



SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE E DELLE CURE PRIMARIE

DOSI DI RICHIAMO DEI VACCINI ANTI-COVID-19: I PERCHÉ DEL SÌ E DEL NO

RIFLESSIONI SU ANALISI DEI DATI E PARERI DEL CDC E DELL'ACIP

CLAUDIO CRICELLI, IGNAZIO GRATAGLIANO, ALESSANDRO ROSSI
SIMG (SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE E CURE PRIMARIE)

ROBERTO IERACI
REFERENTE SCIENTIFICO PER LA VACCINAZIONE COVID, STRATEGIE VACCINALI REGIONE LAZIO

MARIO CLERICI
IMMUNOLOGIA E IMMUNOPATOLOGIA UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
DIRETTORE SCIENTIFICO S.M. NASCENTE IRCCS, FONDAZIONE DON C. GNOCCHI, MILANO





Documento adattato in traduzione dal report "Overview of data to inform recommendations for booster doses of COVID-19 vaccines (cdc.gov)" presentato al Meeting ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) 23/6/2021 dalla Dr.ssa Sara Oliver membro del Center for Disease Control and Prevention (CDC)

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-06/06-COVID-Oliver-508.pdf>

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/fully-vaccinated-people.html>



PREMESSA

Nelle ultime settimane, si sta discutendo sulla necessità di una terza dose di vaccino anti-COVID-19 soprattutto per alcune categorie di individui. Si valutano soprattutto i dati forniti da studi di laboratorio che riportano come la capacità neutralizzante dei sieri degli individui vaccinati contro il COVID-19 possa essere un poco meno attiva verso le nuove varianti di SARS-CoV-2. Queste osservazioni hanno direzionato l'interesse verso le vaccinazioni di richiamo attive contro le mutazioni del virus.

In realtà, mentre le aziende produttrici dei vaccini anti-COVID-19 a mRNA si dichiarano già pronte alla produzione ed alla distribuzione di ulteriori dosi, sia la FDA che l'EMA hanno frenato le iniziative dopo aver valutato i dati recenti e le dichiarazioni del CDC sulla necessità di una terza dose di vaccino in autunno. Secondo gli enti regolatori statunitense ed europeo al momento sarebbe troppo presto per confermare la necessità di dosi di richiamo in quanto i dati scientifici a disposizione sia sulla copertura vaccinale sia sull'utilità della terza dose in soggetti particolarmente a rischio sarebbero insufficienti. In questa fase FDA ed EMA stanno attivamente collaborando con gli sviluppatori di vaccini per valutare piani utili a produrre dati che possano dirimere le incertezze ancora presenti. D'altro canto, sembra che i 4 vaccini finora autorizzati nell'UE proteggano effettivamente contro tutti i ceppi di SARS-CoV-2 comprese le varianti delta. Questo articolo si basa fondamentalmente sulla traduzione di un recente documento redatto da componenti del CDC e dell'ACIP che abbiamo ritenuto essere di attuale grande interesse scientifico.



REPORT

A. DOMANDE PRINCIPALI

- Sono necessarie dosi di richiamo dei vaccini anti-COVID-19 per coloro che sono stati precedentemente vaccinati?
- Le dosi di richiamo sono necessarie per tutte le persone o solo per categorie specifiche?
- Se sì, qual è il momento ottimale per eseguire i richiami dopo le serie primarie?
- I richiami possono essere somministrati come "dose mista" o devono essere necessariamente abbinati alla serie primaria?

La decisione politico-scientifica di avvalersi di dosi di richiamo in categorie specifiche è coordinata da FDA ed EMA e richiederà dati su sicurezza, immunogenicità e soprattutto sulle esigenze di salute pubblica.

Definizione di "**dose di richiamo**": dose di vaccino somministrata dopo la serie primaria (1 o 2 dosi) necessaria per aumentare l'immunità dopo il calo fisiologico della risposta immunitaria iniziale; alcuni individui potrebbero non aver sviluppato una risposta immunitaria sufficiente dopo la serie primaria e potrebbero aver bisogno di una dose aggiuntiva per raggiungere l'immunità protettiva.

Condizioni che potrebbero richiedere dosi di richiamo e relative considerazioni:

- A. Alto rischio di complicanze da COVID-19:
 - Residenti in strutture di assistenza a lungo termine
 - Persone ≥ 65 anni
 - Persone 16-64 con condizioni croniche ad alto rischio
- B. Rischio elevato di esposizione al COVID-19:
 - Personale sanitario
 - Lavoratori essenziali in prima linea
 - Altri lavoratori essenziali
- C. Fattori di rischio determinanti variazioni dell'immunità:
 - Durata della protezione inferiore al previsto dopo la serie primaria
 - Capacità di "potenziare" la protezione con dosi aggiuntive
 - Efficacia dei vaccini nella real life
 - Distanza di tempo dalla vaccinazione, età, ambiente, condizioni mediche
- D. Rischio di varianti COVID-19:
 - Proporzioni varianti, risposta anticorpale ed efficacia per ogni variante da parte di ciascun vaccino

Situazione generale della vaccinazione anti-COVID-19 in USA nella seconda metà di giugno 2021.

Popolazione totale (*percentuale*) con almeno 1 dose:

- ≥ 65 anni di età: 87,3%
- ≥ 18 anni di età: 65,4%
- ≥ 12 anni di età: 62,5%



B. VACCINI ANTI-COVID-19: QUELLO CHE NON SI SA E CHE POTREBBE GUIDARE LA DECISIONE SULLE DOSI DI RICHIAMO

Quali sono i correlati immunologici di protezione?

- La risposta immunitaria consente di prevedere il grado di protezione contro infezione e malattia;
- Il metodo più semplice ed accettato per valutare la durata della protezione e quello di monitorare la cinetica della risposta anticorpale
- La risposta immunitaria a dosi di richiamo specifiche per le varianti non è conosciuta

Esiste una robusta evidenza (due studi) di correlazione tra il titolo anticorpale neutralizzante che rappresenterebbe il principale, ma non unico, meccanismo di protezione e l'efficacia del vaccino contro la malattia sintomatica.

- E' suggerito il titolo anticorpale di almeno 54 UI/mL come correlato di protezione (pari a 20% del titolo medio di convalescenza da malattia)
- La soglia di protezione contro la malattia grave è più bassa (3% del titolo medio di convalescenza) e meno influenzata dalle differenze legate al tipo di vaccino
- Per le varianti, si prevede che un titolo neutralizzante 5 volte inferiore riduca l'efficacia dal 95% al 77% nel caso di vaccino ad alta efficacia (mRNA) e dal 70% al 32% per il vaccino a minore efficacia (vettore virale)
- La durata prevista dell'immunità varia con l'efficacia iniziale del vaccino: l'efficacia iniziale può essere utile per prevedere il tempo necessario per eventuale dose di potenziamento. Si prevede che un vaccino con un'efficacia iniziale del 95% mantenga un'efficacia elevata (77%) dopo 250 giorni, mentre un vaccino che parte da un'efficacia iniziale del 70% può avere un calo di efficacia (33%) dopo 250 giorni
- La protezione successiva ad infezione grave dura più a lungo rispetto a quella da infezione lieve. A seconda di quando si verifichi la transizione immunitaria, gli individui protetti contro la malattia grave potrebbero essere però suscettibili ad infezione lieve
- Dopo un decadimento esponenziale iniziale, l'emivita dei livelli di anticorpi circolanti generalmente si stabilizza per un tempo di circa dieci anni (declino lineare)
- Durata dell'immunità: ad oggi, la persistenza anticorpale è stata dimostrata fino a 8 mesi dopo l'infezione da COVID-19 e fino a 6 mesi dopo la seconda dose di vaccino a mRNA. In particolare, due studi dimostrano a 6 mesi la presenza di titoli neutralizzanti inferiori alla soglia e nel 50% circa dei vaccinati titoli anticorpali non rilevabili. Altri studi hanno mostrato una maggiore riduzione nella capacità neutralizzante le varianti per i sieri dei soggetti convalescenti rispetto ai sieri dei soggetti vaccinati.



C. DOSI BOOSTER SPECIFICI PER VARIANTI. ANALISI SULL'IMMUNOGENICITÀ

- La nuova variante Delta B.1.617.2 ha un tasso di trasmissione più elevato, e determina infezioni in bambini e giovani adulti non vaccinati
- Due settimane dopo la dose di richiamo, i titoli anticorpali contro il ceppo originale wild-type di SARS-CoV-2 e le varianti più frequenti sono simili o superiori rispetto ai titoli anticorpali osservati dopo le serie primarie con entrambi i vaccini a mRNA dimostrando un ampio potenziamento anticorpale.

D. CONDIZIONI DI IMMUNO-COMPROMISSIONE

Persone con immunità clinicamente o terapeutamente soppressa:

- In USA oltre il 2.7% degli adulti sono in qualche modo immunocompromessi compresi coloro affetti da condizioni reumatologiche, trapianto di organo, HIV, leucemia, trattamento del cancro, ecc
- Hanno maggiore probabilità di ammalarsi gravemente di COVID-19
- Hanno maggiori rischi di infezione prolungata da SARS-CoV-2, evoluzione severa, suscettibilità all'infezione con varianti SARS-CoV-2, elevata trasmissione ai contatti domestici

Fattori che possono ridurre la risposta al vaccino tra le popolazioni immunocompromesse:

- Età avanzata
- Immunodeficienza primaria
- Bassa conta linfocitaria (compreso un numero più basso di CD4 per i portatori di HIV)
- Insufficienza renale
- Farmaci immunosoppressori: metotrexato, micofenolato, rituximab, infliximab, inibitori della calcineurina
- Corticosteroidi ad alto dosaggio
- Trattamenti antineoplastici in corso o recenti (<6 mesi): inibitori BTK, terapie anti-CD20 e anti-CD38, chemioterapie

Studi sull'efficacia del vaccino a mRNA sull'infezione da COVID-19 nei soggetti immunocompromessi (es - riceventi di cellule ematopoietiche o trapianto di organo solido, pazienti in terapia immunosoppressiva, asplenia, insufficienza renale cronica: malattia renale avanzata, dialisi o sindrome nefrosica):

- Efficacia contro l'infezione da SARS-CoV-2 a partire da 7-27 giorni dopo la seconda dose 71% vs 90% dei soggetti totale
- Protezione del 75% contro il COVID-19 sintomatico vs. 94% della popolazione generale
- Protezione minore con l'aumentare dell'età
- Efficacia (80%) contro l'infezione da SARS-CoV-2 dopo 7 giorni dalla seconda dose in pazienti con malattia infiammatoria intestinale trattati con farmaci immunosoppressivi
- Efficacia dopo una sola dose: 25%
- Nessuna differenza di efficacia rilevata tra i 2 vaccini a MRNA

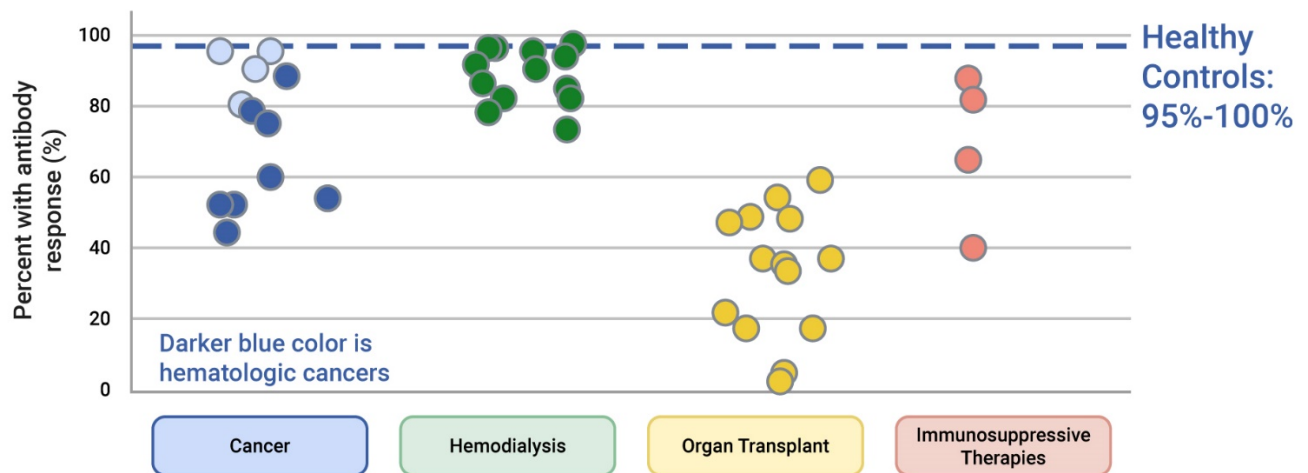


Figura 1. Risposta anticorpale (*percentuale*) dopo due dosi di vaccino a mRNA in soggetti immunodepressi

I risultati sull'efficacia di una terza dose di vaccino anti-COVID-19 in persone immunodepresse (n=30 trapiantati di organo solido) con risposta subottimale alle dosi primarie standard, evidenzia che:

- 57% ha ricevuto la serie Comirnaty; Il 43% avevano ricevuto la serie Moderna
- 24 (80%) avevano titoli anticorpali negativi, 6 (20%) un titolo basso dopo la serie primaria
- la terza dose è stata somministrata in media 67 giorni dopo la seconda dose: Janssen (n=15), Moderna (n=9), Comirnaty (n=6)
- Risultati: 14 (47%) hanno presentato titoli anticorpali positivi anche se debolmente; 16 (53%) sono rimasti negativi

In uno studio condotto in pazienti in emodialisi (n=77, nessuna storia di COVID-19) vaccinati con 3 dosi di Comirnaty, è stato evidenziato che:

- 64 (83%) presentavano anticorpi circolanti dopo la seconda dose
- tra i negativi dopo la seconda dose: 5 su 12 persone (41%) si sono sierconvertite dopo la terza dose, 7 (59%) sono rimasti negativi

Conclusioni dei due studi: insufficiente capacità di attivare una risposta immunitaria efficace dopo dosi aggiuntive di vaccino in soggetti immunocompromessi; in questi pazienti occorre considerare la necessità di altre misure di prevenzione (anticorpi monoclonali, ecc.)

E.MIX-AND-MATCH: SERIE PRIMARIE ETEROLOGHE E VACCINO DI RICHIAMO

Recenti studi europei hanno valutato l'efficacia e sicurezza di serie primarie eterologhe con vaccini Comirnaty e Vaxzevria con risultati rassicuranti. Sono necessarie prove di efficacia e sicurezza sulla capacità di utilizzare un vaccino diverso come richiamo rispetto a quello utilizzato nella serie primaria.



F. VALUTAZIONI IN CORSO DI STUDIO E RIFLESSIONI

- Dosi di richiamo dei vaccini anti-COVID-19: tempistica di ulteriori dati aggiuntivi: risultati previsti per la fine dell'estate 2021
- Monitorare la cinetica della risposta anticorpale
- Includere l'efficacia a sei mesi
- Booster eterologa
- Serie primarie seguite da diversi vaccini boost
- Monitorare la gravità della malattia e la sequenza genomica (in particolare per le varianti preoccupanti)
- Continuare a monitorare gli studi di efficacia nel tempo: stratificare per età, tempo trascorso dalla vaccinazione, contesto e condizioni mediche
- Considerare che qualsiasi efficacia calante potrebbe anche essere influenzata dal calo dell'incidenza dei contagi, dai cambiamenti nella prevalenza delle varianti
- Nel tempo, gli individui vaccinati possono diventare sempre meno paragonabili alla popolazione non vaccinata

G. DOSI DI RICHIAMO DEI VACCINI COVID-19: INTERPRETAZIONE DEL GRUPPO DI LAVORO CDC/ACIP

Il gruppo di lavoro ritiene al momento che la raccomandazione per le dosi di richiamo si renderebbe necessaria solo dopo:

A. Prove di una diminuzione della protezione contro la malattia, come il calo dell'efficacia del vaccino, valutata quindi non solo con la diminuzione della risposta anticorpale

B. Comparsa di una variante aggressiva con impatto sostanziale sulla protezione offerta dal vaccino

Conclusioni:

Nessun dato al momento per supportare le raccomandazioni per dosi di richiamo, ma continuare a monitorare. La disponibilità globale del vaccino dovrebbe anche essere presa in considerazione in tutte le discussioni.



CONSIDERAZIONI DEGLI AUTORI

In questo scenario in cui si intersecano ipotesi sullo sviluppo futuro dell'epidemia virale e della risposta immunitaria, trovano spazio calcoli e concetti di fondo che la scienza medica non può non considerare e tra questi la teoria del cosiddetto peccato antigenico originale (*Original Antigenic Sin*, OAS).

Il concetto di OAS è stato proposto molti anni fa per spiegare come la risposta della memoria immunitaria umorale generata contro un insieme di antigeni possa influenzare la natura delle risposte anticorpali successive nei confronti di infezioni o a vaccinazioni contenenti antigeni simili ma non identici.

Applicando i concetti dell'ipermutazione somatica e del cambio di classe all'attuale pandemia di COVID-19, è possibile proporre diversi scenari in cui l'OAS può comportare esiti benefici o dannosi a seconda della precedente esposizione ad antigeni condivisi tra SARS-CoV-2 ed altri coronavirus umani (es – betacoronavirus, alfacoronavirus). In sintesi, questo fenomeno si verificherebbe durante la seconda esposizione del sistema immunitario ad un agente patogeno simile a quello cui è stato precedentemente esposto. In questa situazione si attiverebbe la risposta immunitaria generando anticorpi cross-reattivi che potrebbero non essere efficaci contro il nuovo patogeno in quanto la sovrapproduzione di cellule B di memoria potrebbe compromettere l'attivazione di cellule B naive in grado di produrre anticorpi nuovi ed efficaci contro il nuovo agente patogeno. In questo modo, l'OAS può innescare l'evasione immunitaria dalle varianti emergenti in coloro che erano stati colpiti o vaccinati contro versioni precedenti del patogeno.

L'impatto dell'OAS sullo sviluppo dei vaccini è quindi di fondamentale interesse. L'ipotesi dell'OAS spiegherebbe come l'efficacia dei vaccini potrebbe essere influenzata dalla correlazione con le vaccinazioni precedenti, come avvenuto in altri casi (es - febbre dengue). Una volta che un individuo è immunizzato contro il virus in questione, è dunque poco probabile che il richiamo con lo stesso vaccino usato nelle dosi primarie abbia successo su una variante in quanto la dose richiamo attiverebbe prevalentemente o soltanto la produzione degli anticorpi neutralizzanti originali anziché di quelli efficaci contro la nuova variante stessa. Pertanto, l'OAS può determinare una risposta immunitaria limitata e la vaccinazione di richiamo non contenente nuove versioni dell'agente patogeno potrebbe non fornire valida protezione.

Il verificarsi di OAS nel caso di SARS-CoV-2 non sarebbe un fenomeno del tutto inaspettato e pertanto l'efficacia della dose di richiamo potrà essere in qualche modo messa fortemente in discussione. Tuttavia, nei confronti delle mutazioni virali in corso, l'immunizzazione di richiamo con vaccini in buona parte diversi dagli attuali o completamente nuovi può diventare in futuro una contromisura necessaria per combattere le nuove varianti resistenti ai vaccini attuali.