

Cosa possiamo aspettarci dai vaccini di prima generazione COVID-19?



Si prevede che una prima generazione di vaccini COVID-19 ottenga l'approvazione non appena alla fine del 2020 o all'inizio del 2021. Un'ipotesi popolare è che questi vaccini forniranno l'immunità della popolazione in grado di ridurre la trasmissione della sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) e portare a una ripresa della "normalità" pre-COVID-19. Dato un numero di riproduzione iniziale di circa 2,1, che da allora è stato rivisto fino a circa 4, e tenendo conto della sovradisposizione delle infezioni, forse circa il 25-50% della popolazione dovrebbe essere immune al virus per ottenere la soppressione della trasmissione comunitaria.¹⁻³

Vaccini multipli COVID-19 sono attualmente in fase 3 di sperimentazione con efficacia valutata come prevenzione della malattia confermata virologicamente. L'OMS raccomanda che i vaccini di successo dovrebbero mostrare una riduzione del rischio di malattia di almeno il 50%, con il 95% CI che la vera efficacia del vaccino supera il 30%.⁴ Tuttavia, l'impatto di questi vaccini COVID-19 sull'infezione e quindi sulla trasmissione non è stato valutato. Anche se i vaccini fossero in grado di conferire protezione dalle malattie, potrebbero non ridurre la trasmissione in modo simile. Gli studi di sfida sui primati vaccinati hanno mostrato riduzioni della patologia, dei sintomi e della carica virale nel tratto respiratorio inferiore,^{5,7} ma non è riuscito a suscitare immunità sterilizzante nelle vie aeree superiori. Per un vaccino è stata rivendicata l'immunità sterilizzante nelle vie aeree superiori, ma si attende la pubblicazione di questi dati sottoposta a revisione paritaria.⁸ Sono stati segnalati casi di reinfezione virologicamente confermata da SARS-CoV-2 di individui precedentemente infettati, ma l'entità di tale reinfezione non è chiara.⁹ Non è noto se la reinfezione sia associata alla diffusione secondaria.

I correlati immunologici di protezione dall'infezione da SARS-CoV-2 e COVID-19 devono ancora essere chiariti. Gli anticorpi neutralizzanti preesistenti sembravano aver fornito protezione contro la reinfezione nelle persone a bordo di un peschereccio dove si è verificata un'epidemia di SARS-CoV-2 con un alto tasso di attacchi di infezione.¹⁰ Nei modelli animali, trasferimento passivo di anticorpi protetto contro COVID-19,^{11,12} mentre l'anticorpo neutralizzante era correlato alla protezione dopo l'inoculazione.¹³ Tuttavia, i ruoli dell'immunità della mucosa, di altre attività anticorpali biologiche (p. Es., Citotossicità cellulare dipendente da anticorpi) e delle cellule T nella protezione conferita dall'infezione naturale o dall'immunizzazione passiva non sono chiari.

La prevalenza e la durata dell'anticorpo neutralizzante le risposte dopo l'infezione naturale devono ancora essere definite da test di neutralizzazione gold-standard che utilizzano virus vivi piuttosto che test di neutralizzazione dello pseudotipo o test ELISA non funzionali.¹⁴ La durata della protezione contro la reinfezione da coronavirus umani stagionali potrebbe durare meno di un anno.¹⁵ La reinfezione da coronavirus della sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS-CoV) si verifica nei cammelli dromedari, l'ospite naturale di quel virus.¹⁶

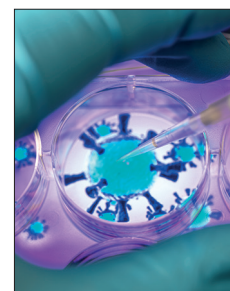
Se i cammelli reinfettati sono contagiosi come quelli con infezioni primarie non è noto. L'osservazione che la MERS-CoV sia enzootica nelle popolazioni di dromedari nonostante l'elevata (> 90%) sieroprevalenza nei cammelli giovani e adulti implica che la trasmissione del virus potrebbe non essere interrotta funzionalmente da una precedente infezione. Altrettanto rilevante è il modo in cui i vaccini antinfluenzali possono ridurre la trasmissione di malattie,¹⁷ considerando che i vaccini antipolio inattivati sono efficaci nel proteggere dalle malattie ma hanno un effetto minore sulla riduzione della diffusione fecale del virus della poliomielite¹⁸ e quindi possibilmente in trasmissione.

Queste osservazioni suggeriscono che non possiamo assumere che i vaccini COVID-19, anche se dimostrati di essere efficaci nel ridurre la gravità della malattia, ridurrebbero la trasmissione del virus a un livello comparabile. L'idea che l'immunità della popolazione indotta dal vaccino COVID-19 consentirà un ritorno alla "normalità" pre-COVID-19 potrebbe essere basata su ipotesi illusorie.

Un'altra considerazione importante è la strategia di allocazione del vaccino COVID-19. I primi principi assegnerebbero preferenzialmente le forniture di vaccini alle persone ad alto rischio di grave morbilità e mortalità. Le analisi preliminari basate sul modello supportano questa inferenza teorica.¹⁹

Tuttavia, le prospettive di allocazione dei vaccini oltre alle considerazioni utilitaristiche sono importanti. L'Accademia Nazionale di Medicina degli Stati Uniti *Framework preliminare per Allocazione equa dei vaccini COVID-19* identificato altri criteri fondamentali, come la parità di considerazione, la mitigazione delle disuguaglianze di salute, l'equità e la trasparenza, che dovrebbero anche determinare l'assegnazione dei vaccini.²⁰ Oltre ai rischi di grave morbilità e mortalità e di trasmissione di malattie, questo quadro stabilisce due criteri aggiuntivi per un'equa allocazione dei vaccini: i rischi di contrarre infezioni e di impatto sociale negativo.²⁰

Gli operatori sanitari di prima linea e gli operatori essenziali, come gli insegnanti di scuola, appartengono a entrambi questi ultimi gruppi.



Tek Image / Science Photo Library

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31976-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31976-0)

I responsabili politici devono essere vigili sul possibile impatto dell'esitazione sui vaccini.²¹ Nella risposta COVID-19, le attività di alcuni politici sono state incompatibili con la scienza e rischiano di erodere ulteriormente la fiducia nei confronti del vaccino tra il pubblico in generale. La potenziale interruzione di una percentuale di persone che declina l'assunzione del vaccino potrebbe essere sostanziale. La probabile eterogeneità di tali abitudini all'introduzione delle vaccinazioni tra i paesi e tra le divisioni partigiane all'interno delle nazioni non dovrebbe essere sottovalutata. Infine, se i viaggi internazionali dovessero ricominciare completamente, l'assegnazione di vaccini a diversi paesi con diversi mezzi di accesso richiederà un'attenta deliberazione, basata su motivi morali e perché nessun paese sarà veramente protetto dal COVID-19 fino a quando non lo sarà praticamente l'intero mondo.²²

Nonostante questi avvertimenti, i vaccini COVID-19 sono necessari, anche se hanno un impatto minimo sulla trasmissione e nonostante le sfide dell'allocatione del vaccino. Ciò che è probabile che questi vaccini ottengano potrebbe non essere l'immunità di gregge. In tal caso, le strategie su come utilizziamo tali vaccini dovrebbero essere basate su altre considerazioni. I vaccini che proteggono i giovani adulti sani proteggeranno anche i gruppi vulnerabili a malattie gravi come gli anziani e quelli con comorbidità? I vaccini antinfluenzali sono meno efficaci nelle popolazioni più anziane rispetto alle popolazioni più giovani, in parte a causa della senescenza immunitaria,²³ che potrebbe influenzare in modo simile i vaccini COVID-19. Tuttavia, il cosiddetto peccato antigenico originale nei vaccini antinfluenzali che deriva da infezioni sequenziali o vaccinazioni con ceppi antigenicamente strettamente correlati²⁴ non è rilevante per i coronavirus. Se i vaccini COVID-19 avessero un'efficacia accettabile nel ridurre la morbilità e la mortalità nei gruppi ad alto rischio, avrebbero un ruolo importante, indipendentemente dall'impatto sulla trasmissione e sull'immunità della popolazione. Se le popolazioni ad alto rischio possono essere protette dalla vaccinazione, le misure di controllo del COVID-19 potrebbero essere ricalibrate. Fondamentalmente, sarà importante comunicare ai responsabili politici e al pubblico in generale che i vaccini di prima generazione sono solo uno strumento nella risposta globale della salute pubblica al COVID-19 ed è improbabile che siano la soluzione definitiva che molti si aspettano.

Non dichiariamo interessi in competizione.

Malik Peiris, *Gabriel MLeung
gmleung@hku.hk

School of Public Health, LKS Faculty of Medicine, The University of Hong Kong, Pokfulam, Hong Kong Special Administrative Region, China

1 Li Q, Guan X, Wu P, et al. Dinamiche di trasmissione precoci a Wuhan, Cina, della nuova polmonite infetta da coronavirus. *NEngl J Med* 2020; **382**: 1199–207.

2 Adam DC, Wu P, Wong JY, et al. Potenziale di raggruppamento e espansione delle infezioni da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) da sindrome respiratoria acuta grave a Hong Kong. *NatMed* 2020; pubblicato il 17 settembre <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1092-0>.

- 3 Gomes MGM, Corder RM, King JG, et al. La variazione individuale della suscettibilità o dell'esposizione a SARS-CoV-2 abbassa la soglia di immunità della mandria. *medRxiv* 2020; pubblicato online il 21 maggio. <https://doi.org/10.1101/2020.04.27.20081893> (pre stampa).
- 4 CHI. Bozza del panorama dei vaccini candidati COVID-19. 9 settembre 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (accesso effettuato il 13 settembre 2020).
- 5 Krause P, Fleming TR, Longini I, Henaó-Restrepo AM, Peto R, per il gruppo di esperti di sperimentazione sui vaccini di solidarietà dell'Organizzazione mondiale della sanità. Gli studi sul vaccino COVID-19 dovrebbero cercare un'efficacia utile. *Lancetta* 2020; **396**: 741–43.
- 6 van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, et al. Il vaccino ChAdOx1 nCoV-19 previene la polmonite SARS-CoV-2 nei rhesusmacaques. *Natura* 2020; pubblicato online il 30 luglio. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2608-y>.
- 7 Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, et al. Valutazione del vaccino RNA-1273 contro SARS-CoV-2 in primati non umani. *NEngl J Med* 2020; pubblicato online il 28 luglio <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024671>.
- 8 Novavax. Novavax annuncia dati positivi di fase 1 per il suo candidato vaccino COVID-19. 4 agosto 2020. <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-announces-positive-phase-1-data-its-covid-19-vaccine> (accesso 13 settembre 2020).
- 9 A KK, Hung IF, Ip JD, et al. Re-infezione da COVID-19 da parte di un ceppo di SARS-coronavirus-2 filogeneticamente distinto confermato dal sequenziamento dell'intero genoma. *Clin Infect Dis* 2020; pubblicato online il 25 agosto <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1275>.
- 10 Addetia A, Crawford KHD, Dings A, et al. Gli anticorpi neutralizzanti sono correlati alla protezione dalla SARS-CoV-2 negli esseri umani durante un'epidemia di pescherecci con un alto tasso di attacco. *J Clin Microbiol* 2020; pubblicato online il 21 agosto <https://doi.org/10.1128/JCM.02107-20> (preprint).
- 11 Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, et al. Simulazione delle manifestazioni cliniche e patologiche della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) nel modello di criceto siriano dorato: implicazioni per la patogenesi e la trasmissibilità della malattia. *Clin Infect Dis* 2020; pubblicato online il 26 marzo. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa325>.
- 12 Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, et al. L'infezione da SARS-CoV-2 protegge dalla rechallenge nei rhesusmacaques. *Scienza* 2020; **369**: 812–17.
- 13 Yu J, Tostanoski LH, Peter L, et al. Protezione del vaccino a DNA contro SARS-CoV-2 nei rhesusmacaques. *Scienza* 2020; **369**: 806–11.
- 14 Seow J, Graham C, Merrick B, et al. Valutazione longitudinale e declino delle risposte anticorpali nell'infezione da SARS-CoV-2. *medRxiv* 2020; pubblicato online l'11 luglio <https://doi.org/10.1101/2020.07.09.20148429> (preprint).
- 15 Callow KA, Parry HF, Sergeant M, Tyrrell DA. L'andamento nel tempo della risposta immunitaria all'infezione sperimentale da coronavirus dell'uomo. *Epidemiol Infect* 1990; **105**: 435–46.
- 16 Hemida MG, Alnaeem A, Chu DK, et al. Studio longitudinale sulle mandrie di cammelli indomedari da sindrome respiratoria del Medio Oriente infestate da coronavirus in Arabia Saudita, 2014–2015. *Emerg Microbes Infect* 2017; **6**: e56.
- 17 Monto AS, Davenport FM, Napier JA, Francis T. Modifica di un'epidemia di influenza a Tecumseh, Michigan mediante la vaccinazione degli scolari. *J Infect Dis* 1970; **122**: 16–25.
- 18 Davis DC, Lipson MJ, Carver DH, Melnick JL, Robbins FC. Il grado e la durata dell'escrezione del virus della poliomielite tra i contatti familiari vaccinati di casi clinici di poliomielite. *Pediatrics* 1958; **22**: 33–40.
- 19 Bubar KM, Kissler SM, Lipsitch M, Cobey S, Grad YH, Larremore DB. Strategie di prioritizzazione del vaccino COVID-19 basate sul modello per età e stato sierologico. *medRxiv* 2020; pubblicato online il 10 settembre. <https://doi.org/10.1101/2020.09.08.20190629> (pre stampa).
- 20 Accademie nazionali di scienze, ingegneria e medicina. Discussione del quadro preliminare per un'equa allocatione del vaccino COVID-19. Washington, DC: The National Academies Press, 2020.
- 21 de Figueiredo A, Simas C, Karafillakis E, Paterson P, Larson HJ. Mappatura delle tendenze globali nella fiducia nei vaccini e studio delle barriere all'assunzione del vaccino: uno studio di modellazione temporale retrospettivo su larga scala. *Lancetta* 2020; pubblicato online il 10 settembre. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31558-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31558-0).
- 22 Emanuel EJ, Persad G, Kern A, et al. Un quadro etico per l'allocatione globale dei vaccini. *Scienza* 2020; **369**: 1309–12.
- 23 Wagner A, Weinberger B. Vaccini per prevenire le malattie infettive nella popolazione anziana: sfide immunologiche e prospettive future. *Immunol Anticore* 2020; **11**: 717.
- 24 Kim JH, Skountzou I, Compans R, Jacob J. Risposte al peccato antigenico originali ai virus dell'influenza. *J Immunol* 2009; **183**: 3294–301.