

## Vaccinazione anti-SARS-CoV-2 nei pazienti affetti da malattie renali immuno-mediate. Raccomandazioni della Task Force Vaccini del Gruppo di Progetto di Immunopatologia Renale

L'epidemia Covid-19: diario di bordo di una emergenza

**Fausta Catapano<sup>1</sup>, Simonetta Cimino<sup>2</sup>, Domenico Santoro<sup>3</sup>, Renato Alberto Sinico<sup>4</sup>, Dario Roccatello<sup>5</sup>, Loreto Gesualdo<sup>6</sup>, Federico Alberici<sup>7</sup>. Task Force Vaccini del Gruppo di Progetto di Immunopatologia Renale**

- 1 IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italia
- 2 AUSL Modena- Ospedale di Carpi, Carpi, Italia
- 3 Università di Messina – Policlinico di Messina, Messina, Italia
- 4 Università di Milano Bicocca – ASST Monza, Monza, Italia
- 5 Università di Torino – Ospedale San Giovanni Bosco, Torino, Italia
- 6 Università di Bari – Policlinico di Bari, Bari, Italia
- 7 Università di Brescia – ASST Spedali Civili di Brescia, Italia

**Corrispondenza a:**

Dr. ssa Fausta Catapano, MD, PhD  
IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna  
Policlinico S.Orsola-Malpighi  
Via P.Palagi, 9  
40138 - Bologna, Italia  
E-mail: fausta.catapano@aosp.bo.it

### Premessa

La malattia COVID-19 rappresenta un problema di Sanità Pubblica di rilevanza mondiale con importanti risvolti economici e sociali. L'infezione da Coronavirus SARS-CoV-2 può presentarsi con uno spettro ampio di manifestazioni che vanno dalla assoluta asintomaticità fino a forme di malattia severa con insufficienza multiorgano. La risposta immune si avvale della immunità innata, con reclutamento di neutrofili, macrofagi, cellule NK che scatenano il rilascio massivo di citochine pro-infiammatorie (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF, INF- $\gamma$ ) e della immunità acquisita di tipo T e di tipo B, cui segue una rapida produzione di anticorpi neutralizzanti. Sull'approccio terapeutico alla malattia COVID-19, i glucocorticoidi (in particolare il desametasone) e gli anticoagulanti sono stati acquisiti come "standard of care" nei pazienti ospedalizzati; dibattuto è il ruolo degli antivirali. È ancora in fase di valutazione il ruolo degli anticorpi monoclonali, in particolare gli anticitochinici, quali anti-Jak (Baricitinib), anti-IL6 (Tocilizumab) ed anti-IL1 (Anakinra) nelle forme di gravità intermedia. Il decorso di malattia nei pazienti affetti da Malattie Renali Immuno-Mediate (MRIM) sembra essere simile a quello della popolazione generale; tuttavia, può essere influenzato negativamente dai fattori di rischio maggiormente rappresentati in questa popolazione quali diabete mellito, ipertensione arteriosa, malattie cardiovascolari ed insufficienza renale cronica. Inoltre, in alcuni sottogruppi di pazienti (in particolare quelli affetti da Lupus Eritematoso Sistemico, Sclerosi Sistemica, Sindrome da Anticorpi anti-fosfolipidi, Vasculiti sistemiche) ed in corso di terapie immunosoppressive, il rischio di evoluzione negativa è potenzialmente aumentato. Di fatto, i risultati dell'*International Registry of COVID Infection* nelle glomerulonefriti mostrano una più alta mortalità (15% vs 5%) ed un aumentato rischio di Acute Kidney Injury (39% vs 14%) in questi pazienti rispetto ai controlli [1]. Il vaccino contro SARS-CoV-2 è il più efficace strumento a nostra disposizione per fronteggiare l'emergenza sanitaria causata dalla diffusione del nuovo Coronavirus. È opinione di questa Task Force che, al momento, in attesa di dati di *safety* su popolazioni ampie e multiethniche, i benefici legati alla vaccinazione superino i rischi anche in questa categoria di pazienti.

## Scopo

Lo scopo di questo documento è di fornire una guida pratica ai Nefrologi sull'uso del vaccino vs SARS-CoV-2 nei pazienti affetti da MRIM e sulla gestione di questa tipologia di pazienti nell'epoca vaccinale vs SARS-CoV-2. Tuttavia, questo documento non intende sostituirsi alla valutazione clinica del singolo paziente che resta affidata al Nefrologo di riferimento. Dato che le conoscenze attuali in tema di vaccinazione vs SARS-CoV-2 sono in continua evoluzione, l'attuale documento si presenta "in divenire" e quindi soggetto a future revisioni in base all'evolversi delle scoperte scientifiche.

## Metodo

Sette componenti del gruppo di Immunopatologia Renale si sono confrontati sul tema della vaccinazione vs SARS-CoV-2, facendo riferimento ai documenti nazionali ed internazionali finora redatti [1–7], alla letteratura scientifica e alla singola esperienza clinica.

## Risultati

### Osservazioni generali

1. Non esistono al momento dati in supporto di un aumentato rischio di eventi avversi derivante dalla somministrazione della vaccinazione vs SARS-CoV-2 in corso di malattia immunologica attiva. Per quanto la vaccinazione andrebbe effettuata in pazienti in fase di remissione, la situazione pandemica attuale non deve precludere l'esecuzione del vaccino anche in corso di malattia di recente insorgenza previo ottenimento di un controllo accettabile dell'attività della stessa e purché non esistano controindicazioni dovute al trattamento in corso.
2. A parte le note allergie ai componenti del vaccino, non ci sono controindicazioni aggiuntive alla vaccinazione vs SARS-CoV-2 nei pazienti con MRIM.
3. Nonostante non si possa escludere il rischio di riattivazione della malattia immuno-mediata in corso di vaccinazione vs SARS-CoV-2 nel singolo paziente, considerando che la malattia COVID-19 rappresenta di per sé una condizione predisponente al rischio di recidiva e soppesando il rapporto rischio-beneficio nel contesto di politica sanitaria globale in corso di pandemia, si ritiene l'esecuzione della vaccinazione vs SARS-CoV-2 consigliabile nei pazienti affetti da MRIM.
4. Essendo stata documentata a livello sperimentale la risposta T cellulare verso la proteina Spike mediante tecniche ELISPOT anche in assenza di risposta anticorpale, l'esecuzione di tale esame di laboratorio, ove disponibile e validato, è incoraggiato per meglio comprendere l'entità di risposta immunologica alla vaccinazione nel singolo paziente.

### Raccomandazioni per l'uso del vaccino

1. Benché tutti i vaccini disponibili in Italia (Comirnaty, Moderna, Vaxzevria, Janssen) offrano una protezione quasi totale dall'ospedalizzazione, i vaccini a mRNA sembrano essere quelli a maggiore efficacia, in quanto in grado di indurre una maggiore produzione di anticorpi specifici ad attività neutralizzante verso la proteina Spike (Tabella 1) [2, 3]. È opinione del Board che il profilo di sicurezza dei vaccini a mRNA possa essere, considerando la modalità d'azione, migliore rispetto a quello dei vaccini a vettore virale nei pazienti affetti da MRIM.

2. Per i vaccini multidosi, i pazienti affetti da MRIM dovrebbero ricevere la seconda dose dello stesso. Tuttavia, in caso di severi eventi avversi associati alla prima dose, benché la “vaccinazione eterologa” (ossia vaccinazione effettuata con richiamo diverso dalla prima dose del vaccino vs SARS-CoV-2) non sia stata ancora approvata dall’AIFA e sia in corso di valutazione da parte dell’EMA, non si può escludere la sicurezza e l’efficacia di un vaccino diverso. Al momento della stesura di questo documento non vi è autorizzazione da parte dell’AIFA per la vaccinazione eterologa, pertanto si rimanda ad eventuali nuovi aggiornamenti.
3. Il test anticorpale verso gli anticorpi anti-S, per valutare la risposta immunologica alla vaccinazione, è incoraggiato a partire dai 45 giorni dalla prima dose del ciclo vaccinale.
4. L’Istituto Superiore di Sanità suggerisce di prendere in considerazione la vaccinazione vs SARS-CoV-2 nelle donne in gravidanza ad alto rischio di complicazioni gravi da COVID-19 e specifica che non c’è evidenza in favore dell’interruzione della gravidanza nelle donne in cui si documenta uno stato di gravidanza subito dopo la vaccinazione. Le donne che allattano possono essere vaccinate senza necessità di interrompere l’allattamento [7].
5. Nei pazienti affetti da MRIM in terapia immunosoppressiva che hanno già contratto la infezione da SARS-CoV-2, il Ministero della Salute raccomanda la vaccinazione vs SARS-CoV-2 con ciclo vaccinale completo a partire dai 3 mesi dalla pregressa infezione.
6. Nei pazienti che hanno già ricevuto altri vaccini, la somministrazione del vaccino vs SARS-CoV-2 dovrebbe essere ritardata di almeno due settimane.
7. Le vaccinazioni anti-meningococco e anti-pneumococco, nei pazienti candidati ad eculizumab e ravulizumab, dovrebbero essere eseguite prioritariamente e ad esse dovrebbe poi far seguito la vaccinazione vs SARS-CoV-2 senza limiti di carattere temporale. Dopo la vaccinazione i pazienti affetti da MRIM devono continuare a seguire le linee guida nazionali sul distanziamento sociale e sulle altre misure di prevenzione.

Vaccino	Partecipanti (vaccinati/controlli)	Efficacia (%)	Infezioni (vaccinati/controlli)	Durata (mesi)	Paesi coinvolti nei Trials	N. di dosi
ChaAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca)	5807 vs 5829	70,4	30 vs 101	3,4	UK, Brazil	2
Gam-COVID-Vac/Sputnik (Gamaleya)	16.501 vs 5476	91,6	16 vs 62	1.6	Russia	2
Ad26.COVS.2.S (Janssen/Johnson&Johnson)		72, 66, 57*	116 vs 348	1.6	USA, America Centrale e del Sud, Sud Africa	1
BNT162b2 (Pfizer/BioNTech)	18.860 vs 18.846	95	8 vs 162	2	USA, Brasile, Argentina, Sud Africa	2
mRNA-1273 (Moderna)	15.181 vs 15.170	94,1	11 vs 185	2.1	USA	2
*(USA, America Latina e Sud Africa)						

**Tabella 1: Efficacia dei Vaccini vs SARS-COV-2 nei Trials di fase 3. Tabella modificata da: Recommendations for the use of COVID-19 vaccines in patients with IMKD. OUP on behalf of ERA-EDTA. 2021.**

Timing di vaccinazione in pazienti con MRIM in terapia immunosoppressiva (Tabella 2)

1. Nel paziente candidato a terapia immunosoppressiva o immunomodulante, sarebbe fortemente consigliato somministrare il vaccino prima dell'inizio della terapia. Ciò è imperativo per Rituximab, Daratumumab e Ciclofosfamide.
2. L'efficacia della siero-conversione sembra essere attenuata nei pazienti in terapia I dati finora disponibili in pazienti portatori di trapianto di rene in corso di triplice terapia e terapia con Micofenolato Mofetile così come in pazienti affetti da patologie reumatologiche in corso di terapia con Metotrexato o Rituximab (soprattutto in assenza di linfociti B CD19-CD20+ circolanti documentabili) sono in supporto di una minore risposta vaccinale rispetto ai controlli. Valutando caso per caso, soppesando il rapporto rischio beneficio e condividendo la scelta con il paziente, si potrebbe considerare la temporanea riduzione/sospensione o procrastinazione della terapia immunosoppressiva.
3. Nei pazienti in terapia con Rituximab, la probabilità di risposta al vaccino è maggiore in quelli con un livello di linfociti B CD19-CD20+ circolanti >10 cellule/ $\mu$ l, tuttavia può essere registrata anche nei pazienti con livelli >3 cellule/ $\mu$ l, limite convenzionale di definizione del ripopolamento. La vaccinazione andrebbe quindi eseguita nei pazienti con ripopolamento dei linfociti B circolanti, dato di laboratorio che deve essere costantemente monitorato in quanto variabile da paziente a paziente ed in quanto condizionato dallo schema di somministrazione e dal tipo di agente. Da sottolineare infatti l'esperienza condivisa da alcuni membri del Board di efficacia depletiva variabile tra diversi biosimilari. L'esecuzione della vaccinazione in assenza di ripopolamento dei linfociti B è del tutto questionabile, essendo preclusa la possibilità di risposta umorale.

Farmaco	Timing della vaccinazione
Prednisone <20 mg die*	Nessuna modifica nel timing della vaccinazione
Prednisone >20 mg die	Considerare la possibilità di una temporanea riduzione se non controindicazioni maggiori dettate dalla malattia di base
AZA a basse-medie dosi CNI CYC orale Plaquenil 5 mg/kg	Nessuna modifica nel timing della vaccinazione
MMF a basse dosi	Temporanea sospensione nel periodo perivaccinale
Belimumab sc Belimumab ev	Saltare la somministrazione settimanale Saltare la somministrazione mensile
CYC ev anti-JAK (tofacitinib, Baricitinib) MTX	Somministrare almeno una settimana dopo ogni dose di vaccino
IgG vena, Anticorpi monoclonali non B-cell depleting (p.e. anti-IL1, antiTNF, anti- IL6, Anti IL 12-23)	Nessuna modifica nel timing della vaccinazione
Abatacept ev	Somministrare la prima dose di vaccino 4 settimane dopo l'infusione di Abatacept e ritardare la successiva infusione di Abatacept di una settimana
Rituximab	Dopo il ciclo vaccinale attendere almeno 2 settimane prima di somministrare RTX Posticipare il vaccino fino a ripopolamento dei linfociti B CD19-CD20+ circolanti (>3-10 cellule/ $\mu$ l)
* Secondo il Board sarebbe auspicabile ridurre la dose a <10 mg die	

Tabella 2: Timing della vaccinazione rispetto alla terapia immunosoppressiva nei pazienti affetti da MRIM

Si ringraziano i Referenti per le Patologie Glomerulari della Sezione Emiliano-Romagnola della SIN: Dr. Buscaroli (Ravenna), Dr.ssa Baraldi (Bologna-UO La Manna), Dr. De Fabritiis (Forlì), Dr.ssa De Giovanni (Rimini), Dr. Ssa Neri (Cesena), Dr. Leonelli (Modena), Dr.ssa Forcellini (Ferrara), Dr. Iannuzzella (Reggio Emilia), Dr.ssa De Amicis (Piacenza).

## BIBLIOGRAFIA

---

1. Waldman M, Soler MJ, Garcia-Carro C, Lightstone L, Turner-Stokes T, Griffith M, et al. Results from the IRoc-GN international registry of patients with COVID-19 and glomerular disease suggest close monitoring. *Kidney Int* 2021; 99(1):227–37.
2. Recommendations for the use of COVID-19 vaccines in patients with immune-mediated kidney disease. Oxford University Press on behalf of ERA-EDTA.
3. Circolare 8811 del Ministero della Salute. 8 marzo 2021.
4. American College of Covid-19 Vaccine Clinical Guidance Summary for Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Aggiornamento 28 aprile 2021.
5. Società Italiana di Reumatologia. A proposito di vaccinazione antiSARS-COV2 nei pazienti reumatolo Aggiornamenti 13 febbraio e 13 marzo 2021.
6. The European Lupus Society. Vaccinazione SARS-Cov2 nei pazienti con LES. 2021.
7. Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS) – Istituto Superiore di Sanità. Indicazioni *ad interim* su “Vaccinazione contro il COVID-19 in gravidanza e allattamento”. 9 gennaio 2021; aggiornamento 31 gennaio.