



Indicazioni vaccinali per Sars-Cov-2 2023-2024

Raccomandazione condivisa Società Italiana di Igiene (SItI) e Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT)

Razionale

Dall'inizio della pandemia da Sars-Cov-2 ad oggi, il mondo intero ha dovuto affrontare gli effetti devastanti di COVID-19 lavorando duramente per frenare la diffusione di un virus che ha fatto registrare più di 750 milioni di casi, causando circa 7 milioni di morti.¹ Il rischio di malattia grave, ricovero e decesso, dovuti a COVID-19, è notevolmente diminuito nella popolazione generale a seguito dell'implementazione di strumenti salvavita come i vaccini, dello sviluppo dell'immunità ibrida e dell'emergere di varianti di Omicron generalmente meno virulente.^{2,3} Anche i tassi di incidenza nel 2023 hanno visto un netto calo progressivo rispetto ai 3 anni precedenti: va considerato tuttavia che i casi registrati non rappresentano in modo accurato i tassi di infezione a causa delle riduzioni nei test e nelle notifiche a livello globale, come segnalato dall'OMS.⁴ Nonostante ciò, a livello globale ancora oggi sono centinaia di migliaia le persone ricoverate in ospedale con il COVID-19, con decessi settimanali nell'ordine delle migliaia di persone. Oltre alla gestione della patologia acuta da COVID-19, è necessario considerare gli effetti a lungo termine che possono essere determinati da questa patologia.

I dati epidemiologici europei indicano che il rischio di malattia persiste, specialmente per alcuni gruppi di popolazione, come i soggetti più anziani e con patologie croniche. Per quanto riguarda la protezione vaccinale, i dati europei riportano che, nel 2022, la somministrazione di dosi di richiamo, raccomandate agli individui di età superiore a 60 anni e in quelli a maggior rischio di malattia grave per condizioni mediche di base, mostrano percentuali di adesione al ciclo primario >90% e al primo *booster* >40%. Meno chiari sono i tassi di adesione alle successive dosi *booster*, di cui è riportata una grande variabilità tra i diversi paesi europei. In generale, ogni successiva dose di richiamo aggiunta dalle campagne di vaccinazione ha mostrato un'adesione inferiore.⁵

Relativamente alle misure di immunizzazione in programma per il 2023, da stime effettuate a livello Europeo, emerge che una campagna di vaccinazione estesa in autunno 2023, con un'adesione elevata nelle fasce d'età >60 anni, potrebbe contenere il 21-32% del totale cumulativo di ricoveri da COVID-19, fino alla fine di febbraio 2024.⁵

Secondo il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) una dose somministrata in primavera 2023 indirizzata prevalentemente agli ultrasettantacinquenni e agli

immunocompromessi, sarebbe stata in grado di ridurre del 36-44% i ricoveri da COVID-19 in autunno, ma tale strategia avrebbe potuto essere consigliata solo laddove fosse successivamente assicurata una elevata adesione alla vaccinazione autunnale con il rischio altrimenti di una pericolosa risalita dei casi nel periodo invernale.

Andamento epidemiologico dei casi di infezione da Sars-Cov-2 in Italia e andamento varianti virali in Italia

I dati dell'andamento dei casi di COVID-19 in Italia sono riportati settimanalmente grazie alla Sorveglianza Integrata dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Le valutazioni aggiornate alla prima settimana di giugno 2023 mostrano un'incidenza pari a 14 casi per 100.000 abitanti, con un indice di trasmissibilità (Rt) uguale a 0,71 (0,64 - 0,77), in diminuzione rispetto alla settimana precedente (18 casi per 100.000 abitanti) in tutte le regioni, con una maggiore incidenza di malattia nei grandi anziani, con età superiore di 90 anni (27 casi per 100.000 abitanti). Proprio in quest'ultima categoria di pazienti si concentrano la maggior parte dei ricoveri per malattia grave e dei decessi che risultano invece stabili o in lieve calo nelle altre fasce di età.⁶

Dai dati della sorveglianza del ISS, con i limiti dichiarati dalla riduzione dei sequenziamenti di queste ultime settimane, la variante virale maggiormente circolante è XBB che risulta presente nel 76,4% dei sequenziamenti, con 62 differenti sotto-lignaggi identificati; di questi, XBB.1.5 si conferma maggioritario (30,9%), mentre XBB.1.9.1, risulta il secondo lignaggio più frequente tra le XBB, con una frequenza pari al 14,5% nelle ultime sei settimane di osservazione. Ad oggi, 8 sequenziamenti risultano attribuibili a XBB.1.16.⁷

Vaccini disponibili

Da settembre 2022, in relazione alla circolazione della variante omicron e dei sotto-lignaggi, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia europea per il farmaco (EMA) ha autorizzato due vaccini adattati per fornire una protezione più ampia contro COVID-19: Comirnaty Original/Omicron BA.1 (Pfizer/BioNTech) e Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (Moderna), per persone di età pari o superiore a 12 anni che hanno ricevuto almeno la vaccinazione primaria contro COVID-19. Questi vaccini sono versioni adattate dei vaccini originali Comirnaty e Spikevax, studiati per indurre una protezione contro la sotto-variante Omicron BA.1 oltre al ceppo originale di SARS-CoV-2.⁸

EMA e Food and Drug Administration (FDA) hanno inoltre approvato l'uso di Novavax, vaccino adiuvato contenente la proteina S ricombinante del ceppo originale SARS-CoV-2 e l'adiuvante Matrix-M (<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-nuvaxovid-authorisation-eu>; <https://www.fda.gov/media/169378/download>). Il vaccino adiuvato ha mostrato la capacità di indurre una durata della risposta anticorpale specifica prolungata (fino a un massimo di 7,5 mesi di follow-up) e un'efficacia elevata (>80%) nei confronti di tutti i livelli di gravità di COVID-19²⁰

Relativamente alla protezione degli attuali vaccini nei confronti della variante XBB di Omicron, recenti pubblicazioni hanno mostrato che il *booster* di richiamo bivalente di mRNA mostra una protezione nei confronti della infezione sintomatica da XBB/XBB.1.5 e dell'ospedalizzazione per almeno i primi 3 mesi dopo la vaccinazione in persone che hanno precedentemente ricevuto 2-4 dosi di vaccino monovalente.⁹ Studi ulteriori indicano che i titoli anticorpali neutralizzanti indotti dagli attuali vaccini

bivalenti nei confronti dei sotto lignaggi XBB-XBB1.5 sono inferiori rispetto ai titoli anticorpali neutralizzanti indotti contro BA.4/BA.5 abbinata (Jiang, N. et al.,2023).¹⁰

Questi dati suggeriscono che per la campagna di vaccinazione 2023-2024 sia giustificata una composizione aggiornata del ceppo dei vaccini COVID-19 per corrispondere più da vicino alle varianti e sotto-lignaggi di Omicron in circolazione al momento.

L'ECDC e l'EMA hanno lavorato per aggiornare le indicazioni per i vaccini da usare nelle prossime campagne di vaccinazione dell'autunno 2023, concludendo che, in attesa di ulteriori dati e sulla base dell'attuale epidemiologia e dell'alto livello di immunità già presente nei confronti di ceppi ancestrali, i vaccini monovalenti contenenti XBB potrebbero essere considerati una scelta ragionevole per la campagna di vaccinazione dell'autunno 2023.¹¹

Coperture vaccinazione anti COVID-19 nella popolazione italiana

I dati sulle coperture vaccinali in Italia sono disponibili online e vengono elaborati quotidianamente, permettendo un monitoraggio dell'andamento della campagna di vaccinazione anti-COVID-19.^{12,13}

In Italia, dall'inizio della campagna vaccinale ad oggi, sono state somministrate oltre 145 milioni di dosi, considerando sia il ciclo primario che le dosi successive (addizionali/*booster*). Sono 48.727.390 le persone che hanno completato il ciclo vaccinale primario, corrispondenti al 90,25% della popolazione over 12. Di questi, 40.606.650 hanno in seguito ricevuto la prima dose addizionale/*booster* oppure hanno contratto l'infezione e sono guariti da meno di 4 mesi (85,12% della platea destinataria di dose *booster*). Le dosi *booster* successive hanno mostrato coperture nettamente più basse che si assestano al 17,5% e al 9,6% della platea vaccinabile, rispettivamente per seconda e terza dose *booster* (considerando anche i guariti post-*booster* da al massimo 6 mesi).

Per quanto riguarda la fascia d'età 5-11 anni, il ciclo vaccinale primario è stato completato da 1.293.033 persone, corrispondenti al 35,37% della popolazione di questa fascia d'età. Sono 5554 coloro che hanno ricevuto la prima dose addizionale/*booster*, pari allo 0,43% della popolazione 5-11 anni potenzialmente oggetto della vaccinazione.

Considerando la popolazione over 60, individuata come destinataria di ulteriori richiami, la 2° dose *booster* (4° dose) di vaccino è stata somministrata nel 20,41% dei soggetti con età compresa tra 60 e 69 anni, nel 32,75% delle persone nella fascia di età 70-79 e nel 45,63% dei soggetti >80 anni. La 3° dose *booster* è stata invece eseguita da una percentuale inferiore di soggetti, che ammonta rispettivamente nelle tre fasce d'età al 1,17%, 2,24% e 6,31%.

Considerato che la durata della protezione immunitaria dopo la vaccinazione non può essere stimata con precisione, soprattutto considerando l'emergere di nuove varianti e la possibilità di reinfezioni asintomatiche, è importante valutare le coperture vaccinali tenendo conto anche del tempo trascorso dall'ultima vaccinazione effettuata. Secondo quanto affermato dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), si nota un progressivo declino della protezione fornita dai vaccini a partire da circa 5-6 mesi dal completamento del ciclo vaccinale iniziale. Degno di nota il fatto che solamente una esigua quota della popolazione over 60 (1,07%) ha ricevuto una somministrazione (o è guarita da COVID-19) da al massimo 4 mesi. Per questi motivi è raccomandata la somministrazione di una dose di richiamo.

Raccomandazioni enti sovranazionali

Secondo le attuali raccomandazioni fornite dal Ministero della Salute, il ciclo primario vaccinale anti - COVID-19 è previsto per tutti i soggetti a partire dai 5 anni di età e per bambini con condizioni di fragilità nella fascia di età 6 mesi - 4 anni. La prima dose di richiamo, eseguita tramite vaccino bivalente, è raccomandata a tutta la popolazione over 12 e ai pazienti con fragilità nella fascia di età 5-11 anni.^{15,16} La seconda dose di richiamo (2° *booster*) tramite vaccino bivalente è raccomandata a persone dai 60 anni, operatori sanitari, operatori e ospiti delle strutture residenziali per anziani, donne in gravidanza, pazienti fragili (a partire dai 12 anni) per patologie concomitanti/preesistenti. Un'ulteriore dose di richiamo è infine raccomandata dopo almeno 120 giorni dall'ultima vaccinazione o infezione da SARS-CoV-2 in tutte le persone dagli 80 anni in su, ospiti delle strutture residenziali per anziani, pazienti fragili dai 60 anni. Viene inoltre fornita su base volontaria a tutti gli altri soggetti ultrasessantenni che hanno già ricevuto un secondo richiamo.¹⁷

Secondo quanto riportato dall'ECDC, nel 2022 tutti i paesi dell'UE/SEE hanno raccomandato dosi di richiamo del vaccino COVID-19 per i gruppi più anziani e vulnerabili, organizzando campagne di vaccinazione con l'obiettivo di ridurre le ospedalizzazioni, le forme gravi di malattia e i decessi legati al virus, nonché con il fine di salvaguardare la tenuta dei sistemi sanitari. Nonostante solo una parte delle infezioni venga rilevata, a causa delle riduzioni nei test e nelle notifiche, i casi segnalati rimangono elevati, indicando una trasmissione continua del virus e un rischio particolare per i gruppi vulnerabili. Non è ancora chiaro se il COVID-19 seguirà un *pattern* stagionale, ma i dati mostrano che l'impatto della malattia è stato maggiore durante la stagione influenzale tradizionale, considerando i dati di ospedalizzazione, accessi in terapia intensiva e decessi.^{2,5} Nonostante l'indicazione ricavata dalle prove attuali relativamente alla protezione aggiuntiva fornita dalle dosi di richiamo contro le forme gravi del COVID-19, sono necessari ulteriori studi per valutare l'efficacia a lungo termine delle dosi di richiamo bivalenti, considerando inoltre il ruolo dell'immunità ibrida, derivante dalla combinazione di infezione naturale e vaccinazione, che sembra offrire una forte protezione oltre i 12 mesi contro forme più gravi ma con disomogeneità tra le diverse popolazioni e con un effetto ridotto negli anziani. I modelli matematici dell'ECDC suggeriscono che una campagna di vaccinazione autunnale con un'elevata adesione nelle persone di età superiore a 60 anni potrebbe ridurre fino al 32% delle ospedalizzazioni da COVID-19 entro la fine di febbraio 2024. In particolare la raccomandazione che ne deriva è quella di concentrarsi sulla vaccinazione delle persone di età superiore a 60 anni e di altri gruppi vulnerabili durante le stagioni autunnali/invernali, in combinazione con la campagna di vaccinazione antinfluenzale.

Il gruppo di esperti sull'immunizzazione dell'OMS (SAGE - Strategic Advisory Group of Experts) fornisce una serie di raccomandazioni in merito alla vaccinazione anti-COVID-19, delineando la *roadmap* da seguire per affrontare le esigenze emergenti dovute alla diffusione della variante Omicron e per il conseguimento ed il mantenimento dell'immunità nella popolazione. Oltre a raccomandare la somministrazione integrata del vaccino COVID-19 con l'immunizzazione di routine, la *roadmap* definisce nuovi gruppi prioritari, indicando tempi e dosaggi specifici per la vaccinazione basati sulle evidenze disponibili nell'era di Omicron quali l'efficacia delle dosi *booster* nel prevenire le forme più gravi, la durata della protezione, lo scenario epidemiologico e il "numero di persone da vaccinare (NNV: *number needed to vaccinate*)" per prevenire malattie gravi e decessi da COVID-19. In particolare, viene raccomandato un intervallo più lungo (12 mesi) per le dosi di richiamo aggiuntive per adulti sopra i 50 o 60 anni, con un *cut-off* variabile a seconda del contesto e a discrezione del paese di applicazione. Il richiamo dopo 6 mesi dall'ultima vaccinazione è invece raccomandato per tutti gli anziani (con *cut-off* 75/80 anni a seconda del contesto), per soggetti over 50/60 in condizioni di

fragilità, per tutti i soggetti al di sopra dei 6 mesi di età con condizioni di immuno-compromissione moderata o grave, per le donne in gravidanza (a distanza di 6 mesi dalla precedente) e per gli operatori sanitari di prima linea dopo 12 mesi dall'ultima vaccinazione.^{18,19}

CONCLUSIONI E RACCOMANDAZIONI PER L'ITALIA

In considerazione dei dati ad oggi pubblicati e all'andamento epidemico di SARS-CoV-2 nel nostro paese, le due società scientifiche SITI e SIMIT **raccomandano** l'uso di una nuova dose di vaccino per il COVID-19 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 al di sopra dei 6 mesi di età con condizioni di immuno-compromissione moderata o grave, per le donne in gravidanza (a distanza di 6 mesi dalla precedente). Per tutti i soggetti non rientranti nelle categorie precedenti è comunque **consigliata** una dose annuale di vaccino (ogni 12 mesi).

Si sottolinea inoltre l'importanza di mantenere una piattaforma vaccinale la più ampia possibile mantenendo sia entrambi i vaccini a mRNA che vaccini proteici adiuvati al fine di garantire la scelta più opportuna e quindi personalizzata alle esigenze del singolo soggetto.

Si conferma infine che queste raccomandazioni andranno aggiornate sulla base dell'evoluzione delle varianti e della situazione epidemiologica.

Bibliografia

1. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Accessed June 22, 2023. <https://covid19.who.int>
2. World Health Organization. *From Emergency Response to Long-Term COVID-19 Disease Management: Sustaining Gains Made during the COVID-19 Pandemic*. Accessed June 22, 2023. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-WHE-SPP-2023.1>
3. Istituto Superiore di Sanità. *Impatto Della Vaccinazione e Della Progredita Diagnosi Sul Rischio Di Malattia Grave Associata a SARS-CoV-2*. Accessed June 22, 2023. https://www.iss.it/documents/20126/0/COVID-19_Report+analisi+del+rischio+-+21042023.pdf/a125d71d-77eb-ea0f-745d-0e32e6c3ed9b?t=1682327059377
4. World Health Organization. *Weekly Epidemiological Update on COVID-19 - 15 June 2023*. Accessed June 22, 2023. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---15-june-2023>
5. European Centre for Disease Prevention and Control. *Interim Public Health Considerations for COVID-19 Vaccination Roll-out during 2023.*; 2023.
6. Istituto Superiore di Sanità. *Bollettino Sorveglianza Integrata COVID-19 - 14 Giugno 2023*. Accessed June 23, 2023. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_14-giugno-2023.pdf
7. Istituto Superiore di Sanità. *Prevalenza e Distribuzione Delle Varianti Di SARS-CoV-2 Di Interesse per La Sanità Pubblica in Italia*. Accessed June 23, 2023. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/sars-cov-2-monitoraggio-varianti-rapporti-periodici-28-aprile-2023.pdf>
8. EMA. First adapted COVID-19 booster vaccines recommended for approval in the EU. European Medicines Agency. Published September 1, 2022. Accessed June 23, 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-adapted-covid-19-booster-vaccines-recommended-approval-eu>
9. Lewnard JA, Hong V, Kim JS, et al. Increased vaccine sensitivity of an emerging SARS-CoV-2 variant. Published online March 16, 2023:2023.03.11.23287148. doi:10.1101/2023.03.11.23287148
10. Jiang N, Wang L, Hatta M, et al. Bivalent mRNA vaccine improves antibody-mediated neutralization of many SARS-CoV-2 Omicron lineage variants. Published online January 9, 2023:2023.01.08.523127. doi:10.1101/2023.01.08.523127
11. European Centre for Disease Prevention and Control, European Medicines Agency. ECDC-EMA statement on updating COVID-19 vaccines composition for new SARS-CoV-2 virus variants.
12. Presidenza del Consiglio dei Ministri, Unità Completamento Campagna Vaccinale, Ministero della Salute. Governo Italiano - Report Vaccini Anti Covid-19. Accessed June 21, 2023. <https://www.governo.it/it/cscovid19/report-vaccini/>
13. Covid-19 Opendata Vaccini. Published online May 17, 2023. Accessed June 22, 2023. <https://github.com/italia/covid19-opendata-vaccini>
14. Agenzia Italiana del Farmaco. *Domande e Risposte Sui Vaccini COVID-19*. Accessed June 22, 2023. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1297852/domande_risposte_vaccini_COVID.pdf
15. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Ministero della Salute. *Circolare 40319-23/09/2022-DGPRES. OGGETTO: Aggiornamento Delle Indicazioni Sull'utilizzo Dei Vaccini a m-RNA*

Bivalenti. Accessed June 23, 2023.

16. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Ministero della Salute. *Circolare 1398-13/01/2023-DGPRE. OGGETTO: Indicazioni Sulla Dose Di Richiamo per La Fascia Di Età 5-11 Anni Nell'ambito Della Campagna Di Vaccinazione Anti SARS-CoV-2/COVID-19*. Accessed June 23, 2023.
17. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Ministero della Salute. *Circolare 43189-17/10/2022-DGPRE. OGGETTO: Aggiornamento Delle Indicazioni Sul Richiamo Con Vaccini a RNA-Bivalenti Nell'ambito Della Campagna Di Vaccinazione Anti-SARS-CoV-2/COVID-19*. Accessed June 23, 2023.
18. World Health Organization. *Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, March 2023: Conclusions and Recommendations*. Accessed June 23, 2023.
<https://www.who.int/publications-detail-redirect/who-wer9822-239-256>
19. World Health Organization. *WHO SAGE Roadmap on Uses of COVID-19 Vaccines in the Context ofOMICRON and Substantial Population Immunity*. Accessed June 23, 2023.
<https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Vaccines-SAGE-Roadmap>
20. Marchese AM, Zhou X, Kinol J, Underwood E, Woo W, McGarry A, Beyhaghi H, Áñez G, Toback S, Dunkle LM. NVX-CoV2373 vaccine efficacy against hospitalization: A post hoc analysis of the PREVENT-19 phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Vaccine*. 2023 May 22;41(22):3461-3466. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.04.054

Questo documento è stato redatto con il contributo di: XXXX