

Vaccini Covid-19: disponibilità ed efficacia

RICCARDO DAVANZO

IRCCS Materno-Infantile "Burlo Garofolo", Trieste

Le grandi aspettative sul controllo della pandemia COVID-19 dipendono dalla campagna vaccinale in corso. Il suo successo potrebbe però essere minacciato dalla lentezza della copertura vaccinale massimale e dall'insorgenza di varianti virali. I tempi per la vaccinazione in età pediatrica sono al momento prematuri e se ne discutono i motivi. Il punto complessivo della situazione aggiornato al mese di Marzo.

Alla data del 6 marzo 2021 il Covid-19 ha causato nel mondo oltre 115 milioni di infezioni e oltre 2,5 milioni di morti¹. Per uscire dalla pandemia, grandi aspettative sono state da subito riposte sul vaccino anti-SARS-CoV-2. In data 23 aprile 2020, pochi mesi dopo il sequenziamento genetico di SARS-CoV-2, l'OMS già contava 83 potenziali candidati per il vaccino anti-Covid¹. Il presente articolo vuole fornire un sintetico aggiornamento e qualche risposta sui vaccini anti-COVID rispetto alla puntualizzazione di Marchetti e Guiducci² e agli interrogativi posti da Asael³ sulle pagine di questa rivista rispettivamente a maggio e a dicembre 2020.

I VACCINI DISPONIBILI

Un enorme sforzo organizzativo ed economico ha portato la ricerca scientifica a rendere concretamente disponibili nel mondo in meno di un anno una decina di vaccini anti-Covid-19, appartenenti a 4 distinte categorie a base rispettivamente di: 1) mRNA codificante per la proteina S, protetto da nano-particelle lipidiche; 2) adenovirus reso privo della capacità di replicarsi, vettore del DNA codificante per la proteina S; 3) sub-unità proteica S ricombinante del coronavirus; 4) coronavirus inattivato (Tabella I). Lo sviluppo di un vaccino con SARS-CoV-2 attenuato resta invece al momento in secondo piano.

COVID VACCINES: AVAILABILITY AND EFFICACY

(Medico e Bambino 2021;40[3]:articolo in anteprima)

Key words

Covid-19, Vaccine, Viral variants, Paediatric population

Summary

The Covid-19 vaccination campaign represents a challenge for the health system. Eight Covid-19 vaccines belonging to 4 different categories of technology are currently available. More than the specific type of selected vaccine, major influencing factors for the success of the vaccination campaign are a quick coverage of the population, including the paediatric one, and the surveillance regarding the new viral variants.

FATTORI INFLUENZANTI L'IMPATTO DELLA CAMPAGNA VACCINALE

Il successo della campagna vaccinale è condizionato non tanto e non solo dalla scelta di uno specifico tipo di vaccino anti-Covid, quanto dalla capacità di giungere il più rapidamente possibile alla massima copertura vaccinale. Questa è influenzata a sua volta da fattori logistico-organizzativi come la disponibilità complessiva di vaccini (problema di grande attualità a febbraio-marzo 2021 in Italia e in Europa), le modalità di conservazione, distribuzione e somministrazione del prodotto, l'eventuale necessità di iniettare una seconda dose.

Di recente però si è aggiunto il fatto inquietante che un vaccino, pur diffusamente somministrato, possa funzionare meno per le varianti virali emergenti⁶, come suggerito da una ridotta efficacia complessiva in Sud Africa del vaccino

Johnson & Johnson (57% a fronte di un 72% negli USA) (Tabella I).

L'epidemiologo statunitense Michael Osterholm, consulente del Presidente Biden sul coronavirus, è giunto al punto di enfatizzare il rischio, quantomeno per gli USA, di un prossimo "uragano Covid", alimentato appunto dall'insorgere delle nuove mutazioni virali in combinazione con il ritardo dell'avanzamento della campagna vaccinale, con il rilassamento presso una popolazione stanca delle misure di prevenzione e con la documentata possibilità di reinfettarsi⁷. Per battere questo uragano sono quindi necessarie non solo una maggior rapidità nella somministrazione dei vaccini, ma anche una più stretta sorveglianza genomica sulle varianti e infine, ma non meno importante, l'adesione tempestiva, costante e diligente senza mai abbassare la guardia sulle misure di mitigazione di volta in volta suggerite dalle Autorità sanitarie.

INFORMAZIONI ESSENZIALI SUI VACCINI CONTRO SARS-COV-2

Vaccino	Tipo	Antigene	Dosi	Distanza	Conservazione	Efficacia contro grave Covid-19	Efficacia complessiva
mRNA-1273 Moderna (USA)	mRNA	Proteina <i>spike</i> intera (S)	2	4 sett.	-25/-15 °C; 2-8 °C per 30 gg; temperatura ambiente: 12h	100% dopo 14 gg dalla 2° dose	92,1% dopo 1° dose; 94,1% dopo 2° dose
BNT162b2 Pfizer-BioNTech (USA)	mRNA	Proteina <i>spike</i> intera (S)	2	3 sett.	-80/-60 °C; 2-8 °C per 5 gg; temperatura ambiente: 2h	88,9% dopo 1° dose	52% dopo 1° dose; 94,6% dopo la 2° dose
Ad26.CoV2.S Johnson & Johnson (USA)	Vettore virale	Adenovirus 26 incapace di replicarsi codificante la proteina S	1	–	-20 °C 2-8 °C per 3 mesi	85 % dopo 4 sett.; 100 % dopo 49 giorni	72% in USA 66% in Sudamerica 57% in Sud Africa (a 28 gg)
ChAdOx1 (AZS1222) AstraZeneca (Regno Unito)	Vettore virale	Adenovirus di scimpanzé incapace di replicarsi codificante la proteina S	2	4-12 sett.	2-8 °C per 6 mesi	100 % dopo la 1° dose	64,1% dopo 1 sett. 70,4% dopo 2 sett. dalla 2° dose
Gam-COVID-Vac (Sputnik) (Russia)	Vettore virale	Adenovirus incapace di replicarsi codificante la glicoproteina S	2 (prima AD26, seconda AD5)	3 sett.	-18 °C 2-8 °C per 6 mesi	100%, 3 sett. dopo la 1° dose	87,6%, 1 sett. dopo la 1° dose 91,1% 7 gg dopo la 2° dose
NVX-CoV2373 Novavax (USA)	Subunità proteica	Proteina S intera, ricombinante	2	–	2-8 °C per 6 mesi	Sconosciuta	89,3% in UK dopo 2 dosi 60% in Sud Africa
CoronaVac Sinovac Biotech (Cina)	Virus inattivato	Ceppo CN02 inattivato	2	2 sett.	2-8 °C	Sconosciuta	Dati non ancora pubblicati Riportata efficacia variabile dopo 2 sett.: 65-91%
BBIBP-CoV Sinopharm 1/1 (Cina)	Virus inattivato	Ceppo HB02 inattivato	2	3 sett.	2-8 °C	Sconosciuta	Dati non ancora pubblicati Riportata efficacia variabile: 79-86%

Nota: I vaccini italiani Covid-eVax a DNA della Takis e GRAd-CoV-2 con adenovirus di gorilla della ReiThera a inizio marzo 2021 non hanno ancora completato le 3 fasi di studi clinici richieste per l'autorizzazione d'impiego.

Tabella I. Da voci bibliografiche 4 e 5, modificata.

REINFEZIONI

La durata della protezione ottenuta dopo infezione naturale da SARS-CoV-2 è stata messa in discussione dal fatto che sono possibili reinfezioni da SARS-CoV-2, anche se solitamente di minor gravità⁸. A tale proposito vanno debitamente considerate alcune evidenze scientifiche:

- nessuno degli 11.000 operatori sanitari inglesi ammalatisi di Covid-19 durante la prima ondata pandemica fra marzo e aprile 2020 ha presentato reinfezioni sintomatiche durante la seconda ondata di ottobre-novembre

2020, suggerendo che l'immunità possa durare almeno 6 mesi⁹;

- la *Public Health England* indica che, su 6614 operatori sanitari Covid-19, solo 44 hanno avuto una possibile/probabile (quindi non certa!) infezione, suggerendo una frequenza del fenomeno inferiore a 1%¹⁰;
- a livello mondiale a marzo 2021 sono riportati complessivamente in letteratura meno di 100 casi di reinfezione accertata da Covid-19.

In sintesi, i dati sulla reale frequenza delle reinfezioni sono limitati, anche perché la disponibilità di se-

quenziamento genomico del SARS-CoV-2, unico modo per discriminare fra reinfezione o riattivazione, è ancora limitata⁸.

VARIANTI DEL CORONAVIRUS

SARS-CoV-2 è un virus a RNA che costantemente evolve mediante comparsa di mutazioni genetiche. Solo una minoranza fra le molte migliaia di mutazioni che si manifestano è capace di fornire al virus un vantaggio selettivo, facilitando la diffusione di nuove varianti virali (*Tabella II*). Queste sono

CARATTERISTICHE ESSENZIALI DELLE VARIANTI VIRALI CHE DESTANO PREOCCUPAZIONE (VOC)

Linea secondo PANGOLIN*	B.1.1.7	B.1.351	B.1.1.28.1
Primo Paese in cui è stato isolato	Regno Unito	Sud Africa	Brasile/Giappone
Prima comparsa	Settembre 2020	Agosto 2020	Dicembre 2020
Mutazioni chiave di spike	H69/V70 deletion; Y144 deletion; N501Y; A570D; D614G; e P681H	L242/A243/L244 deletion; N501Y; D614G; E484K; and K417N	N501Y; D614G; E484K; e K417N
Mutazioni chiave in comune	S106/G107/F108 deletion in Non-Structural Protein 6 (NSP6)		
Trasmissibilità	Aumentata del 36-75%; aumento del tasso secondario di attacco (10-13%)	Aumentato di 1,5 volte	Suggerito come aumentato
Gravità	È possibile sia aumentata, come pure la mortalità	Non viene riportata alcuna variazione	Al momento non viene riportata alcuna variazione
Capacità di neutralizzazione	Leggermente ridotta, ma sufficiente a conferire protezione	Ridotta; suggerito aumentato rischio di reinfezione	Potenziale calo; riportati casi di reinfezione
Impatto potenziale sulla vaccinazione	Nessun significativo impatto sui vaccini Moderna, Pfizer-BioNTech, e Oxford-AstraZeneca	<i>Moderna e Pfizer-BioNTech</i> : riduzione attività neutralizzante, ma l'impatto sulla malattia non è noto. <i>Novavax e Johnson & Johnson</i> : efficacia dei vaccini sulle forme moderate- gravi inferiore in Sud Africa rispetto ai Paesi senza varianti. In attesa dei risultati sierologici sull'attività neutralizzante. <i>Oxford/AstraZeneca</i> : efficacia limitata del vaccino contro forme lievi-moderate di Covid-19 ed efficacia da determinarsi per le forme gravi. Capacità neutralizzante sierologica sostanzialmente ridotta rispetto ai ceppi originali (studio su piccoli campioni)	Studi in corso
Paesi in cui sono stati segnalati casi (di cui riportati nell'ultima settimana)	107 (7)	51 (5)	29 (8)

*Le numerosissime varianti virali di SARS-CoV-2 richiedono una metodologia di nomenclatura che sia razionale e allo stesso tempo dinamica. È stato sviluppato PANGOLIN (Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak LINeages), un software che consente il confronto fra genomi virali, utile anche per seguire la distribuzione temporale e geografica.

Tabella II. Aggiornamento al 23 febbraio 2021 (da voci bibliografiche 11 e 12, modificata).

secondo l'OMS motivo di preoccupazione (*Variants of Concern* o VoC) quando a confronto del coronavirus di riferimento si siano riscontrati, non solo dei cambiamenti genotipici ma anche fenotipici relativi a epidemiologia, trasmissibilità, antigenicità, virulenza, presentazione clinica o cambiamenti che possano comunque influenzare la diagnostica di laboratorio, l'efficacia della vaccinazione o della terapia^{11,12}.

La maggior parte dei batteri e di virus come l'HIV e l'HCV evolvono lentamente. Al contrario alcuni altri virus, come quello dell'Influenza A, e analogamente SARS-CoV-2, presentano un elevato *turnover* delle linee virali circo-

lanti. Per il virus influenzale di tipo A, per esempio, la nuova diversità genetica emergente ogni anno prevale su quella dell'anno precedente.

Secondo una *survey* pubblicata sul numero di febbraio di *Nature* e che ha raccolto l'opinione di 100 studiosi fra immunologi, infettivologi e virologi, anche la pandemia Covid-19 è destinata, come l'influenza, a diventare negli anni un'endemia con andamento stagionale¹³, con infezione meno grave (clinicamente simile a quella dell'età pediatrica) e con possibilità di venir eliminata in alcune aree del globo, che diventerebbero così Covid-free¹⁴.

La questione principale è se la gran-

de variabilità genomica possa realmente modificare la risposta immune e di fatto pregiudicare l'efficacia dei vaccini Covid-19 recentemente sviluppati. I vaccini vivi attenuati come quello MMR o Sabin inducono risposte policlonali dirette a un certo numero di proteine virali. Si tratta di una risposta multipla umorale e cellulare, che non consente ai ceppi virali di sfuggire. Un'eccezione è costituita dal virus influenzale nel quale il *drift* antigenico (fenomeno della deriva per l'accumulo nel tempo di mutazioni che riguardano l'emoagglutinina e la neuraminidasi) e lo *shift* antigenico (la ricombinazione di queste proteine) fa sì che il vaccino

non determini più l'effetto neutralizzante sul nuovo ceppo. Queste conoscenze sul virus influenzale suggeriscono che l'evoluzione di SARS-CoV-2 possa rendere meno efficace il vaccino, quando mutazioni riguardino proprio i due settori dello *spike* contro i quali è diretta la risposta anticorpale naturale o indotta dal vaccino: l'*N-Terminal Domain* (NTD) e il *Receptor-Binding Domain* (RBD). Quando un virus cresce sotto la pressione selettiva di un singolo anticorpo monoclonale che ha come bersaglio una sola epitope (determinante antigenico) dello *spike* originale di Wuhan-Hu-1, mutazioni che riguardano proprio questa epitope potrebbero però portare a riduzione o perdita dell'effetto neutralizzante dell'anticorpo¹⁵.

Un elemento rassicurante è che la robusta risposta dei linfociti T ai vaccini contro SARS-CoV-2 è per natura polyclonale con capacità di bersagliare porzioni differenti di *spike*. Fino a che punto questa risposta dell'immunità cellulare riesca a compensare quella umorale è attualmente oggetto di studio, anche se un *preprint* di Tarke e coll. del *La Jolla Institute of Immunology* in California comunica un dato incoraggiante: la risposta immunitaria cellulare CD4+ e CD8+ da parte dei sierici di convalescenti e degli immunizzati con i vaccini Moderna e Pfizer/BioNTech risulta adeguata a neutralizzare quelle che al momento sono le 3 principali VoC: B.1.1.7, B.1.351 e P1¹⁶.

Resta il fatto che qualora l'efficacia dell'immunizzazione risultasse vanificata da nuove future varianti virali, sarebbe comunque possibile riformulare periodicamente i vaccini per renderli "aggiornati". I produttori Pfizer e AstraZeneca lo hanno già pianificato, mentre Moderna sta avviando un *trial* su un vaccino modificato presumibilmente più efficace sulla variante B.1.351¹⁷.

FASCE DI POPOLAZIONE NON TESTATE PER LA VACCINAZIONE

Un altro elemento che potrebbe condizionare negativamente l'impatto della vaccinazione di massa sulla pan-

demia è quello della possibile persistente circolazione di SARS-CoV-2 all'interno dei gruppi di non vaccinati. Si stima che sulla base degli attuali criteri di vaccinazione, questi potrebbero ammontare in Italia a oltre 10 milioni di persone, includendo i *no-vax* e gli individui esclusi perché in età pediatrica o in gravidanza. Come è noto il rapido processo di autorizzazione dei vaccini anti-Covid in uno stato di emergenza da parte dell'Autorità regolatoria non ha finora consentito di avere informazioni su sicurezza ed efficacia su alcuni particolari gruppi di popolazione.

La vaccinazione anti-Covid in allattamento, inizialmente controindicata, ha ora raccolto un ampio consenso internazionale^{18,19} e nazionale in base al criterio di sicurezza fornito dalla plausibilità biologica²⁰. Lo stesso non vale per la vaccinazione anti-Covid in gravidanza, che al momento viene suggerita da OMS, CDC e ISS per le sole donne a elevato rischio di esposizione, come operatrici sanitarie o *caregiver*²¹.

VACCINARE LA POPOLAZIONE PEDIATRICA

L'inclusione della popolazione sotto i 16-18 anni non è prioritaria nella fase iniziale di distribuzione dei vaccini anti-Covid. Infatti il Covid-19 in questa fascia di età è solitamente lieve o moderato, tranne che nei soggetti gravemente neuro-disabili²².

La vaccinazione di bambini e adolescenti consentirà di prevenire i rari casi di Covid-19 pediatrico grave (comprese le forme post-infettive come la sindrome infiammatoria multiorgano - MIS-C), faciliterà la ripresa della socializzazione scolastica, ludica e sportiva di bambini e adolescenti, proteggerà in maniera indiretta la popolazione non pediatrica per effetto della riduzione della circolazione del coronavirus, costruendo di fatto un'immunità di gregge²³.

Secondo Anthony Fauci, direttore del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (USA), per avere informazioni su sicurezza ed efficacia dei vaccini anti-Covid in età pediatrica bisognerà aspettare almeno fino a

MESSAGGI CHIAVE

- ❑ Il successo della campagna vaccinale Covid-19 risulta condizionata in maniera essenziale dalla rapidità di ottenere un'adeguata copertura della popolazione.
- ❑ Le reinfezioni da SARS-CoV-2 sono possibili, ma rappresentano al momento un fenomeno di scarso impatto epidemiologico.
- ❑ Le varianti virali (inglese, sudafricana e brasiliana) di SARS-CoV-2 possono influenzare l'efficacia della vaccinazione anti-Covid-19. Gli studi sono in corso, le evidenze non ancora robuste in termini di precise informazioni.
- ❑ Le case produttrici dei vaccini sembrano essere pronte per riformulare eventualmente i vaccini in base alle nuove varianti.
- ❑ Gli individui in età pediatrica (< 18 anni) in prospettiva dovranno essere presumibilmente vaccinati, ma questo, da alcune stime, sembra che non sarà possibile prima del mese di gennaio 2022.

settembre 2021 quando saranno disponibili i risultati degli studi clinici su fasce di età progressivamente decrescenti: 16-12 anni, 12-9 anni e 9-6 anni²⁴. Lo stesso Fauci ritiene che la popolazione in età pediatrica potrà essere vaccinata a partire dall'inizio 2022²⁵.

Proteggere l'età pediatrica dal Covid-19 è un obbligo etico e una necessità pratica, ma sarà necessario rassicurare preliminarmente i genitori sulla sicurezza del vaccino e far capire loro che questa scelta è saggia, preparandosi però allo stesso tempo a contrastare mediaticamente le prevedibili campagne di disinformazione²⁶.

Indirizzo per corrispondenza:

Riccardo Davanzo
riccardo.davanzo@gmail.com

Bibliografia

1. World Health Organization. Coronavirus Disease (Covid-19). Dashboard. <https://covid19.who.int>.
2. Marchetti F, Guiducci C. Vaccino e Covid-19: cosa sappiamo. *Medico e Bambino* 2020;39(5):297-9.
3. Assael BM. La vaccinazione anti-Covid... nello spazio e nel tempo. *Medico e Bambino* 2020;39(10):619-20.
4. Creech C, Walker SC, Samuels RJ. SARS-CoV-2 vaccines. *JAMA* 2021 Feb 26, 2021. doi: 10.1001/jama.2021. 3199. [Epub ahead of print]
5. Cennimo DJ. Covid-19 vaccines. *Medscape*. Updated: Feb 27, 2021.
6. Moore JP, Offit PA. SARS-CoV-2 vaccines and the growing threat of viral variants. *JAMA* 2021;325(9):821-2. doi: 10.1001/jama.2021. 1114.
7. Kamisar B. Top epidemiologist says Biden administration needs to focus on first vaccine doses. "The hurricane is coming" Michael Osterholm said. "We have to call an audible". *NBC News*. Jan 31, 2021.
8. Stokel-Walker C. What we know about Covid-19 reinfection so far. *BMJ* 2021;372:n99. doi: 10.1136/bmj.n99.
9. Hanrath AT, Payne BAI, Duncan CJA. Prior SARS-CoV-2 infection is associated with protection against symptomatic reinfection. *J Infect* 2020;S0163-4453(20)30781-7. doi: 10.1016/j.jinf.2020.12.023.
10. Wilkinson E. Covid-19 reinfection "rare" says NHS study but some may still pass the virus on. *Pulse* 2021.
11. World Health Organization. Covid-19 weekly epidemiological update. Data as received by WHO from National Authorities, as of 21 February 2021, 10 am CET.
12. World Health Organization. Covid-19 weekly epidemiological update. Special edition: Proposed working definitions of SARS-CoV-2 variants of interest and variants of concern. 25 February 2021.
13. Phillips N. The coronavirus is here to stay - here's what that means. *Nature* 2021;590:382-4. doi:10.1038/d41586-021-00396-2.
14. Torjesen I. Covid-19 will become endemic but with decreased potency over time, scientists believe. *BMJ* 2021;372:n494. doi: 10.1136/bmj.n494 (Published 18 February 2021).
15. Williams TC, Burgers WA. SARS-CoV-2 evolution and vaccines: cause for concern? *Lancet Respir Med* 2021;S2213-2600(21) 00075-8. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00075-8 [Epub ahead of print].
16. Tarke A, Sidney J, Methot N, et al. Negligible impact of SARS-CoV-2 variants on CD4+ and CD8+ T cell reactivity in Covid-19 exposed donors and vaccinees. *bioRxiv* posted 2021, March 1. doi: 10.1101/2021.02.27.433180.
17. Mahase E. Covid-19: where are we on vaccines and variants? *BMJ* 2021;372:n597. doi: 10.1136/bmj.n597.
18. Chervenak FA, McCullough LB, Bornstein E, et al. Professionally responsible coronavirus disease 2019 vaccination counseling of obstetrical and gynecologic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2021 Feb 1:S0002-9378(21)00082-X. doi: 10.1016/j.jag.2021.01.027 [Epub ahead of print].
19. Merewood A, Bode L, Davanzo R, Perez-Escamilla R. Breastfeed or be vaccinated - An unreasonable default recommendation. *Lancet* 2021;397(10274):578. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00197-5.
20. Davanzo R, Agosti M, Cetin I, et al. Breastfeeding and Covid-19 vaccination: position statement of the Italian scientific Societies. *Ital J Pediatr* 2021;47(1):45. doi: 10.1186/s13052-021-00998-6.
21. Istituto Superiore di Sanità. Indicazioni *ad interim* su "Vaccinazione contro il Covid-19 in gravidanza e allattamento" - 09.01.2021. Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS), aggiornamento del 31 gennaio 2021.
22. Shekardemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (Covid-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care Units. *JAMA Pediatr* 2020;174:868-73. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
23. Wong BLH, Ramsay ME, Ladhani SN. Should children be vaccinated against Covid-19 now? *Arch Dis Child* 2021 Jan 5:archdischild-2020-321225. doi: 10.1136/archdischild-2020-321225 [Epub ahead of print].
24. Chen C. Vaccines for kids as young as first graders could be authorized by September. *ProPublica*. Investigation Journalism in the Public Interest. 2021, Feb 11.
25. Crist C. *Medscape News & Perspectives*. Fauci: Children likely to receive Covid-19 vaccines in early 2022. March 1, 2021.
26. Klass P, Ratner AJ. Vaccinating children against Covid-19 - The lessons of measles. *N Engl J Med* 2021;384:589-91. doi: 10.1056/NEJMp2034765.