

CABINA DI REGIA REGIONALE SARS-CoV-2

Approfondimento in tema di vaccinazioni antiSARS-CoV-2/COVID-19

A partire da dicembre 2020, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha autorizzato l'impiego dei vaccini antiCOVID-19 sul territorio nazionale italiano recependo le raccomandazioni dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) che ha la responsabilità di valutare l'intero percorso autorizzativo di tutti i farmaci immessi in commercio nell'Unione Europea. L'EMA richiede alle ditte produttrici i dati di esito della sperimentazione clinica di ogni farmaco, sia in termini di sicurezza che di efficacia, oltre a preliminari e stringenti controlli di qualità della produzione.

La valutazione scientifica che precede la commercializzazione del vaccino è regolata da rigidi criteri metodologici. L'autorizzazione per il commercio, anche in via emergenziale, è rilasciata solo se gli esiti degli studi preclinici e clinici dimostrano, su un ampio e rappresentativo campione di casi, che i benefici, al netto delle reazioni avverse, superano significativamente i rischi legati all'infezione e alle sue complicanze.

Alla commercializzazione segue la fase di farmacovigilanza che consente il monitoraggio delle reazioni avverse, gravi e non, che si manifestano nella popolazione generale. Il sistema di monitoraggio addizionale dopo l'autorizzazione al commercio deve essere inteso come parte integrante della valutazione scientifica, quale strumento di verifica e di conferma dell'incidenza minima dei rischi correlati all'utilizzo del vaccino. I dati di esito della farmacovigilanza sono costantemente tracciati sul sito AIFA alla pagina <https://www.aifa.gov.it/>.

La buona pratica clinica prevede che la somministrazione di un vaccino sia preceduta da un'anamnesi medica per la valutazione delle condizioni di salute di ogni singolo paziente e per escludere la presenza di controindicazioni al vaccino stesso; l'orientamento di tale anamnesi preliminare viene trasmessa dal Ministero della Salute.

Non è prevista ed è infatti da evitare la prescrizione di indagini diagnostiche prevaccinali al di fuori di programmi di studio ben definiti. Gli esami rivolti ad identificare una "predisposizione" a ipotetiche reazioni avverse, senza correlazione con quadri clinici specifici, non solo non hanno alcuna dimostrata utilità clinica, ma sono a rischio di indurre una cascata di dannose conseguenze (esami clinici falsi positivi, falsi negativi, sovratrattamento o premedicazioni non appropriate).

Questo criterio generale di eseguire esami e terapie secondo appropriatezza trova una particolare indicazione nel caso di campagne di vaccinazione di massa come quella in atto contro la diffusione del SARS-CoV-2, nella quale è fondamentale la copertura tempestiva della gran parte della popolazione per contrastare efficacemente la circolazione virale e il conseguente sviluppo delle varianti.

Per quanto riguarda l'assenza di indicazione ad accertamenti laboratoristici o strumentali pre-vaccinali specificamente nel caso di anti-COVID-19, è utile ricordare che:

- L'infezione da SARS-CoV-2, pregressa o in atto, non costituisce controindicazione né espone ad effetti collaterali aumentati al vaccino.
- Tutti i *trials* registrativi delle vaccinazioni attualmente approvate in Italia hanno confermato un profilo di sicurezza paragonabile tra chi ha avuto una pregressa infezione da SARS-CoV2 e la popolazione che non ha mai incontrato il virus [1–4]. Anche gli studi basati sul monitoraggio della popolazione generale hanno confermato questo dato: nelle persone che hanno già contratto la COVID-19 non sono state rilevate reazioni gravi dopo la vaccinazione ma un profilo di reattogenicità locale lievemente diverso, complessivamente ben tollerato e di breve durata [5,6]. La malattia pregressa, sia in forma sintomatica che asintomatica, seppur documentata dalla presenza di anticorpi ematici, non può escludere una successiva reinfezione.
- In caso di patologie autoimmuni e di immunodeficienza (primitiva o secondaria) il vaccino è fortemente consigliato poiché l'infezione espone ad un elevato rischio di malattia grave [7]. Le più recenti evidenze scientifiche confermano peraltro come la sicurezza delle vaccinazioni antiSARS-CoV-2/COVID-19 nei pazienti affetti da patologie autoimmuni sia paragonabile alla popolazione generale [8].
- Al momento attuale le evidenze scientifiche non hanno identificato parametri ematochimici che controindichino la vaccinazione antiSARS-CoV-2/COVID-19. Numerosi gruppi di esperti internazionali confermano come anche i pazienti con nota trombofilia o con precedenti trombosi non siano esposti ad un rischio aumentato di complicanze rare dopo vaccinazione a vettore virale antiSARS-CoV2/COVID-2 quali il vaccino Vaxzevria e Janssen [9–12] seppure questi siano stati associati a rarissimi eventi di VITT (*Vaccine Induced Thrombotic Thrombocytopenia*).
- Nei soggetti che presentino un'alterazione della tipizzazione linfocitaria, al contrario, la summenzionata condizione clinica può rappresentare un rinforzo alla raccomandazione della vaccinazione anti-SARS-CoV2/COVID-19.

Al momento le uniche condizioni che controindicano la vaccinazione anti-SARS-CoV2 sono molto limitate e si dividono in:

1) Controindicazioni ad una specifica tipologia di vaccino anti-SARS-CoV-2/COVID-19

- a. **Ipersensibilità accertata** da specialista allergologo del SSN **al principio attivo o ad uno degli eccipienti di un vaccino** (*vedasi Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto*).
- b. **Pregressa diagnosi di sindrome da perdita capillare**. *In questi casi è opportuno effettuare una consulenza allergologica con una valutazione del rischio/beneficio individuale.*

2) Controindicazioni / precauzioni alla seconda dose

- a. **Pregressa anafilassi dopo somministrazione di un vaccino anti SARS-CoV2/COVID-19.** *In questi casi è opportuno effettuare una consulenza allergologica con una valutazione rischio/beneficio individuale, considerando l'utilizzo di un vaccino di tipo diverso per completare l'immunizzazione.*
- b. **Sindrome trombotica associata a trombocitopenia** in seguito alla vaccinazione con Vaxzevria.
- c. **Sindrome da perdita capillare (CLS)** insorta dopo la vaccinazione con Vaxzevria o Janssen.
- d. **Sindrome di Guillain-Barré** insorta entro 6 settimane [13] dalla vaccinazione anti-COVID19, senza altra causa riconducibile. *In questi casi è opportuno effettuare valutazione rischio/beneficio individuale, considerando l'utilizzo di un vaccino di tipo diverso per completare l'immunizzazione.*
- e. **Miocardite e/o pericardite dopo vaccinazione a mRNA.** *La decisione di somministrare la seconda dose in persone che hanno sviluppato una miocardite/pericardite dopo la prima deve tenere conto delle condizioni cliniche dell'individuo e deve essere presa dopo consulenza cardiologica e un'attenta valutazione del rischio/beneficio.*

Si riporta per completezza d'informazione la definizione di anafilassi [14]:

Presenza di almeno UNO DEI DUE CRITERI:

- 1) Insorgenza acuta di una sintomatologia (minuti o alcune ore) con coinvolgimento della cute, delle mucose o entrambe e almeno uno dei seguenti sintomi:
 - a) compromissione respiratoria (dispnea, broncospasmo, ipossiemia ecc.)
 - b) ipotensione o sintomi associati da danno d'organo (es. ipotensione, sincope, incontinenza)
 - c) sintomi gastrointestinali gravi (es. dolore addominale crampiforme grave, vomito ripetuto)
- 2) Insorgenza acuta di ipotensione o broncospasmo o sintomi laringei dopo esposizione ad allergene noto per il paziente (minuti o alcune ore), anche senza coinvolgimento cutaneo. Ipotensione adulto e bambino >11 anni: pressione sistolica <90 mmHg.

Documento redatto da Gruppo di Lavoro Interaziendale AUSL Bologna – AOU Bologna: Luciano Attard, Gaia Deleonardi, Carlo Descovich (coord), Lorenzo Marconi, Fabio Piscaglia, Susanna Trombetti.

Riferimenti bibliografici

- [1] Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383: 2603–2615.
- [2] Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384: 403–416.
- [3] Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2021;397: 99–111.
- [4] Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384: 2187–2201.
- [5] d’Arminio Monforte A, Tavelli A, Perrone PM, Za A, Razzini K, Tomasoni D, et al. Association between previous infection with SARS CoV-2 and the risk of self-reported symptoms after mRNA BNT162b2 vaccination: Data from 3,078 health care workers. *EClinicalMedicine.* 2021;36: 100914.
- [6] Raw RK, Kelly C, Rees J, Wroe C, Chadwick DR. Previous COVID-19 infection but not Long-COVID is associated with increased adverse events following BNT162b2/Pfizer vaccination. doi:10.1101/2021.04.15.21252192
- [7] Antonelli A, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Mazzi V, et al. Effect of the COVID-19 pandemic on patients with systemic rheumatic diseases. *Lancet Rheumatol.* 2021. doi:10.1016/S2665-9913(21)00243-5
- [8] Boekel L, Kummer LY, van Dam KPJ, Hooijberg F, van Kempen Z, Vogelzang EH, et al. Adverse events after first COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases. *Lancet Rheumatol.* 2021;3: e542–e545.
- [9] Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Albisetti M, von Auer C, Ay C, et al. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. *Hamostaseologie.* 2021;41: 184–189.
- [10] [No title]. [cited 6 Aug 2021]. Available: <https://b-s-h.org.uk/media/19537/letter-to-mhra-from-expert-haematology-group-endorsed-by-thrombosis-uk-1300-8th-april-2021.pdf>
- [11] Guidance produced from the Expert Haematology Panel (EHP) focussed on syndrome of Thrombosis and Thrombocytopenia occurring after coronavirus Vaccination. [cited 6 Aug 2021]. Available: <https://b-s-h.org.uk/about-us/news/guidance-produced-by-the-expert-haematology-panel-ehp-focussed-on-vaccine-induced-thrombosis-and-thrombocytopenia-vitt/>
- [12] Website. Available: <https://www.isth.org/news/559981/>
- [13] FDA. Janssen COVID-19 Vaccine. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/janssen-covid-19-vaccine>
- [14] Turner et al. Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis? *World Allergy Organization Journal* (2019) 12:100066