



Durata della protezione vaccinale: un parametro in evoluzione

Durability of vaccines protection: an evolving parameter

Tecla Mastronuzzi¹, Pierluigi Lopalco², Alessandro Rossi³

¹SIMG coordinatrice macroarea prevenzione, ²Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università del Salento,

³SIMG Presidente

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Durata della protezione vaccinale: un parametro in evoluzione
Rivista SIMG 2025; 32 (04):26-28.

© Copyright by Società Italiana dei Medici 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>

In un'epoca in cui la vaccinazione è tornata al centro della pratica clinica quotidiana, la durata della protezione indotta dai vaccini rappresenta una delle domande più frequenti da parte dei pazienti e una delle variabili più complesse da prevedere. Quanto dura l'immunità dopo il vaccino antinfluenzale? E quella contro l'herpes zoster o il COVID-19? I richiami sono davvero necessari, e con quale cadenza? Questi interrogativi non riguardano solo la sanità pubblica o la ricerca scientifica, ma incidono profondamente sulla gestione del paziente fragile, cronico, immunocompromesso o anziano, ambiti nei quali il medico di medicina generale (MMG) gioca un ruolo centrale.

L'intensità e la durata della immunogenicità di un vaccino viene primariamente valutata in fase di studi di registrazione. Negli studi di fase II si valuta immunogenicità, tollerabilità e sicurezza, in quelli di fase III, quando possibile, si aggiunge anche la valutazione dell'efficacia clinica. In ogni caso, questa valutazione può essere considerata solo il primo passo per rispondere alle domande che ci siamo posti. Infatti, per motivi legati alla durata degli studi registrativi, la permanenza della risposta immunitaria può essere valutata per periodi più o meno limitati, dell'ordine al massimo di pochi anni. Le raccomandazioni attuali, pertanto, si basano su dati che devono essere integrati con studi osservazionali, analisi sierologiche di coorte e modelli epidemiologici. Mancano, comunque, strumenti affidabili per stimare la durata della protezione a livello individuale.

A complicare ulteriormente il quadro contribuisce la variabilità dei correlati di protezione, ossia i parametri immunologici associati a protezione clinica, che non sono sempre definiti per tutte le malattie.

Ad esempio, è noto che alcuni vaccini offrono una protezione di lunga durata - talvolta per tutta la vita, come nel caso di vaiolo e febbre gialla - mentre altri,

come i vaccini inattivati contro l'influenza stagionale o la pertosse, richiedono richiami periodici ¹⁻⁵.

Fattori che influenzano la durata della protezione

La durata della protezione vaccinale dipende da un insieme di elementi interconnessi.

Il primo è il tipo di vaccino: i vaccini vivi attenuati, come MPR (morbillo, parotite, rosolia) o quello contro la febbre gialla, mimano un'infezione naturale e inducono una risposta immunitaria robusta e duratura. Al contrario, molti vaccini inattivati, a subunità o proteici (per esempio quello per l'influenza o per il tetano) - pur essendo egualmente sicuri ed efficaci - tendono a determinare una protezione meno prolungata. Per ovviare alla minore intensità e durata della risposta immunitaria all'antigene molti vaccini sono formulati con l'aggiunta di adiuvanti.

Proprio il secondo elemento che può condizionare la durata della protezione vaccinale è la presenza di adjuvanti. Sostanze come l'allume, le emulsioni olio-in-acqua (MF59, AS03), le saponine (Matrix-M) o gli agonisti TLR4 potenziano l'intensità e la persistenza della risposta immunitaria. La durata della protezione negli anni può comunque variare sensibilmente tra vaccini con adiuvanti diversi.

Lo stato immunologico del paziente è altrettanto determinante: l'età avanzata, l'immunosenescenza, la presenza di infiammazione cronica, comorbidità o terapie immunosoppressive possono ridurre sia la forza che la durata della risposta vaccinale.

Un ulteriore fattore riguarda la qualità e la quantità della stimolazione antigenica: l'intensità dell'esposizione all'antigene e la sua eventuale ripetizione influenzano la maturazione delle cellule B e la generazione di plasmacellule a lunga vita.

La via di somministrazione può a sua volta modulare la risposta: i vaccini intranasali stimolano anche

l'immunità mucosale (IgA secrete), potenzialmente più efficace contro patogeni respiratori, così come i vaccini vivi attenuati somministrati per via orale (poliomielite e febbre tifoide) stimolano la risposta mucosale intestinale; mentre quelli somministrati per via intramuscolare inducono prevalentemente un'immunità sistemica (IgG). La somministrazione intradermica di alcuni vaccini sembra potenziarne e prolungarne l'effetto, tanto che sono allo studio sistemi di somministrazione innovativi, come cerotti con microaghi che provano a sfruttare tale caratteristica⁶.

La memoria immunitaria individuale incide sul modo in cui l'organismo risponde: precedenti infezioni o vaccinazioni possono generalmente potenziare la risposta (effetto booster) o modularla, e fattori come il numero di dosi ricevute, l'intervallo temporale tra le somministrazioni e la tipologia di vaccino già somministrato condizionano la qualità e la durata della protezione. Nei soggetti mai esposti all'antigene, invece, la risposta primaria tende a essere più lenta e meno persistente.

Infine, non va sottovalutata la memoria immunitaria della comunità, ossia l'immunità di gregge. La durata della protezione individuale non è indipendente dal contesto. Il concetto più ampio di "protezione" è anche legato alla probabilità di essere esposti all'agente infettivo all'interno della comunità in cui si vive. L'immunità di gregge rappresenta una sorta di "memoria immunologica collettiva" che limita la trasmissione e, in ultima analisi, protegge indirettamente anche gli individui non vaccinati. È strettamente connessa al concetto di R_0 (tasso di riproduzione di base) e R_t (tasso di riproduzione effettivo), che misurano la capacità infettante e diffusiva del patogeno in una popolazione. Più elevato è il valore di R_0 per una determinata infezione, maggiore sarà il livello di copertura vaccinale necessario nella popolazione per bloccare la trasmissione del patogeno.

Per bloccare la circolazione di virus contagiosissimi come quello del morbillo (R_0 compreso fra 15 e 18) sono necessarie coperture vaccinali superiori al 95%. In una comunità con bassa copertura vaccinale, inoltre, aumentando la circolazione dell'agente infettivo, aumenta anche il suo rischio di mutazione, e ciò può compromettere ulteriormente l'efficacia dei vaccini nel tempo.

Richiamo o rivaccinazione?

Da quanto detto sulla durata della protezione appare chiaro come alcune somministrazioni vaccinali abbiano il significato di richiamo. È il caso del booster contro tetano, difterite, polio e pertosse che si somministra nell'adulto o le dosi di richiamo contro l'epatite B per coloro che non hanno risposto sufficientemente al ciclo primario di vaccinazione. Il richiamo ha dunque lo scopo di riportare a livelli elevati l'immunità contro il patogeno che è progressivamente diminuita nel corso degli anni. Diverso significato ha invece la vaccinazione contro l'influenza e, in maniera simile, contro il COVID-19 che assumono il senso di una vera e propria rivaccinazione contro un patogeno che nel tempo ha modificato più o meno sostanzialmente il suo assetto antigenico. Per questi vaccini è meglio dunque parlare di "vaccinazioni stagionali" piuttosto che di richiami periodici.

Un esempio: i vaccini anti-pneumococcici

Le differenze immunogeniche legate alla tecnologia vaccinale emergono chiaramente nel confronto tra i vaccini anti-pneumococcici attualmente disponibili sul mercato internazionale:

- **Vaccini coniugati (PCV13, PCV15, PCV20, PCV21):** stimolano una risposta immunitaria T-cellulare dipendente, più duratura e più stabile nel tempo, riducendo la necessità di richiami frequenti anche negli anziani, e inducono memoria immunologica,

garantendo protezione più consistente nelle popolazioni fragili. È un aspetto non secondario soprattutto nella gestione dei pazienti ad alto rischio di complicanze, come quelli affetti da BPCO, diabete, patologie cardiovascolari o condizioni di immunodeficienza. Il vaccino coniugato 21-valente (PCV21) rappresenta un ulteriore progresso nella prevenzione della malattia pneumococcica. Include una selezione mirata di sierotipi, che comprende quelli già presenti nei vaccini coniugati precedenti, ma anche otto sierotipi aggiuntivi, identificati come particolarmente significativi per l'epidemiologia della malattia nell'adulto⁷, e frequentemente implicati in forme gravi, talora resistenti agli antibiotici, o associati al fenomeno di rimpiazzo osservato dopo l'introduzione di PCV13.

Negli studi clinici registrativi, PCV21 ha mostrato un'immunogenicità paragonabile a quella dei vaccini coniugati già disponibili per i sierotipi condivisi, e una risposta superiore per la maggior parte di quelli aggiuntivi. Questo risultato è di particolare interesse nei soggetti più vulnerabili (anziani, immunocompromessi) per i quali è essenziale garantire una copertura efficace e duratura.

- **Vaccino polisaccaridico (PPS 23)** induce una risposta T-indipendente, non genera memoria immunologica ed ha una efficacia più limitata rispetto ai coniugati, soprattutto nei grandi anziani e nei pazienti immunocompromessi.

Un nuovo paradigma: i megacariociti come predittori di durata della risposta immunitaria

Nel gennaio 2025, la rivista *Nature Immunology* ha pubblicato uno studio rivoluzionario guidato dall'Università di Stanford⁸. Lo studio applica i principi della vaccinologia sistemica — integrazione di trascrittomica, proteomica, analisi anticorpali e machine learning — per identificare i marcatori molecolari precoci in grado di prevedere la durata della risposta anticorpale.

A sorpresa, il modello predittivo ha identificato un attore finora trascurato: i megacariociti, cellule del midollo osseo tradizionalmente associate alla produzione di piastrine. I ricercatori hanno coinvolto 50 adulti sani vaccinati con un candidato vaccino anti-H5N1, con o senza adiuvante AS03, e monitorati per oltre 500 giorni con analisi genetiche e sierologiche a intervalli regolari.

Già al giorno 7 dalla prima dose, è emersa una firma trascrizionale precoce — un insieme di geni attivati — legata all'attivazione piastrinica e ai megacariociti. Questa firma si è dimostrata correlata in modo robusto con la persistenza degli anticorpi circolanti fino a un anno e mezzo dalla vaccinazione.

Le piastrine, finora ritenute "spettatrici" del sistema immunitario, si rivelano invece portatrici di frammenti di RNA che riflettono lo stato funzionale dei megacariociti. In altre parole, analizzando il contenuto molecolare delle piastrine è possibile ottenere una finestra sul midollo osseo e sulla capacità dell'organismo di generare memoria immunologica duratura.

Studi murini hanno dimostrato che l'attivazione dei megacariociti con trombopoietina aumenta la risposta anticorpale. In vitro, megacariociti umani attivati promuovono la sopravvivenza delle plasmacellule midollari attraverso il rilascio di molecole immunostimolanti come APRIL e MIF.

Validazione del modello

Il modello è stato validato su sette studi clinici indipendenti, relativi a sei diversi vaccini: influenza stagionale, febbre gialla, meningococco B, malaria (RTS,S), COVID-19 e un candidato vaccino anti-HIV. In tutti i casi, la firma molecolare dei megacariociti si è confermata predittiva della durata della risposta anticorpale, sug-

gerendo un meccanismo biologicamente conservato e generalizzabile. Le implicazioni cliniche sono ancora in fase di sviluppo, ma i risvolti sono potenzialmente rivoluzionari.

In futuro, test diagnostici basati sul profilo molecolare delle piastrine potrebbero permettere di prevedere precocemente la durata della protezione vaccinale individuale, personalizzare il calendario dei richiami e ottimizzare la scelta vaccinale in base al profilo biologico del paziente.

CONCLUSIONI

Nella pratica quotidiana, il MMG si confronta con la potenziale variabilità della durata della protezione vaccinale ed in particolar modo con la possibilità che sia ridotta, soprattutto nei pazienti anziani, fragili o immunocompromessi. A questo va aggiunta, comunque, la valutazione della necessità di rivaccinare il proprio assistito per via della circolazione di nuovi ceppi o varianti del virus in questione.

Per lungo tempo, la durata della protezione vaccinale è stata considerata un parametro rigido, stimato a posteriori attraverso studi sierologici ed epidemiologici⁹⁻¹².

Oggi, grazie agli strumenti della vaccinologia sistemica, si apre una nuova prospettiva: una vaccinologia predittiva e personalizzata, capace di anticipare chi svilupperà una protezione più duratura, chi avrà bisogno di richiami e quando.

Lo studio pubblicato su *Nature Immunology* nel 2025⁸ ci offre una chiave di lettura inedita: megacariociti e piastrine, finora poco considerati in ambito immunologico, emergono come attori cruciali nella regolazione della memoria immunitaria.

Questo ci guida verso un nuovo paradigma, in cui il calendario vaccinale potrà essere sempre più adattato al profilo biologico e clinico del singolo paziente, superando l'approccio "uguale per tutti" e integrando la prevenzione vaccinale nella medicina di precisione.

In attesa che tali ricerche possano essere traslate in applicazioni cliniche da utilizzare nello studio medico o al letto del paziente, il MMG deve insistere adottando strategie mirate e complesse, tra cui:

- la promozione attiva della vaccinazione, attraverso educazione e informazione mirata, in particolare nei soggetti anziani e in quelli con risposta immunitaria compromessa;

- la valutazione del rischio individuale, considerando età, comorbidità e terapie in corso;
- la scelta di vaccini con adiuvanti immunostimolanti (come MF59 o AS03) o ad alto dosaggio, più efficaci nei soggetti con immunosenescenza;
- la verifica dell'aderenza ai richiami vaccinali e della corretta tempistica.

Bibliografia

1. Amanna IJ, et al. Successful vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol* 2020;428:1-30.
2. Ellebady AH, et al. Adjuvanted H5N1 influenza vaccine enhances both cross-reactive memory B cell and strain-specific naive B cell responses in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117:17957-64.
3. Goldblatt D, et al. Correlates of protection against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease. *Immunol Rev* 2022;310:6-26.
4. Pulendran B, et al. Emerging concepts in the science of vaccine adjuvants. *Nat Rev Drug Discov* 2021;20:454-75.
5. Bhattacharya D. Instructing durable humoral immunity for COVID-19 and other vaccineable diseases. *Immunity* 2022;55:945-64.
6. Menon I, et al. Microneedles: a new generation vaccine delivery system. *Micromachines* 2021;12:435.
7. https://www.ema.europa.eu/it/documents/product-information/capvaxive-epar-product-information_it.pdf
8. Cortese M, et al. System vaccinology analysis of predictors and mechanisms of antibody response durability to multiple vaccines in humans. *Nat Immunol* 2025;26:116-30.
9. Hagan T, et al. Will systems biology deliver its promise and contribute to the development of new or improved vaccines? *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2018;10:a028894.
10. Nakaya HI, et al. Systems biology of vaccination for seasonal influenza in humans. *Nat Immunol* 2011;12:786-95.
11. Winter O, et al. Megakaryocytes constitute a functional component of a plasma cell niche in the bone marrow. *Blood* 2010;116:1867-75.
12. Sandberg WJ, et al. The tumor necrosis factor superfamily ligand APRIL (TNFSF13) is released upon platelet activation and expressed in atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2009;102:704-10.