

Recenti considerazioni in tema di vaccinazione anti-COVID

Irene Dell'Orco¹, Ignazio Grattagliano², Alessandro Rossi³

¹SIMG BAT, ²SIMG responsabile attività COVID-19, ³SIMG responsabile macroarea prevenzione



I vaccini anti-Covid, sviluppati in tempi record, hanno evitato all'incirca 20 milioni di morti, riducendo l'incidenza di malattia grave, l'ospedalizzazione e di conseguenza i costi per la sanità pubblica. I paesi ad alto reddito hanno vaccinato il 70% della loro popolazione, mentre oltre 1 miliardo di persone residenti in paesi a basso reddito non hanno ricevuto nemmeno una dose di vaccino. Dall'articolo pubblicato su *Il Sole 24 ORE* aggiornato al 2 marzo 2023, le dosi somministrate ogni 100 abitanti si aggirano intorno ai 184 e 176 rispettivamente per Asia ed Europa, in Africa invece il numero di dosi somministrate ammonta a sole 44. Altra considerazione interessante è la differenza di costo per lo stesso vaccino nelle varie aree del mondo: vaccini come Spikevax di Moderna, Comirnaty di Pfizer/BioNTech e Nuvaxovid di Novavax hanno una escursione di prezzo variabile dai 5 dollari in Russia, ai 15 in Europa fino ad arrivare ai 35 sul mercato privato del Nepal. Questo ad indicare quanto sia ancora lunga la strada da percorrere per arrivare all'equità vaccinale ed all'immunizzazione globale.

La stagione invernale 2022-2023 è stata caratterizzata dalla prevalente circolazione delle subvarianti di Omicron, contraddistinte dalla elevata trasmissibilità e dalla loro capacità di evadere l'immunità sviluppata dai vaccini attualmente in commercio. In realtà, i vaccini approvati non sono in grado di impedire il contagio e quindi l'infezione poiché non sviluppano un'immunità mucosale a livello delle alte vie respiratorie, di conseguenza non riescono a bloccare la trasmissione. Le varianti Omicron BA.4 e BA.5, infatti, presentano mutazioni in grado di superare l'efficacia protettiva garantita dagli anticorpi presenti nei pazienti vaccinati con tre dosi rispetto alle varianti BA.1 e BA.2. In aggiunta, sebbene l'efficacia del vaccino decada più velocemente per la variante Omicron, il tasso di ospedalizzazione risulta comunque essere ridotto del 25% rispetto alla variante Delta. Permane però il rischio, per alcuni cluster di pazienti, di sviluppare malattia grave. Tali categorie di soggetti particolarmente fragili sono rappresentate dai pazienti in dialisi o con trapianto di rene, trapiantati di midollo osseo o di altri organi solidi, pazienti oncologici soprattutto del tratto respiratorio, pazienti affetti da HIV ed

i diabetici in fase di scompenso (**Figura 1**). Si evince dunque che soprattutto i pazienti in terapia con farmaci immunosoppressori o immunodepressi per patologia di base, nonostante vaccinazione completa booster inclusi, restano ad alto rischio di malattia grave da SARS-CoV-2 rispetto alla restante parte di popolazione vaccinata.

Il progressivo decadimento dell'immunità può essere contrastato con la somministrazione delle dosi booster; contemporaneamente però si rende necessaria la progettazione di nuovi vaccini che siano in grado di contrastare le varianti ad alta trasmissività come Omicron. In futuro le piattaforme per la sostituzione di nuovi vaccini dovranno includere più ceppi, passando dall'attuale bivalente, a vaccini potenzialmente multivalenti, come avviene già per altre malattie. A tal proposito, nel Febbraio 2023 è stato pubblicato sulla prestigiosa rivista scientifica *Nature* un interessante articolo sullo stato dell'arte dei vaccini anti-COVID in cui sono illustrati aspetti riguardanti le nuove tecnologie di sviluppo della prossima generazione di vaccini. L'articolo apre poi a una complessa ed interessante discussione che parte da una domanda di base: "Perché abbiamo bisogno di nuovi vaccini?"

Le ragioni per cui occorrono nuovi e diversi tipi di vaccini sono molteplici. In primis la necessità di garantire una copertura vaccinale per differenti popolazioni di individui, setting di cura e di patologie concomitanti; a seguire, la vaccinazione deve essere fornita all'interesse della popolazione mondiale per cercare di raggiungere l'eliminazione del virus, ragion per cui abbiamo bisogno di alcuni miliardi di dosi distribuiti da catene in grado di garantire di approvigionamenti affidabili.

Infine, ogni vaccino è diverso per costo di produzione, modalità di stoccaggio e logistica nel trasporto (vedi catena del freddo), oltre che nella distribuzione capillare sul territorio. Questi fattori rappresentano solo alcune delle caratteristiche di cui devono tener conto i Paesi prima di avviarne la produzione o l'acquisto. Sulla base di queste considerazioni si spiega la necessità di dover accedere ad una molteplicità di vaccini, ognuno con delle caratteristiche proprie, che, come fine ultimo, ha l'esigenza di raggiungere l'immunizzazione globale.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Recenti considerazioni in tema di vaccinazione anti-COVID
Rivista SIMG 2023;30 (01):6-8.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

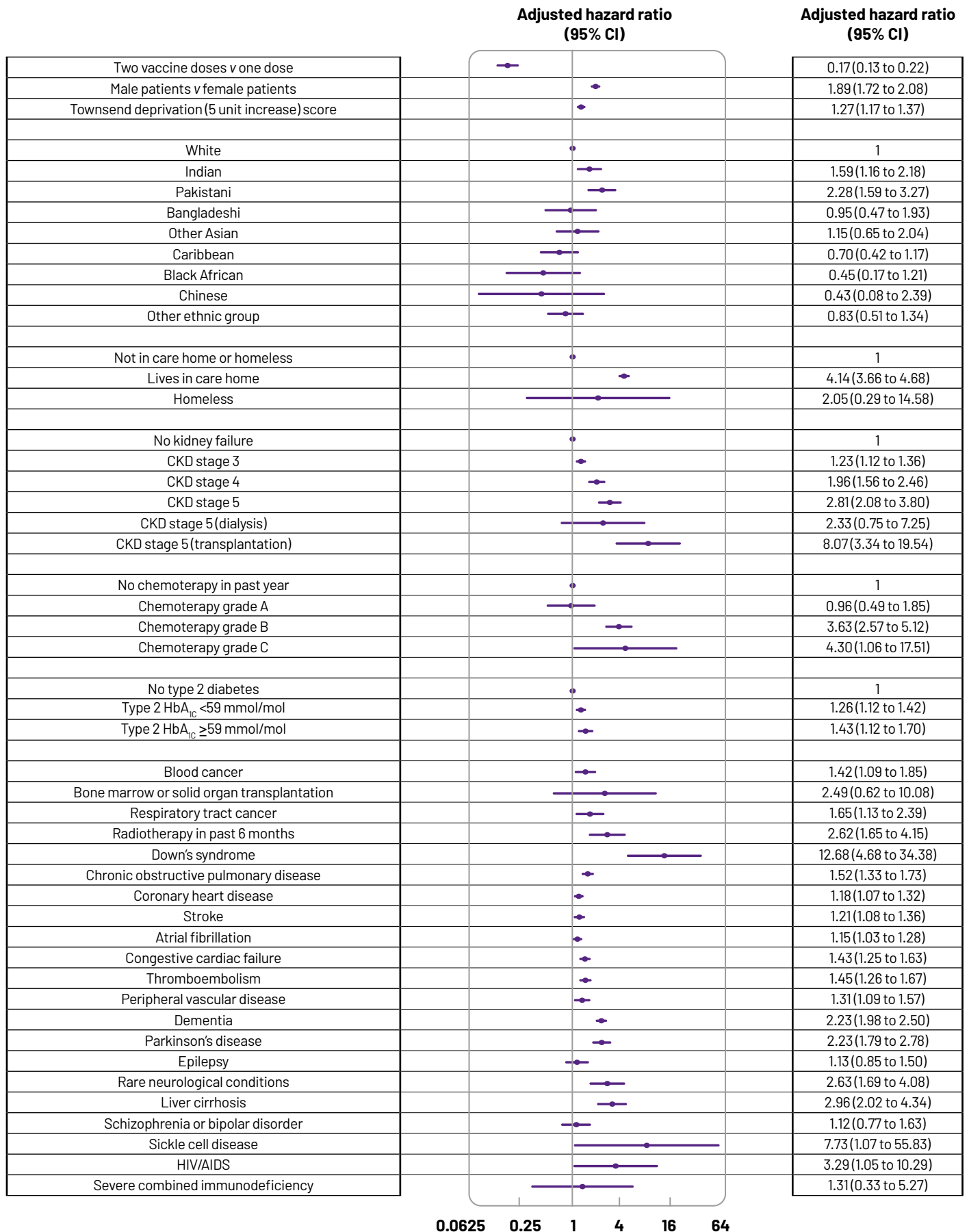


Figura 1 - Hazard Ratio corretti per morte da COVID-19 dopo vaccinazione. Adattato da Hippisley-Cox J et al BMJ 374:n2244. doi: 10.1136/bmj.n2244.

I vaccini non devono essere solo di diverse tipologie ma, sfida più ardua, soprattutto aggiornati. Così come avviene già per i vaccini antinfluenzali, anche quelli anti-COVID necessitano di evoluzione per cercare di essere al passo con il virus che muta. L'arguzia del SARS-CoV-2 sta, infatti, nella capacità di evadere in parte i meccanismi di risposta immune generata dalla prima generazione di vaccini. L'articolo di *Nature* illustra infatti le più recenti tecnologie che i ricercatori stanno mettendo in pratica per sviluppare vaccini che consentano una protezione non solo più ampia ma anche più duratura. A tal proposito un ruolo cruciale è svolto dal *dominio di legame dei recettori* (RBD, receptor binding domain); si tratta di una regione della proteina spike che resta immutata nelle diverse varianti. I ricercatori dell'Università di Washington e dell'Istituto Californiano di Pasadena stanno lavorando ad un vaccino costituito da nanoparticelle, che, come tessere di mosaico, è formato da RBD di SARS-CoV-2 e di altri coronavirus della stessa famiglia. I linfociti B che riconoscono il dominio RBD di un'unica specie virale si legano più debolmente e non generano con il passare del tempo una risposta valida se esposti sempre allo stesso immunogeno. I ricercatori sperano che usando le nanoparticelle a mosaico si potrà stimolare la produzione nell'ospite di un pool di anticorpi che possano riconoscere multiple RBD tra le specie di coronavirus. L'intento dei ricercatori è anche quello di minimizzare gli effetti collaterali della vaccinazione riducendo la dose da somministrare: questo è possibile tramite l'inserimento all'interno dei vaccini a mRNA di una porzione auto-amplificante. Semplificando: i vaccini prodotti con questo sistema, includeranno, oltre che l'informazione per riprodurre la proteina spike, anche un enzima in grado di generare più copie. Servirebbe dunque una minor dose iniziale di vaccino per generare una valida risposta immune riducendo così gli effetti collaterali.

Altra novità è la via di somministrazione. I ricercatori lavorano a vaccini da inalare come nebulizzazione per via nasale o buccale e ad altri da somministrare come gocce nasali. Questa volta si tratta di vaccini contenente virus vivo attenuato. Tali vaccini, attualmente in studio su animali, sono in grado di indurre una risposta immune (soprattutto IgA mucosali) nella sede di ingresso del SARS-CoV-2 nel corpo umano e la riattivazione di linfociti T di memoria. Questa modalità, in teoria, potrebbe bloccare il virus prima che diffonda nell'organismo e quindi bloccare l'infezione stessa, riducendone anche la replicazione virale e dunque la trasmissività. Tra l'altro sarebbero più economici e permetterebbero un più agevole sistema di conservazione e trasporto.

La conoscenza delle novità in materia di progettazione della prossima generazione di vaccini anti-COVID è importante per il medico di medicina generale (MMG), il quale spesso è il primo operatore sanitario ad interfacciarsi con il paziente e a discutere dell'importanza della vaccinazione e delle dosi booster. L'esitazione vaccinale, per essere superata, non deve puntare ad approcci *top-down* che non raccolgono proseliti tra coloro i quali non hanno fiducia nelle istituzioni, ma provenire da fonti scientifiche, vicine agli assistiti, di facile accessibilità e che abbiamo una distribuzione capillare. Oltre agli hub vaccinali, ruolo centrale è svolto dal MMG per la sua trasversalità e vicinanza agli utenti. Le perplessità sollevate dagli scettici sono perlopiù basate su fonti non scientifiche, nella maggior parte dei casi atinte dai social network; il ruolo del medico sarà dunque quello di orientare il paziente verso informazioni accreditate, scientifiche ed accessibili, senza discreditarle le fonti di "misinformazione", atteggiamento che allontanerebbe l'utente. La capacità di

comunicare, di illustrare la sicurezza e l'efficacia dei vaccini, del loro ruolo non solo di protezione individuale ma anche sociale e collettiva, di adeguare il registro linguistico al livello socio-culturale e la possibilità di rivedere il paziente in più occasioni sono le carte vincenti della medicina generale per poter affrontare il problema dell'esitazione vaccinale, riportando al centro il rapporto fiduciario tra medico e paziente, appannaggio esclusivo del medico di assistenza primaria.

Bibliografia

1. www.medscape.org/livewebcast/covid19-booster-hesitancies-italian
2. Lacombe K, et al. COVID-19 vaccine clinical compendium. *Medscape* 2022
3. Callaway E. The next generation of coronavirus vaccines: a graphical guide. New technologies might provide more potent or broader immunity – but will have to fight for market share. *Nature* 2023;614:22-25.
4. Kassianos G. What COVID-19 Vaccines Can and Cannot Do Setting Realistic Goals in the Current Pandemic. *Medscape* 2022
5. Nouailles G, et al. Live-attenuated vaccine sCPD9 elicits superior mucosal and systemic immunity to SARS-CoV-2 variants in hamsters. *Nat Microbiol* 2023.
6. <https://lab24.ilsole24ore.com/vaccinazioni-mondo/>
7. Hippisley-Cox J, et al. Risk prediction of covid-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: national prospective cohort study. *BMJ* 2021;374:n2244.