

Vaccino anti Covid-19 e malattia renale, stato dell'arte: dalle paure alla consapevolezza per ristabilire le vere priorità

L'epidemia Covid-19: diario di bordo di una emergenza

Maria Teresa Sciarrone Alibrandi¹, Marta Vespa¹, Giancarlo Joli¹, Romina Bucci¹, Elena Brioni¹, Rodolfo F. Rivera²

1 University Vita Salute San Raffaele, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milano, Italia
2 U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Desio - ASST - Brianza, Desio, Italia



Maria Teresa
Sciarrone Alibrandi

Corrispondenza a:

Maria Teresa Sciarrone Alibrandi
University Vita Salute San Raffaele
IRCCS San Raffaele Scientific Institute
Via Olgettina 60 Milano, Italia
Tel: 0226435330
Fax: 0226432384
E-mail: sciarronealibrandi.mariateresa@hsr.it

ABSTRACT

L'infezione da SARS-CoV-2 (Covid-19) ha colpito circa 124 milioni di persone nel mondo con circa 2.7 milioni di decessi. Una caratteristica enigmatica dell'infezione è l'ampia variabilità clinica, dalla totale assenza di sintomi a forme gravi con compromissione multiorgano ed esito fatale. Molti studi hanno evidenziato come l'insufficienza renale rappresenti un fattore di rischio importantissimo per lo sviluppo delle forme severe di malattia e l'aumentata mortalità. Una preesistente nefropatia o un danno renale acuto sono stati infatti significativamente correlati con un elevato rischio di morte per Covid-19. Uno studio effettuato dalla Società Italiana di Nefrologia ha riportato una mortalità dieci volte maggiore tra i pazienti dializzati rispetto alla popolazione generale, specialmente nella seconda fase della pandemia (26% vs 2.4%). Questi numeri richiedono una risposta tempestiva. Attualmente esistono tre vaccini approvati già in corso di somministrazione, Pfizer-BioNTech e Moderna, con lo stesso meccanismo d'azione e il vaccino Vaxzevria (AstraZeneca), che sfrutta una tecnologia più tradizionale. Tutti i vaccini sono sicuri, ognuno con le proprie caratteristiche: AIFA ha suggerito di utilizzare quelli a mRNA per i pazienti anziani e fragili e riservare Vaxzevria per i pazienti maggiori di 18 anni. Il futuro è luminoso, ci sono tanti altri vaccini in fase di studio, i cui risultati preliminari sono promettenti; una parte di questi potrebbero essere approvati a breve per l'utilizzo su larga scala. L'alta morbilità e mortalità dei pazienti affetti da malattia renale cronica e dializzati dovrebbero imporre la massima priorità per la vaccinazione contro SARS-CoV-2.

PAROLE CHIAVE: SARS-CoV-2 (Covid-19), insufficienza renale cronica, vaccino

Introduzione

L'infezione da SARS-CoV-2 (Covid-19) ha colpito circa 124 milioni di persone nel mondo e si contano a tutt'oggi circa 2.7 milioni di decessi. Una caratteristica ancora enigmatica di tale infezione è l'ampia gamma di manifestazioni cliniche che variano dalla pressoché totale assenza di sintomi a forme estremamente gravi con compromissione multiorgano dall'esito inesorabilmente fatale [1]. L'elevata frequenza di infezioni asintomatiche inoltre ha indubbiamente contribuito alla rapida diffusione mondiale di SARS-CoV-2. Il principale quesito clinico a cui dare una risposta resta quindi ancora strettamente legato alla individuazione precoce dei soggetti ad alto rischio di sviluppare malattia grave. Questi individui possono trarre particolare vantaggio dall'isolamento precauzionale e soprattutto essere un gruppo prioritario per la vaccinazione [1].

Sebbene l'età sia il principale fattore di rischio, è stato osservato che anche gli anziani possono essere asintomatici, paucisintomatici o presentare una malattia lieve dando origine a ulteriore diffusione del virus [2].

Il livello di esposizione al virus e la carica virale, nonché fattori genetici e immunologici ancora non del tutto delineati, molto probabilmente giocano un ruolo importante, ma è stato sicuramente osservato che alcune patologie concomitanti predispongano con una elevata probabilità a sviluppare una forma di malattia più grave e spesso mortale. Diabete, ipertensione e malattie cardiovascolari sono stati elencati come fattori di rischio per forma grave di malattia sin dalla prima segnalazione nel gennaio 2020 [2].

Analizzando infatti i dati di oltre 65.000 pazienti provenienti da 25 studi in tutto il mondo, è stato evidenziato che il rischio di morte per Covid-19 viene raddoppiato dalla presenza di altre condizioni preesistenti, in particolar modo le patologie cardiovascolari. Questo risultato è stato ottenuto grazie a una ricerca nei database MEDLINE, SCOPUS, OVID, Cochrane Library e medrxiv.org dal 1° dicembre 2019 al 9 luglio 2020.

Soltanto più recentemente, la malattia renale cronica (CKD) è stata individuata come il fattore di rischio più comune, dopo l'età avanzata, per forma severa di malattia. È emerso infatti che i soggetti affetti da CKD presentano un rischio di mortalità tre volte maggiore rispetto alla popolazione generale [3,4].

Malattia renale e suscettibilità alle infezioni

I pazienti affetti da malattia renale, acuta e cronica, generalmente presentano di per sé un'aumentata mortalità rispetto alla popolazione generale [5], a causa di problemi correlati all'aumentato rischio di sviluppare malattie cardiovascolari e tumorali, ma anche sicuramente alla maggiore incidenza di complicanze infettive.

È stato osservato che i pazienti affetti da CKD non in dialisi hanno un rischio 3-4 volte maggiore dei pazienti con normale funzione renale di essere ricoverati per cause infettive, rischio che diventa 8 volte maggiore nei pazienti dializzati [6]. Inoltre, i pazienti affetti da CKD presentano una mortalità maggiore per polmonite rispetto alla popolazione generale [7]. Peraltro, lo stress fisiologico causato dalla risposta infiammatoria a un processo infettivo potrebbe ulteriormente indebolire organi già deficitari a causa della malattia renale o peggiorare la funzione renale stessa [5].

Le cause di questa maggiore predisposizione possono essere molteplici e, in particolare, non vanno dimenticate le patologie alla base della CKD, come per esempio il diabete mellito o le glomerulonefriti a genesi autoimmune, per citarne alcune; tali comorbilità possono giustificare un deficit immunitario di per sé o in ragione delle terapie messe in atto. Inoltre, la stasi di fluidi a livello

polmonare, caratteristica dello scompenso cardiaco (spesso associato alla CKD) o dell'uremia terminale, sono una ragione ulteriore di abbassamento delle difese locali.

Il deficit immunitario dei pazienti insufficienti renali sembra essere correlato a un deficit delle cellule presentanti l'antigene (APC), che impediscono un'adeguata attivazione T-cellulare, più che a un deficit specifico di questa popolazione linfocitaria. Tale deficit può spiegare infatti anche una ridotta risposta ai vaccini antivirali da parte dei pazienti CKD [8]. Inoltre, tali pazienti presentano anche un elevato grado di infiammazione sistemica multi-fattoriale che sopprime a sua volta la risposta immunitaria, oltre ad avere grosse implicazioni cardiovascolari, come detto sopra [9].

Ciononostante, la vaccinazione antinfluenzale sembra essere efficace nel ridurre significativamente la mortalità nei pazienti dializzati [10] e insufficienti renali in stadio avanzato, per cui ormai da anni le linee guida KDIGO la raccomandano per tutti i pazienti affetti da CKD, salvo controindicazioni specifiche [11].

Malattia renale e infezione da SARS-CoV-2 (Covid-19)

Nel caso di SARS-CoV-2 l'ipotesi di una particolare suscettibilità all'infezione e allo sviluppo di complicanze più gravi da parte dei pazienti affetti da malattia renale risulta ulteriormente coerente con il fatto che rene e cuore presentano la più alta espressione di recettori ACE2, a cui è stato appunto dimostrato che il virus si lega [12]. Questo si traduce clinicamente in forme più importanti di infezione e maggior tasso di ospedalizzazione e mortalità nei pazienti che presentano una preesistente nefropatia.

L'infezione da SARS-CoV-2 può essere essa stessa causa di danno renale acuto (AKI), ma è sicuramente un fattore di rischio indipendente di elevata mortalità nei pazienti con nefropatia preesistente. I recettori ACE2, il danno virale diretto e il danno immuno-mediato svolgono ruoli importanti nella correlazione tra malattia renale e infezione severa [3]. L'AKI nel corso dell'infezione potrebbe derivare dall'effetto sinergico citotropico del virus e dalla risposta sistemica infiammatoria secondaria all'attivazione citochinica. Sono stati riportati casi di Collapsing Glomerulopathy in alcune biopsie renali di pazienti, come variante della glomerulosclerosi segmentale focale indotta dal danno virale [13,14].

L'incidenza di AKI in base agli studi epidemiologici disponibili è infatti significativamente più alta nel contesto di infezione più severa [15–17]. Altri possibili meccanismi responsabili di AKI potrebbero essere ricondotti a necrosi tubulare acuta (ATN), a insufficienza multiorgano e a stato di shock. Anche la tossicità delle terapie e l'eventuale esposizione al mezzo di contrasto per esami di imaging possono certamente svolgere un ruolo [18].

L'impatto dell'infezione da SARS-CoV-2 sulla CKD è parimenti molto importante. Numerosi studi hanno documentato una mortalità significativamente maggiore in questa coorte di pazienti. È stata riportata che l'incidenza di AKI è sicuramente più elevata nei pazienti già affetti da CKD. Per contro, l'incidenza di CKD residua in seguito a danno renale acuto in corso di Covid-19 è risultata variabile dallo 0,7-47,6%, in base agli studi effettuati [19,20].

È stato inoltre osservato che la malattia renale e il danno renale acuto sono sicuramente associati a un più alto rischio di morte nei pazienti Covid-19. Un recente studio condotto nel Regno Unito in ambiente intensivo ha infatti esaminato l'associazione tra malattia renale ed esiti clinici sfavorevoli nei pazienti con Covid-19. Il lavoro, condotto all'Imperial College di Londra, ha contato 372 pazienti affetti da Covid-19 (per il 72% uomini, media di circa 60 anni) ricoverati in terapia intensiva in quattro ospedali in UK dal 10 marzo al 23 luglio 2020 [21]. Nel 58% (216) dei pazienti è stata riscontrata insufficienza renale in diverso stadio. Nel 45% si è assistito all'insorgenza di danno renale acuto (AKI),

mentre il 13% era già noto per una nefropatia preesistente. Nei pazienti che hanno presentato AKI, non era nota alcuna malattia renale antecedente al loro ricovero in terapia intensiva, suggerendo che il danno sia stato direttamente indotto dall'infezione. La mortalità osservata è stata invece assolutamente maggiore nel gruppo con malattia renale preesistente, confermando questa come uno dei fattori di rischio principali per lo sviluppo di infezione grave a prognosi sfavorevole [21].

La medesima evidenza è stata confermata da Fominskiy et al [22] in uno studio condotto su 195 pazienti affetti da Covid-19 e ricoverati presso reparti di terapia intensiva dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano nel corso della prima ondata. È stato infatti riportato che 3 su 4 pazienti sottoposti a ventilazione invasiva hanno sviluppato danno renale acuto, di cui 1 su 6 è stato trattato con terapia renale sostitutiva in continuo (CRRT). I pazienti con AKI hanno presentato una mortalità approssimativamente del 40% e i pazienti trattati con CRRT di circa il 50% [22].

Gli studi hanno confermato l'età avanzata come importante fattore di rischio per AKI e necessità di CRRT, ma tale fattore di rischio è risultato nettamente aumentato se in presenza di preesistente nefropatia, confermando l'insufficienza renale come fattore prognostico assolutamente sfavorevole di per sé [15,23,24].

Certamente va ricordato che molti pazienti con malattia renale cronica presentano comorbilità multiple come diabete e ipertensione, che possono ulteriormente predisporli a Covid-19. Una recente meta-analisi ha mostrato infatti che circa il 20% dei pazienti con CKD che hanno contratto Covid-19 soffriva contestualmente di altre patologie gravi con un rischio 3 volte superiore rispetto però a quelli senza CKD [25].

Va segnalato inoltre l'impatto del Covid-19 sulla popolazione di nefropatici nel nostro paese. Gli effetti dell'epidemia sui pazienti dializzati, secondo quanto evidenziato e riportato da un'indagine dalla Società Italiana di Nefrologia, sono stati decisamente importanti. Fra i dializzati si è infatti registrata una mortalità dieci volte superiore a quella a oggi stimata nella popolazione generale, soprattutto durante la seconda fase della pandemia (26% vs 2.4%) [26]. L'analisi è stata condotta su pazienti con malattia renale in stadio avanzato, pazienti in emodialisi, emodialisi domiciliare, dialisi peritoneale e trapiantati. I dati hanno documentato che nel corso della seconda ondata il numero totale dei pazienti affetti da insufficienza renale con tampone positivo è quadruplicato: il numero dei pazienti in emodialisi positivi è passato dal 3,4% della prima ondata all'11,6% della seconda ondata; il numero dei pazienti in dialisi peritoneale e domiciliare è andato dall'1,3% al 6,8%. È stato documentato inoltre un picco pure per i pazienti trapiantati, la cui positività è passata dallo 0,8% al 5%. I dati rilevati hanno inoltre documentato un rischio di mortalità estremamente elevato per i malati affetti da CKD (soprattutto dializzati e trapiantati).

Con particolare riferimento ai pazienti trapiantati di rene, è noto da precedenti epidemie di coronavirus diverse da Covid-19 come questi pazienti siano particolarmente suscettibili, anche in relazione alle concomitanti terapie immunosoppressive [27,28]. I pazienti trapiantati sono a maggior rischio di infezione, in particolare per la depressione della risposta immunitaria T-cellulare secondaria all'immunosoppressione. Il rischio è più elevato durante i primi 3 mesi dopo il trapianto, in particolare se i pazienti ricevono una terapia di induzione con agenti che riducono i linfociti [29,30]. Pertanto, durante la pandemia Covid-19, il trapianto di rene elettivo deve essere eseguito con cautela e spesso ritardato.

Nei casi di Covid-19 relativi a pazienti trapiantati sono stati descritti sintomi iniziali lievi, come febbre di basso grado, tosse lieve e normale conteggio dei globuli bianchi, verosimilmente a causa dell'effetto inibitorio della terapia immunosoppressiva sulla tempesta citochinica [29]. Quindi, anche i sintomi lievi o atipici non dovrebbero essere sottovalutati e non possono escludere un successivo decorso insidioso e dall'esito fatale.

Pertanto, i pazienti affetti da insufficienza renale rappresentano realmente una coorte di soggetti estremamente a rischio a cui è necessario prestare massima attenzione, adottando ogni sforzo per prevenire la progressione della malattia o del danno al fine di ridurre la mortalità. L'elevata prevalenza di CKD in combinazione con l'elevato rischio di mortalità da SARS-CoV-2 richiede quindi un'azione urgente di tipo preventivo, prima ancora che terapeutico.

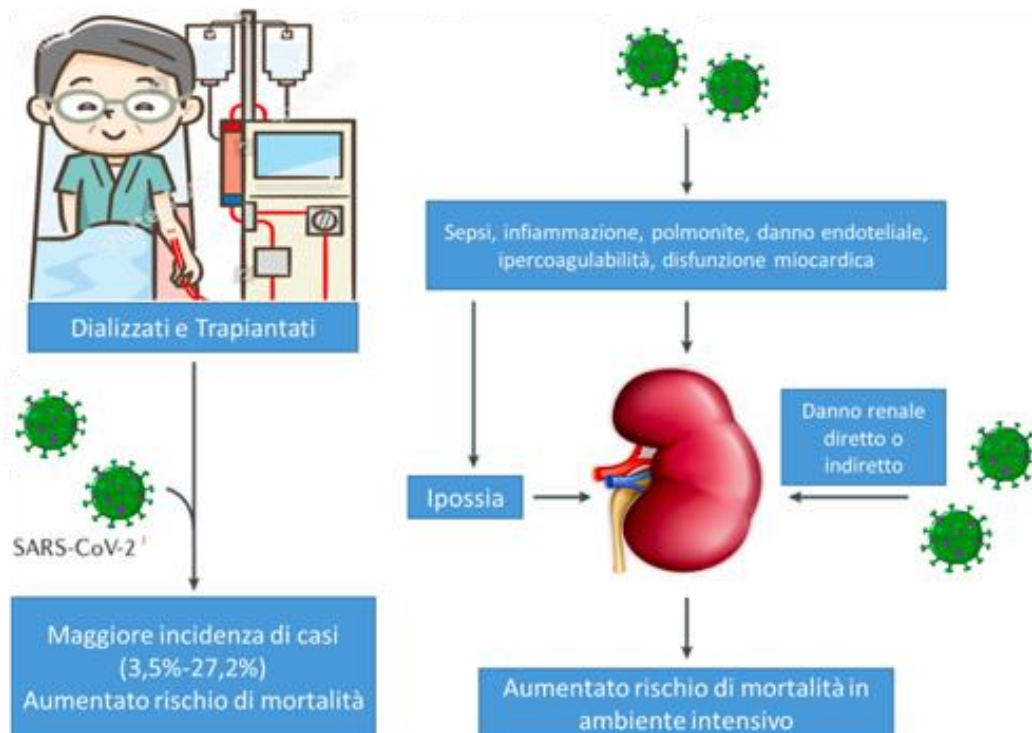


Figura 1: Insufficienza renale come fattore di rischio di mortalità in corso di Covid-19

Vaccini anti SARS-CoV-2 attualmente disponibili

I vaccini si configurano da sempre come un bene fondamentale oltre che come la strategia principale con cui l'umanità è riuscita a sconfiggere molte malattie infettive. In soli undici mesi è stato ottenuto un vaccino e questo ha rappresentato una conquista senza precedenti [31].

Il vaccino Covid-19 mRNA BNT162b2 (Comirnaty), noto come Pfizer-BioNTech, è stato il primo vaccino disponibile in Italia ai soggetti a partire dai 16 anni di età per prevenire Covid-19 [32,33]. Il vaccino è stato autorizzato da EMA (European Medicines Agency – Agenzia Europea per i Medicinali) [34] e AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) [35,36]. Per la sua realizzazione sono state regolarmente rispettate tutte le abituali fasi di verifica finalizzate alla valutazione di sicurezza e di efficacia [37]. In Italia la sua somministrazione è stata avviata il 27 dicembre, secondo il piano nazionale di vaccinazione che prevede più tappe.

Il vaccino Covid-19 mRNA BNT162b2 (Comirnaty) è stato il primo ad arrivare in Italia, seguito da Covid-19 Vaccine mRNA-1273, noto più comunemente come vaccino Moderna e con il medesimo meccanismo d'azione [37], approvato da EMA il 6 gennaio 2021 [38] e da AIFA il giorno successivo [39].

Ma come si comporta SARS-CoV-2 all'interno dell'organismo? E come funzionano i vaccini a disposizione? La singola particella di SARS-CoV-2 ha forma rotondeggiante e sulla sua superficie

presenta delle “punte” rendono il virus simile a una corona (da cui il nome Coronavirus) [37]. La proteina Spike presente sulle punte si lega all’enzima di conversione dell’angiotensina 2 (ACE2) presente sulle cellule dell’epitelio polmonare, ed entra nella cellula impedendo all’enzima di esplicare la propria funzione protettiva verso infezioni ed agenti esterni. La proteina Spike può essere quindi paragonata a una chiave che consente l’inclusione del virus nelle cellule dell’organismo. Dentro la cellula il virus rilascia la propria identità genetica (RNA) e induce la cellula alla produzione di proteine virali che generano nuovi coronavirus: questi a loro volta infettano altre cellule, sostenendo quindi il processo alla base della malattia [3,20].

I vaccini Covid-19 mRNA BNT162b2 (Comirnaty) e Covid-19 mRNA-1273 sono stati pensati per stimolare una risposta immunitaria atta a neutralizzare la proteina Spike, al fine di inibire l’infezione delle cellule. Essi contengono le molecole di RNA messaggero (mRNA), ossia le “istruzioni” necessarie per costruire le proteine Spike del virus SARS-CoV-2. Le molecole di mRNA sono inserite in una vescicola lipidica che protegge l’mRNA stesso per evitarne la degradazione da parte delle difese immunitarie, in quanto riconosciuto come estraneo all’organismo [32,33,40]. All’interno dell’organismo, il mRNA è internalizzato nel citoplasma delle cellule e induce la creazione della sola proteina Spike, che, riconosciuta estranea, stimola la produzione di anticorpi specifici. Con il vaccino quindi si inocula nelle cellule solamente l’informazione genetica fondamentale per costruire copie della proteina Spike [32,33,40]. La vaccinazione inoltre determina anche una attivazione delle cellule T che preparano le cosiddette “cellule di memoria” del sistema immunitario. Dopo aver svolto l’azione di induzione anticorpale, il mRNA del vaccino si degrada naturalmente nell’arco di pochi giorni. Non esiste pertanto alcun rischio che venga integrato nel DNA delle cellule dell’organismo in via definitiva. Il vaccino Covid-19 mRNA BNT162b2 (Comirnaty) prevede due somministrazioni a distanza di almeno 21 giorni l’una dall’altra.

Il vaccino Pfizer BioNTech e il Moderna sono sicuri, come conferma anche il New England Journal of Medicine [33]. Il dubbio mediaticamente espresso su una troppo rapida produzione e distribuzione di questo vaccino può essere facilmente fugato. Gli studi sui vaccini anti Covid-19 hanno avuto inizio nel corso della prima ondata e certamente sono durati un periodo relativamente breve rispetto ai tempi abituali. Questo perché gli studi hanno coinvolto un numero di soggetti dieci volte maggiore rispetto a quanto osservato in studi analoghi standardizzati per la messa a punto di altri vaccini. È stato pertanto condotto un lavoro di enormi proporzioni, sufficienti a documentare l’efficacia e la sicurezza del vaccino, senza saltare nessuna fase sperimentale normalmente prevista [40]. A questo ha indubbiamente contribuito anche la ricerca precedentemente effettuata su altri vaccini a RNA, frequentemente usati in malattie tumorali, e anche le enormi risorse umane ed economiche messe a disposizione rapidamente, non ultima la tempestiva supervisione delle agenzie regolatorie. Tutti questi fattori insieme hanno reso possibile risparmiare anni sui tempi di approvazione, in un momento storico che rendeva necessario l’avvio della campagna vaccinale quanto prima.

Gli studi si sono svolti in sei Paesi: Stati Uniti, Germania, Brasile, Argentina, Sudafrica e Turchia, con l’adesione di più di 44mila persone. La metà dei soggetti ha ricevuto il vaccino, l’altra metà ha ricevuto un placebo. La stima dell’efficacia è stata valutata su oltre 36mila persone a partire dai 16 anni di età (compresi soggetti di età superiore ai 75 anni) in assenza di segni di precedente infezione [33]. È stato quindi dimostrato che il numero di casi sintomatici di Covid-19 si è ridotto del 95% nei soggetti che hanno ricevuto il vaccino rispetto a quelli che hanno ricevuto il placebo [41].

Il vaccino è stato somministrato inizialmente in modalità prioritaria alle categorie più a rischio, in primis agli operatori sanitari. Attualmente, è disponibile su larga scala. Va segnalato inoltre un recente studio del Centri per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie [42] che rileva come i vaccini mRNA Covid-19 siano molto efficaci nel prevenire la malattia tra sanitari e operatori essenziali. Lo studio ha dimostrato che la vaccinazione parziale con un vaccino mRNA ha ridotto il rischio di

infezione del 80% (due settimane dopo la singola dose), mentre la vaccinazione completa ha abbattuto il rischio di infezione del 90% (due settimane dopo la seconda dose).

Per quanto riguarda le prospettive future, un terzo vaccino con tecnologia RNA è il CVnCoV, sviluppato dalla farmaceutica tedesca CureVac e dalla Coalition for Epidemic Preparedness Innovation (CEPI), ed è in attesa di autorizzazione da parte di EMA dal febbraio 2021 [43].

Un'altra tipologia di vaccino anti SARS-Cov-2 attualmente a disposizione è il vaccino Covid-19 AstraZeneca, approvato in prima battuta da EMA [44] e da AIFA [36] rispettivamente in data 29 e 30 gennaio 2021, destinato ai soggetti di età pari o superiore ai 18 anni [45]. Questo vaccino ha un meccanismo sostanzialmente differente dai precedenti. È composto infatti da un adenovirus di scimpanzé incapace di replicarsi (ChAdOx1 – Chimpanzee Adenovirus Oxford 1) e modificato per veicolare l'informazione genetica destinata a produrre la proteina Spike del virus SARS-CoV-2. In sintesi, l'adenovirus è stato geneticamente modificato per sostituire una delle proteine dell'adenovirus con la proteina Spike del SARS-CoV-2, verso cui si genererà la risposta immunitaria nell'organismo ospite [45].

Quale è il potenziale vantaggio di questo approccio rispetto a quello usato per gli altri vaccini? Uno è indubbiamente la maggiore stabilità dell'"involucro" del vaccino, in quanto rappresentato da un altro agente virale: mentre gli altri vaccini richiedono per la loro conservazione temperature molto basse, questo tipo di vaccino può essere invece tranquillamente conservato sei mesi in un comune frigorifero [45].

Quattro studi clinici randomizzati, in doppio cieco, di cui due condotti nel Regno Unito, uno in Brasile e uno Sudafrica, hanno documentato che tale vaccino è sicuro ed efficace nella prevenzione della malattia sintomatica nelle persone a partire dai 18 anni di età [46]. Questi studi hanno coinvolto più di 20.000 persone. I partecipanti, di età ≥ 18 anni sono stati randomizzati e assegnati a uno dei due gruppi: gruppo di soggetti che hanno ricevuto il vaccino e il gruppo di controllo, che in questo caso ha ricevuto vaccino antimeningococcico coniugato ACWY o soluzione salina, con un rapporto di allocazione 1:1. I dati di sicurezza sono basati sull'analisi ad interim di dati aggregati provenienti dai quattro studi clinici di riferimento [46]. Le reazioni avverse registrate più frequentemente erano generalmente lievi-moderate e si sono risolte dopo pochi giorni dalla vaccinazione. Le più comuni sono state: dolore nel sito di iniezione, cefalea, astenia, mialgie, malessere generalizzato, brividi, febbre, artralgie e nausea [46].

I risultati ottenuti sono sicuramente confortanti; la domanda da porsi è quindi se questo vaccino sia sicuro ed efficace al pari di quelli precedentemente descritti. A questo quesito rispondono gli studi clinici. I dati di sicurezza emersi dagli studi preliminari sono risultati molto buoni. Per quanto riguarda il profilo di efficacia i dati sinora disponibili la hanno attestata a circa il 60% [46]. Seppure in termini puramente numerici, l'efficacia sembra quindi significativamente minore rispetto al vaccino Covid-19 mRNA BNT162b2; in realtà, il vaccino AstraZeneca presenta una buona efficacia, sicuramente superiore per esempio a quella del comune vaccino antiinfluenzale impiegato annualmente e che ogni anno fornisce comunque una ottima copertura contro l'influenza stagionale, in special modo nei soggetti fragili. Il vero limite che riguarda invece il vaccino AstraZeneca sembrerebbe verosimilmente correlato alla sua incapacità nel prevenire le infezioni asintomatiche. In sintesi, le persone sono protette dalla malattia, ma possono infettarsi in maniera asintomatica e forse trasmettere il virus ad altri [45].

L'AIFA aveva in prima battuta autorizzato l'utilizzo di questo vaccino sino ai 55 anni di età [36], limite attualmente in estensione a soggetti più anziani. Tuttavia, un'adeguata protezione è comunque auspicabile, sia in base all'esperienza ottenuta con altri vaccini, sia per la buona risposta immunitaria riscontrata in questa fascia di età. Poiché esistono peraltro dati attendibili sulla sicurezza in questa

coorte, gli esperti dell'EMA ritengono che il vaccino possa essere perciò utilizzato a breve anche negli adulti più anziani.

Quindi, al momento attuale il vaccino AstraZeneca non può essere considerato lo strumento ideale per raggiungere l'obiettivo fondamentale dell'immunità di gregge. Tuttavia, presenta un rapporto beneficio/rischio favorevole ed è sicuramente un'arma per il contenimento dell'infezione. È bene sottolineare che la sicurezza del vaccino è stata comunque dimostrata in tutti e quattro gli studi presi in esame [46].

Il vaccino AstraZeneca non è l'unico prodotto che sfrutta la tecnologia dei vettori virali non replicanti. Su questo tipo di meccanismo d'azione si riconoscono altri vaccini come quello russo Gam-COVID-Vac (Sputnik V) [47], quello cinese AD5-nCOV Convidecia [48] e il vaccino Ad26.COV2.S progettato dalla farmaceutica belga Janssen sotto la società americana Johnson & Johnson [48]. Convidecia e il vaccino di Janssen Johnson & Johnson [48] sono entrambi vaccini "single-dose", che offrono una logistica meno complicata, e possono essere conservati in refrigerazione ordinaria per diversi mesi. Questi ultimi vaccini non sono ancora in utilizzo in Italia, seppure la loro immissione nel programma vaccinale dovrebbe essere prevista a breve.

Va invece riportato che in seguito all'introduzione del vaccino AstraZeneca in UE sono emerse segnalazioni di eventi trombotici potenzialmente correlabili, producendo allarme generalizzato nella popolazione. Tuttavia, l'EMA ha comunicato che alla data del 10/3/2021, il sistema di vigilanza europea degli eventi avversi EudraVigilance aveva registrato 30 casi di eventi trombotici in 5 milioni di soggetti vaccinati e che tale numero risultava paragonabile al tasso di trombosi abitualmente registrato nella popolazione generale. Negli studi registrativi (condotti peraltro sotto stretta sorveglianza degli eventi avversi) non risultava segnalato alcun aumento del rischio di eventi trombotici. In data 18/3/2021 EMA e AIFA, dopo una revisione dei casi segnalati, si sono espresse nuovamente in modo favorevole verso tale vaccino definendolo sicuro ed efficace, escludendo relazioni tra casi di trombosi e la somministrazione dei sieri e reinserendolo nella campagna vaccinale.

A tutt'oggi il vaccino AstraZeneca rappresenta pertanto un'alternativa assolutamente utile. In seguito al caos conseguente allo stop imposto dall'UE per la somministrazione del vaccino, l'azienda ha deciso però di cambiarne il nome in Vaxzevria, modificando la scheda tecnica e riportando tra gli effetti collaterali anche le trombosi (seppure non siano stati dimostrata associazione causale tra i decessi e la somministrazione del vaccino).

Attualmente la Commissione tecnico-scientifica dell'AIFA ha indicato pertanto il seguente utilizzo preferenziale dei vaccini [35,36]:

- vaccini a mRNA nei soggetti anziani e/o a più alto rischio di sviluppare una malattia grave
- vaccino Vaxzevria nei soggetti maggiori di 18 anni, ad eccezione però dei soggetti estremamente vulnerabili tra cui vanno certamente annoverati i pazienti dializzati e trapiantati. Sulla scorta dei dati di immunogenicità e di quelli di sicurezza, il rapporto beneficio/rischio del vaccino resta comunque vantaggioso nei soggetti più anziani in assenza di specifici fattori di rischio.

Conclusione

La storia insegna da sempre che i vaccini sono sinonimo di vita. Non esiste malattia che sia meglio contrarre piuttosto che vaccinarsi, perché il rischio di ammalarsi supera sempre e comunque quello vaccinale.

L'elevato rischio di infezione grave e di aumentata mortalità in presenza di insufficienza renale è ormai documentato da plurime evidenze cliniche e rende il vaccino altamente raccomandato per questa coorte di pazienti, anche indipendentemente dal fattore età. È necessario quindi che in ambiente nefrologico ci si muova in un'unica direzione al fine di delineare quanto prima una regolamentazione che definisca questi pazienti come appartenenti a una categoria ad elevato rischio e di condurre a una rapida somministrazione di vaccini in modalità prioritaria, soprattutto per i soggetti affetti dalla malattia in stadio avanzato, per i pazienti dializzati e per i pazienti trapiantati.

A questo proposito va segnalato lo sforzo dimostrato dalla Società Italiana di Nefrologia che, con l'impegno congiunto di altre associazioni di settore come ANED (Associazione Nazionale Emodializzati Dialisi e Trapianto) e FIR (Fondazione Italiana del Rene), ha ottenuto l'aggiornamento del piano strategico nazionale di vaccinazione da parte del Ministero della Salute, dell'AIFA, del Comitato Tecnico Scientifico e del Commissario Straordinario per l'emergenza Covid-19. Infatti, nella lettera di impegno del 9 Febbraio firmata dal già Commissario Arcuri, vengono inseriti nella categoria di persone vulnerabili e con priorità per la vaccinazione tutti i pazienti con patologia renale, dializzati e soggetti portatori di trapianto renale. Questo importante traguardo dimostra che la collaborazione sinergica da parte di tutti gli enti coinvolti nel settore migliora la possibilità di raggiungere importanti obiettivi in modo più tempestivo ed efficace.

I malati affetti da nefropatie croniche, in dialisi o trapiantati hanno pagato un tributo molto alto alla pandemia Covid-19. Per tale motivo è necessario che questa popolazione particolarmente fragile sia non soltanto protetta nel minor tempo possibile ma anche monitorata nel tempo, per rilevare la risposta immunologica che seguirà alla vaccinazione e la sua reale efficacia.

BIBLIOGRAFIA

1. Sciarrone Alibrandi MT, Vespa M. Perché è importante vaccinarsi per il Covid-19? AIRP onlus 2021. <http://www.renepolicistico.it/2021/01/25/perche-e-importante-vaccinarsi-per-il-covid-19/>
2. Rashedi J, Mahdavi Poor B, Asgharzadeh V, Pourostadi M, Samadi Kafil H, Vegari A, et al. Risk Factors for COVID-19. *Infez Med* 2020; 28(4):469-74.
3. Adapa S, Chenna A, Balla M, Merugu GP, Koduri NM, Daggubati SR, et al. COVID-19 Pandemic Causing Acute Kidney Injury and Impact on Patients With Chronic Kidney Disease and Renal Transplantation. *J Clin Med Res* 2020; 12(6):352-61.
4. Gagliardi I, Patella G, Michael A, Serra R, Provenzano M, Andreucci M. COVID-19 and the Kidney: From Epidemiology to Clinical Practice. *J Clin Med* 2020; 9(8).
5. Sciarrone Alibrandi MT, Vespa M. Kidney, ADPKD and Covid-19: the double role of renal fragility. *G Clin Nefrol e Dial* 2020; 32(1):99-101.
6. US Renal Data System. 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2017; 69(3):A4.
7. James MT, Quan H, Tonelli M, Manns BJ, Faris P, Laupland KB, et al. CKD and risk of hospitalization and death with pneumonia. *Am J Kidney Dis* 2009; 54(1):24-32.
8. Girndt M, Köhler H, Schiedhelm-Weick E, Meyer zum Büschenfelde KH, Fleischer B. T cell activation defect in hemodialysis patients: evidence for a role of the B7/CD28 pathway. *Kidney Int* 1993; 44(2):359-65.
9. Podkowińska A, Formanowicz D. Chronic Kidney Disease as Oxidative Stress and Inflammatory-Mediated Cardiovascular Disease. *Antioxid Basel Switz* 2020; 9(8).
10. Bond TC, Spaulding AC, Krisher J, McClellan W. Mortality of dialysis patients according to influenza and pneumococcal vaccination status. *Am J Kidney Dis* 2012; 60(6):959-65.
11. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3(1):1-150.
12. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203(2):631-7.
13. Gaillard F, Ismael S, Sannier A, Tarhini H, Volpe T, Greze C, et al. Tubuloreticular inclusions in COVID-19-related collapsing glomerulopathy. *Kidney Int* 2020; 98(1):241.
14. Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, Saqqa O, Sharshir MA. Collapsing Glomerulopathy in a Patient With COVID-19. *Kidney Int Rep* 2020; 5(6):935-9.
15. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 97(5):829-38.
16. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31(6):1157-65.
17. Ali H, Daoud A, Mohamed MM, Salim SA, Yessayan L, Baharani J, et al. Survival rate in acute kidney injury superimposed COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2020; 42(1):393-7.
18. Mohamed MMB, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, Walker JB, Varghese V, Hernandez-Arroyo CF, et al. Acute Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban New Orleans. *Kidney360* 2020; 1(7):614-22.
19. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020; 323(16):1612-4.
20. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382(18):1708-20.
21. Stephens JR, Stümpfle R, Patel P, Brett S, Broomhead R, Baharlo B, et al. Analysis of Critical Care Severity of Illness Scoring Systems in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Analysis of Three U.K. ICUs. *Crit Care Med* 2021; 49(1):e105-7.
22. Fominskiy EV, Scandroglio AM, Monti G, Calabrò MG, Landoni G, Dell'Acqua A, et al. Prevalence, Characteristics, Risk Factors, and Outcomes of Invasively Ventilated COVID-19 Patients with Acute Kidney Injury and Renal Replacement Therapy. *Blood Purif* 2021; 50(1):102-9.
23. Bruchfeld A. The COVID-19 pandemic: consequences for nephrology. *Nat Rev Nephrol* 2021; 17(2):81-2.
24. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020; 323(16):1574-81.
25. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol* 2020; 52(6):1193-4.
26. Quintaliani G, Reboldi G, Di Napoli A, Nordio M, Limido A, Aucella F, et al. Exposure to novel coronavirus in patients on renal replacement

- therapy during the exponential phase of COVID-19 pandemic: survey of the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol* 2020; 33(4):725-36.
27. Kumar D, Tellier R, Draker R, Levy G, Humar A. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in a liver transplant recipient and guidelines for donor SARS screening. *Am J Transplant* 2003; 3(8):977-81.
28. AlGhamdi M, Mushtaq F, Awn N, Shalhoub S. MERS CoV infection in two renal transplant recipients: case report. *Am J Transplant* 2015; 15(4):1101-4.
29. Zhu L, Xu X, Ma K, Yang J, Guan H, Chen S, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant* 2020; 20(7):1859-63.
30. Banerjee D, Popoola J, Shah S, Ster IC, Quan V, Phanish M. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2020; 97(6):1076-82.
31. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384(5):403-16.
32. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383(27):2603-15.
33. Anderson EJ, Roupheal NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2020; 383(25):2427-38.
34. Glanville D. COVID-19 vaccines: key facts. European Medicines Agency 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines-key-facts>
35. Agenzia Italiana del Farmaco. Vaccini a mRNA. <https://aifa.gov.it/vaccini-mrna>
36. Agenzia Italiana del Farmaco. Vaccini a vettore virale. <https://aifa.gov.it/vaccini-vettore-virale>
37. Azzolini E. Vaccino COVID Pfizer-BioNTech: cos'è, come funziona e perché è sicuro. Humanitas 2021. <https://www.humanitas.it/news/vaccino-covid-pfizer-biontech-cose-come-funziona-e-perche-e-sicuro/>
38. Glanville D. EMA recommends COVID-19 Vaccine Moderna for authorisation in the EU. European Medicines Agency 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-moderna-authorisation-eu>
39. Agenzia Italiana del Farmaco. COVID-19: AIFA authorizes Moderna vaccine: <https://aifa.gov.it/-/covid-19-aifa-autorizza-vaccino-moderna>
40. Sharma O, Sultan AA, Ding H, Triggler CR. A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. *Front Immunol* 2020; 11:2413.
41. Chagla Z. The BNT162b2 (BioNTech/Pfizer) vaccine had 95% efficacy against COVID-19 ≥7 days after the 2nd dose. *Ann Intern Med* 2021; 174(2):JC15.
42. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Works 24/7. Centers for Disease Control and Prevention 2021. <https://www.cdc.gov/index.htm>
43. Dimitrova EK. EMA starts rolling review of CureVac's COVID-19 vaccine (CVnCoV). European Medicines Agency 2021: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-curevacs-covid-19-vaccine-cvncov>
44. Pinho AC. EMA recommends COVID-19 Vaccine AstraZeneca for authorisation in the EU. European Medicines Agency 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-astrazeneca-authorisation-eu>
45. Knoll MD, Wonodi C. Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *The Lancet* 2021; 397(10269):72-4.
46. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet Lond Engl* 2021; 397(10269):99-111.
47. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet Lond Engl* 2021; 397(10275):671-81.
48. Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, Loos C, Chandrashekar A, Yu J, et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature* 2020; 586(7830):583-8.