

telefono
fax
e-mail

Via Dogana 16
091 814 40 02/03
091 814 44 46
dss-umc@ti.ch

Repubblica e Cantone Ticino
Dipartimento della sanità e della socialità
Divisione della salute pubblica

Funzionario
incaricato

**Ufficio del medico cantonale
6501 Bellinzona**

telefono
e-mail

Ai medici
con libero esercizio
nel Cantone Ticino
per il tramite dell'OMCT

Bellinzona

17 agosto 2021



Ns. riferimento

Vs. riferimento

Info med – Coronavirus 38

COVID-19: Terza dose di vaccino per i pazienti gravemente immunodepressi; Vaccinazione di persone che hanno subito un trapianto di cellule staminali

Gentile collega,
Egregio collega,

Nell'ultimo aggiornamento delle *Recommandations de vaccination avec des vaccins à ARNm contre le COVID-19*¹ (21.7.2021) è stata introdotta 1) l'indicazione per la somministrazione di una 3^a dose di vaccino a mRNA alle persone affette da grave immunodeficienza e 2) la vaccinazione di persone che hanno subito un trapianto di cellule staminali. Il presente documento è un estratto delle citate raccomandazioni: per consultare i riferimenti bibliografici riferirsi al documento originale delle Raccomandazioni. Premetto che il tema è complesso e mi scuso per la lunghezza e difficoltà del testo ma non credo vi fossero alternative semplici. Approfondimenti sono possibili leggendo le raccomandazioni citate in entrata e tramite i documenti dell'Ufficio federale della sanità pubblica, che sono allegati.

1. Indicazione per una terza dose di vaccino COVID-19 a mRNA nell'immunodeficienza grave

Dopo una vaccinazione completa, le persone sottoposte a terapia biologica che blocca le citochine (ad esempio inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α), anti-interleuchina-6) o con lieve immunosoppressione solitamente sviluppano anticorpi protettivi. Tuttavia, questa produzione di anticorpi può essere limitata o del tutto assente nelle persone sottoposte a un forte trattamento immunosoppressivo in seguito a trapianto, malattia autoimmune o malattia maligna (per esempio leucemia). Gli studi su questi gruppi di persone mostrano che i

¹ <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/mt/k-und-i/aktuelle-ausbrueche-pandemien/2019-nCoV/impfempfehlung-covid-19.pdf.download.pdf/Recommandations%20de%20vaccination%20avec%20des%20vaccins%20%20C3%A0%20ARNm%20contre%20le%20COVID-19.pdf>

trattamenti che riducono specificamente il numero di cellule B (ad esempio rituximab, ocrelizumab, ciclofosfamide, chemioterapie e inibitori della tirosin-chinasi di Bruton (inibitori BTK), i trattamenti con glucocorticosteroidi ad alte dosi o altri trattamenti che causano una grave immunosoppressione (ad esempio micofenolato, inibitori della Janus chinasi (inibitori JAK) o terapie combinate) indurrebbero una produzione debole o addirittura nulla di anticorpi dopo due dosi di vaccino COVID-19 a mRNA. In particolare, un numero significativo di persone trapiantate non sviluppa anticorpi dopo la vaccinazione.

Ad oggi, ci sono pochi dati sulla protezione vaccinale in assenza di anticorpi vaccinali. Un correlato della protezione sierologica non è infatti ancora noto. La vaccinazione potrebbe proteggere contro una forma grave di COVID-19 attraverso la risposta delle cellule T. Questo perché è noto che le persone sottoposte a terapie di deplezione delle cellule B mostrano risposte delle cellule T dopo la vaccinazione. Dati recenti suggeriscono che la somministrazione di due dosi di vaccino a mRNA innesca ridotte risposte delle cellule T in individui altamente immunosoppressi. Una 3^a dose di vaccino COVID-19 a mRNA può migliorare la risposta al vaccino in persone che hanno subito un trapianto. Il miglioramento della risposta immunitaria dopo una 3^a dose di vaccino in individui altamente immunosoppressi con bassa produzione di anticorpi è coerente con l'esperienza fatta con i vaccini contro altri patogeni. Sottolineo che una 3^a dose va presa in considerazione solo nei casi previsti e citati.

Raccomandazioni di vaccinazione con una forte terapia immunosoppressiva

Per le persone sottoposte a una delle seguenti terapie immunosoppressive severe al momento della vaccinazione contro COVID-19:

- Pazienti con trapianto di organi solidi;
- Terapia di deplezione delle cellule B (ad esempio rituximab, ocrelizumab, ciclofosfamide, inibitori BTK);
- Chemioterapia ad alte dosi;
- Terapia corticosteroidica >20mg prednisone/giorno e >2 settimane;
- Altri trattamenti che portano a una grave immunosoppressione (ad esempio micofenolato, ciclosporina, inibitori JAK);
- Terapie combinate di farmaci immunosoppressori;

così come per le persone con una:

- Immunodeficienza congenita con conseguente carenza di cellule B e T (es. immunodeficienza comune variabile: CVID, linfocitopenia isolata di CD4 ad esempio HIV).

Dosaggio degli anticorpi per decidere se una terza dose di vaccino nei pazienti gravemente immunodepressi è indicata

Per decidere se una 3^a dose di vaccino è indicata negli individui immunosoppressi, la concentrazione di anticorpi IgG anti-*Spike* SARS-CoV-2 deve essere determinata 4 settimane dopo la somministrazione della 2^a dose di vaccino a mRNA (oppure al più presto possibile, se le 4 settimane sono già trascorse). Se il titolo anticorpale² è chiaramente positivo (definito come

² Attualmente purtroppo non è ancora possibile definire un correlato sierologico di protezione o uno standard per i vari test anticorpali (l'OMS dovrebbe fornire presto degli standard). Per il test anticorpale

tale per il test anticorpale utilizzato) 4 settimane dopo la 2^a dose, una 3^a dose non è necessaria. Se questi anticorpi non sono chiaramente positivi o non vengono rilevati, l'attuale evidenza scientifica indica che la risposta al vaccino può essere migliorata somministrando una 3^a dose di vaccino.

Il momento ideale della 3^a dose deve essere discusso con gli specialisti che hanno in carico il paziente. In generale, l'immunosoppressione dovrebbe essere la più bassa possibile al momento della vaccinazione, se il trattamento della malattia lo permette. Per le terapie che causano una deplezione delle cellule B, bisogna fare attenzione a non somministrare il vaccino in un momento in cui le cellule B sono completamente sopresse.

La determinazione del titolo anticorpale per determinare l'indicazione alla vaccinazione o per misurare la risposta al vaccino è destinata solo al gruppo specifico di persone con immunodeficienza grave. È espressamente sconsigliato alla popolazione sana. La presa a carico dei costi del test per gli anticorpi SARS-CoV-2 nelle persone con immunodeficienza grave è attualmente in discussione e dovrebbe essere garantita dalla Ordinanza 3 COVID-19.

Per il momento, in assenza di dati sull'efficacia e la sicurezza delle dosi aggiuntive, non si raccomandano più di tre dosi di vaccino. Sulla base dei dati disponibili, questa raccomandazione si applica solo ai vaccini a mRNA.

Determinazione degli anticorpi IgG anti-Spike

Si raccomanda di eseguire un test degli anticorpi IgG anti-Spike 4 settimane dopo la somministrazione della 2^a dose di vaccino a mRNA (oppure al più presto possibile, se le 4 settimane sono già trascorse). Procedura da seguire in base al risultato:

- a) Una 3^a dose **non** è necessaria se viene rilevato un livello di anticorpi chiaramente positivo. I titoli anticorpali al limite del livello positivo dovrebbero essere considerati negativi (vedi punto b).
- b) Se il punto a) non si applica, si raccomanda una 3^a dose dello stesso vaccino 2 mesi (min. 4 settimane) dopo la 2^a dose, seguita da un nuovo test anticorpale 4 settimane dopo questa 3^a dose. Per le persone in terapia di deplezione delle cellule B (rituximab, ocrelizumab, ecc.), la 3^a dose di vaccino mRNA dovrebbe idealmente essere somministrata 4-5 mesi dopo l'ultima dose del farmaco di deplezione delle cellule B ma almeno 4 settimane prima della dose successiva del farmaco di deplezione delle cellule B, per consentire la migliore risposta possibile.

NB: le persone che non hanno formato anticorpi vaccinali dopo tre dosi di vaccino devono essere informate che, nonostante la vaccinazione, devono attenersi ad altre misure di protezione (distanza, mascherina, igiene delle mani) in modo ancora più sistematico rispetto alle altre persone immunocompromesse, anche se queste misure di protezione sono alleggerite per la popolazione generale. In caso di infezione da SARS-CoV-2, la terapia con anticorpi monoclonali dovrebbe essere presa in considerazione per questi pazienti.

utilizzato (che dovrebbe quantificare gli anticorpi neutralizzanti), il livello di anticorpi IgG anti-Spike SARS-CoV-2 deve situarsi chiaramente nel *range* positivo dei sieri provenienti da persone convalescenti.

2. Vaccinazione di persone che hanno subito un trapianto di cellule staminali

L'indicazione per la vaccinazione contro COVID-19 nei pazienti sottoposti a trapianto autologo o allogenico di cellule staminali è determinata dal centro trapianti interessato o in accordo con esso.

Un'analisi beneficio/rischio mostra che la vaccinazione contro COVID-19 nei pazienti che hanno subito un trapianto di cellule staminali ha un beneficio molto alto. Mancano ancora dati sulla risposta immunitaria o sull'effetto protettivo della vaccinazione nei pazienti con trapianto di cellule. Gli studi iniziali mostrano una risposta immunitaria umorale elevata ed efficace nei riceventi di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogenico dopo due dosi di vaccino. Si raccomanda che questi pazienti siano vaccinati con vaccini mRNA, come altri pazienti immunocompromessi. A seconda della situazione epidemiologica della SARS-CoV-2, la vaccinazione dovrebbe essere eseguita il più presto possibile dopo il trapianto di cellule staminali o un po' più tardi (migliore risposta immunitaria).

Raccomandazione di vaccinazione per i riceventi di un trapianto di cellule staminali:

- Vaccinazione con due dosi di vaccino, anche in caso di COVID-19 o vaccinazione prima del trapianto
- 2 dosi di vaccini a mRNA a 4 settimane di intervallo l'una dall'altra
- Intervallo di tempo dopo il trapianto :
 - 3-6 mesi dopo il trapianto di cellule staminali allogeniche
 - 2 mesi dopo il trapianto di cellule staminali autologhe
- La vaccinazione contro il COVID-19 è prioritaria rispetto ad altre vaccinazioni. Un intervallo di 7 giorni dovrebbe essere osservato con altre vaccinazioni.

La vaccinazione dovrebbe essere ritardata:

- In caso di grave malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) (grado 3 a 4);
- 6 mesi dopo la somministrazione di anticorpi anti-CD20 o altre terapie di deplezione delle cellule B o in pazienti che ricevono una terapia con cellule T che esprimono un recettore antigenico chimerico (CAR-T) o con aplasia delle cellule B;
- In caso di trattamento recente con globulina anti-timociti (ATG) o alemtuzumab.

Per ulteriori informazioni concernente la vaccinazione contro il COVID-19 vi invitiamo a consultare il nostro sito www.ti.ch/vaccinazione.

Ringraziandovi per l'attenzione porgiamo a tutti cordiali saluti.

Il Medico cantonale
G. Merlani

Allegati menzionati



Informazioni sulla vaccinazione anti-COVID-19

Informazioni su adeguamenti delle raccomandazioni per i vaccini a mRNA e corrispondenti adeguamenti degli strumenti IT

Mittente: UFSP

Destinatari: società di medici, associazioni mediche specialistiche, associazioni professionali per la cura, dentisti, PharmaSuisse, associazioni degli assicuratori malattie

Data di invio: 21.07.2021

Con la presente vi informiamo degli adeguamenti e delle integrazioni delle raccomandazioni di vaccinazione per i vaccini a mRNA per quanto riguarda la terza dose per le persone gravemente immunosopresse e la vaccinazione di persone che hanno subito un trapianto di cellule staminali. Inoltre trovate informazioni sui corrispondenti adeguamenti degli strumenti IT per la prenotazione e la documentazione della vaccinazione.

1 Adeguamenti delle raccomandazioni di vaccinazione: indicazione per la somministrazione di una terza dose di vaccino a mRNA a persone affette da grave immunodeficienza e per la vaccinazione di persone che hanno subito un trapianto di cellule staminali

1.1. Vaccinazione di persone affette da grave immunodeficienza (capitolo 3.3.1.)

Nelle persone affette da grave immunodeficienza (vedi capitolo 3.3.1.) la formazione di anticorpi dopo una vaccinazione completa può essere limitata o mancare del tutto. Per proteggere al meglio queste persone particolarmente a rischio occorre prendere in considerazione l'indicazione di una terza dose di vaccino a mRNA per questo gruppo particolare di pazienti affetti da grave immunodeficienza. Secondo i dati attuali, una terza dose può migliorare la protezione di una parte di questi pazienti. Le persone che appartengono a questo gruppo sono descritte nel capitolo 3.3.1. L'indicazione per la vaccinazione è posta dagli specialisti curanti che somministrano la vaccinazione o confermano l'indicazione inviando il paziente al centro di vaccinazione.

Per porre l'indicazione di un'eventuale terza dose di vaccino a mRNA per le persone affette da immunodeficienza grave occorre determinare la concentrazione di immunoglobulina G (IgG) anti-Spike SARS-CoV-2 dopo quattro settimane dalla seconda dose. Se in quel momento questi titoli anticorpali risultano chiaramente positivi per il test utilizzato, si rinuncia a una terza vaccinazione. Se non lo sono o se gli anticorpi mancano del tutto, per una parte di questi pazienti è possibile migliorare la risposta alla vaccinazione con una terza dose di vaccino. Per verificare che questa terza dose sia stata efficace, dopo quattro settimane dalla sua somministrazione si effettua un'ulteriore determinazione degli anticorpi.

Avvertenza: l'indicazione di una determinazione dei titoli anticorpali per porre l'indicazione di vaccinazione o della misurazione della risposta alla vaccinazione sussiste solo per questo gruppo specifico di persone gravemente immunodepresse. L'assunzione dei costi per le analisi degli anticorpi anti-SARS-CoV-2 nelle persone affette da immunodeficienza grave è in corso di accertamento. In generale, per la popolazione sana non è espressamente raccomandata alcuna determinazione degli anticorpi.



1.2. Vaccinazione delle persone che hanno subito un trapianto di cellule staminali (capitolo 3.3.2.)

In un'analisi rischi-benefici, le persone che hanno subito un trapianto di cellule staminali traggono un beneficio molto elevato dalla vaccinazione anti-COVID-19. Per questo si raccomanda di vaccinarle con vaccini a mRNA analogamente ad altri pazienti affetti da immunodeficienza. A seconda della situazione epidemiologica del SARS-CoV-2, la vaccinazione deve essere somministrata il prima possibile dopo il trapianto di cellule staminali (per i trapianti allogenici: dopo 3 mesi) oppure un po' più tardi (risposta immunitaria migliore). Le esatte raccomandazioni di vaccinazione per le persone che hanno subito un trapianto di cellule staminali sono descritte nel capitolo 3.3.2.

2 Adeguamenti dello strumento IT OneDoc per supportare la somministrazione di una terza dose di vaccino anti-COVID-19 a mRNA alle persone affette da grave immunodeficienza

Con la release V1.14 (prevista per il 5.8.2021), OneDoc viene dotato di un'ulteriore funzione per poter supportare la terza dose somministrata alle persone summenzionate, secondo la seguente procedura:

- La persona riceve le due dosi di vaccino raccomandate secondo la procedura ordinaria e ottiene l'attestato di vaccinazione e il certificato 2/2. A questo punto non è ancora stato deciso e non è ancora noto se sia necessaria o meno una terza vaccinazione.
- In seguito a una visita e a una raccomandazione da parte di uno specialista, la persona affetta da grave immunodeficienza decide di ricevere una terza vaccinazione.
- La persona prenota un appuntamento per telefono direttamente presso un centro di vaccinazione. La prenotazione tramite Soignez-moi di questa terza vaccinazione non è supportata.
- Il centro di vaccinazione fissa un appuntamento per la persona.
- La persona viene vaccinata e riceve:
 - l'attestato della terza vaccinazione;
 - un certificato 3/3 (il certificato 2/2 resta valido, poiché il certificato 3/3 potrebbe essere accettato soltanto in alcuni Paesi);
- La vaccinazione viene documentata. OneDoc segnala a VMDL una terza vaccinazione («vacc_count»: 3)

3 Allegati

Allegato 1: Raccomandazioni di vaccinazione per vaccini a mRNA (stato: 21.07.2021, non disponibili in italiano)



Informazioni sulla vaccinazione anti-COVID-19

Mittente: UFSP

Destinatari: società mediche, associazioni mediche specialistiche, associazioni professionali del settore infermieristico, dentisti, PharmaSuisse, associazioni degli assicuratori-malattie

Data di invio: 10.08.2021

Con la presente vi forniamo precisazioni sull'attuazione dell'indicazione alla somministrazione della 3^a dose di un vaccino a mRNA anti-COVID-19 in persone con grave immunodeficienza (cap. 3.3.1 delle raccomandazioni di vaccinazione con vaccini a mRNA, disponibili in tedesco e francese).

Perché la 3^a dose di vaccino è raccomandata a persone con grave immunodeficienza? Si tratta di una vaccinazione di richiamo?

I vaccini a mRNA impiegati in Svizzera sono al momento omologati soltanto per due dosi di vaccino, senza vaccinazione di richiamo. È tuttavia emerso che alcune persone fortemente immunosopresse non riescono a sviluppare una buona difesa immunitaria o non ne sviluppano alcuna dopo la 2^a dose di un vaccino a mRNA anti-COVID-19. In particolare, un numero considerevole di persone vaccinate e precedentemente sottoposte a trapianto non sviluppa anticorpi. Questa 3^a dose non consiste in una vaccinazione di richiamo, ma fa parte del ciclo vaccinale della primovaccinazione.

Per questo motivo, alle persone fortemente immunosopresse è **raccomandata la determinazione degli anticorpi contro la proteina Spike del SARS-CoV-2 (anticorpi vaccinali) quattro settimane dopo la 2^a dose di un vaccino a mRNA**. Lo scopo è identificare queste persone ed eventualmente somministrare loro una 3^a dose di vaccino. Per il momento non sono raccomandate più di tre dosi.

Risultato del test sierologico:

- in caso di chiara positività al test dei titoli degli anticorpi vaccinali anti-SARS-CoV-2 non è somministrata la 3^a dose;
- in caso di positività incerta, è raccomandata la 3^a dose. Quest'ultima deve essere somministrata due mesi (e non prima di quattro settimane) dopo la seconda vaccinazione e seguita da una nuova determinazione degli anticorpi vaccinali dopo quattro settimane.

Molti pazienti con grave immunodeficienza hanno ricevuto la 2^a dose di vaccino più di quattro settimane fa o diversi mesi fa. Bisogna effettuare un test sierologico anche in questi casi ed eventualmente somministrare la 3^a dose?

Se non è stata effettuata alcuna determinazione dei titoli anticorpali a decorrere dalle quattro settimane dopo la 2^a dose di un vaccino a mRNA, occorre effettuarla al più presto per poi eventualmente porre l'indicazione della 3^a dose secondo la procedura sopra descritta.

Avvertenza: l'indicazione di una determinazione dei titoli anticorpali per porre l'indicazione di vaccinazione o della misurazione della risposta alla vaccinazione sussiste solo per questo gruppo specifico di persone gravemente immunodepresse. L'assunzione dei costi per le analisi degli anticorpi anti-SARS-CoV-2 nelle persone affette da immunodeficienza grave è in corso di accertamento. In generale, per la popolazione sana non è espressamente raccomandata alcuna determinazione degli anticorpi.



Per quali persone è valida la raccomandazione? Quali trattamenti sono considerati fortemente immunosoppressivi?

La raccomandazione per la determinazione dei titoli anticorpali ai fini dell'indicazione della 3^a dose di vaccino concerne esclusivamente un gruppo specifico di persone particolarmente a rischio fortemente immunosopresse. La raccomandazione non vale per tutte le altre persone particolarmente a rischio, e quindi nemmeno per gli anziani (>65 anni).

La raccomandazione è prevista esclusivamente per le persone che al momento della vaccinazione anti-COVID-19 stavano seguendo una delle terapie altamente immunosoppressive seguenti:

- deplezione delle cellule B (p. es. rituximab, ocrelizumab, ciclofosfamide, inibitori della tirosin-chinasi di Bruton, ecc.);
- chemioterapia ad alto dosaggio;
- terapia corticosteroidale ad alto dosaggio (>20mg prednisone/al giorno, >2 settimane);
- altre terapie che comportano una forte immunosoppressione (p. es. micofenolato, ciclosporina, inibitori della Janus chinasi e simili);
- terapia combinata con diversi medicinali immunosoppressivi.

Nonché per:

- le persone con un difetto immunitario congenito con limitata funzione delle cellule B e T (p. es. immunodeficienza Comune Variabile ICV, linfocitopenia CD4 isolata e simili);
- pazienti trapiantati con organi solidi.

I medici di base e altri professionisti della salute possono inviare questi pazienti agli specialisti curanti per ulteriori accertamenti.

Le persone che seguono una **terapia con medicinali biologici citochina-bloccanti** (p. es. anti-fattore di necrosi tumorale α , anti-interleuchina-6) o con **lieve immunosoppressione** sviluppano di norma una difesa immunitaria dopo la vaccinazione completa. La raccomandazione non vale per queste persone.

Dettagli sull'indicazione e sull'apposita procedura sono riportati nelle raccomandazioni di vaccinazione (cap. 3.3).

Cave: di principio, un test sierologico non è raccomandato per la determinazione del rispettivo schema vaccinale. La situazione qui descritta fa esplicitamente eccezione.



Schema vaccinale per le persone senza o con infezione da SARS-CoV-2 confermata ¹⁾

Schemi vaccinali <i>Numero di dosi di vaccino</i> e intervalli tra dosi o tra infezione e vaccinazione	a) persone <u>senza</u> infezione da SARS-CoV-2	b) persone <u>con</u> infezione da SARS-CoV-2 confermata¹⁾	c) persone <u>con</u> infezione da SARS-CoV-2 confermata ¹⁾ <u>dopo la 1^a dose di vaccino</u>
Popolazione in generale	2 dosi a distanza di 4/6 settimane ³⁾	raccomandata 1 dose, nei 6 mesi successivi all'infezione ²⁾	raccomandata 1 dose supplementare, nei 6 mesi successivi all'infezione ²⁾
Persone particolarmente a rischio		raccomandata 1 dose, nei 3 mesi successivi all'infezione ²⁾	raccomandata 1 dose supplementare, nei 3 mesi successivi all'infezione ²⁾
Persone particolarmente a rischio con immunodeficienza ³⁾		raccomandate 2 dosi a distanza di 4/6 settimane, nei 3 mesi successivi all'infezione ^{2), 3)}	raccomandate 2 dosi supplementari a distanza di 4/6 settimane, nei 3 mesi successivi all'infezione ²⁾

¹⁾ Infezione da SARS-CoV-2 sintomatica o asintomatica confermata = risultato positivo del test PCR o antigenico (non sono ammessi i test autodiagnostici) o rilevamento della presenza di anticorpi IgG contro il SARS-CoV-2. In caso di conferma mediante test sierologico, vedi il capitolo 2.1.2 delle raccomandazioni di vaccinazione con vaccini a mRNA per il momento di somministrazione della vaccinazione.

²⁾ Intervallo minimo: 4 settimane dopo l'infezione per la somministrazione della 1^a dose di vaccino. Nessun intervallo massimo, la protezione da una reinfezione diminuisce tuttavia a partire da 6 o 3 mesi dopo l'infezione fino al momento della vaccinazione.

³⁾ L'indicazione alla somministrazione della 3^a dose di un vaccino a mRNA contro la COVID-19 in persone con grave immunodeficienza, raccomandazione di vaccinazione, cap. 3.3.1. Per il momento non sono raccomandate più di tre dosi.

Allegato

Allegato 1: Raccomandazioni di vaccinazione per vaccini a mRNA (stato: 21.07.2021, non disponibili in italiano)