

## **Aggiornamento COVID-19: un focus sui vaccini**

### ***Vaccini anti-COVID19 disponibili ed efficacia.***

La situazione di emergenza legata alla pandemia da SARS-Cov-2 e la necessità di avere rapidamente a disposizione vaccini sicuri ed efficaci hanno reso necessario il ricorso a procedure straordinarie e innovative di ricerca e sviluppo. Alcuni vaccini sono stati realizzati secondo biotecnologie tradizionali, altri utilizzando nuove tecniche o riprendendo quelle utilizzate nello sviluppo di vaccini contro SARS e Ebola. L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) hanno attualmente autorizzato 4 vaccini: Pfizer mRNA BNT162b2 (Comirnaty), Moderna mRNA-1273, Vaxzevria ChAdOx1-S (ex AstraZeneca) e Janssen Ad26.cov2.S (gruppo Johnson & Johnson).

Il vaccino mRNA BNT162b2 (Comirnaty), noto come Pfizer-BioNTech, è stato il primo disponibile in Italia: è composto da molecole di RNA messaggero (mRNA) che contengono le indicazioni per la produzione di copie della proteina Spike del virus SARS-CoV-2. Una volta iniettato, il vaccino induce la produzione di anticorpi specifici contro la proteina Spike, che impediscono l'ingresso del virus nella cellula. Tra il 27 luglio 2020 e il 14 novembre 2020, Polack e coll. (2020) hanno valutato l'efficacia del vaccino su un totale di 43.448 soggetti di età pari o superiore ai 16 anni, dei quali 21.720 hanno ricevuto la somministrazione di vaccino BNT162b2 e 21.728 di soluzioni placebo. Otto casi di infezione da Covid-19 con esordio almeno 7 giorni dopo la seconda dose, sono stati segnalati tra i partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, mentre 162 casi sono stati riportati nel gruppo che aveva ricevuto il placebo. Dallo studio è emerso che un ciclo di 2 dosi (l'una a distanza di 21 giorni dall'altra) di BNT162b2 ha un'efficacia del 95% in soggetti con età pari o superiore ai 16 anni (Polack e coll.2020). Anche il vaccino Moderna mRNA-1273 è un vaccino a mRNA e ha il medesimo meccanismo d'azione del Pfizer-BioNTech. Per valutarne l'efficacia, Baden e coll. (2021) tra il 27 luglio 2020 e il 23 ottobre 2020 hanno arruolato 30.420 volontari con età superiore o uguale a 18 anni ai quali è stato somministrato, con rapporto 1:1 (15.210 partecipanti in ciascun gruppo), vaccino mRNA-1273 o placebo. Più del 96% dei partecipanti ha ricevuto entrambe le dosi (a distanza di 28 giorni); 153 hanno ritirato il consenso all'effettuazione della seconda dose e 114 partecipanti (69 nel gruppo placebo e 45 nel gruppo mRNA-1273) si sono positivizzati prima della somministrazione della seconda dose. La malattia sintomatica Covid-19 è stata confermata in 11 partecipanti nel gruppo mRNA-1273 e in 185 partecipanti nel gruppo placebo. La forma severa di malattia è stata

riportata in 30 partecipanti (con un decesso) tutti appartenenti al gruppo placebo. L'efficacia del vaccino è risultata pari al 94,1% (Baden e coll. 2021).

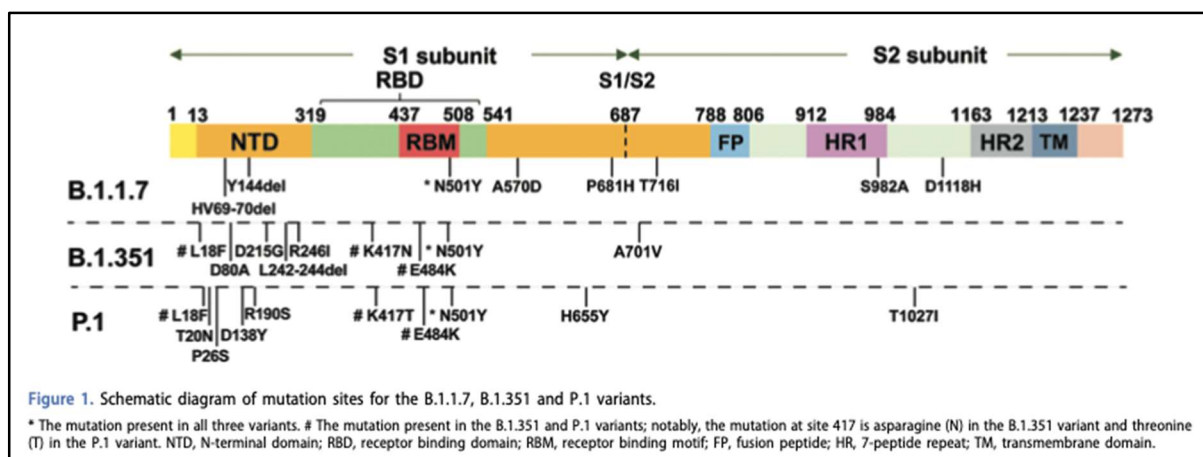
Il vaccino Vaxzevria ChAdOx1-S (ex AstraZeneca) è composto da un adenovirus di scimpanzé incapace di replicarsi (ChAdOx1-Chimpanzee Adenovirus Oxford 1) modificato per veicolare l'informazione genetica destinata a produrre la proteina Spike del virus SARS-CoV-2. Voysey e coll. (2021) hanno analizzato studi randomizzati che valutavano l'efficacia del vaccino: tre studi clinici randomizzati in singolo cieco (uno studio di fase 1/2 ed un altro di fase 2/3 nel Regno Unito, uno di fase 3 in Brasile), e uno studio di fase 1/2 in doppio cieco effettuato in Sud Africa. Tra il 23 aprile 2020 e il 6 dicembre 2020, sono stati selezionati 24.422 individui con età pari o superiore a 18 anni e sono stati assegnati in maniera casuale a ricevere due dosi standard di ChAdOx1 nCoV-19 ( $5 \times 10^{10}$  particelle virali) o un vaccino di controllo o un placebo. Soltanto in uno studio condotto nel Regno Unito, un sottogruppo di partecipanti ha ricevuto una dose inferiore di ChAdOx1 nCoV-19 per la prima dose ( $2,2 \times 10^{10}$  particelle virali). L'*outcome* primario era valutare la comparsa della malattia sintomatica confermata con un tampone positivo al test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) combinato con almeno un sintomo tra febbre  $\geq 37,8$  ° C, tosse, dispnea, anosmia o ageusia a distanza di almeno 14 giorni dalla seconda dose. Le analisi secondarie di efficacia includevano casi verificatisi almeno 22 giorni dopo la prima dose. L'analisi primaria includeva tutti i partecipanti che erano sieronegativi alla proteina SARS-CoV-2 N al basale, che avevano avuto almeno 14 giorni di follow-up dopo la seconda dose e che non avevano contratto l'infezione da SARS-CoV-2 in precedenza. L'efficacia complessiva del vaccino a distanza di almeno 14 giorni dalla seconda dose è stata del 66,7%, con 84 (1,0%) nuovi casi di infezione negli 8597 partecipanti al gruppo ChAdOx1 nCoV-19 e 248 (2,9%) negli 8581 partecipanti al gruppo di controllo. Le analisi aggiuntive hanno dimostrato che l'efficacia del vaccino dopo una singola dose standard dal giorno 22 al giorno 90 dopo la vaccinazione era del 76,0%. L'analisi di Voysey e coll. (2021) ha evidenziato che il titolo anticorpale è stato mantenuto durante questo periodo con un decremento minimo entro il giorno 90. Nei partecipanti che hanno effettuato ciclo vaccinale completo, dopo la seconda dose, l'efficacia è stata maggiore in quelli con un intervallo di *prime-boost* più lungo (efficacia del vaccino 81,3% a  $\geq 12$  settimane) rispetto a quelli con un intervallo più breve (efficacia del vaccino 55,1% a  $< 6$  settimane). I titoli anticorpali sono risultati superiori al doppio dopo un intervallo di 12 o più settimane rispetto a un intervallo inferiore alle 6 settimane (Voysey e coll.2021). L'ultimo vaccino approvato è il Janssen Ad26.COV2. S, un vaccino a vettore virale composto da un vettore ricombinante basato su adenovirus umano di tipo 26 (Ad 26) incompetente per

la replicazione, opportunamente modificato per contenere il gene che codifica per la sequenza completa della proteina Spike (S) del virus SARS-CoV-2 in una conformazione stabilizzata. Sadoff e coll. (2021) hanno condotto uno studio multicentrico di fase 1/2, assegnando in modo casuale adulti sani di età compresa tra 18 e 55 anni e di età pari o superiore a 65 anni a ricevere l'Ad26.COVS con dose di  $5 \times 10^{10}$  particelle virali (dose bassa),  $1 \times 10^{11}$  particelle virali (dose elevata) per millilitro o placebo, in uno schema a singola somministrazione o a doppia somministrazione. L'analisi ad interim dei risultati dello studio ha dimostrato che il vaccino Ad26.COVS aveva un profilo di sicurezza accettabile ed era immunogenico dopo una singola vaccinazione ad entrambe le dosi. Anche se tutti gli studi di fase 3 di altri vaccini Covid-19 in corso hanno valutato programmi a due dosi, una singola somministrazione di Ad26.COVS è risultata in grado di indurre una significativa risposta immunitaria nella maggior parte dei vaccinati, con presenza di anticorpi anti-spike e anticorpi neutralizzanti in più del 90% dei partecipanti, indipendentemente dall'età o dallo schema vaccinale. Durante i 71 giorni di follow-up dopo la prima dose i titoli anticorpali sono ulteriormente aumentati fino a stabilizzarsi. L'introduzione di un vaccino a dose singola ha evidenti vantaggi logistici rispetto a un vaccino a due dosi; è attualmente in fase di studio se una seconda dose potrà fornire ulteriori benefici per migliorare l'efficacia o la durata, soprattutto nelle persone anziane in cui la risposta immunitaria dopo la prima dose tendeva ad essere inferiore a quella dei partecipanti più giovani (Sadoff e coll.2021).

#### *Efficacia dei vaccini contro le varianti del virus SARS- CoV-2*

L'emergere delle varianti di SARS-CoV-2 in diversi continenti sta destando grande preoccupazione per la salute globale. Queste varianti sono caratterizzate da una maggiore trasmissibilità e da mutazioni della proteina Spike (S), specialmente all'interno del dominio N-terminale (NTD) e del dominio di legame del recettore (RBD). Tali mutazioni hanno implicazioni dirette sui tassi di infezione del virus a causa di una maggiore affinità di RBD per il recettore cellulare dell'enzima 2 di conversione dell'angiotensina (ACE-2). Evidenze documentano anche maggiore virulenza, alta frequenza di reinfezione e maggiore resistenza all'azione degli anticorpi monoclonali e policlonali presenti nel siero di individui convalescenti e vaccinati nelle regioni in cui le varianti sono dominanti.

Figura 1. Diagramma schematico dei siti di mutazione per le varianti B.1.1.7, B.1.351 e P.1



La variante B.1.1.7, nota anche come VOC 202012/01 o 20B/501Y.V1, è stata identificata il 14 dicembre 2020 dalle autorità sanitarie del Regno Unito (UK) che hanno dichiarato un aumento dell'incidenza di infezioni da SARS-CoV-2 associata all'emergere di questa nuova variante (Figura 1). Studi epidemiologici suggeriscono che si diffonda più velocemente, con carica virale nasofaringea più elevata rispetto al ceppo *wild-type* e che aumenti del 35% il rischio di morte, indicando che non solo è più trasmissibile delle linee preesistenti, ma che è in grado di determinare un decorso clinico più grave. Ad oggi, è stata riportata solamente una modesta riduzione dell'efficacia di neutralizzazione dei sieri immuni o di pazienti vaccinati contro la variante B.1.1.7.

La seconda variante che ha destato preoccupazione globale è la variante B.1.351, nota anche come 20H / 501Y.V2, identificata il 18 dicembre 2020 dalle autorità della Repubblica del Sud Africa (Figura 1). Il primo campione clinico in cui è stato possibile rilevare questa variante risale all'8 ottobre 2020 e un mese dopo ha sostituito i virus circolanti nella regione, diventando la variante dominante. Questo comportamento suggerisce tassi di trasmissione più elevati, sebbene ad oggi non sia stata riportata alcuna prova di maggiore virulenza o gravità della malattia. In termini di efficacia del vaccino contro la variante B.1.351, i risultati sono più preoccupanti di quelli mostrati per B.1.1.7 ed evidenziano che la variante B.1.351 è notevolmente più resistente alla neutralizzazione da parte di anticorpi derivati da individui vaccinati con vaccini Pfizer/ BioNTech, Moderna o Vaxzevria ChAdOx1-S (ex AstraZeneca).

La terza variante di SARS-CoV-2 che solleva preoccupazioni è la variante P.1, nota anche come B.1.1.28.1, rilevata dall'Istituto nazionale giapponese per le malattie infettive il 6 gennaio 2021 e successivamente identificata in Brasile, dove è diventata il virus circolante dominante (Figura 1). Le conoscenze su questa variante sono ancora limitate. Tuttavia, considerato l'elevato numero di mutazioni che P.1 accumula a livello della proteina Spike, è probabile che la variante sia resistente, forse anche in misura maggiore rispetto alla B.1.351, alla neutralizzazione da parte di anticorpi monoclonali e ai sieri di pazienti vaccinati (Bian e coll., 2021; Gómez e coll., 2021).

### *Reazioni avverse ai vaccini*

Le vaccinazioni anti-COVID-19 attualmente autorizzate e disponibili in Europa sono basate su tecnologie innovative (mRNA e vettori virali) utilizzate per la prima volta in campagne di immunizzazione di massa. Pertanto, l'interesse scientifico si è rivolto con particolare attenzione sui profili di sicurezza dei vaccini, in particolare sulla tollerabilità e sulla reattogenicità. I dati ottenuti dagli studi clinici hanno dimostrato profili di reattogenicità differenti, di seguito dettagliati:

#### *Vaccino Pfizer-BioNTech*

Oltre l'80% dei soggetti vaccinati con il vaccino COVID-19 mRNA BNT162b2 ha mostrato reazioni locali nel sito di iniezione nei 7 giorni successivi all'inoculo, con risoluzione completa nell'arco di 72 ore. Le reazioni sistemiche più frequentemente riportate dai partecipanti sono state astenia (riportata da più del 60% dei partecipanti), cefalea (> 50%), dolori muscolari (> 30%), brividi (> 30%), dolori articolari (> 20%) e aumento della temperatura corporea (> 10%). Le reazioni avverse occorse dopo la seconda somministrazione del vaccino sono risultate con frequenza e intensità maggiori. Complessivamente, i sintomi erano di intensità lieve o moderata con risoluzione completa entro pochi giorni dalla vaccinazione.

#### *Vaccino Moderna*

Le reazioni avverse più frequentemente riportate successivamente alla somministrazione del vaccino COVID-19 Moderna sono state dolore al sito di iniezione (92%), affaticamento (70%), cefalea (65%), mialgia (62%), artralgia (46%) brividi (46%), nausea/vomito (23%), gonfiore/dolore ascellare (19,8%), febbre (15,5%), gonfiore al sito di iniezione (14,7%) e rossore (10%). Le reazioni avverse erano di solito di intensità lieve o moderata e si sono

risolte entro pochi giorni dalla vaccinazione. I soggetti più anziani hanno riportato una frequenza leggermente inferiore di reazioni avverse. Nel complesso, c'è stata una maggiore incidenza di reazioni avverse nei gruppi di età più giovani. Anche in questo caso, le reazioni avverse locali e sistemiche sono state riportate più frequentemente dopo la seconda dose.

*Vaxzevria ChAdOx1-S (ex AstraZeneca), Janssen Ad26.COV2. S*

Più del 60% dei partecipanti ai *trial* clinici di questo vaccino ha riferito reazioni al sito di iniezione con rossore, gonfiore, prurito, calore e dolore. Le reazioni sistemiche più frequentemente riportate sono state cefalea e astenia (oltre il 50% dei partecipanti), dolori muscolari e sensazione di malessere generale (>40%), temperatura corporea elevata e brividi (>30%) e dolore alle articolazioni e nausea (>20%). La maggior parte degli eventi avversi riportati durante gli studi clinici del vaccino COVID-19 Vaxzevria ChAdOx1-S (ex AstraZeneca) erano di intensità da lieve a moderata e di breve durata, risolvendosi di solito entro pochi giorni dalla vaccinazione. Rispetto alla prima dose, le reazioni avverse riportate dopo la seconda dose sono risultate essere più lievi e di minor frequenza.

Risultati simili sono stati riportati relativamente al vaccino Johnson&Johnson/Janssen Ad26.COV2.S: il dolore al sito di iniezione è stata la reazione locale più comune (nel 48,6% dei partecipanti); le reazioni sistemiche più comuni sono state cefalea (nel 38,9%), astenia (nel 38,2%), mialgia (nel 33,2%) e nausea (nel 14,2%).

Oltre ai dati sopracitati ottenuti nella fase di sperimentazione clinica dei vaccini, la ricerca scientifica ha focalizzato l'attenzione sulla segnalazione di eventi avversi molto rari (incidenza <1/10.000) occorsi dopo l'autorizzazione e la distribuzione dei vaccini nelle campagne di immunizzazione di massa. In particolare, relativamente ai preparati vaccinali a mRNA, sono state osservate un eccesso di reazioni allergiche/anafilattiche rispetto all'atteso; mentre per i vaccini con utilizzo di vettore virale (adenovirus ricombinato umano - Johnson&Johnson-, o di scimpanzé -AstraZeneca- è stato riportato un segnale di sicurezza con possibilità di associazione con eventi tromboembolici caratterizzati da trombocitopenia, denominati *Vaccine-Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia* (VIPIT). Il rischio allergico/anafilattico successivo a immunizzazione con vaccino a mRNA è stato valutato inizialmente dal *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e dalla *Food and Drug Administration* (FDA) (Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 14–23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:46–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7002e1>) con un tasso di incidenza pari a 11,1 casi di

anafilassi per milione di dosi somministrate per il vaccino Pfizer-BioNTech, e pari a 2.5 per milione di dosi per il vaccino Moderna (CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Moderna COVID-19 vaccine—United States, December 21, 2020-January 10, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(4):125-129. doi:10.15585/mmwr.mm7004e1). Si ricorda che, per la maggioranza delle vaccinazioni in essere, il tasso di anafilassi post-vaccinale è stimato a 1 per milione di dosi. Tuttavia, un articolo di recente pubblicazione (Blumenthal e coll., 2021) ha dimostrato un'incidenza di anafilassi maggiore in una popolazione di oltre 64 mila operatori sanitari, circa 25 mila soggetti vaccinati con Pfizer-BioNTech e circa 39 mila operatori vaccinati con Moderna. Reazioni allergiche sono state riportate da 2,1% della popolazione in studio, più frequentemente successivamente a vaccinazione Moderna. Il tasso di anafilassi riscontrato è pari a 2,47 per 10.000 vaccinazioni. In considerazione del fatto che la grande maggioranza degli eventi allergici è occorsa in soggetti con precedente storia allergica e nei primi 15 minuti dall'iniezione, gli autori pongono massima attenzione ad indagare eventuali sensibilizzazioni verso i componenti ed eccipienti dei vaccini, il principale dei quali è rappresentato dal polietilenglicole (PEG), e a sottoporre i vaccinati a un periodo di osservazione di almeno 15 minuti.

A seguito dell'uso diffuso del vaccino Vaxzevria ChAdOx1-S (ex AstraZeneca), è stato segnalato e studiato uno specifico e molto raro tipo di trombosi venosa con localizzazione prevalente in sede di seni venosi cerebrali o del circolo splancnico, in associazione a bassi livelli di piastrine, con comparsa nelle due settimane successive alla vaccinazione. Infatti, la vaccinazione con Vaxzevria ChAdOx1-S (ex AstraZeneca) può provocare raramente lo sviluppo di trombocitopenia trombotica mediata da anticorpi attivatori delle piastrine anti-fattore piastrinico 4 (PF4), mimando clinicamente la trombocitopenia autoimmune indotta da eparina (Greinacher e coll., 2021). Anche dati preliminari ottenuti sul vaccino Johnson&Johnson hanno indicato questa rara possibilità (<https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s0413-JJ-vaccine.html>).

L'aggiornamento del 6 maggio 2021 fornito dall'ente regolatorio del farmaco del Regno Unito, *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA), (<https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>), il Paese con il più diffuso utilizzo di questo vaccino, mostra un tasso di circa 1 evento ogni 100.000 somministrazioni di prime dosi (ottenuto su un totale di 22,6 milioni di prime dosi effettuate) e di circa 1 evento ogni milione di seconde dosi somministrate (su un totale di 5,9 milioni di seconde dosi

eseguite). Stratificando il dato per fasce di età, si evidenzia una maggiore incidenza nelle fasce più giovani, sebbene un quarto circa dei casi totali e dei casi fatali sia stato riscontrato in soggetti oltre i 60 anni di età.

<b>Età (anni)</b>	<b>Numero di segnalazioni</b>	<b>Numero di casi fatali</b>
18-29	24	6
30-39	31	8
40-49	38	7
50-59	68	15
60-69	36	8
70-79	25	4
80-89	5	1
90-99	1	0
Sconosciuto	14	0
<b>Totale</b>	<b>242</b>	<b>49</b>

Analogamente, la maggior parte delle segnalazioni è stata effettuata nel genere femminile, nonostante circa il 40% sia stato riscontrato tra gli uomini.

<b>Genere</b>	<b>Numero di segnalazioni</b>	<b>Numero di casi fatali</b>
Maschile	100	17
Femminile	141	32
Sconosciuto	1	0
<b>Totale</b>	<b>242</b>	<b>49</b>

#### *Dati preliminari sulle popolazioni vaccinate*

Tra le popolazioni vaccinate, gran parte dei dati ottenuti proviene dagli operatori sanitari che rappresentano una categoria ad elevato rischio di infezione per esposizione professionale e sono stati i primi a ricevere il vaccino contro il SARS-CoV-2. A tal riguardo è importante considerare che il D.L. n. 44 del 01 aprile 2021, all'articolo 4, ha stabilito che, “in considerazione della situazione di emergenza epidemiologica da SARS-CoV-2, fino alla completa attuazione del piano strategico nazionale dei vaccini per la prevenzione delle infezioni da SARS-CoV-2 di cui all'articolo 1, comma 457, della legge 30 dicembre 2020, n. 178, e comunque non oltre il 31 dicembre 2021, al fine di tutelare la salute pubblica e mantenere adeguate condizioni di sicurezza nell'erogazione delle prestazioni di cura e assistenza, gli esercenti le professioni sanitarie e gli operatori di interesse sanitario che svolgono la loro attività nelle strutture sanitarie, sociosanitarie e socio-assistenziali, pubbliche e private, nelle farmacie, parafarmacie e negli studi professionali sono obbligati a sottoporsi a

vaccinazione gratuita per la prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2. La vaccinazione costituisce requisito essenziale per l'esercizio della professione e per lo svolgimento delle prestazioni lavorative rese dai soggetti obbligati".

I vaccini a mRNA si sono dimostrati ampiamente efficaci nel prevenire la malattia da SARS-CoV-2 in diverse coorti di operatori sanitari, tra cui addetti al primo soccorso, lavoratori impegnati in prima linea, provenienti da 8 località statunitensi in un periodo compreso tra dicembre 2020 e marzo 2021. In un gruppo di 3.950 operatori, senza pregressa infezione da SARS-CoV-2, 2.479 (62,8%) hanno ricevuto entrambe le dosi di mRNA raccomandate e 477 (12,1%) hanno ricevuto solo una sola dose di vaccino a mRNA. Il 62,7% dei partecipanti vaccinati aveva ricevuto il vaccino Pfizer-BioNTech e il 29,6%, il vaccino Moderna. Nel gruppo che aveva ricevuto entrambe le dosi, l'efficacia nei confronti di infezioni confermate da un'indagine molecolare positiva, è risultata pari al 90% (95%IC= 68%- 97%) mentre nel gruppo che aveva ricevuto una singola dose di vaccino, l'efficacia era dell'80% a 14 giorni dalla somministrazione (Thompson e coll., 2021). Uno studio prospettico è stato condotto su 23.324 operatori del sistema sanitario pubblico inglese, l'89% dei quali aveva ricevuto la prima dose del vaccino alla data del 5 Febbraio 2021 e di cui il 94% è stato vaccinato con il vaccino BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mentre il restante 6% aveva ricevuto il vaccino ChAdOx1 (Hall e coll., 2021a). La vaccinazione è risultata efficace nel prevenire infezioni sia sintomatiche che asintomatiche nei successivi due mesi di follow-up. Infatti tra gli operatori non vaccinati, sono stati riportati 977 nuovi casi di infezione confermati mediante test molecolare RT-PCR, mentre 71 nuove infezioni sono state documentate a 21 giorni dalla somministrazione della prima dose di vaccino e solamente 9 a sette giorni dalla seconda. In relazione alla sintomatologia riferita dai pazienti infettati alla data dell'effettuazione del tampone molecolare positivo o nei 14 giorni precedenti, dei 977 casi nel gruppo dei non vaccinati, 140 (14%) erano asintomatici, 543 (56%) presentavano i sintomi tipici del COVID-19 tra cui febbre, tosse, alterazioni del gusto e dell'olfatto, 133 (14%) presentavano altri sintomi, 161 (16%) non hanno completato il questionario in quel preciso periodo di indagine. Tra i soggetti risultati positivi a 21 giorni dopo la prima dose o a 7 giorni dopo la seconda (80), 15 (19%) erano asintomatici, 29 (36%) presentavano i sintomi tipici del COVID-19, 12 (15%) presentavano altri sintomi, 24 (30%) non avevano completato il questionario. In questo studio, una singola dose di vaccino BNT162b2 ha presentato un'efficacia del 70% a 21 giorni dopo la prima dose e dell'85% a 7 giorni dalla seconda dose nei confronti di infezioni sintomatiche ed asintomatiche (Hall et al. 2021a).

Questi risultati sono in linea con quelli riportati da Amit et al. (2021) che hanno dimostrato come, tra i 170 casi di infezione da SARS-CoV-2 occorsi, nel periodo compreso tra il 19 Dicembre 2020 e il 24 Gennaio 2021, in una popolazione di operatori sanitari Israeliani (9.109), 89 si erano verificati in soggetti non vaccinati (52%), 78 (46%) in soggetti che avevano ricevuto solo la prima dose del vaccino BNT162b2, 3 (2%) in operatori che avevano completato il ciclo vaccinale con le due dosi. La quota aggiustata di riduzione del tasso di infezione risultava, pertanto, del 30% e del 75% a 1- 14 giorni e 15-28 giorni dopo la prima e la seconda dose, rispettivamente. Tale precoce riduzione delle infezioni potrebbe sostenere l'idea di posticipare la seconda dose del vaccino in paesi che dovessero averne carenza. Tuttavia, un follow-up più lungo per determinare l'efficacia della singola dose di somministrazione appare necessario per supportare una corretta tempistica nella somministrazione della seconda dose. Allo stesso modo, i risultati dello studio di Benenson et al. (2021), condotto su una popolazione di operatori sanitari Israeliani (6.680), hanno dimostrato come una campagna vaccinale diffusa ed efficace potesse concorrere alla realizzazione di un ambiente lavorativo più sicuro anche in un periodo in cui i tassi di infezione comunitaria erano elevati. Infatti, il piano di vaccinazione con il vaccino BNT162b2 (Pfizer- BioNTech), ha determinato un significativo e progressivo decremento dell'incidenza settimanale di infezione già alla seconda settimana dopo la prima somministrazione (32.9 casi di infezione su 1000 lavoratori) e fino alla quarta settimana dalla stessa (11 casi di infezione su 1000 lavoratori) per poi mantenersi stabile a tassi di incidenza molto bassi nonostante la diffusione della variante inglese del virus.

In relazione ai fattori determinanti il livello di immunità nelle popolazioni sottoposte alla vaccinazione con Pfizer- BioNTech BNT162b2, dati interessanti sono emersi dal lavoro di Abu Jabal et al. (2021) relativi ai livelli anticorpali in una popolazione di operatori sanitari (514) a 21 giorni dalla somministrazione della prima dose di vaccino. Tra tutti gli operatori vaccinati, 475 (92%) presentavano una risposta anticorpale IgG contro la proteina spike del virus al momento dell'indagine. I soggetti non-responder (39) dopo la prima dose erano significativamente più anziani di coloro che invece avevano presentato un incremento del titolo anticorpale. In generale, tra i responder, nessuna differenza significativa è emersa in relazione al genere e all'etnia, mentre una significativa riduzione del titolo anticorpale si evidenziava con l'età. Gli operatori che avevano avuto l'infezione precedentemente al vaccino, presentavano un titolo anticorpale di almeno un ordine di grandezza superiore rispetto agli operatori senza storia di infezione. Questo risultato è stato confermato anche da un ulteriore studio condotto su un piccolo campione di 59 operatori sanitari suddivisi in tre

gruppi: soggetti negativi per anticorpi anti-SARS-CoV-2 (17), soggetti positivi per anticorpi anti-SARS-CoV-2, ma asintomatici (16), soggetti positivi per anticorpi anti-SARS-CoV-2, ma con una storia di malattia sintomatica (26) (Saadat et al., 2021). I partecipanti sono stati vaccinati con vaccino Pfizer- BioNTech BNT162b2 o Moderna. Il titolo anticorpale IgG per la proteina spike è stato dosato al basale, e dopo 7 e 14 giorni dalla vaccinazione (Dicembre 2020- Gennaio 2021). Coloro che avevano avuto l'infezione, sintomatica o meno in precedenza, mostravano risposte anticorpali significativamente più elevate dopo la prima somministrazione del ciclo vaccinale rispetto a quelli che non erano stati precedentemente infettati. I titoli anticorpali di coloro che avevano avuto l'infezione hanno iniziato a raggiungere il picco a 7 giorni e hanno raggiunto titoli più elevati in 14 giorni rispetto ai volontari senza pregressa infezione (Saadat e coll., 2021).

Dati preliminari, estrapolati da lavori su popolazione generale, non oggetto di referaggio, hanno dimostrato come su una popolazione di 8.517 soggetti vaccinati nel Regno Unito con vaccino Pfizer- BioNTech BNT162b2 (36.4%) o ChAdOx-1 (62.7%), si raggiungesse una percentuale di sieropositività per IgG anti proteina spike pari al 96.42% a 28-34 giorni dalla prima dose, e al 99.08% a 7-14 giorni dalla seconda (Shrotri e coll., medrxiv preprint). Il tasso di sieropositività aumentava molto più velocemente dopo la prima dose di vaccino Pfizer- BioNTech BNT162b2 rispetto al ChAdOx-1, sebbene livelli comparabili fossero determinati a 4 e otto settimane. I livelli di anticorpi anti-proteina spike sono risultati significativamente più bassi con l'aumentare dell'età. In coloro che avevano effettuato solo una parte della vaccinazione, livelli anticorpali inferiori sono stati determinati negli uomini rispetto alle donne (25.9 vs 42.3 U/ml), nei soggetti con patologie croniche (33.0 vs 41.2 U/ml), malattie cardiovascolari (32.1 vs 36.6 U/ml), diabete (22.32 vs 36.01 U/ml), con storia di tumore (30.1 vs 35.7 U/ml), in particolare tumori ematologici rispetto ai tumori solidi (7.48 vs 31.68 U/ml) e in trattamento con terapie immunosoppressive (21.7 vs 35.6 U/ml). Dopo la seconda dose, elevati titoli anticorpali ( $\geq 250$  U/ml) si riscontravano in tutti i vaccinati. In relazione alla risposta immunologica in pazienti oncologici, i dati preliminari, non referati riportati da Thakkar e coll. (medrxiv preprint) hanno evidenziato che il tasso di sieroconversione per anticorpi anti-spike in un gruppo di 201 malati era pari al 94% dopo il completamento di un ciclo vaccinale con uno dei vaccini approvati dalla FDA. Un tasso di sieroconversione significativamente più basso era dimostrato in soggetti affetti da tumori ematologici (85%) rispetto a quello riscontrato in soggetti affetti da tumori solidi (98%). In particolare, i pazienti in trattamento con trapianto di cellule staminali e anti-CD20

presentavano il tasso di sieroconversione più basso (70% e 75%, rispettivamente). I soggetti con pregressa infezione da SARS-CoV-2 presentavano un livello di anticorpi superiore.

### *Aspetti di interesse*

#### *Gravidanza e allattamento*

Il documento prodotto dall'Istituto Superiore di Sanità "Rapporto ISS COVID-19, n. 2/2021, Indicazioni ad interim per gravidanza, parto, allattamento e cura dei piccolissimi di 0-2 anni in risposta all'emergenza COVID-19" aggiornato al 5 febbraio 2021 ([https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+2\\_2021.pdf/73969e59-08d9-3257-5cbe-649528d61788?t=1613387397571](https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+2_2021.pdf/73969e59-08d9-3257-5cbe-649528d61788?t=1613387397571)), riporta come in assenza di evidenze sufficienti in termini di efficacia e sicurezza dei vaccini disponibili in questa categoria di individui, non vi sia al momento una chiara e definitiva indicazione/raccomandazione alla vaccinazione anti-COVID-19 durante la gravidanza e l'allattamento. Il documento riporta come "la vaccinazione dovrebbe essere presa in considerazione per le donne in gravidanza che sono ad alto rischio di esposizione al virus (es. operatrici sanitarie, caregiver) e/o di complicazioni gravi da COVID19. Le donne in queste condizioni devono valutare, con i sanitari che le assistono, i potenziali benefici e rischi della vaccinazione e la scelta deve essere fatta caso per caso."

Analoghe raccomandazioni sono state fornite dalle principali istituzioni nazionali ed internazionali competenti in materia come il WHO, i CDC, la American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), e la Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), come riassunto nella tabella allegata di seguito (Rasmussen e coll., 2021), con una forte enfasi sulla valutazione del rischio/beneficio individuale, nonché le scelte personali della gestante. Nonostante inizialmente non fossero disponibili sufficienti evidenze sul rischio effettivo comportato dalla gravidanza di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2 e di sviluppare complicazioni da COVID-19, un importante studio effettuato dai CDC ha fornito dati che suggeriscono un chiaro incremento di rischio. Infatti tra oltre 450.000 donne in età riproduttiva con COVID-19 sintomatico con stato di gravidanza noto, il rischio di ricovero in un'unità di terapia intensiva, di ventilazione invasiva, di ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) e di decesso erano tutti più probabili tra le gestanti rispetto alle donne non in gravidanza (Zambrano e coll., 2020). Inoltre, diversi studi volti ad indagare gli esiti di gravidanza in soggetti infetti hanno suggerito che la nascita pretermine potrebbe avvenire più

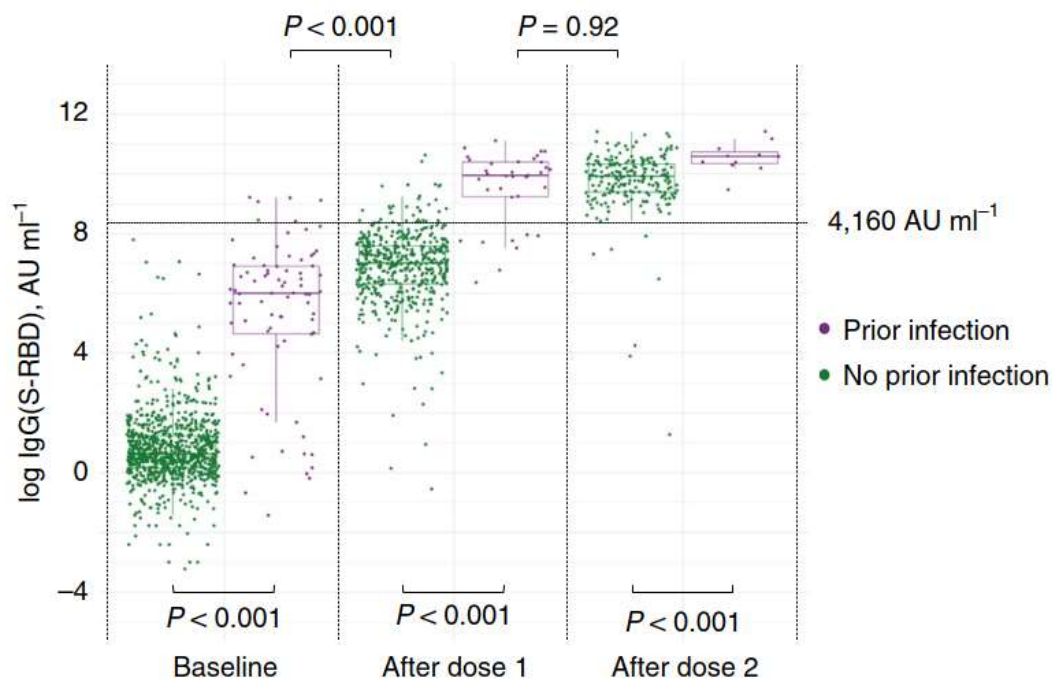
frequentemente tra i nati da donne con COVID-19, nonostante i risultati siano inconsistenti. D'altronde, recenti studi che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dei vaccini tra le donne in gravidanza e durante l'allattamento hanno dimostrato risposte immunitarie umorali indotte dal vaccino paragonabili a quelle dei controlli non in gravidanza, con titoli anticorpali più elevati rispetto a quelli osservati dopo l'infezione naturale da SARS-CoV-2 durante la gravidanza. Gli anticorpi generati dal vaccino erano presenti nel sangue del cordone ombelicale e nel latte materno dopo la vaccinazione materna, suggerendo una potenziale temporanea protezione anche per il neonato (Perl e coll., 2021). Inoltre, un recente studio ha indagato la sicurezza dei vaccini a mRNA durante la gravidanza su oltre 35 mila partecipanti che hanno ricevuto Pfizer o Moderna; l'incidenza di reazioni avverse era in gran parte paragonabile a quella delle donne vaccinate non gravide (ad esclusione di una probabilità lievemente più elevata di nausea e vomito dopo la seconda dose). Durante lo stesso periodo, i CDC hanno rilevato che tra 827 gravidanze completate, l'incidenza di gravidanze interrotte (aborto spontaneo o nato morto), nascita pretermine, bambino piccolo per età gestazionale, anomalie congenite e morti neonatali era paragonabile alle statistiche riportate prima del periodo pandemico (Shimabukuro e coll., 2021). Questi primi dati forniscono evidenze rassicuranti sulla sicurezza e tollerabilità dei vaccini a mRNA durante la gravidanza, anche se vi è necessità di ulteriori studi.

### *Pregressa infezione da SARS-CoV-2*

Come da Circolare del Ministero della Salute del 3 marzo 2021 con oggetto “Vaccinazione dei soggetti che hanno avuto un’infezione da SARS-CoV-2” (<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=79033&parte=1%20&serie=null>), “si rappresenta che è possibile considerare la somministrazione di un’unica dose di vaccino anti-SARS-CoV-2/COVID-19 nei soggetti con pregressa infezione da SARS-CoV-2 (decorsa in maniera sintomatica o asintomatica), purché la vaccinazione venga eseguita ad almeno 3 mesi di distanza dalla documentata infezione e preferibilmente entro i 6 mesi dalla stessa. Ciò non è da intendersi applicabile ai soggetti che presentino condizioni di immunodeficienza, primitiva o secondaria a trattamenti farmacologici. In questi soggetti, non essendo prevedibile la protezione immunologica conferita dall’infezione da SARS-CoV-2 e la durata della stessa, si raccomanda di proseguire con la schedula vaccinale proposta (doppia dose per i tre vaccini a oggi disponibili)”.

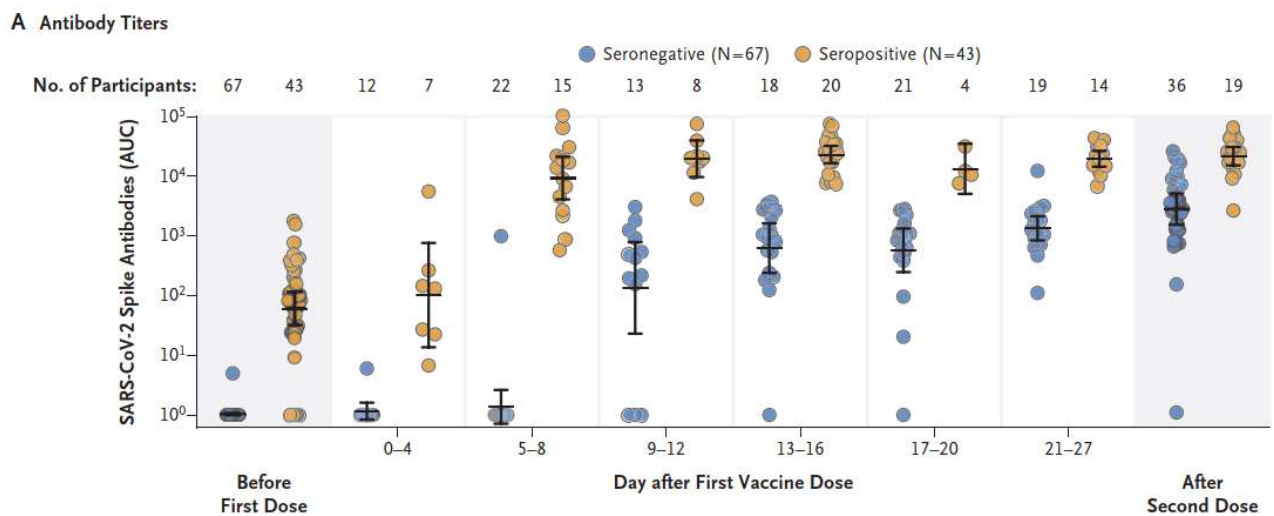
Evidenze aggiornate ottenute da grandi studi multicentrici mostrano come una pregressa infezione da SARS-CoV-2 sia associata a una riduzione del rischio di infezione sintomatica del 93%, dell'84% se incluse anche le infezioni asintomatiche, con una mediana di durata dell'effetto protettivo osservato di 7 mesi dopo l'infezione primaria (Hall e coll., 2021b). Sulla base di questa ridotta suscettibilità, le strategie vaccinali nazionali hanno fornito l'indicazione a rimandare la vaccinazione nei soggetti con pregressa infezione naturale, al fine di favorire le immunizzazioni dei soggetti senza una immunità preesistente. Inoltre, l'indicazione all'effettuazione di una singola dose vaccinale trova come fondamento scientifico recenti evidenze che dimostrano come i livelli di anticorpi IgG neutralizzanti elicitati da una singola dose di vaccino Pfizer-BioNTech in individui con precedente infezione da SARS-CoV-2 siano simili a quelli visti dopo due dosi di vaccino in individui senza pregressa infezione (Figura 2). Le reazioni avverse successive alla prima dose vaccinale erano più prominenti nei soggetti con infezione pregressa, ma la sintomatologia era simile ai soggetti dopo la seconda somministrazione (Ebinger e coll., 2021)

Figura 2. Risposta anticorpale IgG (S-RBD) alla vaccinazione mRNA anti-COVID-19 in individui con e senza pregressa infezione da SARS-CoV-2 (Ebinger e coll., 2021).



Questi dati, ottenuti su una coorte di oltre mille operatori sanitari, suggeriscono che una singola dose del vaccino Pfizer-BioNTech sia sufficiente per gli individui con precedente infezione da SARS-CoV-2, non solo quando si considera la risposta nei livelli di anticorpi anti-S, ma anche quando si esaminano i risultati del test di inibizione dell'ACE2, test che indica la potenziale capacità neutralizzante degli anticorpi elicitati. In ulteriori studi è stato dimostrato che i titoli anticorpali dopo la prima dose con vaccino a mRNA in individui con pregressa infezione risultavano da 10 a 45 volte più elevati rispetto a quelli dei vaccinati senza immunità preesistente, e 6 volte maggiori rispetto ai soggetti senza storia di COVID-19 dopo la seconda dose. Inoltre, i vaccinati con immunità preesistente hanno mostrato effetti collaterali sistemici con una frequenza maggiore rispetto ai soggetti senza immunità preesistente (Krammer e coll., 2021).

Figura 3. Titolazione quantitativa di anticorpi anti-spike di SARS-CoV-2 in soggetti con immunità umorale preesistente e assente, prima e dopo la vaccinazione con vaccini a mRNA (Krammer e coll., 2021).



Oltre al titolo sierologico di anticorpi neutralizzanti circolanti, recenti studi hanno valutato anche la risposta delle cellule memoria alla vaccinazione, dimostrando che gli individui *naïve* al virus SARS-CoV-2 richiedano entrambe le dosi di vaccino per ottenere un adeguato sviluppo di anticorpi, in particolare per raggiungere titoli neutralizzanti efficaci contro la variante B.1.351 (Sud Africana). Inoltre, le cellule B memoria specifiche per la proteina spike completa e per il dominio RBD risultano essere efficientemente stimulate dalla vaccinazione con mRNA e le risposte anticorpali sono risultate rilevabili in tutti i soggetti senza storia di



L'istituzione dei punti vaccinali territoriali dovrà garantire tutti i requisiti di efficacia, efficienza e sicurezza previsti per tutti i cittadini in ogni contesto della campagna vaccinale.

A tal fine costituiscono presupposti imprescindibili:

- ✓ La disponibilità di vaccini;
- ✓ La disponibilità dell'azienda;
- ✓ La presenza / disponibilità del medico competente o di personale sanitario;
- ✓ La sussistenza delle condizioni di sicurezza per la somministrazione di vaccini;
- ✓ L'adesione volontaria ed informata da parte delle lavoratrici e dei lavoratori;
- ✓ La tutela della privacy e la prevenzione di ogni forma di discriminazione delle lavoratrici e dei lavoratori

I costi per la realizzazione e la gestione dei piani aziendali, ivi inclusi i costi per la somministrazione, sono interamente a carico del datore di lavoro, mentre la fornitura dei vaccini, dei dispositivi per la somministrazione (siringhe/ago) e la messa a disposizione degli strumenti formativi previsti e degli strumenti per la registrazione delle vaccinazioni eseguite è a carico dei Servizi Sanitari Regionali territorialmente competenti. Il protocollo ribadisce che i lavoratori e le lavoratrici devono essere adeguatamente informati anche attraverso il coinvolgimento degli attori della sicurezza e con il necessario supporto del medico competente, il quale fornisce ai lavoratori adeguate informazioni sui vantaggi e sui rischi connessi alla vaccinazione e sulla specifica tipologia di vaccino, assicurando altresì l'acquisizione del consenso informato del soggetto interessato, il previsto triage preventivo relativo allo stato di salute, la tutela della riservatezza dei dati e la registrazione dei vaccini. Per l'attività di somministrazione del vaccino il medico competente potrà avvalersi di personale sanitario in possesso di adeguata formazione.

Le procedure finalizzate alla raccolta delle adesioni dei lavoratori interessati alla somministrazione del vaccino dovranno essere realizzate e gestite nel pieno rispetto della scelta volontaria rimessa esclusivamente alla singola lavoratrice e al singolo lavoratore, delle disposizioni in materia di tutela della riservatezza, della sicurezza delle informazioni raccolte ed evitando, altresì, ogni forma di discriminazione dei soggetti coinvolti. Se la vaccinazione viene eseguita in orario di lavoro, il tempo necessario alla medesima è equiparato a tutti gli effetti all'orario di lavoro.

Al fine di regolare le attività vaccinali nei luoghi di lavoro, il Ministero della Salute e il Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali, d'intesa con la Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome, con il Commissario Straordinario per il contrasto dell'emergenza epidemiologica, con il contributo tecnico-scientifico dell'INAIL, hanno predisposto uno

specifico documento recante: “Indicazioni ad interim per vaccinazione anti-SARS-CoV-2/Covid-19 nei luoghi di lavoro, da applicare sull’intero territorio nazionale per la costituzione, l’allestimento e la gestione dei punti vaccinali straordinari e temporanei nei luoghi di lavoro” (<http://www.lavoro.gov.it/notizie/Documents/Indicazioni-ad-interim-per-la-vaccinazione-anti-SARS-CoV-2-nei-luoghi-di-lavoro.pdf>). Il documento a cui si fa riferimento, pubblicato il giorno 8 aprile, chiarisce i requisiti e la procedura da seguire per l’attivazione dei punti vaccinali territoriali destinati alle lavoratrici e ai lavoratori e riporta ulteriori indicazioni su vari argomenti, tra cui equipaggiamento minimo per la vaccinazione, formazione ed informazione, gestione del consenso, osservazione post vaccinazione. In particolare tale documento precisa che l’adesione da parte della lavoratrice / del lavoratore è volontaria ed è raccolta a cura del medico competente, o del personale sanitario opportunamente individuato, che potrà valutare preliminarmente specifiche condizioni di salute, nel rispetto della privacy, che indirizzino la vaccinazione in contesti sanitari specifici della Azienda Sanitaria di riferimento, che ne assicura la necessaria presa in carico.

L’azienda assicura la programmazione della somministrazione della seconda dose del vaccino ove prevista secondo le modalità e tempistiche previste per ciascun vaccino. I vaccini non sono intercambiabili e la seconda dose, deve essere effettuata con lo stesso vaccino utilizzato per la prima dose. Anche l’intervallo tra prima e seconda dose deve rispettare quanto previsto per lo specifico vaccino. Le persone che hanno manifestato una reazione grave alla prima dose, NON devono sottoporsi alla seconda dose in ambito lavorativo e devono essere inviate alla competente Azienda sanitaria di riferimento per le necessarie valutazioni. Le persone che hanno manifestato una reazione locale a insorgenza ritardata (ad es. eritema, indurimento, prurito) intorno all’area del sito di iniezione dopo la prima dose POSSONO ricevere la seconda dose in ambito lavorativo, preferibilmente nel braccio controlaterale a quello utilizzato per la prima.

Alcuni chiarimenti relativi all’organizzazione delle vaccinazioni nei luoghi di lavoro sono stati inclusi nel “Documento tecnico operativo per l’avvio delle vaccinazioni in attuazione delle indicazioni ad interim per la vaccinazione anti-SARS-COV-2/COVID-19 nei luoghi di lavoro approvate dalla Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome l’8 aprile 2021” (<https://www.inail.it/cs/internet/comunicazione/news-ed-eventi/news/news-documento-tecnico-operativo-vaccinazione-covid-2021.html&tipo=news> ). In tale documento si precisa che la campagna vaccinale nei luoghi di lavoro potrà avere inizio, compatibilmente con la disponibilità dei vaccini e in concomitanza con l’avvio della vaccinazione dei soggetti di età inferiore a 60 anni. Nell’organizzazione della campagna vaccinale è imprescindibile che

vengano tenuti in considerazione alcuni criteri quantitativi e qualitativi. Relativamente ai primi, il documento rileva che iniziative atte a permettere la vaccinazione a numeri consistenti di popolazioni lavorative rappresentano un punto qualificante sia in un'ottica di efficienza dell'attuazione della campagna vaccinale che di coinvolgimento e solidarietà di più aziende operanti, ad esempio, in uno stesso sito produttivo e/o su base territoriale. Tali iniziative da un lato facilitano l'accesso di piccole aziende, anche con differenti profili di rischio, che più difficilmente potrebbero organizzare punti vaccinali autonomi, e dall'altro semplificano l'organizzazione stessa anche nell'ottica di velocizzare la campagna.

Relativamente ai criteri qualitativi utili a definire le priorità per l'implementazione delle vaccinazioni nei luoghi di lavoro, vengono richiamati quattro ambiti valutativi disponibili secondo il principio di tutela di chi è a maggior rischio di contagio da SARS-CoV-2:

- ✓ La classificazione del rischio secondo i parametri di esposizione, prossimità e aggregazione di cui al Documento tecnico dell'INAIL approvato dal CTS il 9 aprile 2020 e utilizzato per la valutazione del rischio negli ambienti di lavoro secondo la classificazione ATECO, anche in relazione all'adozione/rilascio delle misure di mitigazione e contenimento;
- ✓ I dati del monitoraggio delle denunce di infortunio da COVID-19, aggiornate periodicamente dall'INAIL;
- ✓ I dati del monitoraggio epidemiologico, con particolare riferimento all'analisi dei focolai nei contesti produttivi rilevati territorialmente dalle Regioni e Province autonome;
- ✓ Le evidenze scientifiche disponibili in tema di rischio di contagio nei contesti lavorativi, come documentate dalla letteratura scientifica di riferimento.

A tal fine vengono considerati, in maniera integrata, sia l'analisi della richiamata classificazione del rischio INAIL, nonché i dati assicurativi relativi alle denunce di infortunio da COVID-19 pervenute all'INAIL. Tale analisi combinata del rischio tiene conto, oltre che del modello che ha dimostrato la sua coerenza con i dati assicurativi, anche dell'opportunità di mitigare alcuni limiti dei due sistemi di valutazione. I dati assicurativi, infatti, scontano il limite di una possibile sottostima del dato specifico in alcuni settori non ricompresi nell'assicurazione obbligatoria o oggetto di misure di mitigazione/contenimento della diffusione virale. D'altra parte, la classificazione del rischio di cui al richiamato documento tecnico, nell'obiettivo di ricomprendere tutti i settori produttivi, ha il limite dell'eterogeneità in alcuni casi che possono ricomprendere sub-settori a rischio differente, anche in considerazione dell'utilizzo dello smart-working e del contatto con il pubblico. In relazione a

tale analisi sono state stilate delle tabelle di priorità (esempio nella Figura 4), articolate per i diversi settori in ordine alfanumerico secondo la classificazione ATECO e organizzate in tre macro-gruppi (1, 2 e 3 secondo l'ordine di priorità). Queste tabelle contengono alcuni settori evidenziati come quelli degli operatori sanitari, dell'istruzione, delle forze dell'ordine e della difesa, già vaccinati o in corso di vaccinazione.

Figura 4. Classe di priorità 1 per settore ATECO in ordine di codice alfanumerico

Codice	Descrizione Divisioni ATECO 2007	Occupati RFL 2019, ISTAT	CLASSE DI PRIORITÀ
C.10	INDUSTRIE ALIMENTARI	459.570	1
C.15	FABBRICAZIONE DI ARTICOLI IN PELLE E SIMILI	129.990	1
C.18	STAMPA E RIPRODUZIONE DI SUPPORTI REGISTRATI	86.530	1
C.32	ALTRE INDUSTRIE MANIFATTURIERE	156.600	1
E.37	GESTIONE DELLE RETI FOGNARIE	21.780	1
E.38	ATTIVITÀ DI RACCOLTA, TRATTAMENTO E SMALTIMENTO DEI RIFIUTI; RECUPERO DEI MATERIALI	174.200	1
G.47	COMMERCIO AL DETTAGLIO (ESCLUSO QUELLO DI AUTOVEICOLI E DI MOTOCICLI) (1)	2.045.850	1
H.49	TRASPORTO TERRESTRE E TRASPORTO MEDIANTE CONDOTTE	565.440	1
H.50	TRASPORTO MARITTIMO E PER VIE D'ACQUA	40.640	1
H.51	TRASPORTO AEREO	29.890	1
H.53	SERVIZI POSTALI E ATTIVITÀ DI CORRIERE	194.190	1
I.55	ALLOGGIO	288.200	1
I.56	ATTIVITÀ DEI SERVIZI DI RISTORAZIONE	1.191.990	1
J.59	ATTIVITÀ DI PRODUZIONE CINEMATOGRAFICA, DI VIDEO E DI PROGRAMMI TELEVISIVI, DI REGISTRAZIONI MUSICALI E SONORE	43.440	1
J.60	ATTIVITÀ DI PROGRAMMAZIONE E TRASMISSIONE	19.320	1
N.79	ATTIVITÀ DEI SERVIZI DELLE AGENZIE DI VIAGGIO, DEI TOUR OPERATOR E SERVIZI DI PRENOTAZIONE E ATTIVITÀ CONNESSE	72.510	1
N.80	SERVIZI DI VIGILANZA E INVESTIGAZIONE	108.270	1
N.81	ATTIVITÀ DI SERVIZI PER EDIFICI E PAESAGGIO (2)	464.500	1
O.84	AMMINISTRAZIONE PUBBLICA E DIFESA; ASSICURAZIONE SOCIALE OBBLIGATORIA (3)	1.242.610	1
P.85	ISTRUZIONE (4)	1.589.450	1
Q.86	ASSISTENZA SANITARIA (4)	1.328.000	1
Q.87	SERVIZI DI ASSISTENZA SOCIALE RESIDENZIALE (4)	316.870	1
Q.88	ASSISTENZA SOCIALE NON RESIDENZIALE (4)	277.380	1
R.90	ATTIVITÀ CREATIVE, ARTISTICHE E DI INTRATTENIMENTO	92.780	1
R.92	ATTIVITÀ RIGUARDANTI LE LOTTERIE, LE SCOMMESSE, LE CASE DA GIOCO	28.920	1
R.93	ATTIVITÀ SPORTIVE, DI INTRATTENIMENTO E DI DIVERTIMENTO	145.470	1
S.96	ALTRE ATTIVITÀ DI SERVIZI PER LA PERSONA	479.570	1
	<b>TOTALE settori da vaccinare</b>	<b>6.839.650</b>	
	<b>TOTALE settori già vaccinati, in parte o totalmente</b>	<b>4.754.310</b>	

(1) Settore ampio con rischio prioritario nell'ambito del settore alimentare e nei centri commerciali.

(2) Settore eterogeneo in parte già vaccinato nell'ambito dei servizi prestati nel settore sanitario e delle RSA.

(3) Settore eterogeneo anche con diversa distribuzione del rischio e parzialmente già oggetto di vaccinazione. Nel valutare le priorità della rimanente popolazione lavorativa da vaccinare, si dovrà tenere in considerazione se il lavoro avviene non a contatto col pubblico, ovvero prevalentemente in modalità *smart working*.

(4) Settore già oggetto di vaccinazione.

È bene comunque sottolineare come l'iniziativa di consentire l'attivazione di punti vaccinali sui luoghi di lavoro, comportando trattamenti di dati personali, anche relativi alla salute dei lavoratori (art. 4, n. 15 del Regolamento), se da un lato può rappresentare un'opportunità per supportare la campagna vaccinale e per rendere più semplice, per i lavoratori, l'accesso alla vaccinazione, dall'altra dovrà essere attuata nel rispetto della disciplina in materia di protezione dei dati (Regolamento (UE) 679/2016 e Codice in materia di protezione dei dati personali), delle norme emanate nel contesto dell'emergenza epidemiologica in corso, nonché delle disposizioni nazionali più specifiche e di maggior garanzia previste dall'ordinamento nazionale a tutela della dignità e della libertà dell'interessato sui luoghi di lavoro (art. 88 Regolamento e 113 Codice).

Secondo quanto indicato nel "Documento di Indirizzo. Vaccinazione nei luoghi di lavoro: indicazioni generali per il trattamento dei dati personali" allegato al provvedimento del Garante per la Protezione dei Dati Personali n. 198 del 13 maggio 2021 (<https://www.garanteprivacy.it/web/guest/home/docweb/-/docweb-display/docweb/9585263>), il trattamento dei dati relativi alle vaccinazioni è necessario per finalità di medicina preventiva e, in pari tempo, di medicina del lavoro. Tali trattamenti sono infatti espressamente affidati, esclusivamente a professionisti sanitari (es. medico competente, altro personale medico o medici INAIL). Il trattamento dei dati relativi alla vaccinazione presuppone valutazioni cliniche (fin dalla fase di individuazione delle dosi e della tipologia dei vaccini sulla base delle condizioni personali e dell'anamnesi degli interessati) e comporta operazioni (somministrazione e registrazione) che, per propria natura, presuppongono necessariamente la competenza tecnica di personale sanitario dotato di specifica formazione. Non è consentito al datore di lavoro raccogliere, direttamente dagli interessati, tramite il medico competente, altri professionisti sanitari o strutture sanitarie, informazioni in merito a tutti gli aspetti relativi alla vaccinazione, ivi compresa l'intenzione o meno della lavoratrice e del lavoratore di aderire alla campagna, alla avvenuta somministrazione (o meno) del vaccino e ad altri dati relativi alle condizioni di salute del lavoratore.

L'informazione relativa all'adesione volontaria da parte della lavoratrice e del lavoratore deve essere trattata solo dal professionista sanitario opportunamente individuato. Nei casi in cui, al fine di raccogliere le informazioni in merito all'adesione dei dipendenti al servizio vaccinale presso l'azienda, vengano utilizzati strumenti (ad es. applicativi informatici) del datore di lavoro, nel rispetto del principio di responsabilizzazione, dovranno essere adottate le misure tecniche e organizzative affinché il trattamento sia conforme alla normativa di settore (cfr. artt. 24 e 25 del Regolamento), garantendo, ad esempio, che i dati personali relativi alle

adesioni e all'anamnesi dei dipendenti non entrino, neanche accidentalmente, nella disponibilità del personale preposto agli uffici, o analoghe funzioni aziendali, che svolgono compiti datoriali (es. risorse umane, uffici disciplinari) e in generale a uffici o altro personale che trattano i dati dei dipendenti per finalità di gestione del rapporto di lavoro. Il datore di lavoro, all'atto della presentazione del piano vaccinale aziendale all'ASL territorialmente competente, dovrà limitarsi, sulla base delle indicazioni fornite dal professionista sanitario, a indicare esclusivamente il numero complessivo dei vaccini necessari per la realizzazione dell'iniziativa.

In merito alla pianificazione delle vaccinazioni, il datore di lavoro, attraverso le competenti funzioni interne, potrà fornire al professionista sanitario indicazioni e criteri in ordine alle modalità di programmazione delle sedute vaccinali, senza però trattare dati personali relativi alle adesioni di lavoratrici e lavoratori identificati o identificabili. Tenendo conto, ove possibile, delle indicazioni fornite, il professionista sanitario potrà elaborare il calendario delle sedute vaccinali, anche alla luce del numero e della tipologia dei vaccini resi disponibili dalla struttura sanitaria pubblica e nel rispetto delle buone pratiche relative a conservazione, preparazione e somministrazione del vaccino.

La somministrazione del vaccino "è riservata ad operatori sanitari in grado di garantire il pieno rispetto delle prescrizioni sanitarie adottate per tale finalità e in possesso di adeguata formazione per la vaccinazione anti SARS-CoV-2/Covid-19" e deve essere effettuata all'interno dei locali, individuati dal datore di lavoro nel rispetto dei requisiti indicati nelle "Indicazioni ad interim", con la supervisione dell'autorità sanitaria competente. In ogni caso gli ambienti selezionati per la somministrazione del vaccino dovranno avere caratteristiche tali da evitare per quanto possibile di conoscere, da parte di colleghi o di terzi, l'identità dei dipendenti che hanno scelto di aderire alla campagna vaccinale. Per quanto possibile nei luoghi prescelti dovrebbero essere adottate misure volte a garantire la riservatezza e la dignità del lavoratore, anche nella fase immediatamente successiva alla vaccinazione, prevenendo l'ingiustificata circolazione di informazioni nel contesto lavorativo o comportamenti ispirati a mera curiosità.

Il datore di lavoro potrà altresì fornire il proprio supporto mettendo a disposizione strumenti informatici per consentire, al personale sanitario addetto alle vaccinazioni, di accedere, con le proprie credenziali, ai sistemi informativi predisposti per la registrazione delle somministrazioni dei vaccini, in conformità a quanto previsto dalle disposizioni di attuazione del piano strategico nazionale vaccini.

Appare inoltre importante ricordare, come indicato nel “Rapporto ISS COVID-19 del 13 marzo 2021 - Indicazioni ad interim sulle misure di prevenzione e controllo delle infezioni da SARS-CoV-2 in tema di varianti e vaccinazione anti-COVID-19” ([https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+n.+4\\_2021d.pdf/5ece92de-7793-5f04-4edb-26762a55b47b?t=1615996998754](https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+n.+4_2021d.pdf/5ece92de-7793-5f04-4edb-26762a55b47b?t=1615996998754)) che tutti i lavoratori, inclusi gli operatori sanitari, devono continuare a utilizzare rigorosamente i dispositivi di protezione individuale (DPI), i dispositivi medici prescritti, l’igiene delle mani, il distanziamento fisico e le altre precauzioni secondo la valutazione del rischio, indipendentemente dallo stato di vaccinazione e aderire a eventuali programmi di screening dell’infezione, poiché, non è ancora noto se la vaccinazione sia efficace anche nella prevenzione dell’acquisizione dell’infezione e/o della sua trasmissione ad altre persone. Se una persona viene in contatto stretto con un caso positivo per SARS-CoV-2, secondo le definizioni previste dalle Circolari del Ministero della Salute, questa deve essere considerata un contatto stretto anche se vaccinata, e devono, pertanto, essere adottate tutte le disposizioni prescritte dalle Autorità sanitarie. Si mantiene tuttavia la deroga alla quarantena per il personale sanitario, con il rispetto delle misure di prevenzione e protezione dell’infezione, fino a un’eventuale positività ai test di monitoraggio per SARS-CoV-2 o alla comparsa di sintomatologia compatibile con COVID-19.

*Si ringraziano per la collaborazione alla stesura del presente aggiornamento i medici in formazione specialistica: Dott. Alborz Rahmani della Scuola di Specializzazione in Medicina del Lavoro di Genova (Direttore Prof. Paolo Durando); Dott. Gabriele Necciari e Dott.ssa Bianca Cosci della Scuola di Specializzazione in Medicina del Lavoro di Pisa (Direttore Prof. Rudy Foddis); Dott.ssa Maria Carmela Macrini, Dott.ssa Ines Mazzotta della Scuola di Specializzazione in Medicina Del Lavoro Federico di Napoli (Direttore Prof. Ivo Iavicoli) e la Dott.ssa Ilaria Vetrani, dottoranda in Sanità Pubblica e Medicina Preventiva presso l’Università Federico II di Napoli.*

## Bibliografia

Abu Jabal K, Ben-Amram H, Beiruti K, e coll. Impact of age, ethnicity, sex and prior infection status on immunogenicity following a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: real-world evidence from healthcare workers, Israel, December 2020 to January 2021. *Euro Surveill.* 2021 Feb;26(6):2100096. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.6.2100096.

Amit S, Regev-Yochay G, Afek A, e coll. Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients. *Lancet.* 2021 Mar 6;397(10277):875-877. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00448-7.

Baden LR, El Sahly HM, Essink B, e coll. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021 Feb 4;384(5):403-416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389.

Benenson S, Oster Y, Cohen MJ, e coll. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine Effectiveness among Health Care Workers. *N Engl J Med.* 2021 May 6;384(18):1775-1777. doi: 10.1056/NEJMc2101951.

Bian L, Gao F, Zhang J, e coll. Effects of SARS-CoV-2 variants on vaccine efficacy and response strategies. *Expert Rev Vaccines.* 2021 Apr 14:1-9. doi: 10.1080/14760584.2021.1903879. Epub ahead of print.

Blumenthal KG, Robinson LB, Camargo CA Jr, e coll. Acute Allergic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines. *JAMA.* 2021 Apr 20;325(15):1562-1565. doi: 10.1001/jama.2021.3976

Ebinger JE, Fert-Bober J, Printsev I, e coll. Prior COVID-19 Infection and Antibody Response to Single Versus Double Dose mRNA SARS-CoV-2 Vaccination. *medRxiv [Preprint].* 2021 Feb 26:2021.02.23.21252230. doi: 10.1101/2021.02.23.21252230.

Goel RR, Apostolidis SA, Painter MM, e coll. Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naïve and recovered individuals following mRNA vaccination. *Sci Immunol.* 2021 Apr 15;6(58):eabi6950. doi: 10.1126/sciimmunol.abi6950.

Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, e coll. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021 Apr 9;NEJMoa2104840. doi: 10.1056/NEJMoa2104840.

Hall VJ, Foulkes S, Saei A, e coll. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet.* 2021 May 8;397(10286):1725-1735. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00790-X. Epub 2021 Apr 23.

Hall VJ, Foulkes S, Charlett A, e coll. SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN). *Lancet.* 2021 Apr 17;397(10283):1459-1469. doi:10.1016/S0140-6736(21)00675-9. Epub 2021 Apr 9. Erratum in: *Lancet.* 2021 May 8;397(10286):1710.

Krammer F, Srivastava K, Alshammary H, e coll. Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Apr 8;384(14):1372-1374. doi: 10.1056/NEJMc2101667.

Perl SH, Uzan-Yulzari A, Klainer H, e coll. SARS-CoV-2-Specific Antibodies in Breast Milk After COVID-19 Vaccination of Breastfeeding Women. *JAMA*. 2021 Apr 12:e215782. doi: 10.1001/jama.2021.5782.

Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, e coll. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33301246; PMCID: PMC7745181.

Rasmussen SA, Jamieson DJ. Pregnancy, Postpartum Care, and COVID-19 Vaccination in 2021. *JAMA*. 2021;325(11):1099–1100. doi:10.1001/jama.2021.1683

Saadat S, Rikhtegaran Tehrani Z, e coll. Binding and Neutralization Antibody Titers After a Single Vaccine Dose in Health Care Workers Previously Infected With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1467-1469. doi: 10.1001/jama.2021.3341..

Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, e coll. Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 May 13;384(19):1824-1835. doi: 10.1056/NEJMoa2034201. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33440088; PMCID: PMC7821985.

Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, e coll. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med*. 2021 Apr 21. doi: 10.1056/NEJMoa2104983. Epub ahead of print. PMID: 33882218.

Shrotri, M., Fragaszy, E., Geismar, C., e coll. Spike-antibody responses following first and second doses of ChAdOx1 and BNT162b2 vaccines by age, gender, and clinical factors - a prospective community cohort study (Virus Watch). medRxiv [Preprint] 10.1101/2021.05.12.21257102 — Posted: 2021-05-15

Zhang BC, Alimchandani M, Mba-Jonas A, e coll. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med*. 2021 Apr 21. doi: 10.1056/NEJMoa2104983.

Thakkar, A., Gonzalez Lugo, J., Goradia, N., e coll. Seroconversion rates following COVID-19 vaccination amongst patients with malignant disease- the impact of diagnosis and cancer-directed therapies. medRxiv [Preprint] 10.1101/2021.05.07.21256824 — Posted: 2021-05-14

Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, e coll. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers – Eight U.S. Locations, December 2020-March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Apr 2;70(13):495-500. doi: 10.15585/mmwr.mm7013e3.

Voysey M, Costa Clemens SA, e coll. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet*. 2021 Mar 6;397(10277):881-891. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00432-3. Epub 2021 Feb 19. Erratum in: *Lancet*. 2021 Mar 6;397(10277):880. PMID: 33617777; PMCID: PMC7894131.

Zambrano LD, Ellington S, Strid P, e coll. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Nov 6;69(44):1641-1647. doi: 10.15585/mmwr.mm6944e3. PMID: 33151921; PMCID: PMC7643892.