

# COVID-19 e vaccini: facciamo chiarezza!

## COVID-19 and vaccines: let's clarify!

Alessandro Zanforlin<sup>1</sup>, Alberto Fantin<sup>2</sup>, Rosastella Principe<sup>3</sup>,  
Salvatore Cardellicchio<sup>4</sup>, Paolo Pozzi<sup>5</sup>, Giuseppe Peralta<sup>6</sup>, Mario Tamburrini<sup>7</sup>,  
Paolo Aureli<sup>8</sup>, Cristina Cinti<sup>9</sup>, Renato De Tullio<sup>10</sup>, Paola Martucci<sup>11</sup>,  
Raffaella Giacobbe<sup>11</sup>, Alessandro Matarese<sup>12</sup>, Antonella Serafini<sup>13</sup>

<sup>1</sup> Servizio Pneumologico Aziendale, Azienda Sanitaria dell'Alto Adige, Bolzano; <sup>2</sup> S.C. Pneumologia e Fisiopatologia Respiratoria, AOU S.M. della Misericordia, Udine; <sup>3</sup> UOSD DH Pneumologico – Interstiziopatie Polmonari, Centro Antifumo Ospedale San Camillo-Forlanini, Roma; <sup>4</sup> Centro Antifumo, AOU Careggi, Firenze; <sup>5</sup> SSD Pneumologia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; <sup>6</sup> Casa di Cura Latteri Palermo, Responsabile Scientifico Hospice Villa Sofia Cervello, Palermo; <sup>7</sup> UOC Pneumologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Arcispedale Sant'Anna; <sup>8</sup> Già Dirigente di Ricerca presso Istituto Superiore di Sanità, Roma; <sup>9</sup> Scuola eco MSK Bologna; <sup>10</sup> Fondazione Maugeri, Bari; <sup>11</sup> UOSC Pneumologia Interventistica, AORN A. Cardarelli, Napoli; <sup>12</sup> UOC Pneumologia, AORN Cardarelli, Napoli; <sup>13</sup> SC Pneumologia, Ospedale Civile, ASL 1 Imperia

A cura di:

Gruppo di Studio Educazionale, Prevenzione, Epidemiologia -  
Responsabile Alessandro Zanforlin  
Sezione Giovani Pneumologi - Responsabile Mario Tamburrini  
Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO-ITS)

### Riassunto

La pandemia da SARS-CoV-2, diffusasi a partire dalla fine del 2019, sta mettendo a dura prova i sistemi sanitari di tutto il mondo. Il virus SARS-CoV-2 è un coronavirus in grado di determinare una patologia, denominata COVID-19, che nelle forme più gravi causa una polmonite interstiziale bilaterale con grave insufficienza respiratoria. Al momento la prevenzione è la misura che si è dimostrata più efficace ad impedire o limitare il diffondersi del virus, in quanto non si conoscono terapie specifiche dimostrate efficaci a combattere il virus. Terapie di tipo antivirale ed antinfiammatorio stanno dimostrando efficacia nel limitare la progressione e la mortalità legate a COVID-19, ma l'utilizzo di questi farmaci è legato soprattutto al *setting* ospedaliero, dove i supporti vitali con ossigeno ad alti flussi e ventilazione non invasiva riescono a supportare spesso i casi più gravi limitando il ricorso all'intubazione.

Nello scorso anno ingenti sforzi economici ed organizzativi hanno permesso il rapido sviluppo di diverse tipologie di vaccini contro SARS-CoV-2, progressivamente immessi in commercio ed approvati dalle agenzie del farmaco, che ha permesso l'inizio della campagna vaccinale al termine del 2020.

Date le preoccupazioni e i dubbi generati in particolare dalla diffusione di *fake-news*, lo scopo del presente documento è quello di informare la popolazione sui vaccini disponibili, cercando di chiarire i dubbi più comuni, che sono stati raccolti tramite *survey* diffuse su piattaforme *social*.

**Parole chiave:** COVID-19, vaccini COVID-19, farmacovigilanza, SARS-CoV-2, mRNA, vettori virali, vaccinazione

### Summary

SARS-CoV-2 pandemic has spread worldwide since the end of 2019, straining health systems around the world. SARS-CoV-2 is a coronavirus that could determine a disease, known as COVID-19, that in its most severe forms consists of a bilateral interstitial pneumonia associated with severe respiratory failure. Prevention is currently the most effective measure in order to prevent or limit the spread of the virus, as no specific therapies are known to be strongly effective against the virus.

Ricevuto il 7-1-2021  
Accettato il 16-3-2021

### Corrispondenza

Alessandro Zanforlin  
Servizio Pneumologico Aziendale, Azienda Sanitaria dell'Alto Adige  
piazza W.A. Loew Cadonna 12, 39100 Bolzano  
alessandro.zanforlin@gmail.com

### Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

**Come citare questo articolo:** Zanforlin A, Fantin A, Principe R, et al. COVID-19 e vaccini: facciamo chiarezza! Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2021;36:17-30. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-A057>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Anti-viral and anti-inflammatory drugs show to be effective in limiting disease progression and mortality, but the use of these drugs is usually limited to hospital settings, where life support with high-flow oxygen and non invasive ventilation can often support the most severe cases, limiting the need of orotracheal intubation.

During the last year, strong economic and organisational efforts have determined the rapid development of many types of vaccines against SARS-CoV-2, which have been progressively placed in market and approved by drug agencies, allowing the vaccination campaign to begin at the end of 2020.

Given the concerns and doubts generated, in particular because of the spread of fake news, the aim of this document was to inform the population about the available vaccines, trying to clarify the most common doubts, which were collected through surveys spread on social platforms.

**Key words:** COVID-19, COVID-19 vaccines, pharmacovigilance, SARS-CoV-2, mRNA, viral vectors, vaccination

## Conosci il tuo nemico, come è fatto il coronavirus

Il SARS-CoV-2 è un virus zoonotico (cioè trasmesso dagli animali all'uomo), il cui messaggio genetico è contenuto in un unico filamento di RNA (acido ribonucleico). È stato identificato per la prima volta nel dicembre 2019 a seguito di una insolita polmonite virale (nota oggi come COVID-19, *coronavirus disease 2019*) in alcuni pazienti della città di Whuan, Cina, per poi diffondersi rapidamente in tutto il mondo <sup>1,2</sup>. In base alle sue caratteristiche genomiche è stato associato alla famiglia dei *Coronavirus* che comprende 39 specie capaci di infettare l'uomo, altri mammiferi e uccelli causando malattie respiratorie, cardiache, enteriche, epatiche e neurologiche <sup>3</sup>.

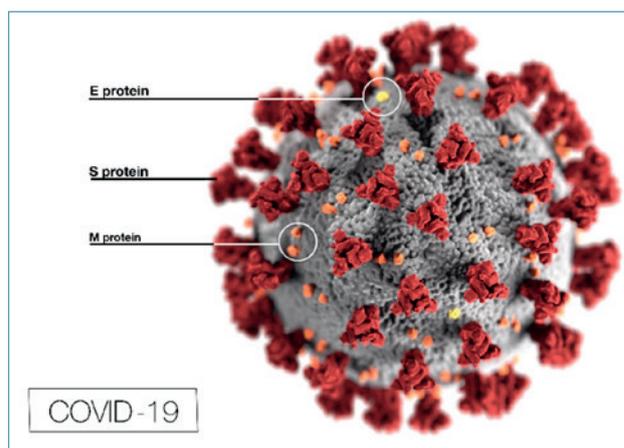
L'RNA del SARS-CoV-2 è racchiuso in una capsula di forma sferica (Fig. 1), composta da cinque tipi di proteine: le proteine *spike* (S), le proteine dell'involucro (E), le proteine di membrana (M), la proteina emoagglutinina-esterasi (HE) e la proteina nucleocapsidica (N), tutte legate all'RNA. Le proteine S, E, M, HE sono in superficie mentre il materiale genetico responsabile della replicazione è all'interno del virione legato al nucleocapside. L'intero materiale genetico è composto da 29.891 nucleotidi pari a 9.860 amminoacidi; invece, la proteina *spike* è formata da 1.273 amminoacidi <sup>1</sup>.

### In sintesi

**Il SARS-CoV-2 è costituito da 3 componenti:**

- 1. capside (involucro del virus);**
- 2. proteine di superficie, tra cui le proteine "spike", che consentono al virus di attaccare le cellule umane;**
- 3. RNA, contenuto nella parte interna del virus, che contiene le informazioni genetiche necessarie per replicarsi.**

Il nome *Coronavirus* si deve al fatto che le protuberanze proteiche (peplomeri) presenti sulla superficie della particella virale creano, all'osservazione al microscopio elettronico, l'immagine che ricorda una corona solare. SARS-CoV-2 è stato così denominato perché presenta un genoma al 75-80% identico a quello del virus SARS-CoV (**S**evere **A**cute **R**espiratory **S**ndrome-**C**oro-



**Figura 1.** Rappresentazione di SARS-CoV-2 intero con l'indicazione degli elementi costitutivi (Fonte: CDC Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Image Library PHIL ID #23313).

naVirus), l'agente causale di focolai della sindrome respiratoria acuta grave, verificatisi nel 2002 e 2003 nella provincia del Guangdong, Cina, e diffusosi in altri 37 Paesi; esso è il settimo dei *Coronavirus* noti per aver infettato gli esseri umani <sup>4</sup>.

L'analisi dell'intero genoma di SARS-CoV-2 mostra una correlazione con i *Coronavirus* trovati nei pipistrelli <sup>5</sup>. Tuttavia, non siamo ancora in grado di dire come si sia originato ed evoluto. Inoltre, non siamo ancora in grado di dimostrare l'esistenza di ospiti intermedi e, quindi, se SARS-CoV-2 sia stato trasmesso all'uomo attraverso un ospite intermedio né quale animale possa aver svolto tale ruolo. Lo studio sulle variazioni del materiale genetico ha permesso di verificare che la sequenza genomica di SARS-CoV-2 cambia nel tempo a causa di mutazioni che si verificano casualmente a carico di alcuni nucleotidi <sup>6</sup>. All'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sono stati inviati da vari Paesi *report* su inusuali casi di COVID-19 associati a varianti di SARS-CoV-2 <sup>7</sup>. L'OMS valuta di regola se le varianti di SARS-CoV-2 comportino cambiamenti nella trasmissibilità, presentazione clinica e gravità, o se hanno un impatto sulle misure di contrasto adottate, inclusa l'eventuale modifica dei protocolli diagnostici e terapeutici. A tutt'oggi, sono 3 le varianti che hanno creato maggior interesse e preoccupazione

nelle autorità sanitarie <sup>8,9</sup> perché più significativamente trasmissibili. La prima di queste varianti è stata segnalata dalle autorità inglesi all'OMS a metà di dicembre dello scorso anno. Si tratta di un ceppo denominato SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (= Variant of Concern, year 2020, month 12, variant 01; oggi nota come variante B.1.1.7) caratterizzato dalla sostituzione di 23 nucleotidi. Il ceppo presenta un potenziale stimato aumento del numero riproduttivo (R) di 0,4 o superiore e una trasmissibilità stimata aumentata fino al 70% rispetto al virus inizialmente isolato. Nello stesso periodo anche le autorità sudafricane segnalavano all'OMS l'isolamento di una variante denominata 501Y.V2 (oggi nota come B.1.351) anch'essa associata, come quella inglese, ad un aumento della carica virale che suggerisce un potenziale incremento della trasmissibilità. La terza variante di rilievo è stata identificata a metà gennaio di quest'anno dalle autorità giapponesi in 4 viaggiatori provenienti dal Brasile. Si tratta di un ceppo (noto come P.1) che presenta 17 mutazioni comprese 3 nel *receptor binding domain* (RBD) della proteina *spike*.

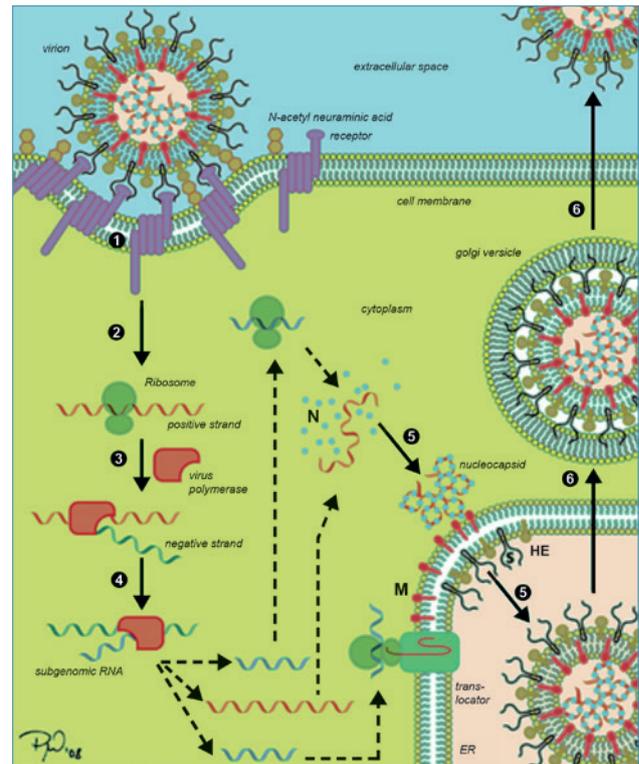
Grazie ad una specifica mutazione, denominata D614G, tutte e tre le varianti condividono l'abilità di diffondersi più rapidamente rispetto al ceppo predominante <sup>5</sup>.

**In sintesi**

- **Il SARS-CoV-2 appartiene alla famiglia dei Coronavirus.**
- **Mostra correlazioni con i coronavirus dei pipistrelli.**
- **Recentemente è stato individuato in Regno Unito un ceppo che mostra una maggiore capacità replicativa e trasmissibilità, ma i vaccini in sviluppo sembrano comunque essere efficaci.**

Gli acidi nucleici sono una importante classe di macromolecole presenti in tutte le cellule e nei virus. La loro funzione è quella di conservare ed esprimere le informazioni genetiche. Si conoscono due principali tipi di acidi nucleici (Fig. 2): l'acido desossiribonucleico (DNA, un composto formato da due filamenti legati l'uno all'altro a formare la nota doppia elica grazie alla complementarità delle basi azotate dei nucleotidi) e l'acido ribonucleico (RNA, una struttura genica composta da un unico filamento di nucleotidi). Il DNA e l'RNA sono polimeri costituiti da varie unità detti nucleotidi. Ogni filamento del DNA contiene una delle quattro possibili basi azotate: adenina (A), guanina (G) citosina (C) e timina (T), mentre i nucleotidi dell'RNA hanno solo al posto di quest'ultima un'altra base azotata chiamata uracile (U).

Il DNA è il materiale genetico presente in tutti gli organi-



**Figura 2.** Infezione cellulare e fasi della replicazione virale: 1. Adesione della proteina *spike* al ricettore della membrana cellulare ACE2; 2. Penetrazione della particella virale (non è noto se per fusione o endocitosi); 3. Replicazione del genoma virale; 4. Sintesi delle proteine virali; 5. Assemblaggio; 6. Liberazione delle particelle virali neoformate.

smi viventi, dai batteri unicellulari ai mammiferi pluricellulari, che codifica le informazioni di cui ha bisogno una cellula per produrre le proteine necessarie a costruire e mantenere le cellule funzionanti. Alcuni virus, come il coronavirus responsabile della malattia da COVID-19, invece, usano come materiale genetico l'RNA e per questo hanno bisogno di una cellula ospite che fornisca loro gli elementi chimici necessari alla decifrazione della sequenza, per poter produrre proteine e riprodursi. Tuttavia, nel caso del DNA, prima che le informazioni possano essere utilizzate per sintetizzare le varie proteine è necessario fare una copia (trascrizione) di ciascun gene (cioè realizzare una sequenza di una serie di nucleotidi che costituiscono un gene). Questa copia è un tipo di RNA che per la funzione svolta è detto RNA messaggero (acronimo mRNA). Una volta che è stato prodotto un mRNA questo si assocerà ad una macchina molecolare specializzata presente nella cellula detta ribosoma, che provvederà alla lettura dei nucleotidi a gruppi di 3 per volta (questi gruppi vengono detti codoni) associando a ciascuna tripletta un particolare amminoacido per realizzare una specifica proteina.

Come sopra accennato, i virus non sono in grado di replicarsi autonomamente, ma hanno bisogno di una cellula

ospite che fornisca loro l'intero apparato biosintetico per la replicazione; per questo sono considerati dei parassiti endocellulari obbligati. SARS-CoV-2 penetra (Fig. 2) prevalentemente nelle cellule epiteliali del polmone (ma anche del cuore, del rene e dell'intestino) grazie alla proteina di superficie *spike* che si lega al recettore della cellula ospite denominato enzima di conversione dell'angiotensina II (ACE) utilizzato come la toppa di una serratura. La proteina *spike* si compone di due unità, una (detta S1) che contiene la regione deputata a legarsi al ricettore cellulare ACE2 e l'altra (detta S2) che, una volta agganciato il recettore cellulare, provvede all'ingresso del virus nella cellula. Più precisamente, la proteina *spike* si presenta come un trimero con tre teste (= catene proteiche identiche) che specificatamente riconoscono ACE2 come recettore, poste sopra S2 l'unità di fusione della membrana. Per poter penetrare le membrane cellulari, le proteine *spike* devono essere proteoliticamente attivate al punto di legame delle unità S1-S2 in modo che l'unità S1 si separi e S2 subisca un profondo cambiamento strutturale che ne favorisce l'azione. Le proteasi che modificano *spike* facilitando l'ingresso di SARS-CoV-2 sono enzimi della superficie cellulare, precisamente la serin proteasi transmembrana 2 (TMPRSS2) e le proteasi lisosomiali catepsine. È grazie all'azione di questi enzimi e di recente anche della furina che SARS-CoV-2 si diffonde rapidamente e causa gravi sintomi e alti tassi di mortalità dei pazienti infetti. Il virus, una volta all'interno della cellula, si spoglia del capsido e libera il materiale genetico grazie ad enzimi lisosomiali (= di degradazione). L'RNA virale interferisce con il meccanismo di replicazione cellulare che inizia a produrre proteine strutturali e accessorie per replicarsi. Le neo-cellule virali potranno uscire dalle cellule ospiti grazie ad un processo di esocitosi o a causa della morte della cellula che le ospita andando poi ad infettare altre cellule epiteliali con tutte le conseguenze funzionali dell'organo colpito <sup>6</sup>.

#### In sintesi

- **Il codice genetico degli esseri viventi è conservato nel DNA (acido nucleico a doppio filamento).**
- **L'RNA (acido nucleico a singolo filamento) viene utilizzato dalle cellule come "stampo" del codice genetico per produrre le proteine, le componenti della cellula.**
- **Il SARS-CoV-2 contiene RNA ed ha bisogno delle strutture della cellula per potersi replicare.**
- **Le proteine "spike" di superficie si legano alle cellule polmonari permettendo al virus di liberare all'interno della cellula il suo RNA; il virus utilizza le strutture della cellula per replicarsi. La cellula muore liberando i virus prodotti e determinando il danno del tessuto infettato.**

## Che armi abbiamo per combattere la pandemia da coronavirus?

Una malattia può essere combattuta attraverso varie forme di **prevenzione**:

La **prevenzione primaria**, il cui compito è impedire che la malattia si manifesti. Fanno parte della prevenzione primaria le misure restrittive del Governo, il distanziamento sociale, il lavaggio delle mani, i dispositivi di protezione individuale (DPI), la disinfezione degli ambienti.

La **prevenzione secondaria**, il cui compito è individuare precocemente una malattia per limitarne il più possibile l'evoluzione e limitare i danni ad essa correlati. Fanno parte di questa categoria lo *screening* con i tamponi molecolari ed antigenici e i sistemi di tracciamento dei contatti con i pazienti positivi al COVID-19.

La **prevenzione terziaria**, il cui scopo è il trattamento più precoce possibile al fine di limitare l'impatto delle complicazioni. Di questa categoria fanno parte le terapie, farmacologiche e non.

Secondo quanto riportato dalle Linee Guida dell'Agencia Italiana del farmaco (AIFA), attualmente **non esiste nessuna terapia che si sia dimostrata sicuramente efficace** nella cura dell'infezione da SARS-CoV-2 <sup>11</sup>.

**AIPO-ITS, in collaborazione con METIS (Società Scientifica dei Medici di Medicina Generale), ha elaborato un Documento di indirizzo sulla gestione terapeutica domiciliare e ospedaliera dei pazienti COVID-19 a cui si rimanda per approfondimenti <sup>12</sup>.**

Nelle raccomandazioni generali si richiede:

- vigile attesa;
- trattamento dei sintomi (es. paracetamolo per la febbre);
- adeguata idratazione e nutrizione;
- non modificare terapie croniche in atto;
- non utilizzare supplementi vitaminici o integratori alimentari;
- non somministrare farmaci per via aerosolica per il rischio di diffondere maggiormente il virus nell'ambiente circostante.

Al momento non sono disponibili dati da *trial* randomizzati controllati (gli studi che determinano evidenza scientifica di elevata qualità) sulla gestione del trattamento domiciliare del COVID.

Esistono delle linee di indirizzo, come quelle fornite da AIFA <sup>11</sup>, oltre al suindicato Documento di Indirizzo <sup>12</sup>:

1. terapia sintomatica con paracetamolo o farmaci an-

tinfiammatori non cortisonici (FANS, es. Ibuprofene, ecc.);

2. l'uso di eparina a basso peso molecolare (EBPM) è raccomandato nella profilassi (prevenzione) di eventi tromboembolici in pazienti con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità. NON è raccomandato nei soggetti non ospedalizzati e non allettati;
3. NON è raccomandato l'utilizzo routinario di antibiotici;
4. NON è raccomandato l'uso di cloroquina o idrossicloroquina per prevenire o curare l'infezione;
5. l'utilizzo degli antivirali lopinavir/ritonavir o darunavir/ritonavir NON è raccomandato né per la prevenzione né per la cura;
6. l'uso dei cortisonici è raccomandato nei soggetti ospedalizzati con malattia grave, quando si rilevi peggioramento della pulsossimetria (misura della percentuale di emoglobina legata all'ossigeno, il cui valore normale è in genere superiore a 90%), che necessitano pertanto di opportuna ossigenoterapia, come riportato nelle raccomandazioni OMS <sup>13</sup>.

Le indicazioni dell'OMS per la gestione **nel setting ospedaliero** sono <sup>13</sup>:

1. l'uso dei corticosteroidi in pazienti che necessitano di ossigenoterapia con o senza ventilazione meccanica è l'unico trattamento farmacologico che ha dimostrato una significativa riduzione della mortalità;
2. l'utilizzo di eparina è utile a dosaggio profilattico terapeutico in caso di diagnosi di tromboembolismo;
3. l'uso di antivirali, idrossicloroquina e immunomodulanti e plasma iperimmune viene consigliato solo nell'ambito di *trial* clinici;
4. non è raccomandato l'uso routinario di antibiotici se non in caso di riscontro di infezione batterica.

#### In sintesi

- 1. Non esistono attualmente terapie specifiche per il trattamento di COVID-19.**
- 2. I cortisonici sono l'unica classe di farmaci che ha dimostrato una riduzione della mortalità in pazienti ospedalizzati gravi.**
- 3. Non essendoci, al momento, terapia specifica per l'infezione COVID-19 è quanto mai necessaria la prevenzione primaria con le tre regole fondamentali (distanziamento, mascherina, lavaggio frequente delle mani), in attesa della campagna vaccinale.**

Il numero di studi per la sperimentazione delle terapie anti-COVID-19 è in rapido aumento e in continua evoluzione. Questi studi possono essere visualizzati sul sito ClinicalTrials.gov e poiché le valutazioni di tutte le spe-

rimentazioni cliniche sui farmaci in Italia sono affidate ad AIFA, i vari aggiornamenti possono essere consultati sul sito di AIFA alla pagina Sperimentazioni cliniche - COVID-19.

## Cos'è un vaccino?

I vaccini sono gli strumenti più efficaci per prevenire, controllare ed eliminare le malattie infettive e per ridurre al minimo il loro impatto sugli esseri umani <sup>14</sup>.

### Come funzionano i vaccini?

Una volta somministrati, i vaccini simulano il primo contatto con l'agente infettivo evocando una risposta immunologica (immunità umorale e cellulare) simile a quella causata dall'infezione naturale, senza però causare la malattia e le sue complicanze. Il principio alla base di questo meccanismo è la memoria immunologica: la capacità del sistema immunitario di ricordare quali microrganismi estranei hanno attaccato il nostro organismo in passato e di rispondere velocemente (l'assenza di una memoria immunologica è il motivo per cui i bambini piccoli vanno incontro alle malattie infettive più frequentemente dell'adulto). Senza le vaccinazioni, il nostro corpo può impiegare anche due settimane di tempo per produrre una quantità di anticorpi sufficiente a contrastare l'invasore. Un intervallo di tempo durante il quale il microrganismo può causare danni al nostro organismo.

Per alcuni vaccini è necessario fare dei richiami, ovvero somministrazioni ripetute più volte a distanza di tempo <sup>15</sup>.

In relazione alla malattia da prevenire e della popolazione target, un vaccino può richiedere l'induzione di diversi meccanismi immunitari adattativi. È pertanto fondamentale la comprensione dei concetti di base dei diversi vaccini per comprenderne la modalità d'azione, i benefici, i rischi e il loro potenziale impatto sulla protezione nella vita reale. Attualmente sono disponibili vaccini autorizzati per prevenire oltre 30 diverse malattie infettive, molti dei quali possono essere combinati in singoli vaccini o somministrati in una singola vaccinazione <sup>16</sup>.

### Cosa sono i vaccini e come sono preparati

I vaccini sono preparati biologici costituiti da microrganismi uccisi o attenuati, oppure da alcuni loro costituenti (antigeni), o da sostanze prodotte dai microrganismi e rese sicure (come il tossoide tetanico che deriva dal trattamento della tossina tetanica) oppure, ancora, da proteine ottenute con tecniche di ingegneria genetica. Generalmente i vaccini contengono anche acqua sterile (o una soluzione fisiologica a base salina) e alcuni

possono contenere, in piccole quantità, anche un adiuvante per migliorare la risposta del sistema immunitario, un conservante (o un antibiotico) per prevenire la contaminazione del vaccino da parte di batteri, qualche stabilizzante per mantenere inalterate le proprietà del vaccino durante lo stoccaggio.

### Tipologie di vaccino (Tab. I, Fig. 3)

#### Tradizionali <sup>15</sup>

- **vaccini vivi attenuati** (come per morbillo, rosolia, parotite, varicella, febbre gialla e tubercolosi), prodotti a partire da agenti infettivi resi non patogeni;
- **vaccini inattivati** (come per l'epatite A, la poliomielite e l'antinfluenzale split), ottenuti utilizzando virus o batteri uccisi tramite esposizione al calore oppure con sostanze chimiche;

- **vaccini ad antigeni purificati** (come per la pertosse acellulare, l'antimeningococco e l'antinfluenzale a sub-unità), prodotti attraverso raffinate tecniche di purificazione delle componenti batteriche o virali;
- **vaccini ad anatossine** (come per tetano e difterite), prodotti utilizzando molecole provenienti dall'agente infettivo, non in grado di provocare la malattia ma sufficienti ad attivare le difese immunitarie dell'organismo.

#### Innovativi <sup>15-17</sup>

Sessant'anni orsono Oswald T. Avery dimostrò in un rivoluzionario lavoro che il DNA, l'acido nucleico contenuto in ciascuna cellula, poteva essere il veicolo molecolare dell'informazione genetica che orchestra le funzioni della cellula e quelle della sua progenie. La cellula e gli organismi sono da allora studiati anche come espres-

Tabella I. Vaccini tradizionali e vaccini innovativi.

Vaccini tradizionali	Formula	Malattie	Vaccini innovativi	Formula	Malattie
Vivi attenuati	Agente infettivo che mantiene la capacità replicativa nell'ospite stimolando le difese immunitarie ma non causa malattia	Morbillo Rosolia Parotite Varicella Febbre gialla Tubercolosi	DNA ricombinante	Isolare la proteina di interesse immunologico, trasferire il relativo frammento di DNA attraverso un plasmide/vettore in un sistema ospite, riprodurre la proteina di interesse immunologico	Epatite B Meningococco B
Inattivati	Prodotti ottenuti con virus o batteri uccisi tramite esposizione al calore oppure con sostanze chimiche	Tifo Colera Pertosse Poliomielite Influenza split (quadrivalente vs 2 sottotipi A e 2 tipi B)	Sintetici	Riprodurre la sequenza dei determinanti antigenici di interesse immunologico tramite sintesi chimica e realizzare un peptide di sintesi identico a quello del virus	Afta epizootica
Antigeni purificati e talora coniugati	Raffinate tecniche di purificazione delle componenti batteriche o virali. Richiedono dei carrier per superare la timo-indipendenza e favorire la risposta T-dipendente, base della risposta immunitaria e memoria	Pneumococco Meningococco Antinfluenzale a sub-unità	Vettori virali	Costruiti in laboratorio a partire da virus infettivi	Vaccino COVID-19 AstraZeneca: basato su vettore adenovirale modificato (ChAdOx1-Chimpanzee Adenovirus Oxford 1)
Anatossine/o tossoidi		Tetano Difterite			

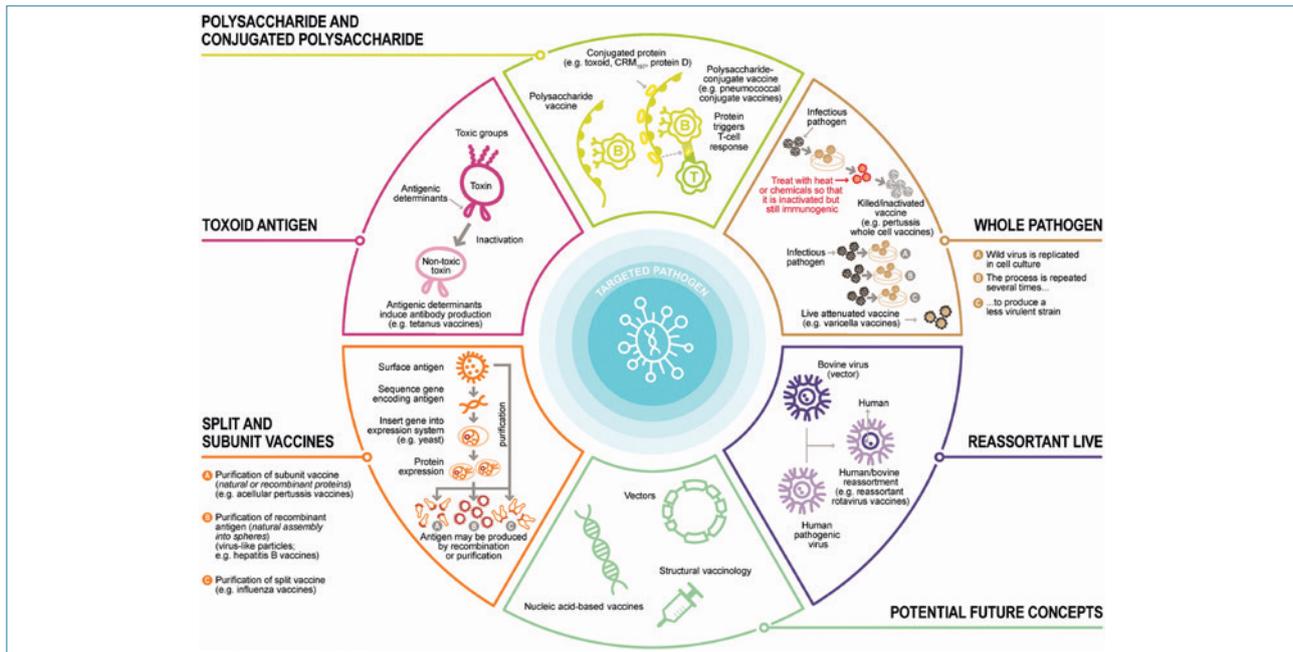


Figura 3. Differenti tipi di vaccino ottenuti utilizzando processi differenti (da Vetter et al., 2018 <sup>16</sup>).

sione dei loro genomi. Si è scoperto che i geni possono essere isolati, manipolati e trasferiti da un organismo all'altro, conservando la proprietà fondamentale di essere espressi: un gene può essere letto, trasmesso e tradotto in una proteina anche in una cellula di mammifero in cui sia stato trasferito. Queste osservazioni sono alla base della terapia genica che utilizza tecniche di trasferimento genico sfruttando quindi la capacità di lettura dell'informazione genetica. Qualunque sia la strategia utilizzata, il trasferimento genico si avvale di un vettore (in genere una molecola di DNA, semplice o complessata con lipidi o polimeri, oppure un virus attenuato) in grado di superare le barriere espresse dalla cellula bersaglio <sup>17</sup>:

- **vaccini a DNA ricombinante** (come per epatite B e meningococco B), prodotti clonando e producendo una grande quantità di un determinato antigene <sup>15</sup>;
- **vettori virali costruiti in laboratorio a partire da virus infettivi**. I biologi molecolari hanno sviluppato, nel corso degli ultimi quindici anni, vettori genetici sempre più efficienti ingegnerizzando i virus naturali. Il ciclo vitale di un virus può essere diviso in due fasi: l'infezione e la replicazione. Nel caso dei vettori virali, la trasduzione può essere definita come un'infezione abortiva, poiché all'introduzione dell'informazione genetica nella cellula non segue la replicazione e la propagazione del vettore. Grazie a queste modifiche i vettori virali perdono la capacità di replicarsi e propagarsi autonomamente mentre mantengono la capacità di infettare e trasferire il loro materiale genetico nella cellula ospite <sup>17</sup>.

### Biotechologie nella ricerca del vaccino verso SARS-CoV-2

La ricerca ha permesso lo sviluppo di nuovi vaccini attraverso tecnologie innovative, sotto la guida della Vaccine Innovation Prioritization Strategy (VIPS) <sup>19</sup>. Tra le tecnologie più promettenti sviluppate negli ultimi decenni per prevenire e curare le malattie infettive o neoplastiche vanno segnalate le metodiche a base di acido nucleico, essenzialmente basate su due tipi di molecole, DNA e RNA messaggero (mRNA), che consentono la sintesi della proteina immunogenica. I vaccini a DNA presentano come sito di azione il nucleo cellulare mentre il citoplasma costituisce il sito di azione dei vaccini a RNA. La principale difficoltà per l'efficacia di questi vaccini consiste nell'attraversare la barriera cellulare <sup>20</sup>. SARS-CoV-2 è un virus a RNA a filamento singolo con un genoma composto da 29.891 nucleotidi, che codificano i 12 presunti *frame* di lettura aperti responsabili della sintesi di proteine virali strutturali e non strutturali molto simili alle proteine SARS-CoV e MERS-CoV <sup>20</sup>. Come ogni virus anche SARS-CoV-2 va incontro a mutazioni e ricombinazioni di cui si dovrà tener conto nella produzione di vaccini, qualunque sia la tecnologia di indirizzo. Vari campi di azione sono stati esplorati per la ricerca di un vaccino ideale contro SARS-CoV-2 ed includono vaccini a virus inattivati, vaccini virali ricombinanti, vaccini a subunità, vaccini a DNA e vaccini attenuati <sup>21</sup>, partendo dalla prima sequenza dell'intero genoma, pubblicata il 5 gennaio 2020, e dalle migliaia di genomi sequenziati identificati successivamente <sup>22</sup>.

Come una mutazione della proteina *spike* D614G è diventata dominante in SARS-CoV-2 durante la pandemia

COVID-19, resta infatti da definire l'impatto mutazionale progressivo sulla diffusione virale e l'efficacia vaccinale. La diversità genomica della popolazione globale SARS-CoV-2 campionata in più Paesi indica un'estesa trasmissione mondiale di COVID-19, probabilmente fin dalle prime fasi della pandemia, il che comporta la necessità di sequenziare il SARS-CoV-2<sup>22</sup> in persone infette o che si infettano per la seconda volta col virus per scovare le eventuali nuove varianti.

### **I vaccini sono prodotti farmaceutici?**

I vaccini sono farmaci, e come per tutti i farmaci sono presenti benefici – che consistono nella prevenzione di una malattia – e rischi di insorgenza di eventi avversi. Come per tutti i farmaci, un vaccino entra in commercio solo quando le autorità regolatorie internazionali, come la *European Medicine Agency* (EMA) in Europa e la *Food and Drug Administration* (FDA) negli Stati Uniti, hanno verificato che i benefici superano i rischi. Naturalmente, come per tutti i farmaci, la sorveglianza del profilo beneficio-rischio continua anche dopo l'immissione in commercio, innanzitutto per verificare se siano presenti eventi avversi rari che non è possibile evidenziare nella fase che precede la commercializzazione, a causa della relativa limitatezza del numero di soggetti coinvolti negli studi. Nel tempo si riducono, così, anche i margini di incertezza ancora presenti al momento della registrazione<sup>23</sup>.

### **Dati di efficacia dei vaccini (VE) verso le principali malattie infettive**

**Morbillo:** una dose di vaccino presenta un'efficacia pari al 95% nell'impedire il morbillo. Sulla base dei dati analizzati nell'esame, il numero dei casi cadrebbe da 7% in bambini non vaccinati, a 0,5% in bambini che ricevono una dose del vaccino. Dopo due dosi, l'efficacia è simile a circa il 96%<sup>24</sup>.

**Parotite epidemica:** una dose di vaccino presenta un'efficacia pari al 72% nell'impedire la parotite epidemica. La VE è aumentata all'86% dopo due dosi. Da dati analizzati il numero dei casi cadrebbe da 7,4% in bambini non vaccinati a 1% in bambini vaccinati con due dosi<sup>24</sup>.

**Rosolia:** VE pari all'89%<sup>24</sup>.

**Varicella:** dopo due dosi in bambini dagli 11 anni ai 20 mesi la VE è pari al 95% in un *follow-up* di 10 anni<sup>24</sup>.

**Influenza:** va sottolineato che i virus influenzali variano per virulenza di stagione in stagione. I vaccini antinfluenzali variano in relazione alla corrispondenza antigenica dei virus circolanti. L'efficacia del VE può differire per gruppo di età, tipo/sottotipo virus, prodotto vaccinale, stato di salute dei vaccinati e grado di corrispondenza antigenica tra vaccino e virus circolanti<sup>15</sup>.

### **Cos'è la vaccinovigilanza**

La vaccinovigilanza rientra nelle attività di **farmacovigilanza** che, secondo la definizione dell'OMS, è l'insieme delle azioni intraprese per raccogliere, archiviare, identificare, analizzare, valutare ed informare sui rischi e benefici dei medicinali, al fine di mantenere, modificare, sospendere o revocare la loro autorizzazione all'immissione in commercio o qualsiasi altra azione regolatoria.

La vaccinovigilanza permette di analizzare il rapporto beneficio/rischio di ogni vaccino e accertare che questo rapporto si mantenga favorevole nel corso del tempo. In presenza di un evento avverso che si è manifestato dopo la vaccinazione questo viene analizzato perché la comparsa di un evento avverso dopo il vaccino non implica necessariamente che la causa sia il vaccino stesso. Per questo motivo le segnalazioni raccolte nel database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'AIFA vengono esaminate singolarmente<sup>20,25</sup>.

### **Fiducia nei vaccini**

La fiducia nei vaccini è la fiducia nell'efficacia e nella sicurezza dei vaccini e nel sistema sanitario che li fornisce. La fiducia nei vaccini si riferisce alla convinzione che la vaccinazione serva i migliori interessi sanitari del pubblico e dei suoi componenti. La fiducia del pubblico nella vaccinazione è fondamentale per garantire un'elevata diffusione della vaccinazione<sup>21,26</sup>.

Negli anni i ricercatori si sono impegnati nel contrasto alle *fake news* in tema di vaccini e autismo, contestando i fatti di cronaca e fornendo i riferimenti in letteratura sull'argomento. Nessuno degli studi ha confermato che ci possa essere una relazione causale tra vaccino contro morbillo, parotite e rosolia (MPR) e autismo.

#### **In sintesi**

- **I vaccini simulano un contatto con l'agente infettivo in modo da indurre la risposta immune senza sviluppare la malattia. Per avere un effetto adeguato, talvolta richiedono somministrazioni ripetute (richiami).**
- **Possono essere costituiti da agenti infettivi uccisi o attenuati, da componenti di essi, oppure essere prodotti con tecniche di bioingegneria.**
- **Sono considerati dei farmaci, pertanto sono sottoposti a sperimentazioni cliniche rigorose di sicurezza ed efficacia e a farmacovigilanza dopo essere stati introdotti in commercio.**

### **Che tipi di vaccino sono o saranno disponibili a breve e come funzionano?**

L'incredibile *background* scientifico e tecnologico accu-

mulato in questi anni, in particolare nel campo della genomica e della biologia cellulare, ha consentito di pensare ad una moltitudine di vaccini candidati a neutralizzare SARS-CoV-2.

Sviluppare un vaccino al tempo della pandemia ha richiesto un ripensamento delle tipiche fasi di registrazione del prodotto stesso, con una fase di inizio sviluppo accelerata e più sviluppi successivi eseguiti in parallelo, e non in serie, come di consueto <sup>27</sup>.

Alla data del dicembre 2020 più di 140 vaccini candidati sono in fase di sviluppo, con 15 di loro testati nella fase 3. Questi vaccini candidati possono essere raggruppati in cinque diverse categorie: vaccini a subunità proteica, vaccini a vettore virale, vaccini a base di acidi nucleici (vaccini a mRNA e DNA), virus inattivati e virus vivi attenuati (Tab. II). Ogni piattaforma ha i suoi punti di forza e i suoi limiti qui di seguito riportati <sup>28</sup>.

### **Vaccino a subunità proteiche**

Questi vaccini contengono proteine antigeniche (proteine *spike*) ricombinanti (cioè prodotte artificialmente a partire dal genoma virale). Sono in genere sicuri e con pochi effetti collaterali, tuttavia richiedono alte dosi, più somministrazioni oppure la presenza di un adiuvante per suscitare una risposta immune efficace.

### **Vaccino a vettore virale**

I vaccini a vettore virale sono virus geneticamente modificati in modo da trasportare materiale genetico virale all'interno delle cellule. Hanno la capacità di indurre una risposta immune efficace senza adiuvanti. Tuttavia, il paziente potrebbe avere già una immunità contro il virus-vettore (cioè il virus "vuoto" che trasporta il materiale genetico), riducendo quindi l'efficacia del vaccino. L'adenovirus (uno dei virus responsabili del raffreddore) è uno dei vettori più comunemente usati. L'uso di involucri di adenovirus specifici di altre specie animali (scimpanzé, gorilla) aumenta la possibilità di indurre la risposta immune efficace.

### **Vaccini ad acido nucleico (mRNA o DNA)**

Con questi vaccini vengono iniettati frammenti di mRNA virale che inducono la produzione di antigeni (es. proteina *spike*), necessari ad indurre una risposta immune nel paziente. Di conseguenza, non c'è nessun rischio di infettività o diretta virulenza del vaccino.

### **Vaccini a virus attenuati**

La tecnologia di questi vaccini è più datata ma comunque efficace. Sono prodotti indebolendo o uccidendo il virus in modo che il vaccino diventi innocuo prima di entrare nell'ospite. Costituiscono la maggioranza dei vaccini approvati nel corso degli anni per l'uomo. Richiedono l'uso di adiuvanti ed hanno una produzione

che richiede costi maggiori. C'è un minimo rischio che possano tornare virulenti.

### **Problemi aperti**

Qualsiasi vaccino SARS-CoV-2 deve soddisfare un elevato standard di sicurezza, a fronte del fatto che esso viene somministrato a individui sani.

La sicurezza dei vaccini è comunemente confusa con la reattogenicità, cioè la capacità di indurre una reazione immediata alla somministrazione di un prodotto che si confronta con il sistema immunitario del paziente (es. dolore ed arrossamento in sede di iniezione piuttosto che febbre o mal di testa nei primi giorni successivi alla vaccinazione). Tutti i vaccini fino ad oggi testati hanno dimostrato un eccellente profilo di reattogenicità.

In contrasto, gli eventi di sicurezza portano con sé il rischio di implicazioni a lungo termine e la sorveglianza attiva post-vaccinale deve essere stringente.

Al momento della redazione di questo documento non sono note criticità di sicurezza a lungo termine nelle migliaia di persone vaccinate negli studi già svolti, in particolare come risultato di potenziamento dipendente dall'anticorpo (ADE – *Antibody Dependant Enhancement*), osservate in fasi precliniche di vaccini per la MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) o SARS.

Resta poi aperto il grande capitolo della copertura vaccinale dei bambini e degli individui sani con età < 16 anni, che si configurano come un potenziale serbatoio infettivo, peraltro più suscettibile a contrarre varianti virali maggiormente contagiose come quelle segnalate ultimamente nel Regno Unito.

I bambini di tutte le età sono a rischio di contrarre SARS-CoV-2, con manifestazioni di malattia occasionalmente gravi.

Il vaccino esteso alla popolazione pediatrica potrebbe conferire sia benefici medici che non medici per i bambini ed interrompere la trasmissione del virus nella comunità.

Alla luce dei risultati positivi ottenuti dai vaccini per COVID-19 in età adulta è auspicabile l'avvio di *trial* clinici pediatrici, parallelamente agli studi di fase 3 attualmente in corso per la popolazione > 16 anni <sup>30</sup>.

## **FAQS vaccino COVID-19**

### **Domande più frequenti poste dalla popolazione sui vaccini COVID-19**

Le domande sono state raccolte tramite condivisione online sui *social network* di un questionario in cui la popolazione poteva porre i propri dubbi e le proprie domande riguardanti i vaccini per COVID-19.

I circa 800 quesiti ottenuti sono stati riassunti nelle seguenti domande, a cui i nostri esperti hanno risposto.

**Tabella II.** Principali vaccini attualmente approvati - aggiornamento al 15.03.2021. I vaccini in fase di sviluppo sono monitorabili in tempo reale nel sito *COVID vaccine tracker* <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/covid-19-vaccine-tracker><sup>29</sup>.

Tipo di vaccino	Sviluppatore	Nome del vaccino	Approvazione
Vaccino a mRNA	Pfizer-BioNTech, USA/ Germania	BNT162b2 (Comirnaty)	Albania, Andorra, Argentina, Aruba, Australia, Bahrain, Brazil, Canada, Caribbean, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, EU, Faroe Islands, Greenland, Hong Kong, Iceland, Iraq, Israel, Japan, Jordan, Kuwait, Liechtenstein, Malaysia, Mexico, Monaco, New Zealand, North Macedonia, Norway, Oman, Panama, Philippines, Qatar, Rwanda, Saint Vincent and the Grenadines, Saudi Arabia, Serbia, Singapore, South Korea, Suriname, Switzerland, UAE, UK, US, Vatican City, WHO
	Moderna-NIAID, USA	MRNA-1273	Canada, EU, Faroe Islands, Greenland, Iceland, Israel, Liechtenstein, Norway, Qatar, Saint Vincent and the Grenadines, Singapore, Switzerland, United Kingdom, United States, Vietnam
Vaccino a vettore virale (adenovirus)	Johnson&Johnson, Paesi Bassi	JNJ-78436735	Bahrain, Canada, EU, Saint Vincent and the Grenadines, US, WHO
	AstraZeneca - Università di Oxford, UK	AZD1222 (Covishield)	Argentina, Bahrain, Bangladesh, Barbados, Brazil, Canada, Chile, Dominican Republic, Ecuador, El Salvador, Egypt, EU, Ghana, Guyana, Hungary, India, Indonesia, Iraq, Ivory Coast, Malaysia, Maldives, Mauritius, Mexico, Morocco, Myanmar, Nepal, Nigeria, Pakistan, Philippines, Saint Vincent and the Grenadines, South Africa, South Korea, Sri Lanka, Taiwan, Thailand, UK, Vietnam
	Gamaleya Research Institute, Russia	Sputnik V	Algeria, Angola, Argentina, Armenia, Bahrain, Belarus, Bolivia, Congo, Djibouti, Egypt, Gabon, Ghana, Guatemala, Guinea, Guyana, Honduras, Hungary, Iran, Iraq, Jordan, Kazakhstan, Kenya, Kyrgyzstan, Laos, Lebanon, Mexico, Moldova, Mongolia, Montenegro, Morocco, Myanmar, Nicaragua, North Macedonia, Pakistan, Palestine, Paraguay, Republika Srpska, Russia, Saint Vincent and the Grenadines, San Marino, Serbia, Slovakia, Sri Lanka, Syria, Tunisia, Turkmenistan, United Arab Emirates, Uzbekistan, Venezuela, Zimbabwe
Vaccino inattivato	Wuhan institute of biological products, Sinofarm, Cina	Senza nome	Cina
	Sinovac Biotech, Cina	CoronaVac	Azerbaijan, Bolivia, Brazil, Cambodia, China, Chile, Colombia, Ecuador, Hong Kong, Indonesia, Laos, Malaysia, Mexico, Thailand, Tunisia, Turkey, Philippines, Ukraine, Uruguay, Zimbabwe
	Bharat Biotech, India	Whole-virion vaccine	India, Zimbabwe
	Beijing Institute of Biological products, Sinofarm, Cina	BBIBP-CorV	Argentina, Bahrain, Cambodia, China, Egypt, Hungary, Iraq, Jordan, Laos, Macau, Morocco, Nepal, Pakistan, Peru, Senegal, Serbia, Seychelles, UAE, Venezuela, Zimbabwe
Vaccino proteico	Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology, Russia	EpiVacCorona	Russia, Turkmenistan
Vaccino ricombinante a vettore adenovirus	CanSino Biologics, Cina	Convidicea (Ad5-nCoV)	Mexico, China (military use), Pakistan

### 1. Qual è il meccanismo d'azione dei vaccini disponibili?

Attualmente vi sono solo quattro vaccini approvati: il primo in ordine cronologico è stato il mRNA BNT162b2 (Comirnaty; Pfizer-BioNtech), un vaccino a mRNA contro COVID-19. Esso è destinato a prevenire la malattia da coronavirus 2019 nei soggetti di età pari o superiore a 16 anni. Il secondo è il mRNA-1273 (Moderna), il quale è stato approvato nei soggetti di età pari o superiore a 18 anni. Entrambi contengono una molecola di RNA messaggero (mRNA) capace di produrre una proteina presente sulla membrana di SARS-CoV-2, la quale viene impiegata per attivare il sistema immunitario nei confronti del virus. I vaccini sopraccitati non contengono il virus né in forma attiva né attenuata e non possono provocare la malattia. La tecnologia del vaccino ad RNA risulta essere disponibile da molti anni ed è stata applicata nel momento storico più adeguato al suo impiego. Infine, sono stati recentemente approvati il AZD1222 (AstraZeneca) e il Ad26.COVS.2 (Johnson & Johnson), costituiti da un vettore virale ricombinante, al quale viene accuratamente modificato il patrimonio genetico allo scopo di impedirne la replicazione. Il meccanismo d'azione di questi ultimi prevede l'ingresso nelle cellule di un frammento di DNA capace di indurre la produzione della proteina verso la quale verrà prodotta una reazione anticorpale.

### 2. Qual è la composizione del vaccino?

Sia per il vaccino per il COVID-19 mRNA BNT162b2 che per mRNA-1273 si tratta principalmente di un RNA messaggero che porta alla stimolazione della risposta anticorpale della persona vaccinata con produzione di anticorpi neutralizzanti. In entrambi l'RNA messaggero è racchiuso in liposomi per facilitare l'ingresso nelle cellule. Il vaccino mRNA BNT162b2 contiene inoltre gli eccipienti riportati di seguito: 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina, colesterolo, potassio cloruro, potassio diidrogeno fosfato, sodio cloruro, fosfato disodico diidrato, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili. Il vaccino mRNA-1273 invece è associato ai seguenti eccipienti: lipid SM-102, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metossipolienglicole-2000, colesterolo, trometamolo, trometamolo cloridrato, acido acetico, sodio acetato triidrato, saccarosio. AZD1222 è composto da: particelle virali ChAdOx1-Sn COV19, oltre a istidina, saccarosio, sodio cloruro, cloruro di magnesio, polisorbato 80, disodio edetato, etanolo 0,5% e acqua per preparazioni iniettabili. Ad26.COVS.2 è composto da: particelle virali inattivate di adenovirus tipo 26, acido citrico monoidrato, citrato trisodico diidrato, etanolo, 2-idrossipropil- $\beta$ -ciclodestrina, polisorbato-80, cloruro di sodio.

### 3. Quanti pazienti sono stati testati per il vaccino e come sono stati condotti gli studi clinici?

Lo studio clinico che ha dimostrato l'efficacia del vaccino COVID-19 mRNA BNT162b2 (Comirnaty) ha coinvolto Stati Uniti, Germania, Brasile, Argentina, Sudafrica e Turchia. La metà dei partecipanti ha ricevuto il vaccino, l'altra metà ha ricevuto un placebo, un prodotto identico in tutto e per tutto al vaccino, ma non attivo. L'efficacia è stata calcolata su oltre 36.000 persone che non presentavano segni di precedente infezione. La stessa tipologia di studio è stata utilizzata per il vaccino mRNA-1273, che ha interessato oltre 30.300 persone. Gli studi registrativi per AZD1222 hanno interessato oltre 12.000 persone. I dati di sicurezza ed efficacia per Ad26.COVS.2 si basano su di uno studio che ha coinvolto 40.000 partecipanti.

### 4. La rapidità della messa in commercio sottende una ridotta sicurezza?

I tempi abituali per la produzione di un vaccino sono stati superati in questo momento storico grazie allo sforzo umano e scientifico concentrato nello sviluppo di questo presidio. Per questo motivo è stato possibile sviluppare una soluzione vaccinale, testata in studi clinici ben ideati ed eseguiti che hanno coinvolto grandi campioni di popolazione. Tutto ciò, anche grazie all'approvazione dei centri regolatori europei ed internazionali, supporta la sicurezza dei vaccini consigliati.

### 5. È necessaria la prescrizione medica per eseguire il vaccino?

Attualmente non sono ancora state definite le modalità di accesso della popolazione generale alla vaccinazione. La campagna vaccinale avverrà secondo fasi progressive e i cittadini verranno invitati ad effettuare la vaccinazione, ma non obbligati. I vaccini saranno comunque disponibili gratuitamente.

### 6. Servono richiami per il vaccino? Quanto dura la protezione del vaccino?

Per quanto riguarda mRNA BNT162b2 (Comirnaty) sono attualmente previste due separate dosi del medesimo vaccino da somministrarsi a distanza di 21 giorni l'una dall'altra. Allo stesso modo, per il vaccino Moderna mRNA-1273 sono sempre previste due somministrazioni separate a distanza di 28 giorni. Il dato sulla protezione di lungo termine attualmente non risulta definito, tuttavia l'immunità viene considerata acquisita dopo due settimane dalla somministrazione della seconda dose di vaccino mRNA-1273 e dopo una settimana dalla seconda dose di mRNA BNT162b2. Per il vaccino AZD1222 sono consigliate due dosi a distanza di 28-84 giorni. Infine, per Ad26.COVS.2 non sono previsti richiami e rappresenta l'unico vaccino attualmente proposto in monosomministrazione sul territorio nazionale.

### **7. La vaccinazione dovrà essere somministrata anche a chi ha già contratto il COVID-19?**

La vaccinazione non contrasta con la condizione immunitaria instaurata durante una precedente infezione da COVID-19. Secondo le indicazioni del Ministero della Salute, con circolare del 03.03.21, coloro che hanno avuto una diagnosi di COVID-19, sintomatico o asintomatico antecedente di almeno tre mesi, possono essere sottoposti a vaccinazione con una sola dose, eccezion fatta per soggetti con immunodeficienze primitive o acquisite.

### **8. È compatibile con i medicinali che sto assumendo? Ci sono interazioni note? Ci sono patologie che lo controindicano?**

Prima della vaccinazione ogni persona è sottoposta ad un questionario standardizzato, comprensivo dei farmaci assunti e delle patologie note. Se l'operatore sanitario responsabile della somministrazione rileva risposte significative alle domande poste, valuta se la vaccinazione possa essere effettuata o rinviata. Inoltre l'operatore verifica la presenza di controindicazioni o la necessità di adottare precauzioni particolari, come riportato anche nella scheda tecnica del vaccino. Come per tutti i vaccini, anche quelli per il COVID-19 devono essere somministrati sotto stretta supervisione medica.

### **9. Sono un soggetto allergico, posso vaccinarli?**

Non vi sono controindicazioni alla somministrazione dei vaccini nei pazienti allergici in generale. All'interno del questionario che ogni paziente riceverà presso il centro vaccinale sono incluse delle domande che richiedono di riportare la propria storia allergologica. Andrà segnalato al personale depresso alla vaccinazione se si sono verificate in passato pregresse reazioni allergiche ad altri vaccini o reazioni anafilattiche di qualunque tipo. Da quando sono state avviate le campagne di vaccinazione, si sono verificati pochissimi casi di gravi reazioni allergiche. Come ulteriore misura di sicurezza, dopo la somministrazione verrà indicato a ciascun cittadino di eseguire un periodo di osservazione pari a 15 minuti al termine di ogni seduta vaccinale. Le persone che manifestano una reazione allergica grave dopo aver ricevuto la prima dose di vaccino non dovranno ricevere la seconda.

### **10. È sicuro nei bambini?**

Ne è stata dimostrata la sicurezza e verrà somministrato solo nei soggetti di età pari o superiore ai 16 anni, quindi al momento non è raccomandato al di sotto di questa soglia.

### **11. Coprirà tutti i ceppi e le varianti?**

I virus a RNA come SARS-CoV-2 sono naturalmente

soggetti a frequenti mutazioni. Non vi è alcuna evidenza al momento che le mutazioni del virus o che le varianti rilevate possano avere una rilevanza in termini di ridotta efficacia della vaccinazione.

### **12. Effetti collaterali a lungo termine del vaccino?**

In quanto recentemente approvati, non risultano attualmente disponibili studi di sufficiente durata da caratterizzare gli effetti collaterali di lungo termine, ma gli enti regolatori internazionali stanno monitorando attentamente le segnalazioni riportate durante la campagna vaccinale. Le reazioni avverse più frequenti sono di entità lieve o moderata, come dolore e gonfiore nel sito di iniezione, stanchezza, mal di testa, algie muscolari e alle articolazioni, brividi e febbre. La debolezza nei muscoli di un lato del viso (paralisi facciale periferica acuta) è considerata un evento raro e si è verificata in meno di 1 persona su 1.000. La reazione avversa severa più frequente è stato l'ingrossamento delle ghiandole linfatiche, un quadro clinico benigno il quale si risolve spontaneamente.

### **13. Se sono in gravidanza, posso vaccinarli?**

#### **Ci sono conseguenze sulla fertilità?**

Come per altre vaccinazioni, come quella anti-influenzale, non è prevista la controindicazione alla vaccinazione per le donne in gravidanza. Sebbene non ci siano studi sull'allattamento al seno, sulla base della plausibilità biologica non è previsto alcun rischio che ne scoraggi la prosecuzione. Non esistono attualmente dati sul rapporto tra vaccino e fertilità.

### **14. Significato della vaccinazione se la malattia causa spesso solo quadri paucisintomatici o asintomatici?**

Il vaccino BNT162b2 ha dimostrato un'efficacia pari al 95% nel prevenire lo sviluppo della malattia COVID-19 con risultati sostanzialmente omogenei per classi di età, genere ed etnie. Analogamente, il vaccino mRNA-1273 è risultato efficace nel 93% dei casi, mentre il AZD1222 e il Ad26.COV2 hanno prevenuto più dell'80% delle forme severe di COVID-19. Non esistono gruppi della popolazione risparmiati in maniera assoluta dalla forma severa di COVID-19, quindi l'obiettivo dovrà essere quello di garantire progressivamente su base volontaria la copertura vaccinale a tutta la popolazione.

## **Conclusioni**

**La pandemia da COVID-19 sta mettendo a dura prova tutta la popolazione determinando elevati costi sanitari e sociali con conseguenze che dureranno comunque nel tempo. In assenza di terapie specifiche adeguate per curare questa malattia, le uniche armi che abbiamo a disposizione sono**

**quelle della prevenzione, a cui si stanno aggiungendo un numero sempre maggiore di vaccini, che si dimostrano efficaci e sicuri.**

Con grandi sforzi organizzativi, politici ed economici, per la prima volta dei vaccini vengono sviluppati in tempi molto più brevi di quanto accaduto in precedenza proprio perché viviamo una situazione che richiede soluzioni urgenti. Gli studi che hanno portato e continueranno a portare allo sviluppo dei vaccini contro COVID-19 sono frutto di rigorose sperimentazioni, con risultati sottoposti ad altrettanto attente valutazioni prima della pubblicazione.

Pertanto, è con grande fiducia e speranza che ci affidiamo a questa campagna vaccinale a cui consigliamo di aderire a tutta la popolazione, fatte salvo le controindicazioni indicate.

Confidiamo che i nostri sforzi nel produrre questo documento possano essere stati utili a chiarire la maggior parte dei dubbi a riguardo.

## Bibliografia

- Zhou P, Yang Y-L, Wang Y-G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al.; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al.; Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5:536-544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2020;19:141-154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
- Li X, Zai J, Zhao Q, et al. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *J Med Virol* 2020;92:602-611. <https://doi.org/10.1002/jmv.25731>
- Latini A, Agolini E, Novelli A, et al. COVID-19 and genetic variants of protein involved in the SARS-CoV-2 entry into the host cells. *Genes* 2020;11:1010. <https://doi.org/10.3390/genes11091010>
- WHO. Special Focus: Update on SARS-CoV-2 variants of concern COVID-19. *Weekly Epidemiological Update*, 7 February 2021.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom – 20 December 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/SARS-CoV-2-variant-multiple-spike-protein-mutations-United-Kingdom.pdf>
- Centers for Disease Control and Prevention. Science Brief: Emerging SARS-CoV-2 variants. Updated Jan. 28, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/scientific-brief-emerging-variants.html>
- Shang J, Wan Y, Luo C, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117:11727-11734. <https://doi.org/10.1073/pnas.2003138117>
- Agenzia Italiana del Farmaco. Farmaci utilizzabili per il trattamento della malattia COVID-19. <https://www.aifa.gov.it/web/guest/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid192> <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
- Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri-Italian Thoracic Society (AIPO-ITS)/Società Scientifica dei Medici di Medicina Generale (METIS). La gestione della malattia COVID-19. Documento di indirizzo AIPO-ITS/METIS. Milano, AIPO Ricerche Edizioni 2021. <http://www.aiponet.it/editoria/aipo-ricerche-edizioni/prodotti-editoriali/127-documenti-covid-19/2620-documento-di-indirizzo-aipo-its-metis-la-gestione-della-malattia-covid-19.html>
- WHO. Corticosteroids for COVID-19. Living guidance, 2 september 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>
- Six A, Bellier B, Thomas Vaslin V, Klatzmann D. Systems biology in vaccine design. *Microb Biotechnol* 2012;5:295-304. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7915.2011.00321.x>
- Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica a cura dell'Istituto Superiore di Sanità. <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/VacciniCosaSono>
- Vetter V, Denizer G, Friedland LR, et al. Understanding modern-day vaccines: what you need to know. *Ann Med* 2018;50:110-120. <https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1407035>
- Naldini L, De Palma M. Terapia genica. In: Naldini L, De Palma M (Eds.). *Enciclopedia del Novecento, Supplemento III*. Treccani 2004.
- Pietrangeli B, Venanzetti F. Aspetti di sicurezza connessi con l'utilizzo di vettori virali in biotecnologia. *Prevenzione Oggi* 2004;1:153-160.
- Pagliusi S, Dennehy M, Homma A. Two decades of vaccine innovation for global public good: report of the developing countries vaccine manufacturers network 20th meeting, 21-23 october 2019, Rio de Janeiro, Brazil. *Vaccine* 2020;38:5851-5860. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.05.062>
- Pitard B. Nanotaxi® pour les vaccins ARN et ADN. *Med Sci (Paris)* 2019;35:749-752. <https://doi.org/10.1051/medsci/2019143>
- Pandey SC, Pande V, Sati D, et al. Vaccination strategies to combat novel corona virus SARS-CoV-2. *Life Sci* 2020;256:117956. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117956>
- van Dorp L, Acman M, Richard D, et al. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol* 2020;83:104351. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104351>
- Traversa G, Raschetti R. I vaccini sono farmaci. Vaccines are drugs. *Epidemiol Prev* 2015;39:145-146.
- Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, et al. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children.

- Cochrane Database Syst Rev 2020;4:CD004407. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004407.pub4>
- <sup>25</sup> Gruppo di lavoro sulla Vaccinovigilanza. Vaccinovigilanza in Italia: ruolo ed obiettivi. [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/La\\_Vaccinovigilanza\\_in\\_Italia\\_18.04.2017.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/La_Vaccinovigilanza_in_Italia_18.04.2017.pdf)
- <sup>26</sup> de Figueiredo A, Karafillakis E, Larson HJ. Vaccine Confidence Project. Report State of Vaccine Confidence in the EU+UK 2020 (European Union, 2020). [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/vaccination/docs/2020\\_confidence\\_rep\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/vaccination/docs/2020_confidence_rep_en.pdf)
- <sup>27</sup> Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. *N Engl J Med* 2020;382:1969-1973. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2005630>
- <sup>28</sup> Won JH, Lee H. The current status of drug repositioning and vaccine developments for the COVID-19 pandemic. *Int J Mol Sci* 2020;21:9775. <https://doi.org/10.3390/ijms21249775>
- <sup>29</sup> <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/covid-19-vaccine-tracker>
- <sup>30</sup> Kamidani S, Rostad CA, Anderson EJ. COVID-19 vaccine development: a pediatric perspective. *Curr Opin Pediatr* 2021;33:144-151. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000978>

## Approfondimenti

- Ministero della Salute. Raccomandazioni per l'organizzazione della campagna vaccinale contro SARS-CoV-2/COVID-19 e procedure di vaccinazione. 2020
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al.; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
- <https://www.iss.it/documenti>
- <https://www.iss.it/covid19-faq>
- <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioFaqNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=249>
- <https://www.aifa.gov.it/domande-e-risposte-su-vaccino-covid-19-comirnaty>
- <https://www.aifa.gov.it/domande-e-risposte-su-vaccini-vettore-virale>
- [https://www.corriere.it/cronache/21\\_gennaio\\_02/vaccino-covid-come-quando-riceveremo-piani-regioni-chi-chiamera-9c5803ae-4c61-11eb-a215-44d7eb47eab9.shtml?refresh\\_ce-cp](https://www.corriere.it/cronache/21_gennaio_02/vaccino-covid-come-quando-riceveremo-piani-regioni-chi-chiamera-9c5803ae-4c61-11eb-a215-44d7eb47eab9.shtml?refresh_ce-cp)
- <https://www.aifa.gov.it/comirnaty>
- <http://www.normativasanitaia.it/jsp/dettaglio.jsp?id=79033>