



ASSOCIAZIONE per la LOTTA alla TALASSEMIA
- Rino Vullo - ODV
c.f. 93040390382



Resoconto dell'incontro avvenuto in data 20 aprile 2022 per valutare le indicazioni alla quarta dose di vaccino anti Covid-19 nei pazienti con talassemia o altra emoglobinopatia

All'incontro hanno partecipato i seguenti clinici:

- M Rita Gamberini (DH Talassemia ed Emoglobinopatie, Ferrara)
- Filomena Longo (DH Talassemia ed Emoglobinopatie, Ferrara)
- Aurelio Maggio (Ematologia, Palermo)
- Olga Soffritti (DH Talassemia ed Emoglobinopatie, Ferrara)
- Marco Libanore (Malattie Infettive, Ferrara)
- Maria Rescigno (Vice Rector and delegate for research Humanitas University Milano)

All'incontro hanno partecipato i seguenti rappresentanti della Associazione " ALT Rino Vullo " di Ferrara:

- Alessandra Mangolini
- Valentino Orlandi
- Sabrina Pivari
- Eleonora Franco

Nel corso dell'incontro sono stati trattati seguenti temi:

- 1) le raccomandazioni del Ministero della Salute relative alle vaccinazioni anti-Covid -19, in particolare alle indicazioni alla quarta dose di vaccino
- 2) risposta immunologica ai vaccini anti -Covid-19 nei pazienti con emoglobinopatia e talassemia
- 3) test sierologici per verificare la risposta al vaccino e definire lo stato di protezione alla infezione Covid -19
- 4) considerazioni finali

1) Raccomandazioni del Ministero della Salute: si riporta una sintesi degli aspetti principali che coinvolgono i pazienti con talassemia / emoglobinopatia

Il Ministero della Salute ha definito 2 categorie particolari di pazienti:

- **Pazienti con "fragilità"** così definiti per una maggiore suscettibilità ad acquisire la infezione da Covid-19 e/o a manifestare una forma grave di malattia. In questa categoria sono elencati pazienti con varie patologie croniche (esempio: diabete, disabilità grave, cardiopatia) tra cui la talassemia, altre emoglobinopatie e altre forme di grave anemia.

Per i pazienti "fragili" è stato garantito un accesso prioritario alla vaccinazione primaria (cioè alle prime due dosi di vaccino eseguite nel marzo -aprile 2021) e alla terza dose di vaccino (eseguita a ottobre-novembre 2021).

- **Pazienti con "elevata fragilità":** così definiti per una marcata compromissione della risposta immunologica al vaccino Covid-19. Si tratta di pazienti con malattie oncologiche, con insufficienza renale e in terapia con dialisi, pazienti in terapia con vari farmaci che deprimono il sistema immunitario (esempio: cortisone ad alte dosi), pazienti con difetti immunologici congeniti, pazienti con trapianto d'organo, con infezione da HIV, pazienti con assenza della milza (splenectomizzati).



ASSOCIAZIONE per la LOTTA alla TALASSEMIA
- Rino Vullo - ODV
c.f. 93040390382



Commenti: Il paziente con talassemia / emoglobinopatia è stato inserito giustamente nella categoria dei pazienti con fragilità: infatti i dati raccolti dalla SITE, infatti, relativi a 345 soggetti con emoglobinopatia che hanno contratto l'infezione da Covid-19 in Italia nel periodo dal 6 marzo 2020 al 4 aprile 2021 (prima dell'inizio della vaccinazione) la mortalità era più elevata rispetto alla popolazione generale.

Il Ministero della Salute (8/4/2022) raccomanda di eseguire la quarta dose di vaccino ad un intervallo minimo di 120 giorni dalla terza dose nei seguenti soggetti:

- "molto fragili" di età superiore a 12 anni
- "fragili" di età superiore a 60 anni
- età superiore a 80 anni
- ospiti dei presidi residenziali per anziani
- solo nei soggetti che non hanno contratto infezione da Covid-19 dopo la terza dose

Queste ultime raccomandazioni sono state emesse dopo la pubblicazione su una autorevole rivista internazionale di uno studio eseguito nella popolazione di Israele sulla efficacia della quarta dose di vaccino ottenuta in soggetti di età superiore a 60 anni, nel periodo dal 10 gennaio al 2 marzo 2022 in corso di epidemia da variante Omicron. Questo studio ha evidenziato che la quarta dose, effettuata a distanza di almeno 4 mesi dalla terza dose, ha aumentato la protezione contro la infezione, la malattia sintomatica, la ospedalizzazione e la mortalità.

In sintesi, la quarta dose nei soggetti con talassemia o con emoglobinopatia, applicando le raccomandazioni ministeriali è da considerare:

- per il criterio di **fragilità**: in tutti i soggetti di età superiore a 60 anni
- per il criterio di **elevata fragilità**: in tutti i soggetti di età superiore a 12 anni se splenectomizzati o con altra compromissione della risposta immunitaria

Commenti: l'inserimento della **splenectomia** come criterio di elevata fragilità, cioè come fattore che riduce la risposta immunologica al vaccino, ha suscitato perplessità in tutti i clinici presenti e risulta avvalorata da alcuni studi pubblicati (vedi punto 2)

2) Risposta immunologica alla vaccinazione (vaccini RNA) nelle emoglobinopatie: nel corso della riunione sono stati presentati i pochi dati disponibili nella letteratura scientifica al riguardo. Tra questi lo studio di maggior rilievo è stato condotto da Delaporta (Atene, Grecia) in 72 pazienti con talassemia trasfusione dipendente confrontati con 77 controlli sani. La risposta al vaccino, valutata con il test di neutralizzazione anticorpale del virus eseguito dopo la prima e la seconda dose, è risultata simile ai **soggetti sani**. Inoltre, la **splenectomia, l'età, il sesso, i livelli di ferritina non risultavano** condizionare la risposta immunologica.

Commenti: attualmente non sono disponibili dati sull'andamento degli anticorpi anti Covid-19 a distanza dalla seconda dose e dopo la terza dose di vaccino, né valutazioni della risposta immunologica cellulare al vaccino. Su questi aspetti dovremmo ricevere a breve i risultati dello studio promosso dalla SITE e condotto in collaborazione con l'Istituto Spallanzani.

3) Test sierologici per verificare la risposta al vaccino e definire lo stato di protezione per la infezione da Covid -19

Il Ministero della Salute in data 25 gennaio 2022 ha divulgato una relazione tecnica dell'ISS sull'utilizzo dei test sierologici ai fini del processo decisionale vaccinale e dell'esecuzione della vaccinazione stessa. Il documento afferma che sebbene il rilevamento di anticorpi in un test sierologico possa fornire prove di un'infezione o vaccinazione pregressa:

- non esiste ad oggi un livello di anticorpi misurato secondo standard internazionali che assicuri una protezione nei confronti dell'infezione da SARS-CoV-2 nelle sue varianti e quanto essa duri



ASSOCIAZIONE per la LOTTA alla TALASSEMIA
- Rino Vullo - ODV
c.f. 93040390382



- al momento attuale, non è definibile un livello di anticorpi neutralizzanti che sia in grado di indicare se una persona debba o meno essere vaccinata/possa avere accesso o meno alla certificazione verde Covid-19

La relazione tra titolo anticorpale ed efficacia vaccinale (protezione dalla infezione) è un aspetto complesso e controverso, che dipende anche oltre che dal metodo utilizzato per il dosaggio degli anticorpi anti-SARS-CoV-2, anche dalla comparsa di nuove varianti del virus.

Il dosaggio degli anticorpi neutralizzanti diretti contro la proteina spike del virus può essere effettuato con test di prima e di seconda generazione. I test di seconda generazione, poiché valutano una ampia popolazione di anticorpi diretti contro la glicoproteina spike del virus, sono da preferire ai test di prima generazione, sia a scopo diagnostico (minor rischio di diminuire la sensibilità verso le varianti virali) sia per valutare la risposta alla vaccinazione (minor rischio di non rilevare risultati positivi).

Presso il nostro ospedale è attualmente disponibile un test di prima generazione (IgG anti-recettore S1 della proteina spike del virus, Beckmann Coulter).

La prof.ssa Rescigno ha studiato la risposta alla vaccinazione anti-Covid-19 in pazienti immunocompromessi e per il dosaggio anticorpi neutralizzanti consiglia un test di seconda generazione (Trimetrico, DiaSorin) a cui si può ragionevolmente applicare un valore di soglia protettivo per l'infezione superiore 100 BAU/ml.

5) Considerazioni finali

Attualmente nei pazienti con talassemia ed emoglobinopatia non sono disponibili dati sull'andamento nel tempo degli anticorpi anti Covid-19 dopo la seconda e la terza dose né valutazioni della risposta immunologica cellulare al vaccino (siamo in attesa dei dati SITE);

Ad oggi, non è disponibile un dosaggio degli anticorpi neutralizzanti anti Covid-19 in grado di indicare con certezza lo stato di protezione di un soggetto per la infezione e quindi per stabilire se una persona debba o meno essere sottoposta ad una dose di richiamo del vaccino.

Inoltre, lo scenario epidemiologico è in continua evoluzione (nuove varianti virali) ed è possibile che si rendano disponibili nuovi vaccini dotati di maggiore efficacia verso tali varianti.

Pertanto, in attesa di una maggior definizione di questi aspetti, nei pazienti con talassemia ed emoglobinopatia, in accordo con le raccomandazioni ministeriali, si ritiene opportuno **raccomandare la 4° dose, dopo almeno 120 giorni dalla terza dose, nei soggetti che non hanno contratto la infezione dopo la terza dose**, e con le seguenti caratteristiche:

- **soggetti di età superiore a 60 anni**
- **soggetti di età superiore a 12 anni in terapia con farmaci immunosoppressivi o con patologia del sistema immunitario o con infezione da HIV o in dialisi**

Per tutti gli altri soggetti splenectomizzati di età superiore a 12 anni l'indicazione alla quarta dose, seppur contemplata tra le indicazioni ministeriali, rimane incerta. Si ritiene opportuno che essa venga stabilita su base individuale, e di considerare la quarta dose nei seguenti casi:

- pazienti con livelli molto bassi/assenti di anticorpi neutralizzanti anti Covid-19 (preferibilmente con test di 2° generazione);
- pazienti con accumulo severo di ferro e/o complicanze di rilievo (cardiopatologia, diabete, insufficienza renale grave in assenza di necessità di dialisi) che possono condizionare una scarsa risposta immunologica alla vaccinazione e una maggior severità della infezione

Per ogni paziente in cui si prescrive la quarta dose di vaccino sono inoltre da considerare **gli effetti collaterali** osservati con le precedenti dosi di vaccino e **la storia clinica di patologie autoimmuni** (in particolare anemia emolitica immune/ crisi emolitiche) per il rischio di riattivazione a seguito della vaccinazione **stessa**.