

Vaccinazione contro COVID-19: logica, modalità e precauzioni per i pazienti con emofilia o altre malattie emorragiche ereditarie (MEC)

Documento preparato da Flora Peyvandi in qualità di presidente dell'associazione European Association of Hemophilia and Allied Disorders (EAHAD) in collaborazione con World Federation of Hemophilia (WFH), European Haemophilia Consortium (EHC) e U.S. National Hemophilia Foundation (NHF).

Mentre la pandemia di COVID-19 è lungi dall'essere estinta, i primi due vaccini COVID-19 sono stati approvati dall'FDA e EMA ha appena approvato il vaccino Pfizer e le vaccinazioni sono iniziate nel Regno Unito e in USA. Si prevede che l'arrivo di vaccini sia imminente anche in Italia. Il successo delle campagne di vaccinazione dipenderà dal numero di persone effettivamente vaccinate. La popolazione vaccinata limiterà la diffusione del virus.

Oltre alle sfide logistiche della vaccinazione su larga scala, una buona informazione, comprensione e fiducia nei vaccini determineranno la loro adozione da parte di tutta la popolazione. Alcune persone nutrono dubbi sull'efficacia e la sicurezza dei vaccini o non riconoscono la necessità di essere vaccinate, a causa di legittime preoccupazioni o disinformazione. I pazienti con emofilia o altre malattie emorragiche non fanno eccezione a questa realtà. Qui presentiamo una prospettiva fattuale per aiutare i pazienti con malattie emorragiche a prendere decisioni informate sulla vaccinazione.

La logica alla base della vaccinazione è fornire a ogni paziente protezione contro il virus SARS-CoV-2. Questa protezione si ottiene stimolando il sistema immunitario a produrre anticorpi contro il virus e a sviluppare linfociti che manterranno la memoria e la capacità di combattere il virus per lungo tempo. Le persone infettate da SARS-COV-2 sviluppano la stessa risposta, ma spesso a costo di complicazioni gravi e potenzialmente fatali. Il vaccino agisce come un'esca per il nostro sistema

immunitario, che stimola a reagire e produrre anticorpi protettivi senza causare la malattia.

La vaccinazione consiste nell'esporre il sistema immunitario dei destinatari a proteine strutturali del virus che stimoleranno una risposta. Ciò si ottiene somministrando le proteine così come sono (vaccini proteici), come informazioni genetiche (RNA messaggero) che saranno utilizzate per far produrre alle cellule della persona vaccinata le proteine del virus (vaccini mRNA) e infine utilizzando un altro virus indebolito in cui sono state introdotte proteine del virus SARS-CoV-2 (vaccini vettoriali). La strategia utilizzata dal vaccino Pfizer appena approvato sfrutta l'mRNA. Spingendo le cellule a produrre proteine virali si imita ciò che il virus fa nel corso dell'infezione naturale per replicarsi ma senza causare la malattia. I vaccini a base di mRNA non contengono un virus vivo e non comportano il rischio di causare malattie nella persona vaccinata. Inoltre, l'mRNA del vaccino non entra mai nel nucleo della cellula e non influisce o interagisce con il DNA di una persona. La tecnologia dell'mRNA è stata studiata per più di un decennio, il che ha contribuito ad accelerare lo sviluppo del vaccino.

Bisogna tener conto che i pazienti con malattie emorragiche congenite non sembrano essere più a rischio di contrarre il virus e sviluppare COVID-19; tuttavia, quando sviluppano la malattia e richiedono il ricovero in ospedale, il trasferimento in terapia intensiva, la ventilazione e la gestione sono molto complessi, particolarmente se i pazienti sono in trattamento con farmaci nuovi non sostitutivi per i quali la conoscenza è ancora limitata. Anche se recenti studi clinici di grandi dimensioni non hanno incluso pazienti con emofilia o malattie emorragiche ereditarie, ci sono diversi argomenti a favore della vaccinazione di questi pazienti. Tuttavia, alcune precauzioni e informazioni aggiuntive sono pertinenti e devono essere condivise con la comunità dei pazienti:

1. I pazienti con malattie emorragiche non sono più a rischio di contrarre COVID19 o sviluppare una forma grave della malattia, perciò non saranno probabilmente considerati un gruppo prioritario per la vaccinazione. Le regole generali di selezione si applicheranno anche ai pazienti con MEC. I pazienti con MEC appartenenti a gruppi a rischio in base alla loro età, stato di salute, occupazione, saranno vaccinati in via prioritaria come altri soggetti senza MEC con lo stesso profilo di rischio.
2. Attualmente non vi è motivo di selezionare un particolare tipo di vaccino per i pazienti con MEC se non quello di evitare i vaccini che utilizzano virus adenoassociati (AAV) modificati. Questo tipo di virus è usato come vettore per i trattamenti di terapia genica in emofilia. Pochi vaccini contro la SARS-CoV-2 che utilizzano virus AAV sono attualmente in fase di valutazione e nessuno di loro è ancora entrato nella pratica clinica. I vaccini che saranno presto disponibili non utilizzano questo approccio. Tuttavia, è necessaria cautela per il futuro e nel caso vi siano dubbi è necessario contattare il Centro Emofilia di riferimento.
3. Il vaccino deve essere somministrato solo ed esclusivamente per via intramuscolare. Deve essere utilizzato l'ago di calibro più piccolo disponibile (calibro 25-27). Una pressione deve essere applicata sul sito di iniezione per almeno 10 minuti dopo l'iniezione per ridurre il rischio di sanguinamento locale. Inoltre, si raccomanda l'ispezione / palpazione dell'area di iniezione per diversi minuti e 2-4 ore dopo per garantire che non si sviluppi un ematoma tardivo. Eventuali eventi avversi (ad esempio, ematoma, reazione allergica) devono essere segnalati al Centro Emofilia di riferimento. Informazioni preventive devono essere date ai pazienti affinché contattino immediatamente il proprio medico o vadano immediatamente al pronto soccorso dell'ospedale più vicino se sperimentano una reazione allergica (febbre, calore, arrossamento, eruzione cutanea pruriginosa,

mancanza di respiro o gonfiore del viso o della lingua) in quanto può essere pericolosa per la vita. In particolare:

- Tutti i pazienti con emofilia grave o moderata o con malattia di Willebrand (VWD) di tipo 3 o tipo 2 con livello di attività inferiore a 10% devono essere sottoposti a infusione preventiva di concentrati di FVIII, FIX o contenete fattore di von Willebrand (VWF) prima dell'iniezione intramuscolare del vaccino
- Per i pazienti con un livello basale di FVIII o FIX superiore al 10%, non sono necessarie precauzioni di tipo emostatico.
- Tutti i pazienti in emicizumab (con o senza inibitore) possono essere sottoposti a iniezione intramuscolare del vaccino senza precauzioni emostatiche e senza ricevere dosi aggiuntive di FVIII
- A seconda dei livelli di attività basali di VWF, i pazienti con VWD di tipo 1 o 2 devono utilizzare terapie (ad esempio, DDAVP o acido tranexamico), in accordo con il loro centro Emofilia di riferimento
- Tutti i pazienti con disturbi emorragici rari (compresi quelli con trombocitopenia e disordini piastrinici) dovrebbero essere sottoposti a vaccino intramuscolare.
- Tutti i pazienti in anticoagulante devono eseguire il test di tempo di protrombina nelle 72 ore prima dell'iniezione per determinare il rapporto normalizzato internazionale (INR), e se stabile e all'interno dell'intervallo terapeutico possono essere vaccinati per via intramuscolare.

4. Non ci sono controindicazioni specifiche alla vaccinazione. L'immuno-tolleranza, il trattamento dell'epatite C e dell'HIV e altre condizioni non limitano la vaccinazione. Tuttavia, l'agenzia per la regolamentazione dei medicinali e dei prodotti sanitari del Regno Unito e i Centri per il controllo e la prevenzione delle

malattie hanno consigliato cautela nell'uso del vaccino Pfizer / BioNtech nelle persone con una storia di reazioni allergiche significative. Raccomandazioni specifiche per le persone con una storia di reazioni allergiche / anafilattiche possono essere reperite negli avvisi pubblicati da entrambe le agenzie. Altre potenziali controindicazioni devono essere discusse individualmente con il medico, perché le raccomandazioni variano nelle diverse giurisdizioni a causa della mancanza di dati in popolazioni particolari (ad esempio donne in gravidanza o in allattamento).

5. La vaccinazione non è controindicata anche per i pazienti in trattamento con agenti immunosoppressivi (cortisone, altri farmaci immunosoppressivi).
6. Per i pazienti arruolati in sperimentazioni cliniche, la vaccinazione deve essere segnalata ai medici responsabili delle stesse
7. È importante che i centri di trattamento dell'emofilia in stretta collaborazione con le associazioni dei pazienti si attivino per informare i pazienti sui vaccini e contribuire a un efficace programma di vaccinazione.

È molto importante che i pazienti sottoposti al vaccino vengano monitorati nel tempo per l'eventuale insorgenza di ematomi intramuscolari dopo la vaccinazione e che qualsiasi evento conseguente venga segnalato al Centro Emofilia di riferimento.

Per alleviare il dolore/febbre, evitare l'aspirina e i FANS a causa del potenziale rischio di sanguinamento. Il paracetamolo è un'alternativa sicura, ma deve essere usato con cautela, specialmente negli individui a rischio di malattie del fegato.

La vaccinazione contro il COVID-19 è una delle principali sfide per la salute pubblica, anche per la comunità di pazienti con malattie emorragiche ereditarie. È fondamentale garantire un programma di vaccinazione efficace e rapido con l'aderenza del maggior numero di pazienti ben informati in tutto il mondo.

BIBLIOGRAFIA

1. Verbeke R, Lentacker I, De Smedt SC, et al. Three decades of messenger RNA vaccine development. *Nano Today*. 2019;28:100766.
2. Chakraborty R, Parvez S. COVID-19: An overview of the current pharmacological interventions, vaccines, and clinical trials. *Biochem Pharmacol*. 2020;180:114184.
3. Anderson EJ, Roupheal NG, Widge AT, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. September 2020.
4. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. December 2020;NEJMoa2034577.
5. Moderna's COVID-19 Vaccine Candidate Meets its Primary Efficacy Endpoint in the First Interim Analysis of the Phase 3 COVE Study | Moderna, Inc. <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/modernas-covid-19-vaccine-candidate-meets-i>.
6. Hermans C, Lambert C, Sogorb A, et al. In-hospital management of persons with haemophilia and COVID-19: Practical guidance. *Haemophilia*. 2020;26(5):768-72.
7. Pipe SW, Kaczmarek R, Srivastava A, et al. Management of COVID-19-associated coagulopathy in persons with haemophilia. *Haemophilia*. 2020.
8. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, 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 (London, England)*. 2020;0(0).
9. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26(S6):1-158.
10. Santagostino E, Riva A, Cesaro S, et al. Consensus statements on vaccination in patients with haemophilia—Results from the Italian haemophilia and vaccinations (HEVA) project. *Haemophilia*. 2019;25(4):656-67.
11. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):e1-47.
12. MASAC Document 221 - Recommendations on Administration of Vaccines to Individuals with Bleeding Disorders | National Hemophilia Foundation.

<https://www.hemophilia.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-221-recommend>.

13. COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 Concentrate for Solution for Injection [Package Insert]. Mainz, Germany: BioNTech; 2020.
14. Confirmation of guidance to vaccination centres on managing allergic reactions following COVID-19 vaccination with the Pfizer/BioNTech vaccine. <https://www.gov.uk/government/news/confirmation-of-guidance-to-vaccination-centres-on-managing-allergic-reactio>.
15. Oliver SE, Gargano JW, Marin M, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(50).