



LINEE GUIDA PER LA VACCINAZIONE ANTI-COVID 2023-24: TRA SCIENZA E BUON SENSO

Riportiamo in modo sintetico l'importante documento del Board del Calendario per la Vita sulla vaccinazione anti-Covid che si focalizza in modo semplice e pragmatico su quelle che sono le categorie di persone che possono beneficiare dei nuovi vaccini per garantire una adeguata copertura dalle nuove varianti. Il documento nella versione full-text è disponibile al seguente indirizzo: <https://tinyurl.com/2e99hnm7>.



Sintesi

Nonostante il Covid-19 non sia più classificato come un'emergenza sanitaria pubblica di portata internazionale, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sottolinea la persistenza della circolazione del virus SARS-CoV-2 come una questione sanitaria che necessita di una attenzione costante. In particolare, si sottolinea l'importanza di una attenta gestione a lungo termine nella fase post-pandemica.

In Italia, il rischio di forme gravi di malattia persiste principalmente tra gli anziani e nei pazienti con malattie croniche o con condizioni di immunocompromissione. L'adesione all'offerta di dosi di richiamo della vaccinazione è rimasta stabilmente bassa dopo le elevate coperture con la terza dose, anche nei soggetti a rischio, suggerendo che durante i prossimi mesi autunnali e invernali ci sarà un'alta percentuale di individui suscettibili all'infezione.

La variante XBB del virus (soprattutto con le sottofamiglie virali, o *sub-lineage*, XBB.1.9 e XBB.1.5) è attualmente quella prevalente in Italia. Questa variante ha portato a nuove indicazioni per la composizione dei vaccini contro SARS-CoV-2. L'approccio raccomandato è l'uso di un *lineage* discendente XBB.1, come XBB.1.5, in una formulazione monovalente.

Le stime dello *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) suggeriscono che un'ampia campagna di vaccinazione nell'autunno 2023, con una forte adesione tra gli individui di età superiore ai 60 anni, potrebbe ridurre significativamente (-32%) il numero cumulativo di ricoveri per Covid-19 fino alla fine di febbraio 2024.

In linea con le evidenze disponibili, le raccomandazioni internazionali attuali, e la recente Circolare del Ministero della Salute, DG Prevenzione, il Calendario per la Vita raccomanda la somministrazione di una dose di vaccino anti SARS-CoV-2 di nuova formulazione contenente XBB.1.5 a partire dall'autunno 2023:

- a. a tutta la popolazione di età superiore ai 60 anni;
- b. ai soggetti di età > 6 mesi affetti da patologie croniche e da situazioni di immunocompromissione che comportano un aumentato rischio di malattia grave;
- c. alle donne in gravidanza;
- d. agli operatori sanitari non immunizzati negli scorsi 12 mesi.

La disponibilità dei cicli di base e dei richiami annuali deve essere garantita, in ogni caso, su richiesta dei cittadini, in accordo con il proprio medico di Medicina generale o pediatra di famiglia, per minimizzare le conseguenze del Covid-19. L'uso di diverse tipologie e formulazioni vaccinali è cruciale per garantire una copertura vaccinale ampia e mirata, gestire le sfide legate alla fornitura e distribuzione dei vaccini, nonché per facilitare un'adeguata adesione alla vaccinazione contro SARS-CoV-2.

I nuovi vaccini

La comparsa delle varianti XBB ha portato i diversi Organismi e Agenzie di Sanità pubblica responsabili delle raccomandazioni vaccinali a fornire nuove indicazioni per la composizione dei vaccini contro SARS-CoV-2. In data 18 maggio 2023, il Gruppo Consultivo Tecnico sulla Composizione del Vaccino Covid-19 (TAG-CO-VAC) ha emesso una dichiarazione sulla composizione antigenica dei vaccini Covid-19. I dati di sorveglianza a maggio 2023 indicano che le sottofamiglie virali (*sub-lineage*) che derivano da XBB.1 (XBB.1.5, XBB.1.16, XBB.1.9) sono predominanti a livello globale. Tali *sub-lineage* hanno forti caratteristiche di variazioni antigeniche sotto pressione immunologica; in particolare XBB.1.5 è una delle varianti di SARS-CoV-2 con la maggiore capacità di evasione immunitaria dagli anticorpi neutralizzanti generati dalle precedenti sottovarianti di Omicron. L'obiettivo dell'aggiornamento della composizione del vaccino Covid-19 è di potenziare le risposte immunitarie nei confronti delle varianti circolanti del SARS-CoV-2.

Raccomandazioni per l'aggiornamento dei vaccini contro SARS-CoV-2

L'approccio raccomandato dal TAG-CO-VAC è l'uso di un *lineage* (ceppo) discendente XBB.1, come XBB.1.5, in formulazione monovalente senza l'inclusione del virus originale in quanto, secondo l'OMS, le sottovarianti XBB sono antigenicamente simili tra loro. Per questo, un vaccino contro XBB.1.5 dovrebbe proteggere anche dalle altre sottovarianti XBB. ECDC e ETF (*task force* sul Covid dell'Agenzia Europea dei Medicinali) congiuntamente hanno successivamente seguito la



linea segnata dall'OMS raccomandando la formulazione monovalente con preferenza per XBB.1.5. Inoltre hanno raccomandato un utilizzo più ampio del nuovo vaccino con XBB.1.5, e precisamente:

- Per i soggetti di età superiore ai 5 anni, qualora la vaccinazione sia raccomandata secondo linee guida nazionali, è indicata una singola dose del vaccino aggiornato, anche in caso di vaccinazione primaria.
- Per i bambini di età < 5 anni, senza anamnesi di vaccinazione o precedente infezione da SARS-CoV-2, è indicata una serie primaria composta da 2 o 3 dosi a seconda del tipo di vaccino a mRNA. Anche in questo caso l'uso nella popolazione pediatrica deve seguire le linee guida nazionali.
- Da sottolineare una distinzione per le persone con immunità compromessa, in cui potrebbero essere necessarie dosi aggiuntive con un numero di dosi e gli intervalli tra le dosi da adattare al singolo paziente in base alla gravità della condizione.

Le stime europee indicano che una campagna di vaccinazione estesa nell'autunno 2023, con un'alta adesione tra gli individui di età superiore ai 60 anni, potrebbe ridurre dal 21% al 32% il totale cumulativo dei ricoveri per Covid-19 fino alla fine di febbraio 2024. Tale strategia avrebbe tuttavia successo solo a fronte di un'alta adesione alla campagna di vaccinazione autunnale. In caso contrario, sussiste il rischio di un pericoloso aumento dei casi nel periodo invernale

Recentemente, inoltre, la Società Italiana di Igiene (SiTi) e la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) hanno raccomandato la somministrazione di una dose di vaccino per il Covid-19 di nuova formulazione nel periodo autunnale (ogni 12 mesi) per soggetti adulti con più di 50 anni, in tutti i soggetti tra i 6 mesi e 50 anni di età con condizioni di fragilità e per gli operatori sanitari dopo 12 mesi dall'ultima vaccinazione.

Il richiamo dopo 6 mesi dall'ultima vaccinazione è invece raccomandato per tutti gli anziani con più di 75 anni, per tutti i soggetti > 6 mesi di età con condizioni di immunocompromissione moderata o grave, per le donne in gravidanza (a distanza di 6 mesi dalla precedente). Per tutti i soggetti non rientranti nelle categorie precedenti si consiglia comunque una dose annuale di vaccino

Un ulteriore aspetto da tenere in considerazione riguarda la varietà di formulazioni vaccinali che avremo a disposizione, con alcune caratteristiche distintive. Si riportano le differenze in termini di composizione in base ai vaccini originali:

- Vaccino a mRNA prodotto da *Pfizer*: una dose contiene 30 microgrammi di tozinameran. Tozinameran è un RNA messaggero che codifica per la proteina virale spike di SARS-CoV-2 inserito in nanoparticelle lipidiche.
- Vaccino a mRNA prodotto da *Moderna*: una dose contiene 50 microgrammi di elasomeran, un mRNA che codifica per la proteina virale spike di SARS-CoV-2 inserito in nanoparticelle lipidiche
- Vaccino proteico prodotto da *Novavax*: una dose contiene 5 microgrammi della proteina spike di SARS-CoV-2 con adiuvante Matrix-M.

Appropriatezza vaccinale

L'appropriatezza definisce un intervento sanitario (preventivo, diagnostico, terapeutico, riabilitativo) correlato al bisogno del paziente (o della collettività), fornito nei modi e nei tempi adeguati, sulla base di standard riconosciuti, con un bilancio positivo tra benefici, rischi e costi (*salute.gov.it*). L'intervento sanitario deve essere efficace (in base a valide evidenze scientifiche); deve essere efficiente (quindi con un rapporto costo-efficacia favorevole) e infine deve essere coerente con i principi etici e le preferenze dell'individuo, della comunità o delle persone interessate e della società.

L'obiettivo dei servizi sanitari è fornire un'assistenza efficace alle persone che possono beneficiarne in un modo considerato ammissibile sia per il consumatore, sia per il fornitore (Servizio sanitario), e a un costo accettabile per chi lo paga.

Fornire servizi "appropriati" nell'ambito della vaccinazione, significa garantire un'offerta equa, ovvero un vaccino a tutti, ma secondo le caratteristiche più consone al gruppo di appartenenza.

I vaccini contro SARS-CoV-2 sono tra i più utilizzati a livello globale, con più di 13 miliardi di dosi somministrate, soprattutto vaccini a mRNA. Parimenti, i dati e le pubblicazioni generate relative all'utilizzo dei diversi vaccini contro SARS-CoV-2 ci consentono non solo di confermare il buon profilo di reattogenicità e sicurezza di tutte le preparazioni vaccinali, ma anche di fare attente valutazioni di efficacia sul campo nel mondo reale (*effectiveness*). Diversi studi hanno stimato l'efficacia dei vaccini a mRNA nei confronti dei diversi esiti della malattia, dall'infezione al decesso, evidenziando livelli di protezione più elevati contro le forme gravi rispetto alla malattia sintomatica contro tutte le varianti di SARS-CoV-2 che si sono susseguite nel tempo. A fronte dell'ampio volume di letteratura prodotta e studi condotti, ricordiamo che l'efficacia sul campo, come i dati di persistenza della protezione misurati nel mondo reale, risentono di numerose variabili, tra le quali la tipologia di studio, il tipo di pazienti considerati, la tipologia di variante circolante e molte altre, che non consentono l'identificazione di un valore di efficacia (VE) univoco, oggettivo e confrontabile.

Secondo uno studio italiano, la VE nel prevenire i casi gravi di Covid-19 nel periodo di prevalenza della variante Omicron è stata dell'82% nei soggetti vaccinati con una dose aggiuntiva/di richiamo. Focalizzandoci sul periodo più recente, in cui sono state utilizzate le formulazioni bivalenti, l'ultimo report di sorveglianza inglese mostra che la protezione contro le ospedalizzazioni si mantiene a un buon livello nel tempo nei soggetti al di sopra dei 50 anni. La VE incrementale rispetto alla dose precedente è infatti risultata del 47% e 58% rispettivamente per i vaccini Pfizer e Moderna dopo un mese, scendendo a circa il 20% dopo 6 mesi.

L'efficacia incrementale del vaccino misura il beneficio aggiuntivo di dosi successive del vaccino (ad esempio, se la prima dose di un vaccino ha un'efficacia del 70% e una dose successiva aumenta l'efficacia al 90%, l'efficacia incrementale della seconda dose sarebbe del 20%), mentre l'efficacia assoluta del vaccino misura l'efficacia complessiva rispetto alla non vacci-



nazione. Da segnalare come dai dati presentati durante l'ultima riunione dell'ACIP del 22 giugno 2023, quando l'efficacia è stata misurata contro una variante XBB, il dato scende a valori non statisticamente significativi.

Riguardo al vaccino proteico, certamente meno conosciuto in quanto meno utilizzato nel nostro Paese rispetto ai vaccini a mRNA, sembra opportuno delinearne alcune caratteristiche. Sebbene a oggi in letteratura non siano disponibili dati di efficacia sul campo, per il vaccino proteico NVXCoV2373 sono stati raccolti dati di efficacia all'interno di *trial* clinici che hanno dimostrato come NVXCoV2373 sia sicuro ed efficace nel prevenire Covid-19 nei soggetti vaccinati dai 12 anni di età.

Somministrazione concomitante con la vaccinazione antinfluenzale

Data la possibile coincidenza temporale tra le campagne di vaccinazione anti-influenzale e anti-Covid-19, è importante sottolineare che la co-somministrazione dei due vaccini può offrire vantaggi significativi in termini organizzativi e di adesione alla vaccinazione. Fino a oggi, non sono stati rilevati problemi di sicurezza legati alla somministrazione concomitante dei vaccini Covid-19 e antinfluenzali. È stato osservato un aumento della reattogenicità dopo la somministrazione simultanea, ma questa rimane comparabile a quella del solo vaccino Covid-19.

Conclusioni

- In accordo con tutte le evidenze disponibili, le raccomandazioni internazionali attuali, e le raccomandazioni del Ministero della Salute, il *Board* del Calendario per la Vita raccomanda la somministrazione di una dose di vaccino anti SARS-CoV-2 con nuova formulazione contenente XBB.1.5 a partire dall'autunno 2023, sia per i soggetti che sono stati precedentemente vaccinati contro il Covid-19, sia per chi non sia stato precedentemente vaccinato.
- I soggetti che hanno un rischio maggiore di sviluppare forme gravi di Covid-19 e di decesso includono anziani, individui con co-morbosità (vedi Circolare Ministero della Salute 14-8-23 per elenco dettagliato), soggetti con condizioni di immunocompromissione, residenti in strutture residenziali per anziani e donne in gravidanza. Per questi soggetti, raccomandiamo fortemente la vaccinazione contro il SARS-CoV-2, anche in concomitanza con la vaccinazione stagionale contro l'influenza.
- Rispetto alla raccomandazione della vaccinazione alle persone in condizione di fragilità, il Board ricorda la necessità di considerare tutte le condizioni di fragilità ovvero clinica, sociale, assistenziale, reddituale mantenendo in tutti i casi la raccomandazione e l'offerta gratuita della vaccinazione per i conviventi e i familiari. Appare in tal senso primario il ruolo dei medici del territorio, i quali grazie al rapporto fiduciario, alla conoscenza del contesto socio-familiare, alla presenza capillare possono meglio degli altri attori individuare precocemente tali condizioni.

- Gli operatori sanitari traggono benefici dalla vaccinazione anti-Covid-19, e devono essere protetti sia per l'elevato rischio individuale di esposizione, sia per il ruolo indispensabile che svolgono nell'organizzazione delle cure.
- Tutta la popolazione deve poter liberamente accedere, in accordo con le indicazioni e raccomandazioni del proprio medico di famiglia o Pediatria di famiglia, ai cicli di base e ai richiami vaccinali annuali contro Covid-19, essendo i vaccini a mRNA e proteici sicuri ed efficaci nel minimizzare le conseguenze della malattia.
- Il *Board* del Calendario per la Vita, nel rispetto dell'offerta prioritaria ai gruppi di popolazione a più alto rischio, sottolinea l'importanza di mettere in atto una specifica strategia di comunicazione finalizzata a trasmettere ai cittadini e ai genitori il valore della vaccinazione anti-SARS-CoV-2 anche per adulti e bambini che non sono inseriti nelle categorie di pazienti fragili - per i quali la vaccinazione viene offerta in maniera attiva e gratuita - analogamente a quanto avviene da anni per la vaccinazione anti-influenzale. Il medico di Medicina generale e il pediatra devono attenersi alle raccomandazioni delle linee guide e delle buone pratiche, considerando la specificità del caso concreto.
- L'uso di una varietà di formulazioni vaccinali per la vaccinazione contro il Covid-19 in Italia è fondamentale per garantire una copertura vaccinale ampia e mirata, gestire le sfide legate alla fornitura e distribuzione dei vaccini, e affrontare l'evoluzione delle varianti del virus. Le autorità sanitarie italiane dovrebbero continuare a sostenere una strategia di vaccinazione diversificata, tenendo conto delle diverse formulazioni vaccinali disponibili.

Si raccomanda la somministrazione di una dose di vaccino anti SARS-CoV-2 di nuova formulazione contenente XBB.1.5 a partire dall'autunno 2023 a tutta la popolazione di età superiore ai 60 anni, e ai soggetti di età > 6 mesi affetti da patologie croniche e da situazioni di immunocompromissione che comportano un aumentato rischio di malattia grave, alle donne in gravidanza e agli operatori sanitari non immunizzati negli scorsi 12 mesi. La disponibilità dei cicli di base e dei richiami annuali deve essere garantita in ogni caso su richiesta dei cittadini, in accordo con il proprio medico di Medicina generale o pediatra di famiglia, per minimizzare le conseguenze del Covid-19.

Board del Calendario per la Vita

Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI), presidente Roberta Siliquini; *Società Italiana di Pediatria* (SIP), presidente Annamaria Staiano; *Federazione Italiana Medici Pediatri* (FIMP), presidente Antonio D'Avino; *Federazione Italiana Medici di Medicina Generale* (FIMMG), segretario Silvestro Scotti; *Coordinamento Scientifico Board del Calendario per la Vita*, Paolo Bonanni. *Componenti Board Tecnico-Scientifico*: Angela Amodeo, Chiara Azzari, Martino Barretta, Elena Bozzola, Pietro Buono, Paolo Castiglia, Michele Conversano, Giovanni Gabutti, Giancarlo Icardi, Mirene Anna Luciani, Pasquale Giuseppe Macri, Tommasa Maio, Luigi Nigri, Aurelio Occhinegro, Bruno Ruffato, Rocco Russo



Il commento

L'infezione da Covid-19 è noto che, come atteso, in questi mesi sta riemergendo e riguarda anche la popolazione pediatrica. Quello che abbiamo imparato in questi oltre due anni di pandemia deve essere da guida per diversi programmi di intervento soprattutto vaccinali, tenendo conto del quadro epidemiologico generale in merito anche alla popolazione pediatrica e adolescenziale. Ragionando, per quel che riguarda noi pediatri, su alcuni principi che al momento riteniamo prioritari:

- a. L'infezione con le nuove varianti sarà sempre più simile ai quadri virali che siamo abituati a conoscere (febbre, rinite, raffreddore, interessamento gastrointestinale). È possibile, come stiamo vedendo su singoli casi, che l'infezione può determinare un maggiore rischio di convulsioni febbrili non complicate, in chi è magari predisposto per familiarità;
- b. Come per tutti i quadri virali e sul modello del virus influenzale è molto ragionevole la raccomandazione del Board di consigliare il vaccino in quelle che sono le categorie a rischio anche pediatriche (sono definiti bambini fragili e come pediatri sappiamo bene a cosa facciamo riferimento)
- c. Non riteniamo più utile immaginare che si torni a condizioni che, di fatto, limitano la socialità e l'interazione e parliamo nello specifico della scuola, con un uso delle mascherine che deve tenere conto di un impatto "negativo" non facilmente oggettivabile, ma che, per quello che è successo in termini di salute mentale di un'intera generazione, vorremmo ragionevolmente evitare.

In questo momento abbiamo un bisogno assoluto d'indicazioni pratiche e precise a cui come operatori sanitari dobbiamo rispondere, in modo anche pro-attivo. Il che vuol dire che a breve avremo a disposizione i nuovi vaccini (per l'ambito pediatrico ci interessano quelli a m-RNA) e che, in modo congiunto nella comunità pediatrica, dobbiamo lavorare per raccomandare la vaccinazione alle categorie a rischio che possono essere sottoposte nella stessa seduta anche all'antinfluenzale. Le raccomandazioni in merito a chi somministrerà il vaccino avranno delle indicazioni pragmatiche mi-

nisteriali (o regionali) ma è importante che si proceda con ordine, senza allarmismi, e la precedente esperienza di una vaccinazione garantita a livello circa universale renderà le cose facili negli aspetti organizzativi (ce lo auguriamo).

E alla domanda di un genitore se il vaccino può essere somministrato anche al proprio figlio senza fattori di rischio, la risposta dovrà essere semplice e ragionevolmente informativa. Quello che mi sentirei di rispondere è questo: "l'infezione da Covid-19 in questo momento è meno grave rispetto al recente passato, i rischi per i bambini e adolescenti erano già molto più limitati rispetto alla popolazione adulta, ma questo non vuol dire che possano esserci delle condizioni in cui, su singoli casi, anche nei bambini e adolescenti, non ci sia il rischio di condizioni cliniche più impegnative. Così come per altre infezioni virali (come l'influenza) che hanno a disposizione dei vaccini che sono stati molto studiati e sono sicuri". Ma ci sentiamo di ripeterlo: in questo momento (e in qualche modo era prevedibile e dimostrato), il virus muta per adattarsi nel modo più consono per favorire la sua moltiplicazione, diventando meno aggressivo e l'epidemiologia annuale andrà necessariamente monitorata rispetto all'epidemiologia dei casi e sulla sua gravità anche in età pediatrica. E anche se i CDC (Centers for Disease Control and Prevention) consiglia la vaccinazione anche per i bambini sani, con ragionevolezza e in conformità con le raccomandazioni del Board del Calendario della vita, la nostra priorità informativa e proattiva deve essere rivolta a quei bambini e adolescenti (pochi) che sono a maggiore rischio. La semplificazione coerente dei messaggi è tra i metodi più importanti ed efficaci per superare l'incertezza vaccinale.

C'è un ultimo richiamo che ci riguarda direttamente: come pediatri e operatori sanitari è ragionevole vaccinarci (come per l'influenza) e possiamo essere promotori per favorire la vaccinazione delle donne in gravidanza contro il Covid-19, così come la vaccinazione antiinfluenzale e per la pertosse.

Federico Marchetti
UOC di Pediatria e Neonatologia
Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna