalla seconda somministrazione anziché una
- il vaccino deve essere conservato a temperature comprese tra -15°C e -25°C ma è stabile tra +2°C e +8°C per 30 giorni se in confezione integra,
- il flaconcino multidose contiene 6,3 ml, non richiede diluizione e quindi è pronto all'uso

3) QUALI DATI SULLA SICUREZZA SONO DISPONIBILI?

In termini di sicurezza, il vaccino Pfizer, nei due mesi di osservazione della sperimentazione di fase 3, ha mostrato dati sovrapponibili a quelli di altri vaccini antivirali. L'endpoint primario ricercato sulla sicurezza era il rilievo di eventi avversi locali o sistemici. In particolare, gli eventi avversi sistemici più frequenti sono stati, nell'ordine: stanchezza, mal di testa, dolori muscolari e febbre. Si sono registrati pochissimi eventi gravi (paresi della spalla, aritmia parossistica e linfadenopatia). Nessuna morte è stata attribuita al vaccino. Il profilo complessivo di sicurezza, nei limiti dei due mesi di osservazione, si è dimostrato molto buono (*Polack et al NEJM 2020*).

Un medesimo profilo di sicurezza è attribuibile al vaccino Moderna. La frequenza di eventi avversi gravi è stata sovrapponibile nel gruppo trattato con vaccino e con placebo. Nessuna morte è stata attribuita al vaccino. Gli eventi sistemici più frequenti sono stati mal di testa, stanchezza ed artromialgie. (*Baden LR et al NEJM 30 dec 2020*)

4) COME SARÀ DISTRIBUITO IL VACCINO ANTI-COVID19?

La campagna vaccinale condotta finora ha riguardato vaccini che necessitano di catena del freddo estrema, questi vengono consegnati direttamente dall'azienda produttrice presso 300 punti vaccinali, che sono stati individuati con le Regioni e le Province Autonome. In questa fase della campagna vaccinale la gestione è centralizzata con l'identificazione di siti ospedalieri o peri-ospedalieri per la somministrazione.

Per i vaccini che necessitano di catena del freddo standard (tra i 2°C e gli 8°C) si adotterà un modello di distribuzione "hub and spoke", con un sito nazionale di stoccaggio e una serie di siti territoriali di secondo livello. In questo ambito si profila un ruolo determinante della Medicina Generale nella somministrazione dei vaccini che possono essere stoccati in condizioni standard, sempre nell'ambito degli specifici Accordi Regionali

5) SARANNO VACCINATI I RAGAZZI CON ETÀ INFERIORE AI 16 ANNI?

Pfizer

Salvo casi particolari la vaccinazione per i soggetti inferiori a 16 anni non è indicata.

Gli studi sui vaccini SARS-CoV-2 su soggetti con età inferiore a 16 anni sono iniziati tardivamente, quindi sono presenti dati limitati sulla sicurezza e l'immunogenicità in questo gruppo. Inoltre i bambini e i giovani hanno un rischio molto basso di incorrere in una malattia grave o morte causata da SARS-CoV-2, rispetto a soggetti adulti. Anche per questo motivo, al momento, i vaccini COVID-19 non sono abitualmente raccomandati per persone di età inferiore ai 16 anni.

Dato l'aumento del rischio di esposizione a infezioni ed epidemie in contesti istituzionali, la vaccinazione può essere considerata per i bambini con gravi neuro-disabilità (tra cui paralisi cerebrale, grave autismo e sindrome di Down) che trascorrono regolarmente del tempo in contesti istituzionali. Poiché vi sono dati limitati sull'uso dei vaccini COVID-19 nei bambini, la vaccinazione dovrebbe essere considerata nei soggetti più grandi (ad esempio quelli di età pari o superiore a 12 anni), che hanno un rischio maggiore di contrarre l'infezione e ammalarsi.

Le raccomandazioni sulla vaccinazione dei bambini con altre patologie saranno valutate dopo ulteriori dati sull'utilizzo dei vaccini negli adulti, i quali dovrebbero consentire una migliore valutazione dei rischi e dei benefici.

Moderna

Il vaccino è stato testato in soggetti con più di 18 anni, quindi, fino a che non verranno effettuati ulteriori studi, i soggetti con meno di 18 anni non potranno ricevere il vaccino prodotto da Moderna (scheda tecnica vaccino Moderna)

1. *Waterfield, T. Seroprevalence of SARS-CoV2 antibodies in children – A prospective multicentre cohort study. (2020)*
2. *Whittaker, E. et al. Clinical characteristics of 58 children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. (2020)*

6) SARANNO VACCINATI GLI ADULTI CON ETÀ SUPERIORE AI 65 ANNI

Sì, gli adulti con età superiore ai 65 anni saranno vaccinati. Studi epidemiologici hanno dimostrato (1-3) che il rischio di morte o di malattia grave dovuta ad infezione da SARS-CoV-2 incrementa in maniera importante all'aumentare dell'età del soggetto. Inoltre gli studi di fase III di Pfizer e BioNTech (Pfizer and BioNTech conclude Phase 3 Study of COVID-19 Vaccine Candidate, Meeting All Primary Efficacy Endpoints) hanno dimostrato un'efficacia del vaccino del 94% proprio nei soggetti con più di 65 anni. L'efficacia del vaccino Moderna nei soggetti con più di 65 anni è risultata del 86,4%.

1. Ramasamy M, Minassian A, Ewer K et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* Nov 18 2020.
2. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):430-43
3. ECDCa. Risk factors and risk groups. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/epidemiology>. (Accessed: 3rd October 2020). <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/epidemiology>
4. <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-covid-19-vaccine-moderna/information-for-healthcare-professionals-on-covid-19-vaccine-moderna>

7) DOVREMO SCEGLIERE IL VACCINO GIUSTO PER IL PAZIENTE?

Ad oggi probabilmente dovremo utilizzare il vaccino che avremo a disposizione. Nelle prime fasi della campagna vaccinale probabilmente avremo a disposizione un solo vaccino, quindi non avremo una possibilità di scelta. Con il passare dei mesi verranno approvati più vaccini, così in base ai vari studi effettuati sulle varie categorie di popolazione, presumibilmente si potrà osservare se un vaccino è più o meno adatto alla singola persona.

8) I SOGGETTI CHE HANNO AVUTO IL COVID19 DOVRANNO ESSERE SOTTOPOSTI A VACCINAZIONE?

Queste sono le raccomandazioni ad interim del Ministero della salute, a seguito del parere del CTS dell'AIFA

Visto il parere espresso dal Gruppo permanente sull'infezione da SARS-Cov-2 del Consiglio Superiore di Sanità, trasmesso alla Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria del Ministero della Salute con nota protocollo n° 477-03/03/2021-DGOCTS, conforme a quello espresso da AIFA in data 23/02/2021, si rappresenta che è possibile considerare la somministrazione

di un'unica dose di vaccino anti-SARS-CoV-2/COVID-19 nei soggetti con pregressa infezione da SARS-CoV-2 (decorsa in maniera sintomatica o asintomatica), purché la vaccinazione venga eseguita ad almeno 3 mesi di distanza dalla documentata infezione e preferibilmente entro i 6 mesi dalla stessa. Ciò non è da intendersi applicabile ai soggetti che presentino condizioni di immunodeficienza, primitiva o secondaria a trattamenti farmacologici. In questi soggetti, non essendo prevedibile la protezione immunologica conferita dall'infezione da SARS-CoV-2 e la durata della stessa, si raccomanda di proseguire con la schedula vaccinale proposta (doppia dose per i tre vaccini a oggi disponibili).

Poiché l'informazione relativa a una pregressa infezione da SARS-CoV-2 viene raccolta al momento della vaccinazione attraverso un modello di autocertificazione, si raccomanda di raccogliere, ogni qualvolta disponibile, evidenza di documentata infezione da SARS-CoV-2. In assenza di questa evidenza di positività al tampone, si raccomanda che l'informazione anamnestica relativa a una pregressa infezione venga raccolta nel modo più completo e dettagliato possibile.

Inoltre, come da indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'esecuzione di test sierologici volti a individuare la positività anticorpale nei confronti del virus o di altro tipo di test, non è raccomandata ai fini del processo decisionale vaccinale.

Infine, tali raccomandazioni potrebbero essere oggetto di rivisitazione qualora dovessero emergere e diffondersi varianti di SARS-CoV-2 connotate da un particolare rischio di reinfezione.

9) QUANTO DURA L'EFFICACIA DEL VACCINO ANTI-COVID19?

Poiché le analisi intermedie e finali di tutti gli studi disponibili finora sono effettuate su un follow-up di durata limitata, non è possibile valutare l'efficacia dei vaccini a mRNA per un periodo superiore a 2 mesi.

Attualmente, non ci sono conoscenze sufficienti su quanto tempo durerà l'immunità conferita dai vaccini o se saranno necessarie dosi di richiamo periodiche. (FDA dec 2020.)¹⁻²

Uno studio ha dimostrato che i livelli anticorpali generati dal vaccino mRNA 1273 Moderna si sono mantenuti elevati dopo 3 mesi dalla la seconda iniezione. (Alicia e al 2020)³

1. FDA Briefing Document Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine 10 dec 2020
2. FDA Briefing Document Moderna COVID-19 Vaccine 17 dec 2020
3. Widge et al Durability of response after SARS-CoV2 mRNA 1273 vaccination NEngl J Med 2020

10) VARIANTI GENETICHE DI SARS COV 2: QUALI SONO E CHE COSA COMPORTANO?

Le mutazioni genetiche sono il naturale prodotto della replicazione virale. Nei virus a RNA si producono mutazioni genetiche in numero maggiore rispetto a quelli a DNA. Nei Coronavirus si verificano meno varianti rispetto ad altri virus a RNA perché posseggono un enzima che corregge alcuni errori che si determinano durante la replicazione. Tuttavia le mutazioni in questi virus, compreso il SARS Cov 2 sono frequentissime. Nella stragrande maggioranza dei casi i virus che presentano una mutazione non sopravvivono, solo in alcuni casi la mutazione può determinare un vantaggio competitivo ad esempio, in termini di più facile diffusibilità o maggiore abilità nell'eludere le difese immunitarie dell'ospite.

A marzo 2020 venne individuata la mutazione D614G del SARS Cov2. Trattasi della sostituzione acido aspartico-glicina nella posizione 614 della glicoproteina spike. Questa variante si è diffusa rapidamente e contemporaneamente in diverse aree geografiche del mondo tanto da ritenere che la mutazione determinasse per il virus un vantaggio adattivo e una maggior capacità infettante. Alcuni studi, pur non avendo riscontrato un aumento di forme gravi e mortalità nei pazienti infettati da SARS Cov2 con mutazione D614G, suggeriscono questa ipotesi, mentre altri indicano che i virus con mutazione D614G siano maggiormente suscettibili agli anticorpi neutralizzanti. In realtà non è stato dimostrato che la mutazione D614G abbia facilitato la diffusione del virus.

All'inizio di novembre 2020 vengono riportati in Danimarca 214 casi di COVID 19 in allevatori di visoni. In questa circostanza viene isolato un ceppo di SARS Cov 2 (Y453F) con 4 mutazioni del gene per la glicoproteina spike.

A partire dal 20 settembre 2020 è osservato nel sud est dell'Inghilterra il ceppo B.1.1.7 che presenta 8 mutazioni nella glicoproteina spike e tra queste la 501Y che determina una maggiore affinità per l'ACE2 umano. Il 28 dicembre 2020 questa variante rappresenta il 28% dei casi di infezioni da SARS Cov2 in Inghilterra e viene stimato che la sua diffusione sia superiore del 56% rispetto ai ceppi che non presentano la mutazione. La variante inglese è diffusa in circa 50 Paesi nel mondo ed è stata isolata anche in Italia, ma non ne conosciamo la prevalenza nel nostro Paese. Una variante analoga sempre con mutazione 501Y nella glicoproteina spike è stata isolata ad ottobre 2020 in Sudafrica. Un ceppo con una mutazione simile, in posizione 501T della glicoproteina spike è stato isolato anche a Brescia già nell'agosto 2020. Queste varianti permetterebbero al virus di diffondersi più velocemente ma non ci sono prove che possano determinare casi più gravi e aumento di mortalità per COVID 19.

L'ultima variante osservata attualmente è quella messa in evidenza su quattro viaggiatori provenienti dall'Amazzonia. Si tratterebbe di un ceppo virale che presenta una mutazione della glicoproteina spike in posizione 484K. Si sospetta che questa mutazione possa favorire il virus nello sfuggire alla risposta immunitaria dell'ospite con il possibile verificarsi di reinfezioni.

Al momento non ci sono evidenze che le mutazioni possano determinare un aumento di virulenza né una inefficacia dei vaccini.

In realtà, le mutazioni sono una parte naturale del ciclo di vita del virus e raramente hanno un impatto drammatico sulle epidemie. Tuttavia è assolutamente necessario mantenere alta l'attenzione per monitorare prudentemente questo fenomeno.

1. Adam S. Luring, Emma B. Hodcroft *Genetic Variants of SARS-CoV-2—What Do They Mean?* JAMA Published online January 6, 2021
2. Drew Weissman et al. *D614G Spike Mutation Increases SARS CoV-2 Susceptibility to Neutralization Cell Host Microbe.* 2021 Jan 13;29(1):23-31.e4. doi: 10.1016/j.chom.2020.11.012. Epub 2020 Dec 1.
3. *Detection of new SARS-CoV-2 variants related to mink.* European Centre for Disease Prevention and Control. Posted November 12, 2020. Accessed January 3, 2021
4. Rambaut A, Loman N, Pybus O, et al; COVID-19 Genomics Consortium UK. *Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations* Virological.org. Posted December 16, 2020. Accessed January 3, 2021
5. Nathan D. Grubaugh, Mary E. Petrone and Edward C. Holmes *We shouldn't worry when a virus mutates during disease outbreaks* Nature Microbiology.2020;5:529-530
<https://www.nature.com/articles/s41564-020-0690-4>

11) ESISTE INDICAZIONE A VACCINARE I PAZIENTI NEOPLASTICI

La chemioterapia, la radioterapia, le terapie con anticorpi monoclonali e gli inibitori delle protein-kinasi, compresa l'eventuale associazione con steroidi sistemici per più di 30 giorni ad una dose equivalente di prednisolone maggiore di 20 mg /die in qualsiasi età, possono indurre nel paziente una immunosoppressione.

I pazienti neoplastici in fase di remissione della loro malattia non presentano controindicazioni alla vaccinazione.

Vengono considerati categorie estremamente vulnerabili alla infezione da SARS-CoV-2 le seguenti categorie:

- a. pazienti con tumore in trattamento chemioterapico
- b. pazienti con neoplasie del polmone in trattamento radioterapico radicale

- c.** pazienti con tumori del sangue o del midollo come leucemie, linfomi o mielomi a qualsiasi stadio di trattamento
- d.** pazienti in trattamento immunoterapico o con anticorpi monoclonali
- e.** paziente in trattamento mirato (*targeted cancer therapy*) come gli inibitori delle proteinkinasi

Per tutti questi, la vaccinazione anti COVID (come per altre vaccinazioni) non è controindicata ma il ricevente può presentare una risposta immunitaria subottimale.

Dobbiamo ricordare, come regola generale, che i vaccini vivi non devono essere somministrati a pazienti con risposta immunitaria alterata.

www.gov.uk/government/publications/guidance-on-shielding-and-protecting-extremely-vulnerable-persons-from-covid-19

12) I PAZIENTI CON IMMUNOSOPPRESSIONE SARANNO VACCINATI?

L'immunosoppressione o immuno-incompetenza può essere dovuta a malattie (infezioni da HIV, malattie genetiche che colpiscono il sistema immunitario) o a terapie immuno-modulanti (antirigetto), anti α TNF (per l'artrite reumatoide) o anticorpi monoclonali (per la sclerosi multipla, linfomi non-Hodgkin, leucemie mieloidi croniche) o inibitori delle protein-kinasi (per la leucemia mieloide cronica, tumori stromali gastrointestinali, tumori del polmone non-a piccole cellule, tumori metastatico del rene, epatocarcinoma o carcinoma mammario) o i PARP-inibitori (per i tumori dell'ovaio da mutazione dei geni BRCA1 e 2).

Anche in questi casi, la vaccinazione anti COVID (come per altre vaccinazioni) non è controindicata ma il ricevente può presentare una risposta immunitaria subottimale.

Dobbiamo ricordare, come regola generale, che i vaccini vivi non devono essere somministrati a pazienti con risposta immunitaria alterata.

www.gov.uk/government/publications/covid-19-the-green-book-chapter-14a

13) SE IL PAZIENTE SOFFRE DI ALLERGIE QUALI PRECAUZIONI DOVREMO PRENDERE

Una recente segnalazione dal parte dell'Agencia Regulatoria del Regno Unito, consiglia di evitare in via precauzionale la somministrazione del vaccino anti COVID di Pfizer-BioNTech alle persone predisposte a reazioni allergiche significative (1). Due operatori sanitari del Sistema Sanitario Inglese, con una anamnesi di reazioni allergiche significative, hanno presentato una reazione anafilattica dopo la somministrazione del vaccino anti COVID, che si è risolta a

breve. La raccomandazione dell'Agencia Regulatoria Inglese è rivolta a coloro che hanno avuto reazioni allergiche significative a medicinali, alimenti o vaccini. Ora ci troviamo in una fase in cui la somministrazione del vaccino avviene a centinaia di migliaia di persone al di là dei numeri della fase 3 della sperimentazione, e la farmacovigilanza assume un ruolo fondamentale. Dai prossimi mesi i Medici di Medicina Generale verranno coinvolti in prima persona nella vaccinazione anti COVID e quindi opportuno conoscere questi aspetti.

Il documento congiunto tra le due più importanti Società Scientifiche di Allergologia Clinica (2,3) Italiane, ha sottolineato quanto segue:

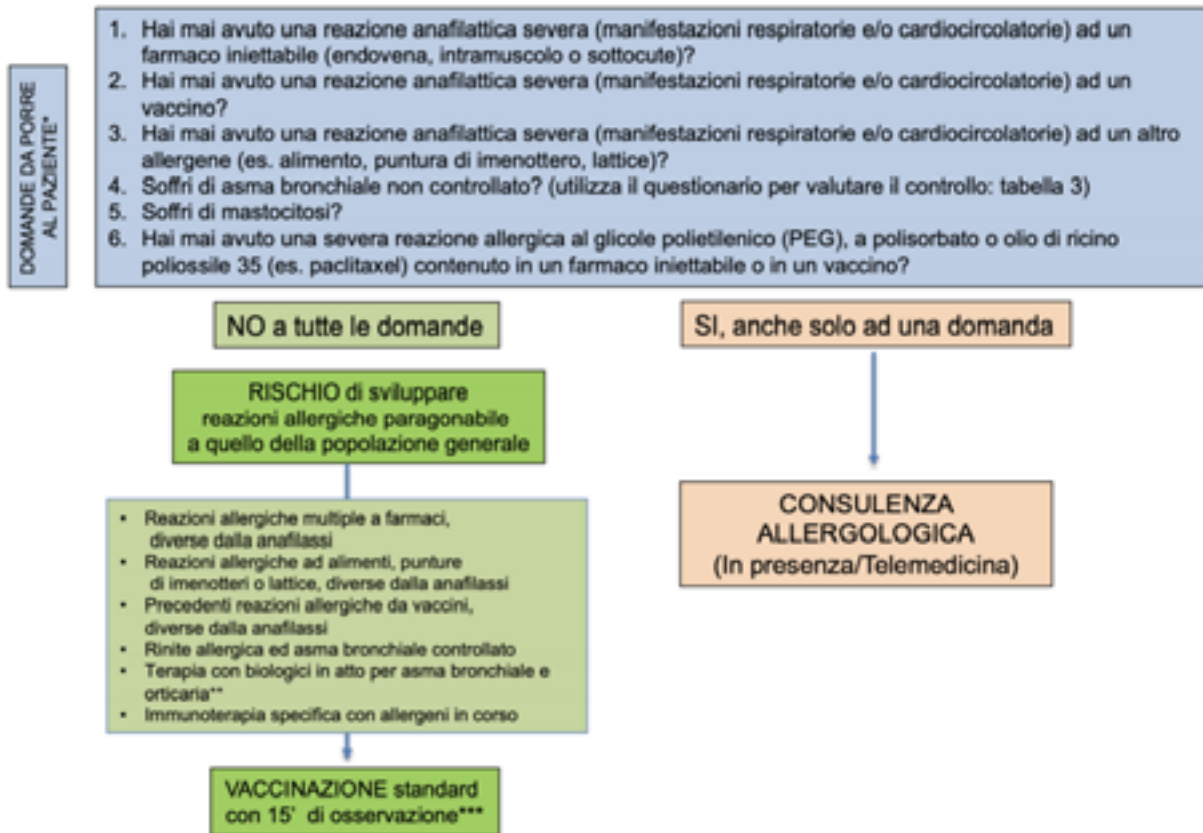
- a.** le reazioni di tipo anafilattico sono, seppur raramente, segnalate anche per altri tipi di vaccino;
- b.** non è corretto escludere "tout court" dalla vaccinazione i soggetti allergici come proposto da alcune agenzie europee;
- c.** l'attuale carenza di esperienza relativa agli eventi avversi di questo vaccino non permette di formulare ipotesi ragionevoli sulle cause e i meccanismi che hanno determinato le suddette reazioni allergiche;
- d.** le linee guida europee EAACI (4) sottolineano che gli unici fattori di rischio per reazioni allergiche a vaccini sono una pregressa reazione al medesimo vaccino e la concomitante presenza di mastocitosi, malattia rara a rischio di reazioni anafilattiche anche spontanee;
- e.** i pazienti con reazioni anafilattiche severe (con interessamento respiratorio e/o cardiocircolatorio) da altre sostanze/farmaci o affetti da particolari patologie (mastocitosi, asma non controllato) possono eseguire la vaccinazione, ma necessitano di una gestione più specifica ed individualizzata (osservazione prolungata, pre-medicazione o stabilizzazione della malattia di base);
- f.** i costituenti dei vaccini per COVID-19 ritenuti attualmente sensibilizzanti sono presenti anche in altri medicinali attualmente in commercio ed in prodotti lassativi per cui si rende necessaria una conoscenza specifica di tale problematica, propria dell'allergologo (tabella 1);
- g.** i pazienti ad alto rischio di reazione anafilattica severa debbono essere vaccinati in ambiente ospedaliero con facile accesso alla sala di rianimazione e con disponibilità immediata dei presidi per affrontare emergenze anafilattiche gravi;
- h.** il dosaggio delle triptasi sierica dopo l'evento acuto (entro 2 ore dall'inizio della reazione) è indispensabile per una puntuale caratterizzazione degli eventi anafilattici che dovessero avvenire in corso di vaccinazione.

Il suggerimento delle Società Scientifiche è di sottoporre ai pazienti un questionario allergologico più completo di quello proposto attualmente prima di effettuare la vaccinazione da inviare in anticipo rispetto alla data vaccinale (Tabella 2)

1. *Confirmation of guidance to vaccinations centres on managing allergic reactions following COVID-19 vaccination with the Pfizer-BioNTech vaccine. Medicine & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) www.gov.uk/government/collections/mhra-guidance-on-coronavirus-covid-19*
2. *Società Italiana di Allergologia, Asma e Immunologia clinica (www.sigaic.org)*
3. *Associazione Allergologia e Immunologia Italiana Territoriali e Ospedalieri (www.aaiito.it)*
4. *Klimek L et al. ARIA_EAACI statement on severe allergic reactions to COVID-19 vaccines -an EAACI -ARIA position paper. Allergy 2020 Dec 30. On line aheadnof print*

Principio attivo (Nome commerciale)	Sostanza sensibilizzante	Categoria farmacologica
Metilprednisolone acetato (Depomedrol)	PEG 3350	Corticosteroidi
Medrossiprogesterone acetato (Depoprovera)	PEG 3350	Progestinico
Fosfolipidi esafluoruro di zolfo (Sono Vue)	PEG 4000	Agente di contrasto per ultrasuoni
Trastuzumab (Ogivri)	PEG 3350	Monoclonale per K mammario
Rilonacept (Arcalyst)	PEG 3350	Inibitore dell'interleuchina I
Liposomi Perfluoropropano (Definity)	PEG 5000	Agente di contrasto per ultrasuoni
Cetirizina (Zirtec)	Polisorbato	Antistaminico
Docetaxel (Neulasta)	Polisorbato	Antitumorale
Pegfilgrastim (Neulasta)	20 kD Metossipolietilenglicole	Fattore stimolante per K mammario
Trastuzumab (Herceptin, Herzuma, Kanjinti, Ontruzant)	Polisorbato 20	Monoclonale per K mammario
Metossipolietilenglicole- epoetina beta (Mircera)	30 kD Metossipolietilenglicole- acido butanoico	Eritropoietina - simile

Tabella 1. Elenco di medicinali contenenti PEG (polietilenglicole) o polisorbato



*Se disponibile consulenza allergologica recente relativa alla vaccinazione COVID19, rispondere NO.

**Non sospendere la terapia con biologici, ma posticipare la somministrazione del vaccino di 48-72 ore

***La vaccinazione deve essere eseguita da personale in grado di riconoscere i segni dell'anafilassi, in presenza di ambienti e presidi idonei alla sua gestione

Tabella 2. Scheda anamnestica orientata alla identificazione dei pazienti a rischio di reazioni allergiche, prima della effettuazione di vaccinazioni per COVID-19

Triage per i pazienti che devono essere sottoposti a vaccinazione con mRNA COVID-19

Tradotto da: *Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States*

<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>

Nessuna controindicazione alla vaccinazione	Vaccinare con precauzioni	Controindicata la vaccinazione
<p>Particolari condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Soggetti immunocompromessi • Gravidanza • Allattamento 	<p>Particolari condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Malattia di grado moderato/severo 	<p>Particolari condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nessuna
<p>Come comportarsi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fornire informazioni aggiuntive • Tenere in osservazione per 15 minuti 	<p>Come comportarsi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutare il rischio • Se possibile rinviare la vaccinazione • Se si vaccina, tenere in osservazione per 15 minuti 	<p>Come comportarsi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Non applicabile
<p>Allergie: Storia di allergie non correlate a componenti del vaccino a mRNA per COVID-19, ad altri vaccini, a terapie iniettive, o al Polisorbato Ad esempio</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergie a farmaci per uso orale (incluso l'equivalente orale di un farmaco iniettivo) • Storia di allergie a alimenti, insetti, veleno, lattice o ad allergeni ambientali ecc. • Familiarità per allergie 	<p>Allergie: Storia di reazione immediata a vaccini o a terapie iniettive (ad eccezione di reazioni a componenti del vaccino a mRNA per COVID-19 o Polisorbato, in quanto in tal caso la vaccinazione è controindicata)</p>	<p>Allergie: Tutte le seguenti sono controindicazioni a ricevere il vaccino</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reazione allergica severa (ad esempio anafilassi) a seguito di precedente somministrazione di un vaccino a mRNA per COVID-19, o suoi comportamenti • Reazione allergica immediata, di qualsiasi grado di severità, a precedente dose di un vaccino a mRNA per COVID-19 o suoi componenti (incluso il polietilene glicole) • Reazione allergica immediata, di qualsiasi grado di severità, al Polisorbato
<p>Come comportarsi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Soggetti che hanno avuto reazioni anafilattiche da qualsiasi causa: osservazione di 30 minuti • Tutti gli altri: osservazione di 15 minuti 	<p>Come comportarsi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutare il rischio • Considerare di rinviare la vaccinazione e/o consultare specialisti allergologi/immunologi • Se si vaccina, tenere in osservazione 30 minuti 	<p>Come comportarsi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Soggetti che hanno avuto reazioni anafilattiche da qualsiasi causa: osservazione di 30 minuti • Tutti gli altri: osservazione di 15 minuti

Tabella 3. Scheda anamnestica di triage proposta dalla CDC