

# RICHIAMI CONTRO IL COVID-19: PERCHÉ DOBBIAMO FARLI?

[www.medscape.org/livewebcast/covid19-bivalent-booster-italian](http://www.medscape.org/livewebcast/covid19-bivalent-booster-italian)

**Sarah Jarvis, MA (Cantab), BM BCh (Oxon), DRCOG, FRCGP, MBE:** Salve, buongiorno, buonasera o buongiorno a tutti. “Richiami contro il COVID-19: perché dobbiamo farli?” Non vi preoccupate: c’è un medico esperto che vi darà tutti i dettagli. Sono la dottoressa Sarah Jarvis, e ho il piacere di fare questa presentazione insieme a un uomo che è una vera leggenda.

In questo programma, parleremo delle varianti della SARS-CoV-2 e dell’efficacia del vaccino nel tempo. Sembrano passati solo pochi mesi da quando abbiamo celebrato lo sviluppo del primo vaccino in tempi record. Adesso, ovviamente, dobbiamo pensare in modo serio al calo dell’immunità e a che cosa ciò implica per i programmi futuri. E poi, non abbiamo una sola variante. Ora abbiamo più di un vaccino e dobbiamo valutare il rationale per l’uso dei vaccini bivalenti. Dobbiamo anche valutare in che modo questi ceppi sarebbero selezionati con i richiami dei vaccini. Abbiamo con noi uno dei massimi esperti, il professor Peter Openshaw, professore di immunologia sperimentale ed ex-presidente della Royal Society of Immunology; mi scuso se il nome non è esatto.

**Peter Openshaw, CBE FMedSci:** British Society.

**Dott. Jarvis:** British Society, ma è anche Royal... Oggi vi parlerà dei dettagli. Forse, alla fine, avremo occasione di parlare brevemente dell’argomento che tutti vorremmo approfondire, ovvero come gestiremo i vaccini in futuro.

Iniziamo subito. Questa forse è un’immagine del nostro nuovo mondo, con un unico colore; a sinistra, in grigio scuro, forse molto monotono, se consideriamo tutte le nuove varianti, c’è la variante originale. Naturalmente, è emersa forse a novembre, forse dicembre del 2019, ed entro marzo 2020 si è diffusa in tutto il mondo.

Non appena abbiamo avuto la prima ondata e abbiamo pensato che forse il peggio fosse passato, è arrivata la variante Alpha. È partita dal Regno Unito e si è diffusa molto rapidamente perché era molto più trasmissibile. Quando è arrivata la primavera abbiamo pensato che le cose forse stessero un po’ migliorando e invece è arrivato l’orribile spettro di Delta, che non solo era più infettiva, ma anche più grave. E da allora, non solo Omicron, ma tutte le varianti del caso. Naturalmente, l’ossessiva ricerca globale del vaccino è iniziata già dall’inizio della pandemia, quando è stata identificata la variante originale. Qui passo la parola al mio collega, che vi darà più dettagli su quella ricerca.

**Dott. Openshaw:** Bene, molte grazie, Sarah. Credo che sia stato il percorso più straordinario che abbiamo affrontato insieme, non solo per quanto riguarda l’evoluzione delle varianti, ma anche in termini dello straordinario progresso che è stato guidato dalla scienza, e in particolare dalla scienza che si occupa di vaccini. Per iniziare, vorrei chiarire un semplice punto in relazione alle due diverse aree che sono importanti in termini di difesa contro le infezioni delle mucose. Uno è il sistema

immunitario delle mucose, che potete vedere nella parte destra di questa immagine. A sinistra, è rappresentata l'immunità sistemica, che è indotta dal vaccino.

Quando il vaccino viene iniettato nel muscolo deltoide, il sistema immunitario non sa che è importante sviluppare un certo tipo di risposta, fatta eccezione per il muscolo del deltoide. Quindi, le informazioni specifiche del sito non sono presenti. Il sistema immunitario, in seguito, genera un'ondata di anticorpi che circolano nel sangue e che sono estremamente efficienti nel prevenire le complicanze più gravi dell'infezione, ma non molto efficienti nel proteggere dall'infezione superficiale della superficie mucosale.

Quindi, per indurre l'immunità mucosale, abbiamo bisogno di un'arma rivolta alla superficie mucosale o qualcosa del genere; magari delle "istruzioni" che possano essere incorporate nella somministrazione e che possano guidare il sistema immunitario alla superficie mucosale. Questo è un aspetto importante perché tutti noi sappiamo che i vaccini sono molto efficaci nel prevenire la malattia molto grave, ma non sono altrettanto efficaci nel prevenire l'infezione a livello superficiale. Questo è un messaggio molto importante, riportato in questa slide.

Esaminiamo alcuni dati del mondo reale in termini di riduzione dell'efficacia del vaccino contro il lignaggio Omicron. Si sono sviluppate queste nuove varianti, non sappiamo come: forse in qualcuno che era immunosoppresso sono venute da varianti più vecchie che non sono state presenti per circa un anno.

Se osserviamo per prima cosa l'efficacia del vaccino rispetto alla dose due, possiamo vedere a sinistra di questa immagine che, con il passare del tempo, la quantità di protezione contro Omicron BA.1, BA.2 diminuisce fino a circa il 40% a 7-8 mesi. Se guardate alla protezione contro BA.4, BA.5 con le due dosi, potete vedere che anche qui la protezione diminuisce e potete osservare che il tempo aumenta perché sono presenti da più tempo.

Se passiamo alla destra e osserviamo l'effetto della dose di richiamo extra, la terza dose, vediamo che aumenta molto la protezione contro BA.1, BA.2, ma anche contro BA.4, BA.5. Dunque, sembra che queste dosi di richiamo siano molto efficaci nell'aumentare la protezione come faceva la prima.

Credo che sia importante riconoscere che non abbiamo sempre a disposizione i dati del mondo reale in relazione all'effettiva efficacia del vaccino sul campo. Abbiamo i surrogati di laboratorio, i correlati di protezione che possiamo misurare in laboratorio, dove si possono vedere la risposta immunitaria e la probabilità di ottenere la protezione quando portiamo questi vaccini sul campo.

Uno dei fattori migliori che possiamo esaminare è la quantità di anticorpi neutralizzanti presente. Questa può essere misurata in vari modi in laboratorio. Questo è un esempio della quantità di protezione che possiamo dedurre effettuando le misurazioni in laboratorio, la quantità di anticorpi neutralizzanti contro il *Wild type*, la variante Delta e la variante Omicron. Semplicemente guardando questi grafici, si può vedere che in generale la protezione contro Omicron a destra dell'immagine è piuttosto bassa. Ma se si somministrano delle dosi aggiuntive, si può ottenere un ottimo miglioramento incrementale in termini di protezione. Dunque, credo che questi studi di laboratorio che esaminano gli anticorpi neutralizzanti depongano decisamente a favore di queste risposte ai richiami.

Questo è un altro studio che esamina la riduzione della protezione rispetto all'ospedalizzazione. Si tratta di studi su scala molto ampia condotti dalla UK Health Security Agency (UKHSA) che esaminano la riduzione della protezione nel tempo che si ottiene con i singoli vaccini o con i vaccini misti. Si può vedere che si ottiene in effetti un aumento molto significativo della protezione con

questi richiami e che si aumenta la quantità di protezione nel mondo reale quando si somministrano questi richiami.

**Dott. Jarvis:** Ora traduciamo questi dati nel mondo reale di oggi. Credo che questa sia una slide molto importante per molte ragioni. Per prima cosa, se guardate nella parte superiore, si osserva ciò che accade dopo una dose di richiamo. Questi sono dati del Regno Unito riferiti a coorti prospettiche distribuite in tutte e quattro le nazioni che esaminano non meno di 30 milioni di persone. Non si possono avere dati più robusti di questi.

Nella parte superiore si osserva che se si ha un'età compresa tra 75 e 79 anni, si ha una probabilità quasi doppia di sviluppare una malattia grave, di essere ricoverato o decedere, anche se si è effettuato il richiamo, rispetto alla fascia d'età compresa tra 14 e 18 o 49 anni. Se si hanno più di 80 anni, la probabilità di morire è più alta di 3,6 volte.

Le persone che vedono il bicchiere mezzo vuoto diranno "Questo è un pessimo dato, perché il richiamo dimostra chiaramente di non proteggere gli anziani". Ma pensiamo per un attimo a due anni fa, perché solo due anni fa, quando il vaccino è diventato disponibile, avevamo dei dati, ancora una volta provenienti dal Regno Unito, con numeri molto alti, che dimostravano che la probabilità di sviluppare malattia grave o ricovero ospedaliero o decesso a causa del COVID raddoppiava ogni 6-7 anni. Ciò significa che per le persone con un'età superiore a 80 anni non c'era una probabilità di morire più alta di 3,6 volte, ma la probabilità di morire era più alta di circa 128 volte o per gli ultra anziani 256 volte rispetto a una persona sana di 18-24 anni. Credo che questo metta veramente in prospettiva la protezione che abbiamo ricevuto dalla vaccinazione.

Ma credo che ci sia un dato di fondo molto interessante: i dati di fondo sulle comorbidità, perché, ancora una volta, se pensiamo a due anni e mezzo fa, il COVID era ritenuto un'infezione respiratoria. Pertanto, si pensava che le persone con il rischio più alto fossero i fumatori, le persone con la BPCO. Ebbene, alcuni pazienti con BPCO hanno un rischio più alto, ma c'è un dato interessante: se osserviamo i fattori di rischio principali, ci sono comorbidità che non sono necessariamente respiratorie e in effetti spesso non sono affatto di natura respiratoria. Parliamo di diabete di tipo 2, obesità, malattia cardiovascolare, malattia renale cronica, e così via.

Di nuovo, poniamo questi dati in prospettiva senza la vaccinazione. Questo paziente con 5 o più comorbidità che attualmente ha una probabilità più alta di 9,5 volte di morire o essere ricoverato in ospedale a causa del COVID rispetto a chi non ha comorbidità sarebbe in una posizione decisamente peggiore se non ci fosse stata la vaccinazione.

E nella parte finale si esamina la protezione che si ottiene in caso di precedente infezione da COVID. Questa è una domanda che i pazienti mi fanno in continuazione adesso, ovvero "Perché ho bisogno di un richiamo? Ho già avuto il COVID una volta", oppure due volte o in alcuni casi tre volte. "Perché ho bisogno del richiamo? È molto meglio sviluppare la mia immunità." Ebbene, come vedremo nelle prossime slide, tra breve, con il professor Openshaw, le cose non stanno così. Si ottiene una protezione aggiuntiva, anche se avere un'infezione, di sicuro un'infezione da Omicron, offre una protezione molto buona contro Omicron, ma non offre protezione contro le infezioni pre-Omicron.

Esaminiamo a fondo queste comorbidità e pensiamo ai pazienti che sono a rischio particolarmente alto. A sinistra osserviamo quelli di cui ci dobbiamo veramente preoccupare: gli organi solidi e poi con un rischio po' più basso, ma ancora ad alto rischio, i pazienti con trapianto di midollo osseo. Questi pazienti che assumono terapia immunosoppressiva non hanno un rischio altrettanto alto, ma comunque un rischio significativo. Dunque, l'immunosoppressione è tutta uguale ma, come direbbe George Orwell, qualcuna è più uguale di altre.

Se osserviamo, ci sono alcuni casi sorprendenti nella parte in basso a sinistra. Ad esempio, nei pazienti con malattia renale cronica/malattia renale cronica grave, quando si arriva allo stadio 5, la probabilità di morire è più alta di più di tre volte, in realtà 3,7 volte, rispetto a chi non ha quell'unica comorbidità. E questo prima di arrivare all'effetto cumulativo che si ottiene con multiple comorbidità. C'è dunque la necessità di sviluppare nuovi approcci per evidenziare quel gruppo di pazienti ad alto rischio, per poter fornire una migliore protezione.

Questa slide esamina più a fondo i pazienti immunosoppressi. C'erano dubbi che costoro non riuscissero ad ottenere lo stesso livello di protezione dal secondo richiamo. Qui vediamo che il vaccino primario più due richiami per i pazienti immunocompetenti di sicuro consente di ottenere una migliore protezione se si osserva il grafico nella parte superiore rispetto a chi non effettua il richiamo, ma non vi è molta differenza se si effettuano due richiami quasi simultaneamente. Questo non è il richiamo 1 di un anno fa, richiamo 2 adesso. Questi erano i dati degli Stati Uniti tra giugno e dicembre 2021. Sono le persone a cui sono stati somministrati due richiami a poca distanza l'uno dall'altro.

Le persone immunocompromesse, come vediamo nella parte bassa, ottengono una migliore protezione dal primo richiamo. La mia domanda è questa, professore: parlati di questi dati.

**Dott. Openshaw:** Okay, esaminiamo il rationale per adottare i vaccini in base all'immunogenicità in continua evoluzione di questi vari virus. Considerando il ceppo originale di Wuhan, pensavamo che il virus non sarebbe cambiato molto. Gli esperti del Coronavirus, quei pochi che abbiamo visto fino a poco tempo fa, ci dicevano che in realtà questi virus sono estremamente stabili dal punto di vista genetico. Trovano il modo di stabilizzare il loro genoma, prevenendo l'evoluzione che altrimenti avrebbe luogo.

In realtà abbiamo visto un'enorme evoluzione, come abbiamo detto prima, inizialmente dettata dalla trasmissibilità e poi dalla fuga immunitaria. La variante Omicron e le sottovarianti provengono tutte da qualcosa che forse era presente in una persona con un certo grado di immunosoppressione, che poi si è adattato in quella persona e successivamente si è diffuso nella comunità.

Credo che sia straordinario il fatto che abbiamo quasi rinunciato a cercare di dare un nome alle sottovarianti di Omicron. Ce ne sono troppe, ma sono capaci di sfuggire alla risposta immunitaria originale. La domanda ovvia, quindi, è questa: in che modo dobbiamo tenere conto di questo aspetto quando si progettano i vaccini?

Uno degli aspetti migliori dei vaccini a RNA è che sono molto flessibili. Risulta molto facile riprogrammarli e aggiornarli e incorporare nuovi antigeni. Chiaramente, incorporare i componenti di Omicron nel vaccino può essere fatto piuttosto facilmente usando la nuova tecnologia del vaccino a RNA.

Vediamo come funziona: qui c'è l'RNA originale, questo è il ceppo rosso. E poi c'è l'RNA di Omicron BA.1, il ceppo blu. La co-iniezione di entrambi nel muscolo genera le proteine che sono le proteine spike sia originali sia quelle aggiornate. C'è la possibilità di poterle rendere ibride in eterodimeri. Non sappiamo quale potrebbe essere la relativa significatività. Ciò non solo consente di generare gli anticorpi contro il virus originale e ottimizzare gli anticorpi contro l'eventuale risposta che potrebbe essere acquisita tramite l'infezione, ma genera anche una nuova risposta contro i nuovi antigeni presenti in Omicron.

Dunque, esiste un rationale scientifico a supporto di questo approccio. A livello molecolare e atomico sappiamo dove sono queste variazioni. Lo studio della pandemia dal punto di vista

scientifico è stato straordinario, anche per quanto riguarda la valutazione della risposta al vaccino. Sappiamo che pochi cambiamenti degli aminoacidi risultano cruciali per le variazioni nelle caratteristiche antigeniche. Sappiamo dove sono, e possiamo incorporarli nei vaccini.

Quali evidenze abbiamo che questi vaccini bivalenti saranno efficaci? Dobbiamo esaminare le risposte degli anticorpi neutralizzanti e dobbiamo ricordarci che non abbiamo altri dati su cui basarci al momento. Non sappiamo quale sarà l'effettiva protezione che otterremo nel mondo reale. Ma se osserviamo la variante Omicron rispetto all'RNA originale in termini di anticorpi neutralizzanti, che qui viene espresso con questa media geometrica dei titoli, si può vedere che, a sinistra, il tipo originale del vaccino non induce un miglioramento dell'immunità anche se si è contratto il virus, e questo è più o meno equivalente se si osserva la risposta al vaccino aggiornato.

Se si osserva la variante Omicron, si vede probabilmente un miglioramento più significativo in termini di antigenicità misurata in laboratorio. Dunque, al momento, dobbiamo basarci su questi dati per stabilire se questi vaccini forniranno un miglioramento.

Sono peggio in termini di effetti collaterali? Si potrebbe pensare che incorporando due diversi tipi di RNA si possano sviluppare più effetti collaterali, ma possiamo suddividere questi effetti collaterali in effetti collaterali locali ed effetti collaterali sistemici. A destra, si possono vedere due barre per ciascuno di questi effetti collaterali, a partire da dolore, eritema, gonfiore e così via. Si può vedere che in realtà la gravità degli effetti collaterali e la frequenza degli stessi sono equivalenti per il richiamo, che ha il componente bivalente che riconosce Omicron. Dunque, gli effetti collaterali non peggiorano.

Ci sono evidenze che la neutralizzazione possa essere migliore? Sono molti gli studi in corso che cercano di rispondere a questo specifico quesito. Concentriamoci sulla parte destra di questo grafico in particolare e vediamo che il miglioramento della neutralizzazione di Omicron aumenta di circa 1,5-1,6 volte. Dunque, sembra che la quantità di anticorpi generata contro Omicron sia migliorata passando a questi vaccini bivalenti. Dunque, gli effetti collaterali non sono peggiori e l'evidenza di laboratorio indica che viene indotta una maggiore produzione di anticorpi e speriamo che questo possa portare a un'elevata efficacia.

Questo è un altro sguardo alla quantità di reattogenicità, osservando gli effetti sia locali sia sistemici. Di nuovo, non c'è evidenza di una migliore reattogenicità con i vaccini bivalenti aggiornati. Dunque, per quanto riguarda l'evidenza di laboratorio e l'evidenza clinica che abbiamo raccolto finora, la reattogenicità sembra pari o migliore, ma dobbiamo ancora aspettare l'evidenza nel mondo reale dell'efficacia dei vaccini.

Ricapitolando i limiti di questi studi condotti finora, stiamo ancora aspettando di vedere cosa succederà aggiornando e aggiungendo altri componenti. Credo che sia interessante riflettere su questo punto: in realtà è perfettamente possibile aggiungere nuovi ceppi di RNA e ottenere risposte immunitarie aggiuntive. Questo significa che potremo sviluppare dei vaccini multivalenti contro molti patogeni respiratori diversi? È possibile.

Per ora, tutto dipende dagli anticorpi neutralizzanti e non sappiamo se ciò si tradurrà in un enorme beneficio clinico. I dati che abbiamo finora sono limitati solo al secondo richiamo. Non sappiamo quanto durerà e se il beneficio sarà a lungo termine o se dovremo continuare a fare i richiami. Personalmente, credo che nella popolazione stia crescendo l'immunità. E spero che alla fine non dovremo fare i richiami così frequentemente.

**Dott. Jarvis:** Sono molto interessata a quello che hai detto sul fatto che l'immunità sta crescendo nella popolazione, perché adesso seguiamo e guardiamo la prossima slide, che non è stata esaminata da altri colleghi, quindi dobbiamo valutarla con la dovuta cautela, ma è stata pubblicata molto recentemente, il 25 ottobre. Qui si esamina la probabilità di ottenere una protezione aggiuntiva con un richiamo per la variante in base a che percentuale della popolazione è protetta.

Torniamo quindi al punto del professor Openshaw in merito alla crescita dell'immunità a livello di popolazione. Qui vediamo che la risposta al vaccino bivalente, come abbiamo visto prima, ha aumentato gli anticorpi neutralizzanti di circa 1,5 volte. Cosa significa in termini reali? Ebbene, questo significa che poiché avevamo una protezione di circa il 90% con i vaccini originali contro la variante originale, se la precedente vaccinazione e/o infezione combinate a livello di popolazione determinava una protezione della popolazione di circa il 50%, allora la somministrazione del richiamo originale aumenterebbe la protezione a circa l'86% contro la malattia grave e si otterrebbe un aumento al 90%. No, scusate, non contro la malattia grave, contro la malattia sintomatica, grazie al richiamo contro la nuova variante. Ma si avrebbe solo circa l'1% di protezione extra contro la malattia grave. Detto questo, in base a questo articolo, ciò si traduce in 7-8 persone in più protette contro la malattia grave ogni 1.000 persone vaccinate con una nuova variante o con il vaccino bivalente rispetto al vaccino originale. Alla fine, parleremo ancora un po' con il nostro esperto di come questo si traduce nella vita reale.

Questo è un altro modo per dire la stessa cosa: in pratica, circa 8 ricoveri ospedalieri in meno ogni 1.000 persone. Di nuovo, bicchiere mezzo vuoto, bicchiere mezzo pieno: 8 su 1.000 forse non sembra molto, 1 su 120. Ma in realtà, dobbiamo pensare all'equilibrio precario in cui si è trovato il nostro sistema sanitario negli ultimi anni. Di sicuro, il nostro nel Regno Unito ha vacillato, così come quello di molti altri Paesi in tutto il mondo. Quindi, questo potrebbe fare una grande differenza in termini di non congestionare il servizio sanitario. È interessante che nel 2022, l'FDA ha suggerito di esaminare i vaccini per BA.4 e BA.5 invece di BA.1, che era stato valutato nelle sperimentazioni.

Ma c'è un aspetto molto importante: l'altra faccia della medaglia è che non abbiamo un numero sufficiente di vaccini bivalenti da somministrare a tutti al posto del monovalente, e ciò significa che dobbiamo ancora far passare il messaggio che si può perfezionare la protezione, come ha detto il professor Openshaw, somministrando il bivalente piuttosto che il monovalente. Ma la cosa più importante è sottoporsi al richiamo a prescindere. Abbiamo un paio di slide che mostrano come sono cambiati i tassi di vaccinazione.

Vedete che qui i secondi richiami sono molto bassi. Aumentano con il passare del tempo. Ma naturalmente, non dobbiamo dimenticare che la vasta maggioranza delle persone ha avuto accesso al secondo richiamo solo molto recentemente. Il punto forse più preoccupante è che la percentuale della popolazione che ha effettuato il primo richiamo è ferma a circa il 54%. Credo che questo sia un punto critico perché in realtà il richiamo non è stato offerto a tutti, o comunque non a molte persone. Ai bambini, ad esempio, in alcuni Paesi sono state offerte solo le prime due dosi. Ma, a prescindere, stiamo vedendo un aumento del numero del secondo richiamo.

Qui vediamo la risposta alla prima domanda: "Ho avuto una infezione, ho avuto due infezioni... Ho bisogno del vaccino, oppure ho bisogno del richiamo?" Qui vediamo che l'immunità ottenuta dall'infezione naturale, come ha detto il professor Openshaw, non è necessariamente prevedibile. Può essere molto variabile in base al livello di malattia che si contrae e ad altre caratteristiche demografiche. E non sono disponibili molte ricerche sulla durata di tale immunità.

Qui vediamo che se si è contratta l'infezione in passato, come vediamo a sinistra, si ha una protezione del 46% contro la precedente infezione e per un vaccino contro qualsiasi malattia, se si è avuta una precedente infezione, il 46% di protezione è una protezione molto bassa con solo due dosi di vaccino. Ma bisogna tenere conto della tempistica di questo studio: la maggior parte delle persone che ha avuto solo due dosi, le ha ricevute più di 12 mesi prima e questo non dobbiamo dimenticarlo. Ciò non significa che non offrano protezione: significa che la protezione diminuisce. Si osserva che si sono ricevute due dosi di vaccino e si è contratta l'infezione, la protezione sale al 55%, che è molto simile al dato che si ha con tre dosi di vaccino senza infezione. Ma la migliore protezione è stata ottenuta con le tre dosi di vaccino e precedente infezione.

A destra però c'è l'aspetto di cui secondo me dovremmo veramente preoccuparci, ovvero l'infezione grave. Qui vediamo che si ottiene una protezione del 73% dall'infezione grave se si è contratta l'infezione in passato; tre dosi di vaccino senza precedente infezione offrono una protezione del 98,2% contro una grave infezione, e se si aggiunge una precedente infezione si arriva al 100%. Quindi, credo che dovremmo concentrarci sulla parte destra, perché si parla dell'infezione grave, quella che determina il ricovero ospedaliero delle persone, che intasa il nostro servizio sanitario; dunque, dobbiamo riflettere su questo punto.

Parliamo quindi brevemente dell'efficacia che deriva dall'aver contratto Omicron, guardando nello specifico Omicron. Ancora una volta, credo che questo sia un punto molto importante, perché moltissimi nostri pazienti hanno avuto il COVID, ma non l'hanno avuto dal dicembre dell'anno scorso, quando Omicron ha iniziato a diventare prevalente. Se esaminiamo la protezione contro la variante BA.4 o BA.5 sintomatica, aver contratto Omicron offre un'ottima protezione, una protezione dell'84,5%, ma l'aver contratto una precedente infezione diversa da Omicron, ad esempio quella originale, Alpha, Beta o Delta, offre una protezione di solo il 38%. Guardiamo nella parte inferiore, alla probabilità di contrarre l'infezione: se si è contratto Omicron, si ha una probabilità decisamente inferiore di contrarre il virus di nuovo; si ha una protezione dell'80%. Ma ribadisco che se si è contratta una precedente infezione, prima di Omicron, la protezione è piuttosto bassa, solo il 33%.

Dunque, queste sono le raccomandazioni dell'ECDC e dell'EMA. Tutti raccomandano di somministrare il secondo richiamo alle persone ad alto rischio; l'ECDC e l'EMA lo raccomandano per le persone di età compresa tra 60 e 79 anni e le persone con eventuali condizioni mediche che determinano un alto rischio. Ma con i bivalenti, si sta dando la priorità alle persone a rischio particolarmente alto, le più vulnerabili nella nostra popolazione: quelle di età sopra i 60 anni, gli immunocompromessi, le persone con gravi condizioni di salute di base, e naturalmente le persone nelle case di cura.

Questa prossima slide indica una variazione del precedente argomento che ho mostrato e si riferisce a questo concetto: all'inizio, avevamo una popolazione ampiamente non protetta e non avevamo informazioni sull'efficacia del vaccino. Poi un numero impressionante di persone è stato protetto e siamo stati in grado di condurre sperimentazioni controllate con il placebo. Io ho partecipato a uno studio e mi è stato somministrato il placebo, ma non ho rimorsi. Siamo stati in grado di confrontare la probabilità di sviluppare malattia grave e malattia sintomatica tra il placebo e il vaccino. C'erano enormi differenze. Enormi.

Il problema che abbiamo qui è che adesso la maggior parte delle persone è stata vaccinata o ha contratto l'infezione. Con la maggior parte delle persone vaccinate, come abbiamo visto, le differenze incrementalmente ottenute dai richiami sarebbero molto più limitate, giusto? Quindi non è fattibile. Non possiamo condurre studi e aspettare i dati a lungo termine, giusto?

**Dott. Openshaw:** Esatto. Credo che la velocità con cui sono stati condotti questi studi sia straordinaria, perché il numero di infezioni è stato molto alto. Vediamo senza ombra di dubbio un'incredibile protezione contro la malattia grave. Credo che molti di noi, dopo aver visto questi risultati per la prima volta, abbiano avuto il sorriso stampato sul volto per molti giorni. Semplicemente incredibile. Ma per avere una protezione contro la malattia sintomatica, come possiamo vedere a sinistra di questa immagine, abbiamo bisogno dei vaccini mucosali. Credo che questo sarà il futuro per la vaccinologia, per passare questa risposta alla protezione mucosale e poi interrompere la trasmissione e l'evoluzione di nuove varianti.

**Dott. Jarvis:** Torniamo alla slide che ho mostrato prima commentando la tua idea di immunità a livello di popolazione perché, qui a sinistra, vediamo che dipende molto dalla percentuale della popolazione che è protetta. Se guardiamo a destra, osserviamo che, sebbene sia in termini assoluti, la differenza tra queste curve non è enorme. Non si previene lo sviluppo di una grave malattia a molte persone. Queste in effetti sono le persone che finiscono in ospedale. Sono le persone che bloccano i posti letto. Sono le persone veramente malate, che sovraccaricano le terapie intensive, che sovraccaricano il nostro sistema sanitario nazionale o i nostri servizi sanitari. Non ne servono molti per fare la differenza, vero?

**Dott. Openshaw:** Sì. Sono le persone che vediamo nei nostri ambulatori e che hanno una malattia molto grave; quindi, è molto importante proteggerle in modo efficiente usando regimi vaccinali molto buoni e magari anche altri metodi.

**Dott. Jarvis:** Prima hai parlato brevemente di come si sviluppano nuove varianti, ma questa è una domanda che mi viene posta molto frequentemente dai miei pazienti, soprattutto quando pensano al futuro. Spiegaci come avviene, perché tu hai visto non una, ma due pandemie.

**Dott. Openshaw:** Sì, esatto. Credo che sia molto interessante vedere come il modo in cui si sviluppano le varianti di un virus è cambiato. Inizialmente si generavano semplicemente con la trasmissione. Poi, mano a mano che è cresciuta l'immunità nella popolazione in virtù dell'infezione e della vaccinazione, è risultato chiaro che le varianti nascevano dalla pressione immunologica. Pressione indotta non solo dalle cellule B, dagli anticorpi, ma ci sono delle evidenze che conducono anche alle cellule T, che sono importanti per questa protezione, forse le cellule T mucosali che si trovano sulla superficie mucosale.

Credo che l'infezione cronica nei pazienti immunocompromessi possa consentire una selezione genetica per la fuga immunitaria. E questo è un altro motivo per cui dobbiamo concentrarci su queste persone vulnerabili immunocompromesse. Credo che dobbiamo assolutamente dare la priorità alla vaccinazione ai gruppi vulnerabili e ottenere maggiori informazioni su come identificare tali gruppi per garantire una migliore protezione.

**Dott. Jarvis:** Ebbene una delle grandi gioie per me di avere il privilegio di partecipare a queste sessioni è poter ascoltare la voce degli esperti. Abbiamo realizzato questa slide e poi Peter ha fatto delle piccole precisazioni che dimostrano la profondità delle sue conoscenze. Questo mi consente di fare la domanda delle domande: dovremo continuare a sviluppare vaccini per sempre? Come abbiamo visto, non teniamo più il conto: abbiamo avuto Alpha, Delta, Omicron. E adesso abbiamo Q.1 e Q.11 o qualcosa del genere.

**Dott. Openshaw:** Sì. Per quanto riguarda il futuro, è molto difficile fare delle previsioni, come sempre. Questo è quello che tutti vorremmo sapere. Credo che sia inevitabile che i vaccini dovranno continuare ad essere adattati al virus circolante. Questo va benissimo. È quello che facciamo da moltissimi anni con l'influenza. Credo che probabilmente continueremo a farlo in questo caso.

L'attenzione principale sarà concentrata su come riusciremo a produrre vaccini polivalenti in grado di rispondere contro diversi patogeni, tutto integrato in un'unica somministrazione. E, poi, come possiamo dirigere la risposta ai siti mucosali e interrompere la trasmissione.

**Dott. Jarvis:** Ebbene, è interessante vedere quello che succede con l'influenza, dove abbiamo un trivalente adiuvato. Abbiamo anche vaccini quadrivalenti. Ma non è così semplice.

**Dott. Openshaw:** Vanno bene, ma non sono ottimi vaccini. Ammettiamolo. Non sono ottimi vaccini. Sono buoni. Non sono ottimi vaccini. Dobbiamo cercare di sviluppare ottimi vaccini in futuro.

**Dott. Jarvis:** Con quello che siamo riusciti a fare con il COVID, abbiamo posto l'asticella molto in alto. Ebbene, signore e signori, tra pochi istanti risponderemo alle domande, ma vorrei fare il riassunto di questo punto. I richiami senza ombra di dubbio aiutano a ripristinare l'efficacia della vaccinazione primaria e funzionano, anche se si è contratto il virus e in particolare se l'infezione è stata contratta prima di Omicron. La riduzione della protezione, e la ridotta efficacia contro le varianti emergenti in particolare, implicano che è molto probabile che nel breve-medio termine dovremo continuare a usare i richiami.

I richiami bivalenti migliorano la risposta anticorpale. Non abbiamo gli esiti clinici, come ha spiegato il professor Openshaw molto chiaramente, ma un livello più alto di circa il 56% di anticorpi neutralizzanti ottenuto con il bivalente rispetto al singolo vaccino, la versione originaria del monovalente. Se valutiamo il bivalente, abbiamo visto chiaramente dalle raccomandazioni degli enti regolatori che dovremmo dare la priorità a coloro che hanno più probabilità di trarre il maggiore beneficio. Si tratta di coloro che presentano un rischio più alto, a causa dell'età, della fragilità o dello stato immunocompromesso, insieme ovviamente alle molteplici comorbilità.

Signore e signori, molte grazie per la partecipazione. Siamo molto felici della vostra partecipazione. Ma naturalmente, in primo luogo, un enorme ringraziamento al nostro esperto.

**Dott. Openshaw:** Grazie, Sarah. È stato un piacere.

*Questa trascrizione non è stata modificata.*

#### **Dichiarazione di non responsabilità**

Questo documento è unicamente a scopo didattico. Per la lettura dei contenuti del presente documento non sarà riconosciuto alcun credito di Educazione continua in medicina (ECM). Per partecipare a questa attività, visitare [www.medscape.org/viewarticle/984474](http://www.medscape.org/viewarticle/984474)

Per domande relative al contenuto di questa attività, contattare il fornitore dell'attività formativa all'indirizzo [CME@webmd.net](mailto:CME@webmd.net).

Per assistenza tecnica, contattare [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net)

L'attività formativa presentata sopra può comportare scenari simulati basati su casi. I pazienti raffigurati in tali scenari sono fittizi. Non vi è e non va ricercata alcuna associazione intenzionale a pazienti reali, vivi o deceduti.

Il materiale qui presentato non riflette necessariamente le opinioni di Medscape LLC o di eventuali persone o enti commerciali che sostengono aziende che supportano la programmazione formativa su [medscape.org](http://medscape.org). Questi materiali possono includere discussioni su prodotti terapeutici che non sono stati autorizzati dalla European Medicines Agency per l'uso in Europa, impieghi *off label* di prodotti autorizzati

o dati che sono stati presentati sotto forma di abstract. Questi dati devono essere considerati preliminari fino a quando verranno pubblicati in una rivista specializzata. I lettori sono tenuti a verificare tutte le informazioni e tutti i dati prima di trattare i pazienti o utilizzare le terapie descritte in questa o altre attività formative. È necessario consultare un professionista sanitario qualificato prima di utilizzare qualsiasi prodotto terapeutico discusso in questa sede.

Medscape Education © 2022 WebMD Global, LLC

Medscape Education, LLC