

Vaccinazione per COVID-19 nei pazienti con malattie del sangue e sottoposti a trapianto di cellule staminali.

Versione 1.0, 5 Febbraio, 2021

Indicazioni della Società Italiana di Ematologia (SIE) e del Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO).

Elaborazione a cura di: Corrado Girmenia, Livio Pagano, Simone Cesaro, Fabio Ciceri, Paolo Corradini.

Premessa

- L'incidenza di infezioni gravi e la mortalità per COVID-19 è più elevata nei pazienti affetti da malattie del sangue oncologiche o sottoposti a trapianto di cellule staminali rispetto alla restante popolazione generale.¹⁻²⁴. Gli studi clinici riportano una letalità compresa tra il 12 al 40% in pazienti con varie emopatie maligne⁷⁻²¹ e circa del 20% dopo trapianto di cellule staminali^{22,23}. La mortalità nei pazienti oncoematologici con COVID-19 è circa 2 volte superiore rispetto alla popolazione con pari caratteristiche demografiche, 4 volte superiore dopo i 70 anni¹¹. In base ai dati di uno studio multicentrico italiano condotto durante la prima fase pandemica la probabilità di mortalità a breve termine nei pazienti con malattie oncoematologiche e infezione da SARS CoV-2 è 41 volte superiore rispetto alla stessa popolazione senza infezione da SARS CoV-2¹¹. La mortalità è particolarmente elevata nei soggetti anziani e con malattia ematologica non controllata. Nelle emopatie non oncologiche la letalità è poco superiore rispetto a quella della popolazione generale²⁴⁻²⁸.
- Le indicazioni alla pratica vaccinale nei pazienti con malattie del sangue e sottoposti a trapianto di cellule staminali sono ben definite^{29,30}. Le linee guida dell'ECIL pubblicate nel 2019 raccomandano la vaccinazione anti-influenzale e anti-pneumococcica (e altre vaccinazioni in base ad indicazioni specifiche) nei pazienti con malattie mieloproliferative (preferibilmente 3-6 mesi dopo la fine della chemioterapia ad alte dosi e senza limiti temporali nei trattamenti con farmaci non chemioterapici) e nei pazienti con malattie linfoproliferative (possibilmente prima del trattamento o durante il mantenimento; non durante la chemioterapia ad alte dosi e dopo sei mesi dalla fine del trattamento con anticorpi anti CD-20). Tali raccomandazioni derivano dai risultati di varie esperienze nelle quali viene riportata una variabile efficacia dei vaccini (in particolare antinfluenzale e antipneumococcico) nella popolazione oncoematologica: bassa (anche inferiore al 20%) dopo chemioterapia, molto bassa (inferiore al 10% dopo trattamento con anticorpi anti CD20), ma significativa, in alcuni casi poco inferiore alla popolazione non ematologica, in molte altre condizioni. Nei pazienti vaccinati prima dell'inizio di un trattamento per la malattia ematologica la risposta vaccinale è generalmente normale. Per quanto riguarda i pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche le vaccinazioni sono consigliate a partire dal III- VI mese dal trapianto con dettagli relativi ai singoli vaccini ed anche per il trapianto autologo vengono poste specifiche indicazioni a richiami vaccinali post trapianto³⁰.

La vaccinazione contro COVID-19 nei pazienti ematologici.

Considerazioni

- Gli studi ad oggi pubblicati che hanno valutato la sicurezza e l'efficacia dei vaccini per COVID-19 non prevedevano l'inclusione di pazienti immunocompromessi³¹⁻³³, quindi al momento non sono disponibili informazioni specifiche nei soggetti con malattie del sangue o sottoposti a trapianto di cellule staminali. La mancanza di dati sulla tossicità e l'efficacia dei vaccini per COVID 19 pone quindi la questione della appropriatezza di tale pratica vaccinale nei pazienti affetti da malattie del sangue, in particolare oncoematologiche.
- Gli Enti Regolatori CDC/FDA/EMA ritengono sicuri e maggiormente efficaci i vaccini ad mRNA nei soggetti immunocompromessi (attualmente sono approvati i vaccini ad mRNA Pfizer-BioNTech e Moderna). La valutazione dei vaccini con vettori virali non replicanti (al momento approvato il vaccino Astra-Zeneca) è ancora in corso, tuttavia i dati ad interim mostrano una tollerabilità paragonabile ed un'efficacia inferiore rispetto ad i vaccini ad mRNA, soprattutto nella popolazione anziana, per cui l'indicazione viene al momento limitata a soggetti di età inferiore a 55 anni. Sulla base di questi dati, l'impiego dei vaccini ad mRNA è da preferire, nei pazienti immunocompromessi se possibile e laddove vi è la disponibilità, rispetto ai vaccini basati su vettori virali non replicanti. Varie società scientifiche ed esperti del settore si dimostrano favorevoli alla vaccinazione per COVID-19 nei pazienti oncoematologici e trapiantati di cellule staminali con vaccini ad mRNA seguendo la ufficiale schedula vaccinale e con eventuali limiti correlati essenzialmente alla presumibile inefficacia più che alla presunta ipotetica tossicità.³⁴⁻³⁸ Non è al momento possibile prevedere effetti collaterali tardivi. In modelli animali, sono state osservate delle risposte iperinflammatorie dopo vaccino con vettore adenovirale mentre in alcuni studi preliminari nell'uomo dopo vaccino con mRNA è stata osservata un'aumentata risposta immunitaria mediata da interferon tipo I e altre citochine. Al momento non è noto se questo tipo di risposte immunitarie costituiscono un rischio per lo sviluppo di malattie autoimmuni in soggetti predisposti.^{38,39} Si pone quindi la necessità di una valutazione, che il medico deve condividere con il paziente, che tenga conto di ipotetici effetti collaterali e dei concreti rischi infettivi. Considerando la comprovata elevata letalità da COVID-19 nei pazienti oncoematologici e la scarsa evidenza di presupposti biologici che facciano ipotizzare concreti effetti collaterali più rilevanti rispetto alla popolazione generale, si può sostenere per molti pazienti ematologici la appropriatezza della vaccinazione contro COVID-19 con vaccini ad mRNA sulla base di un presunto alto rapporto beneficio/rischio. Per altri vaccini di diverso principio vaccinale (p.es. vaccino con adenovirus vettore non replicante Astra-Zeneca) si attendono maggiori informazioni cliniche di tossicità ed efficacia. Al momento il vaccino Astra Zeneca non viene controindicato nei pazienti ematologici ma considerato di seconda scelta rispetto ai vaccini ad mRNA³⁵. L'uso di tale vaccino nei pazienti ematologici potrà essere consigliato laddove non siano disponibili vaccini ad mRNA.

Raccomandazioni

- La vaccinazione per COVID-19 è raccomandata per i pazienti con malattie del sangue oncologiche, non oncologiche e per i pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche o altra terapia cellulare (es. CAR-T cells). I vaccini ad mRNA (attualmente approvati Pfizer-BioNTech per età uguale o superiore a 16 anni e Moderna per età uguale o superiore a 18 anni) sono al momento da preferire ai vaccini con vettori virali non replicanti (attualmente approvato il vaccino Astra-Zeneca) con le seguenti indicazioni e limitazioni:
 - Nei pazienti con emopatia oncologica si consiglia la vaccinazione preferibilmente all'esordio della malattia con ciclo vaccinale da completare, se possibile, almeno 2-4

settimane prima dell'inizio di una qualsiasi terapia immunosoppressiva o citoriduttiva. Tuttavia, la vaccinazione per SARS CoV-2 non dovrà rappresentare motivo di ritardo terapeutico nei casi di emopatia aggressiva che richieda trattamento urgente.

- L'indicazione alla vaccinazione è meno supportata, in quanto presumibilmente poco efficace, ma non controindicata, nei pazienti che sono già in trattamento con chemioterapia fortemente mielosoppressiva (p.es. chemioterapia per leucemie acute) e nei pazienti in trattamento con farmaci con azione specifica verso i linfociti B [anticorpi anti CD20 (rituximab, obinutuzumab), anticorpi anti CD22 (inotuzumab), agenti bispecifici (blinatumumab), e CAR-T dirette verso CD19 o CD22]. In questi casi è preferibile rinviare la vaccinazione a 6 mesi dopo la sospensione di tali terapie. Con l'attuale assenza di dati è molto difficile dare una indicazione per coloro che assumono cronicamente inibitori del BTK o idelalisib.
- Nei pazienti sottoposti a trattamenti con chemioterapia moderatamente mielosoppressiva, e trattamenti prolungati con steroidi, inibitori delle tirosinchinasi, agenti ipometilanti, inibitori del proteosoma, agenti immunomodulanti la vaccinazione andrà effettuata appena possibile anche durante il periodo di somministrazione di tali terapie.
- Nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali la vaccinazione è consigliata a partire da 3 mesi dal trapianto in base al trattamento immunosoppressivo in atto (in periodi a bassa diffusione dell'infezione virale la vaccinazione potrà essere procrastinata dopo 6 mesi dal trapianto con l'obiettivo di cogliere una fase immunologicamente più favorevole). E' preferibile rinviare la vaccinazione nei pazienti in trattamento immunosoppressivo per la GVHD e nei pazienti che hanno richiesto terapia con anticorpo anti CD-20. Nel trapianto autologo di cellule staminali la vaccinazione potrà essere praticata dopo tre mesi dal trapianto. Nei pazienti che hanno ricevuto il vaccino prima del trapianto è presumibile che l'immunizzazione venga ridotta o persa dopo il trapianto, tuttavia al momento non ci sono dati per indicare ulteriori somministrazioni di vaccino anti SARS CoV-2 in questi casi.
- Per quanto riguarda i donatori di cellule staminali questi potranno essere vaccinati, sia con vaccino ad mRNA che con vaccino a vettore non replicante, anche a ridosso della donazione. E' ragionevole consigliare di attendere almeno 3-7 giorni dalla vaccinazione prima della stimolazione con G-CSF e della raccolta di cellule staminali onde evitare sovrapposizioni di effetti collaterali ⁴⁰. In ogni caso la donazione non dovrà essere mai ritardata dopo la vaccinazione del donatore nei casi di trapianto ritenuto urgente.
- La vaccinazione per SARS CoV-2 è indicata anche nei soggetti che hanno già contratto COVID-19 in forma sintomatica o asintomatica in quanto la vaccinazione sembra migliorare l'immunizzazione derivante dalla pregressa infezione. Considerando che i casi di nuova infezione sono rari entro i primi 90 giorni dalla infezione da SARS CoV-2 la vaccinazione potrà eventualmente essere procrastinata alla fine di tale periodo.
- Anche se non vi sono chiare controindicazioni alla co-somministrazione dei vaccini per COVID-19 con altri vaccini si consiglia di far intercorrere almeno 14 giorni prima o dopo il completo ciclo vaccinale prima di somministrare altri vaccini (a meno di situazioni particolari nelle quali è sconsigliabile ritardare una determinata vaccinazione come vaccinazione antitetanica dopo un trauma, vaccinazione anti epatite A in caso di una epidemia locale). Nella aree ad elevata diffusione del SARS CoV-2 e nelle situazioni di elevato rischio di contagio si suggerisce di dare priorità alla vaccinazione per COVID-19 rispetto ad eventuali altre vaccinazioni.

- Nei pazienti con emopatie non oncologiche la vaccinazione è consigliata seguendo i criteri di priorità (per es. età e comorbidità) definiti per la popolazione generale.
- E' necessario che il medico condivida con il paziente i possibili rischi e benefici della vaccinazione per COVID-19 dando informazioni sui potenziali effetti collaterali e sulla possibile ridotta efficacia particolarmente in determinate situazioni cliniche e di trattamento.
- Considerando che l'entità della risposta alla vaccinazione non è prevedibile è importante raccomandare ai pazienti di continuare a rispettare le regole igieniche e di distanziamento sociale finalizzate alla prevenzione del contatto con SARS CoV-2. Il paziente dovrà essere anche informato del fatto che non è noto al momento quanto il vaccino possa prevenire la contagiosità anche in assenza di malattia virale sintomatica. Su questo importante aspetto si attendono prossime evidenze epidemiologiche. Sarebbe auspicabile, ove possibile, controllare nei pazienti vaccinati la risposta anticorpale anti-spike.
- Particolarmente per i pazienti che, per vari motivi, non hanno effettuato la vaccinazione anti COVID-19, ed anche per coloro che l'hanno effettuata ma che potrebbero avere una risposta vaccinale non ottimale, è fortemente raccomandata la vaccinazione dei familiari e dei conviventi dei pazienti (con i criteri di priorità definiti per la popolazione generale) al fine di contenere le possibilità di contagio. Si sottolinea nuovamente che, in base alle attuali conoscenze, l'avvenuta vaccinazione non dovrà rappresentare una garanzia di non contagiosità, pertanto le misure di igiene e distanziamento sociale dovranno comunque essere mantenute.
- In considerazione dell'emergente fenomeno delle varianti di SARS CoV2 caratterizzate da una maggiore contagiosità e, in alcuni casi, una possibile minore sensibilità agli attuali vaccini, si suggerisce una collaborazione stretta con i virologi di riferimento per effettuare la genotipizzazione e fenotipizzazione di Sars-CoV-2 e per il monitoraggio della risposta immunitaria alla vaccinazione nella popolazione ematologica.
- Si raccomanda ai medici curanti dei pazienti sottoposti a vaccinazione per COVID-19 di segnalare eventuali eventi avversi potenzialmente correlati alla vaccinazione al fine di condividere l'informazione con gli enti regolatori e la comunità scientifica.

Referenze

1. Foà R, Bonifacio M, Chiaretti S, et al.. Ph+ Acute Lymphoblastic Leukaemia in Italy During the Covid-19 Pandemic. A Campus ALL Study. Br J Haematol. 2020 Jul;190(1):e3-e5.
2. Cuneo A, Scarfò L, Reda G et al. Chronic lymphocytic leukemia management in Italy during the covid-19 pandemic. A Campus CLL report. Blood. 2020 Aug 6;136(6):763-766.
3. Breccia M, Abruzzese E, Bocchia M, et al. Chronic myeloid leukemia management at the time of the Covid-19 pandemic in Italy. A Campus CML survey. Leukemia. 2020 Aug;34(8):2260-2261..
4. Li W, Wang D, Guo J, et al. COVID-19 in persons with chronic myeloid leukemia [published online ahead of print, 2020 May 18]. Leukemia. 2020;1-6.
5. Breccia M, Picicocchi A, De Stefano V, et al. COVID-19 in Philadelphia-negative myeloproliferative disorders: a GIMEMA survey. Leukemia. 2020 Oct;34(10):2813-2814.

6. Girmenia C, Gentile G, Micozzi A, et al. COVID-19 in Patients with Hematologic Disorders Undergoing Therapy: Perspective of a Large Referral Hematology Center in Rome. *Acta Haematol.* 2020;143(6):574-582.
7. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet.* 2020 Jun 20;395(10241):1907-1918.
8. Piñana JL, Martino R, García-García I, et al. Risk factors and outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Exp Hematol Oncol.* 2020 Aug 25;9:21.
9. Shah V, Ko Ko T, Zuckerman M, et al. Poor outcome and prolonged persistence of SARS-CoV-2 RNA in COVID-19 patients with haematological malignancies; King's College Hospital experience. *Br J Haematol.* 2020 Sep;190(5):e279-e282.
10. Scarfò L, Chatzikonstantinou T, Rigolin GM, et al. COVID-19 severity and mortality in patients with chronic lymphocytic leukemia: a joint study by ERIC, the European Research Initiative on CLL, and CLL Campus. *Leukemia.* 2020 Sep;34(9):2354-2363.
11. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol.* 2020 Oct;7(10):e737-e745.
12. Fox TA, Troy-Barnes E, Kirkwood AA, et al. Clinical outcomes and risk factors for severe COVID-19 in patients with haematological disorders receiving chemo- or immunotherapy. *Br J Haematol.* 2020 Oct;191(2):194-206.
13. Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, et al. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2020 Oct;21(10):1309-1316.
14. García-Suárez J, de la Cruz J, Cedillo Á, et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study. *J Hematol Oncol.* 2020 Oct 8;13(1):133.
15. Yigenoglu TN, Bascı S, Dal MS, Korkmaz S, Turgut B, Altuntas F. The outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancy. *J Med Virol.* 2020 Oct 16:10.1002/jmv.26607
16. Wood WA, Neuberg DS, Thompson JC, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a report from the ASH Research Collaborative Data Hub. *Blood Adv.* 2020 Dec 8;4(23):5966-5975.
17. Cattaneo C, Daffini R, Pagani C, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality in hematologic patients affected by COVID-19. *Cancer.* 2020 Dec 1;126(23):5069-5076.

18. Barbui T, Vannucchi AM, Alvarez-Larran A, et al. High mortality rate in COVID-19 patients with myeloproliferative neoplasms after abrupt withdrawal of ruxolitinib. *Leukemia*. 2021 Jan 7:1–9.
19. Chari A, Samur MK, Martinez-Lopez J, et al. Clinical features associated with COVID-19 outcome in multiple myeloma: first results from the International Myeloma Society data set. *Blood*. 2020 Dec 24;136(26):3033-3040.
20. Glenthøj A, Jakobsen LH, Sengeløv H, et al. SARS-CoV-2 infection among patients with haematological disorders: Severity and one-month outcome in 66 Danish patients in a nationwide cohort study. *Eur J Haematol*. 2021 Jan;106(1):72-81.
21. Borah P, Mirgh S, Sharma SK, et al. Effect of age, comorbidity and remission status on outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Blood Cells Mol Dis*. 2021 Mar;87:102525.
22. Varma A, Kosuri S, Ustun C, et al. COVID-19 infection in hematopoietic cell transplantation: age, time from transplant and steroids matter. *Leukemia*. 2020 Oct;34(10):2809-2812.
23. Shah GL, DeWolf S, Lee YJ, et al. Favorable outcomes of COVID-19 in recipients of hematopoietic cell transplantation. *J Clin Invest*. 2020 Dec 1;130(12):6656-6667.
24. Wang Q, Berger NA, Xu R. When hematologic malignancies meet COVID-19 in the United States: Infections, death and disparities. *Blood Rev*. 2020 Nov 9:100775.
25. Motta I, Migone De Amicis M, Pinto VM, et al SARS-CoV-2 infection in beta thalassemia: Preliminary data from the Italian experience. *Am J Hematol*. 2020 Aug;95(8):E198-E199.
26. Arlet JB, de Luna G, Khimoud D, et al. Prognosis of patients with sickle cell disease and COVID-19: a French experience. *Lancet Haematol*. 2020 Sep;7(9):e632-e634. Appiah-Kubi A, Acharya S, Fein Levy C, et al. Varying presentations and favourable outcomes of COVID-19 infection in children and young adults with sickle cell disease: an additional case series with comparisons to published cases. *Br J Haematol*. 2020 Aug;190(4):e221-e224.
27. Glenthøj A, Jakobsen LH, Sengeløv H, et al. SARS-CoV-2 infection among patients with haematological disorders: Severity and one-month outcome in 66 Danish patients in a nationwide cohort study. *Eur J Haematol*. 2021 Jan;106(1):72-81.
28. Chakravorty S, Padmore-Payne G, Ike F, et al. COVID-19 in patients with sickle cell disease - a case series from a UK Tertiary Hospital. *Haematologica*. 2020 Nov 1;105(11):2691-2693.
29. Mikulska M, Cesaro S, de Lavallade H, et al. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019 Jun;19(6):e188-e199

30. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019 Jun;19(6):e200-e212.
31. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615.
32. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 30:NEJMoa2035389.
33. 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*. 2021 Jan 9;397(10269):99-111.
34. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>
35. <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-02/COVID%20vaccine%20version%204.03%20with%20table.pdf>
36. <https://ehaweb.org/covid-19/eha-statement-on-covid-19-vaccines/recommendations-for-covid-19-vaccination-in-patients-with-hematologic-cancer/>
37. <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination?hit=ehp>
38. <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-and-vaccines>
39. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17:261-79.
40. (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/coronavirus-disease-2019-covid-19-and-supply-substances-human-origin>)