

Endemizzazione del SARS-CoV-2: strategie di gestione

Francesco Menichetti
Presidente GISA



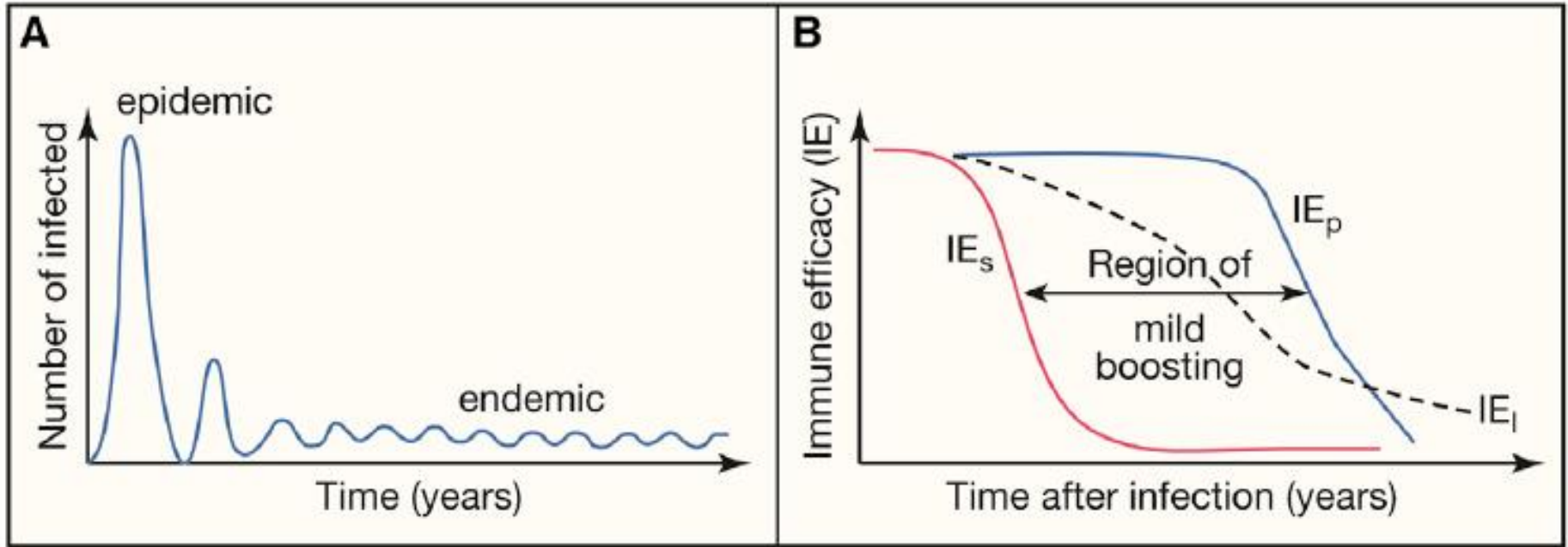
Box 1. Characteristics of immunity to coronavirus

- **L'immunità verso il SARS-CoV 2 diminuisce gradualmente** e le reinfezioni sono frequenti (varianti o lignaggi diversi).
- Nel **morbillo**, l'infezione naturale e la vaccinazione inducono **immunità permanente, che blocca la trasmissione del virus**.
- L'immunità permanente semplifica il modello epidemiologico di diffusione della infezione durante la fase endemica.
- **L'immunità di gregge è elevata se un'ampia fetta della popolazione ha acquisito immunità (mediante vaccinazione o infezione) che impedisce di trasmettere il virus.**
- **Se l'immunità diminuisce gradualmente, come nel caso dei coronavirus, l'immunità di gregge sarà transitoria.**
- Descrivere la fase endemica di queste infezioni richiede di integrare le nostre conoscenze delle **dinamiche dell'infezione e dell'immunità dell'ospite con l'epidemiologia.**

Box 1. Characteristics of immunity to coronavirus

- I Coronavirus (hCoVs) virus ad RNA a singolo filamento **infettano la maggior parte dei bambini entro i 4 anni**
- Le infezioni primarie dei bambini causano in genere una malattia lieve, simile al raffreddore comune.
- **L'infezione con un determinato ceppo di hCoVs induce sia immunità anticorpale che cellulare T, con una protezione transitoria dalla reinfezione dallo stesso ceppo**
- **Si verificano frequenti reinfezioni naturali da hCoVs.**
- Poco dopo l'infezione gli individui sono refrattari alla reinfezione, ma la protezione diminuisce col tempo e gli individui possono essere reinfettati con hCoVs circolanti a breve latenza.

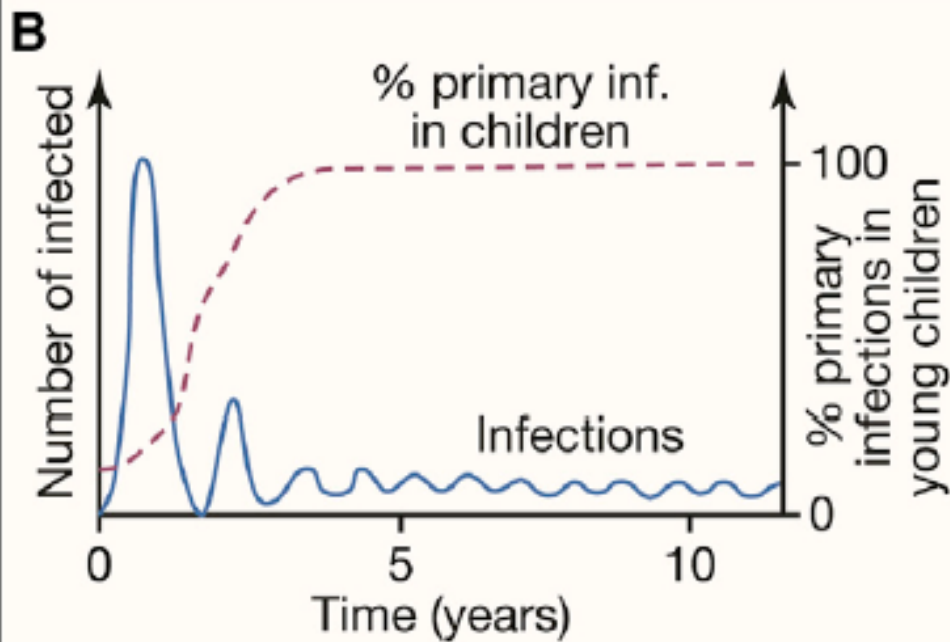
Transition to endemicity: Understanding COVID-19



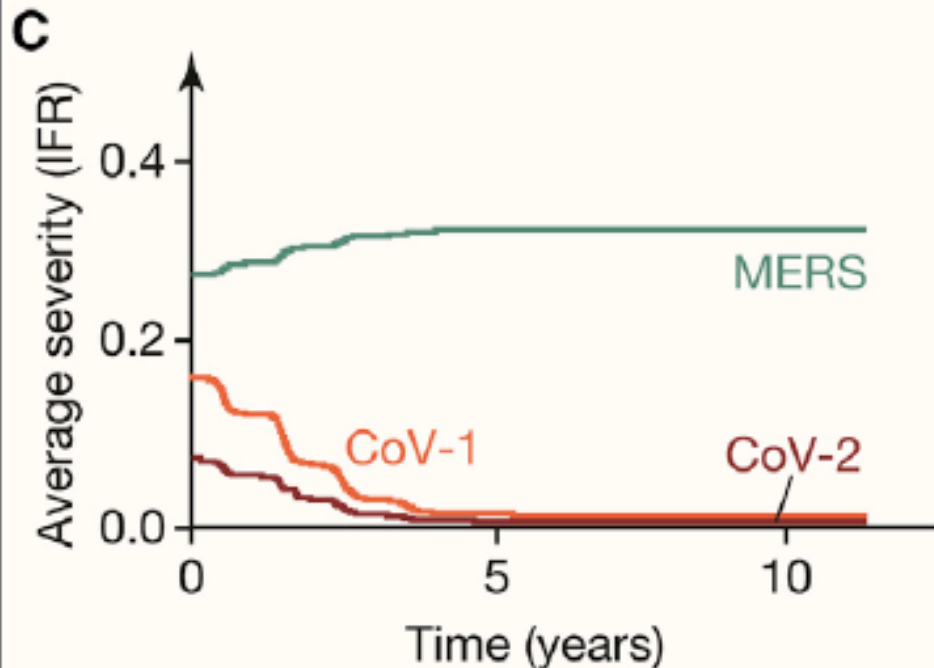
Prevalenza dell'infezione e impatto dell'efficacia immunitaria nell'endemicità

(A) Variazioni del numero di infezioni durante la transizione tra fase epidemica ed endemica **in assenza di interventi o evoluzione del virus**. Il numero di individui infetti raggiunge il picco durante la **fase epidemica**. Se l'epidemia non svanisce, il virus raggiunge una **fase endemica** con un numero molto più basso di infezioni.

(B) I diversi **parametri di efficacia immunitaria (IE)** diminuiscono nel tempo. IE_s , IE_p e IE_i indicano come l'immunità riduce la suscettibilità alle infezioni (IE_s), alla patologia (IE_p) ed alla contagiosità degli individui infetti (IE_i). **Nella zona di moderato boosting, gli individui possono essere reinfezati (perché IE_s è diminuito), ma queste reinfezioni saranno lievi (perché IE_p è ancora alto)**



(B) Il passaggio da una estesa epidemia iniziale a una minore prevalenza nella fase endemica (linea blu) è associato a un cambiamento nella distribuzione per età delle infezioni primarie. Durante la fase epidemica iniziale, le infezioni si verificano in tutte le fasce d'età, **mentre durante la fase endemica, le infezioni primarie si verificano prevalentemente nei bambini (linea tratteggiata)**



(C) **Cambiamenti nell'IFR nel passaggio dall'epidemia alla fase endemica:**
 Cosa potremmo aspettarci se la gravità di SARS-CoV-2, SARS CoV-1 e MERS cambiasse se diventassero endemici nella popolazione umana.
La gravità media delle malattie durante la fase endemica dipende principalmente dalla gravità delle infezioni primarie dei bambini.

COVID ITALIA, aprile 2023

DATO SETTIMANALE AGGREGATO, variazione % rispetto alla precedente e totale da inizio pandemia

NUOVI CASI
27.982
+28,5%
Totali 25.765.219

MORTI
191
+48,1%
Totali 189.582

TERAPIA INTENSIVA ⓘ
21
+25,3%
Totali 104

RICOVERATI CON SINTOMI ⓘ
239
+9,1%
Totali 2.873

DIMESSI/GUARITI
25.562
+25,9%
Totali 25.439.463

ATTUALMENTE POSITIVI
2.296
+1,7%
Totali 136.174

ISOLAMENTO DOMICILIARE ⓘ
2.036
+1,6%
Totali 133.197

TERAPIA INTENSIVA
0
-14,7%
Totali 104

RICOVERATI
+2
-3,8%
Totali 2.873

ISOLAMENTO DOMICILIARE
+352
-1,5%
Totali 133.197

ATTUALMENTE POSITIVI
354
-27,7%
Totali 136.174

NUOVI CASI
4.216
-27,7%
Totali 25.765.219

MORTI
22
-25,3%
Totali 189.582

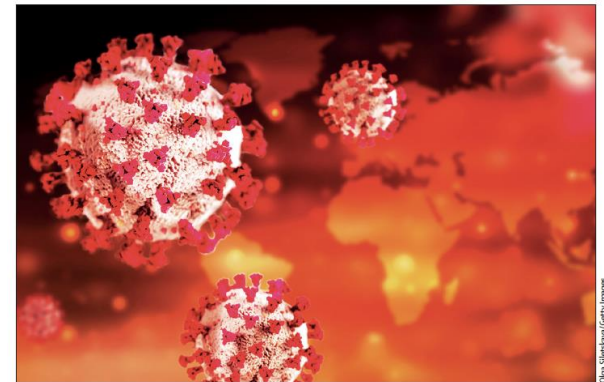
COVID-19 infection, reinfection, and the transition to endemicity

La chiave per disegnare il futuro dell'epidemiologia del COVID-19 e per guidare le decisioni di politica vaccinale è la comprensione della entità e della durata della Immunità protettiva generata da una precedente infezione nei confronti di reinfezione, malattia, e malattia grave

**Cheryl Cohen, Juliet Pulliam*

cherylc@nicd.ac.za

Centre for Respiratory Disease and Meningitis, National Institute for Communicable Diseases, Division of the National Health Laboratory Service,



Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis

COVID-19 Forecasting Team*

- **Il potenziale impatto futuro del COVID-19** sarà determinato dal livello e dal trend di suscettibilità della popolazione all'infezione ed alla malattia sintomatica
- **La suscettibilità all'infezione** è a sua volta funzione di:
 1. **Grado di copertura vaccinale**
 2. **Efficacia dei vaccini**
 3. **Livello di protezione naturale della popolazione**

NB: E' importante conoscere il livello di protezione relativo alle diverse varianti e l'entità del declino immunitario nel tempo

Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis

COVID-19 Forecasting Team*

Il **COVID-19 Forecasting Team** pubblica i dati di una revisione sistematica e meta-analisi di 65 studi realizzati in 19 paesi che valuta la riduzione del rischio COVID-19 tra soggetti con pregressa infezione naturale comparati a quelli senza una pregressa infezione.

Offre nuove informazioni relative alla protezione offerta dalla pregressa infezione in funzione del tempo trascorso e delle diverse varianti

Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis

COVID-19 Forecasting Team*

La precedente infezione garantisce una immunità naturale con:

- Elevati livelli di protezione dalla reinfezione e dalla malattia sintomatica per le varianti ancestrale, alfa, beta e delta (>82%)
- **Protezione dalla reinfezione significativamente ridotta per la Omicron BA-1 (\approx 45 %)**
- Protezione dalla malattia grave persistentemente alta per tutte le varianti, Omicron BA-1 inclusa (>85% a 40 settimane)
- ***La protezione offerta dall'infezione naturale, seppure in declino con il tempo, è analoga (se non superiore) a quella offerta da due dosi di vaccino ad RNAm***

Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis

COVID-19 Forecasting Team*

- **La variante BA-1 ha spiccata capacità di evasione immunitaria**
- La protezione offerta da una precedente infezione naturale e da due dosi di vaccino è equivalente
- **Chi ha sofferto una precedente infezione documentata è protetto e va gestito come chi è stato vaccinato con due dosi**
- ***La scarsità dei dati relativi alla variante omicron BA-1 e degli altri sotto-lignaggi (BA-2, BA-4 e BA-5) sottolinea l'importanza di un monitoraggio continuo***
- **Il 46% della popolazione globale è stata infettata dalla omicron**

Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis

COVID-19 Forecasting Team*

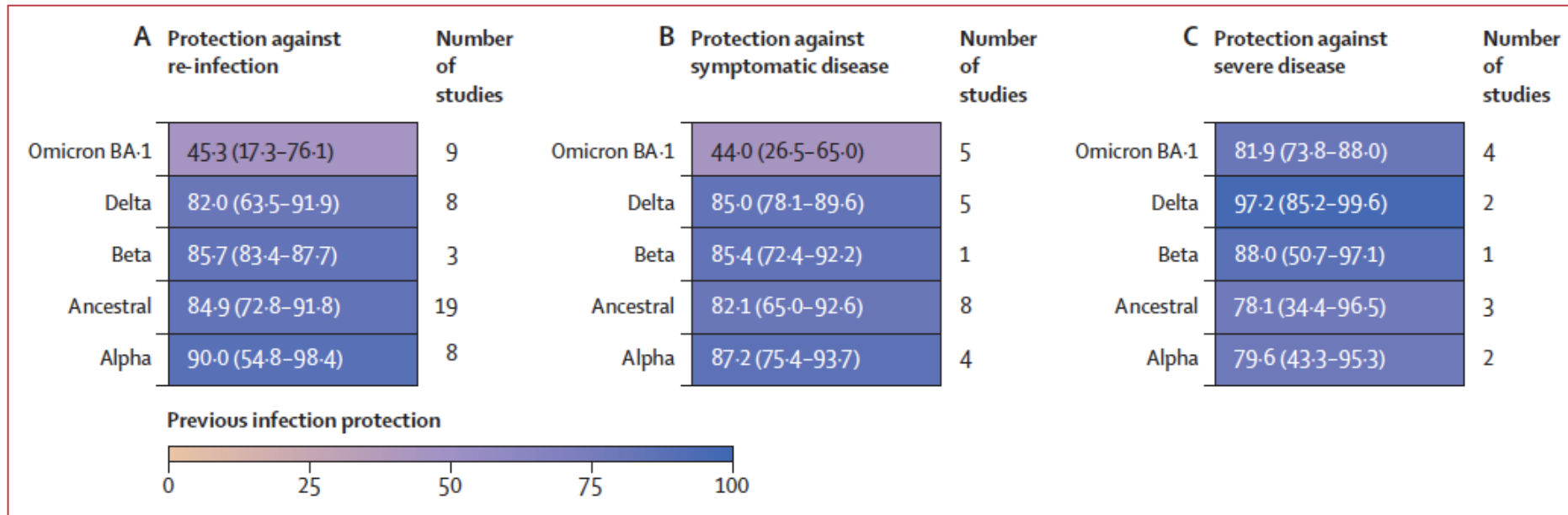


Figure 2: Pooled estimate of protection from past SARS-CoV-2 infection against re-infection, symptomatic disease, and severe disease by variant, and number of included studies in each meta-analysis estimate

Data are pooled estimate (95% uncertainty interval). Estimates of protection against re-infection (A), symptomatic disease (B), and severe disease (C).

Protection against re-infection according to different variants

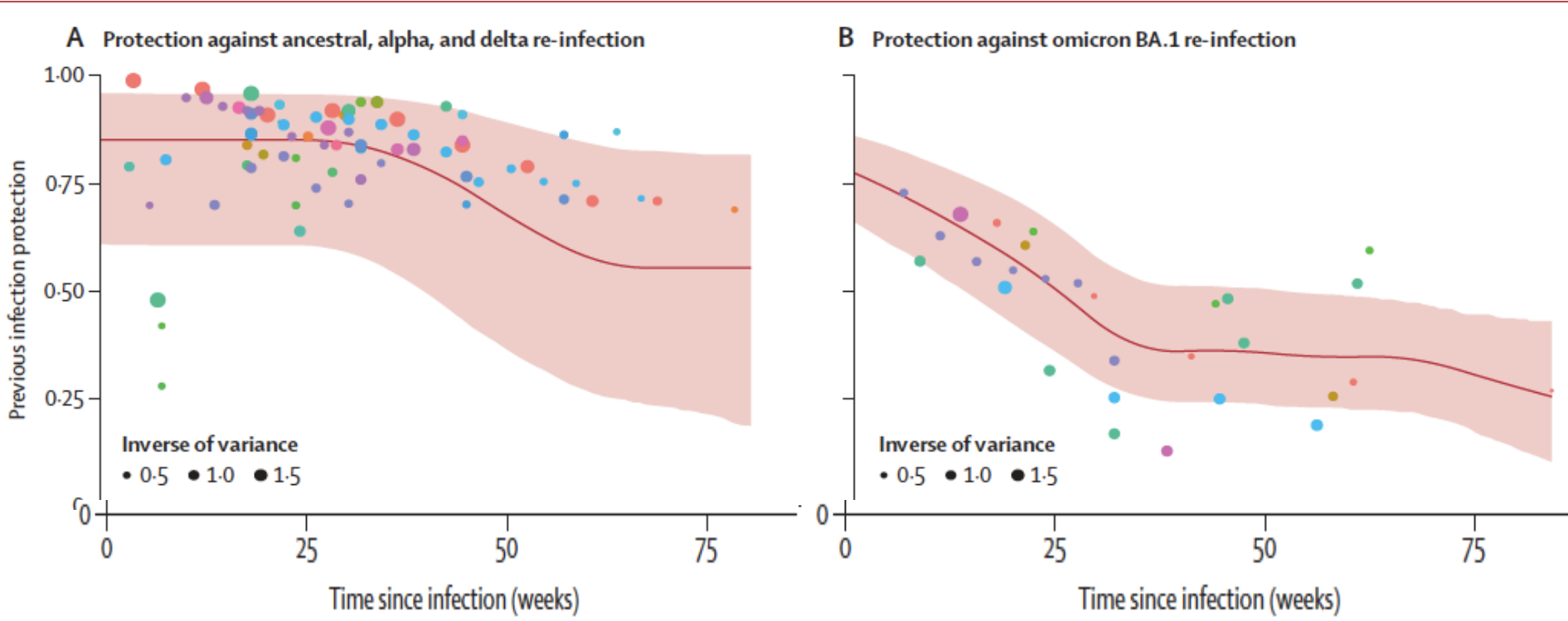


Figure 3: Estimates of protection by time since infection for ancestral, alpha, delta, omicron BA.1, and omicron BA.2 variants
Each dot colour represents a different study and its data points according to week after infection. Estimates of

Protection against re-infection according to different variants

B1 Protection against omicron BA.2 re-infection

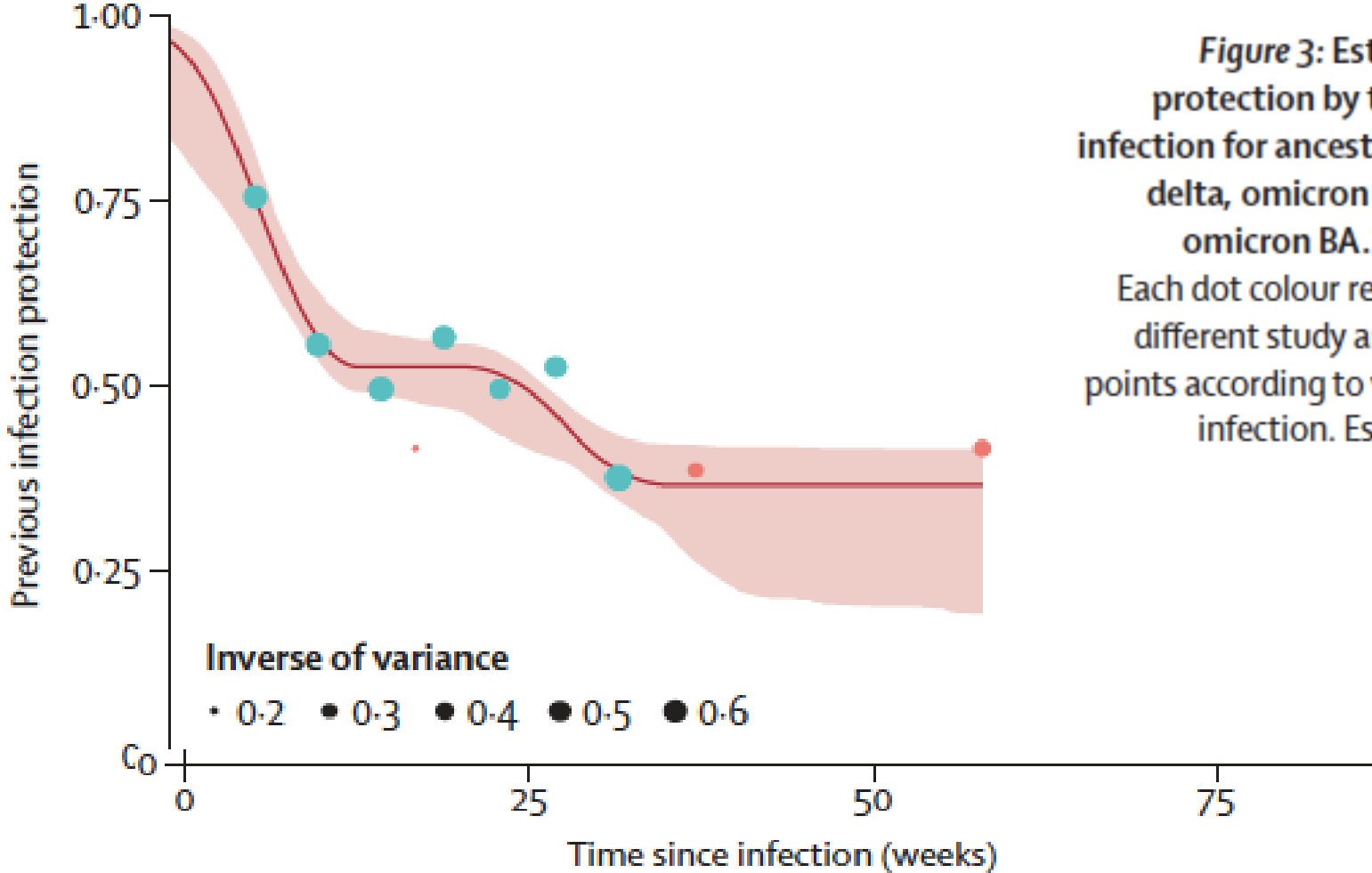


Figure 3: Estimates of protection by time since infection for ancestral, alpha, delta, omicron BA.1, and omicron BA.2 variants
Each dot colour represents a different study and its data points according to week after infection. Estimates of

Inverse of variance
• 0.2 • 0.3 • 0.4 • 0.5 • 0.6

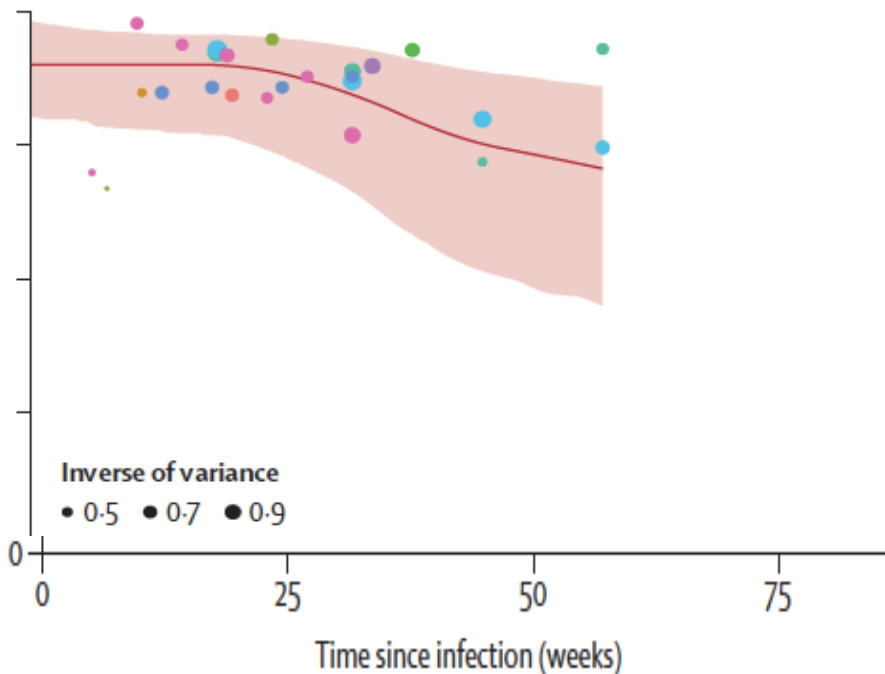
Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis

COVID-19 Forecasting Team*

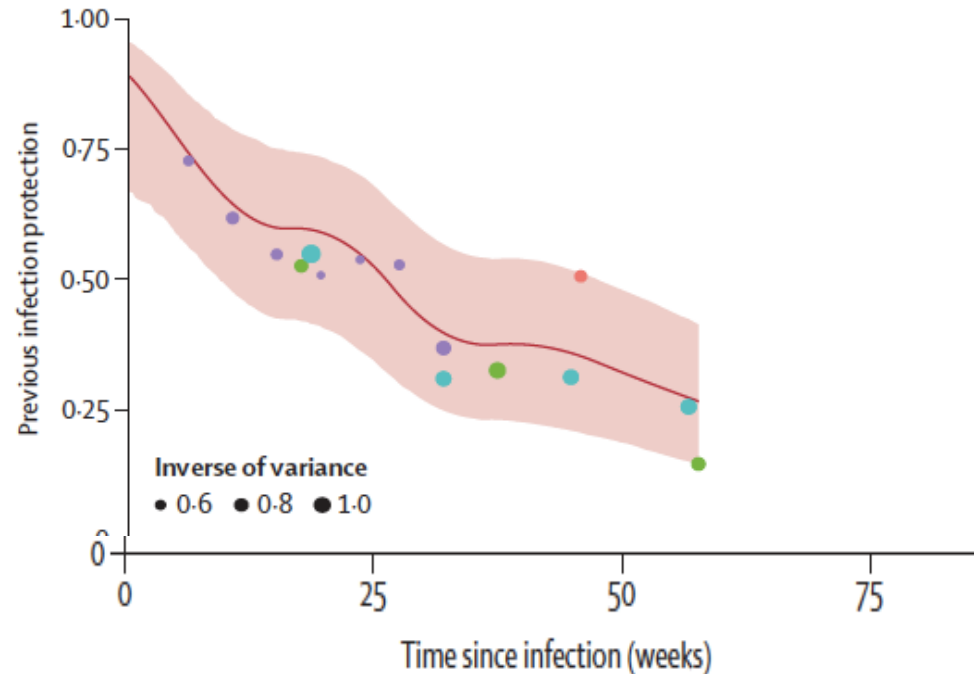
- La protezione contro la reinfezione con le varianti alfa, beta e delta scema nel tempo ma rimane più elevata del 75% a 40 settimane.
- **La protezione nei confronti della reinfezione da omicron BA.1 scema più rapidamente, diminuendo al 36% a 40 settimane**

Protection against symptomatic disease according to different variants

C Protection against ancestral, alpha, and delta symptomatic disease

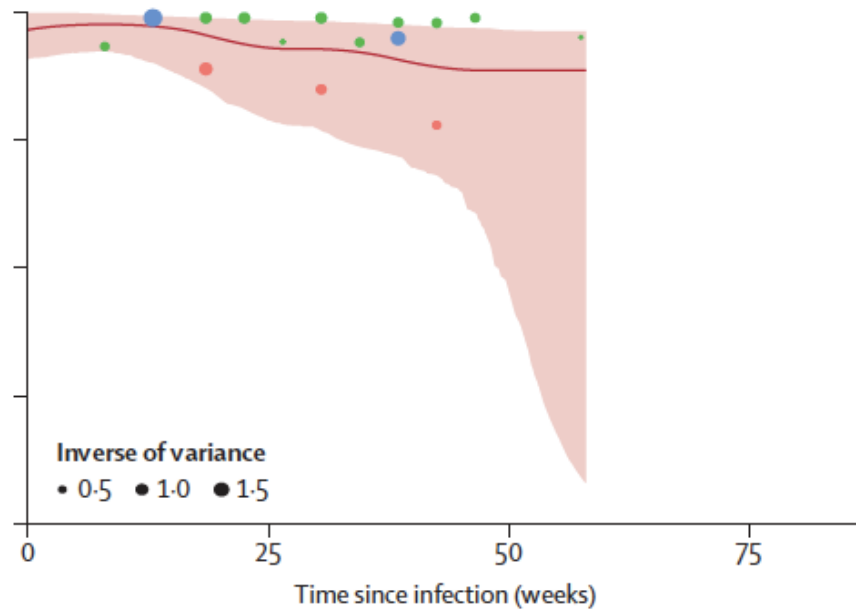


D Protection against omicron BA.1 symptomatic disease



Protection against severe disease according to different variants

E Protection against ancestral, alpha, and delta severe disease



F Protection against omicron BA.1 severe disease

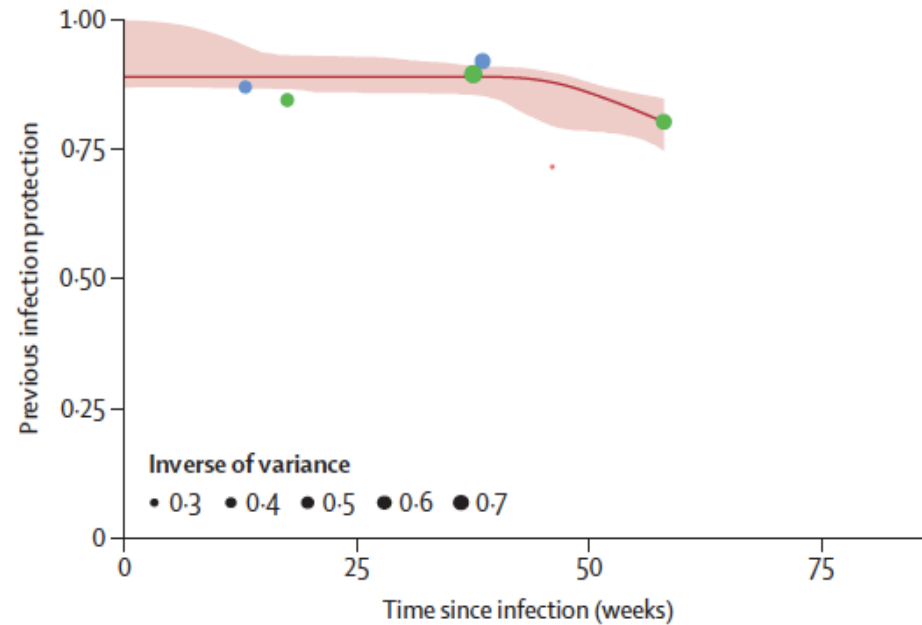
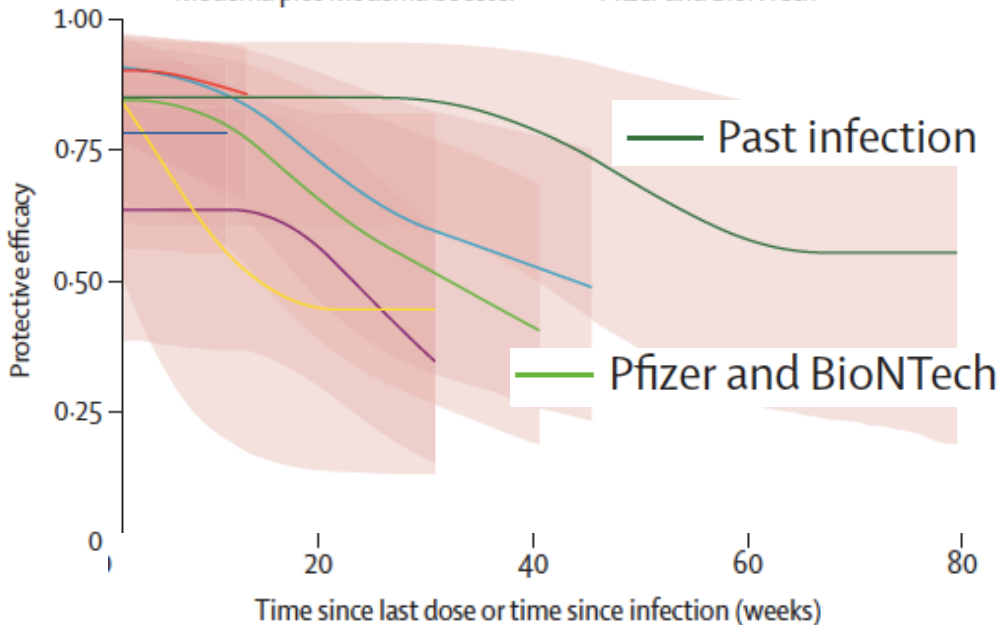


Figure 4: Comparison of protection efficacy from past COVID-19 infection versus protection from vaccination (by vaccine type and dose) against re-infection, symptomatic disease, and severe disease for ancestral, alpha, delta, or omicron BA.1 variants

A Ancestral, alpha, or delta infection

Immunisation

- AstraZeneca — Moderna — Past infection
- Pfizer plus Pfizer booster — Johnson & Johnson
- Moderna plus Moderna booster — Pfizer and BioNTech



B Omicron BA.1 infection

Immunisation

- Moderna — Past infection — Pfizer and BioNTech

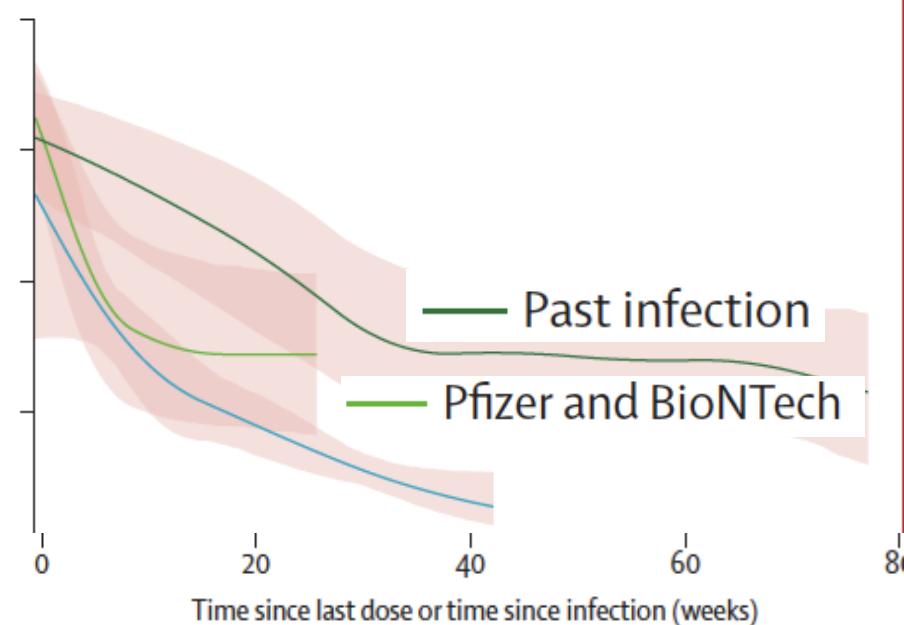
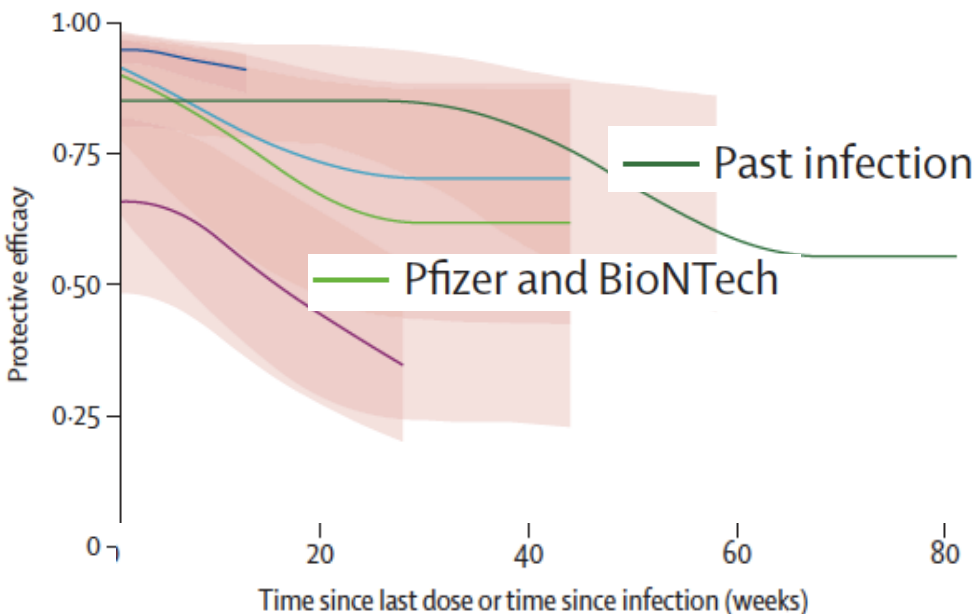


Figure 4: Comparison of protection efficacy from past COVID-19 infection versus protection from vaccination (by vaccine type and dose) against re-infection, symptomatic disease, and severe disease for ancestral, alpha, delta, or omicron BA.1 variants

C Ancestral, alpha, or delta symptomatic disease

Immunisation

- AstraZeneca
- Moderna
- Pfizer and BioNTech
- Pfizer plus Pfizer booster
- Past infection



D Omicron BA.1 symptomatic disease

Immunisation

- AstraZeneca plus AstraZeneca booster
- Moderna
- Pfizer and BioNTech
- AstraZeneca plus Pfizer booster
- Past infection
- Pfizer plus Pfizer booster

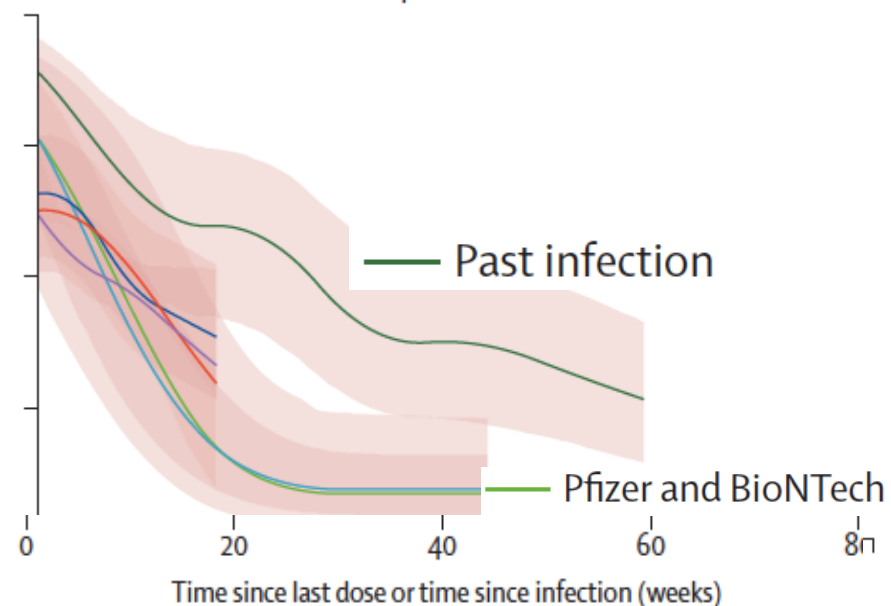
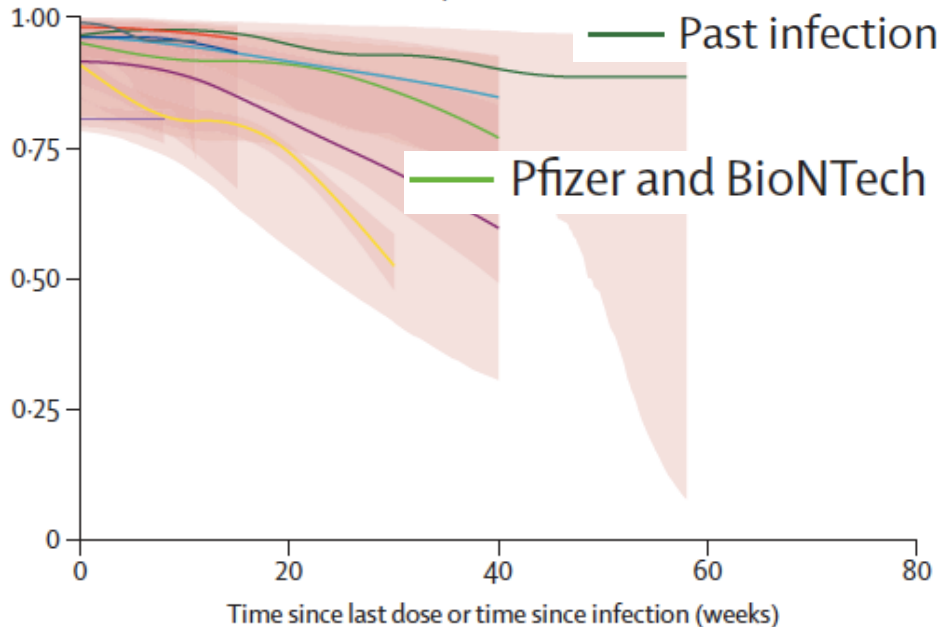


Figure 4: Comparison of protection efficacy from past COVID-19 infection versus protection from vaccination (by vaccine type and dose) against re-infection, symptomatic disease, and severe disease for ancestral, alpha, delta, or omicron BA.1 variants

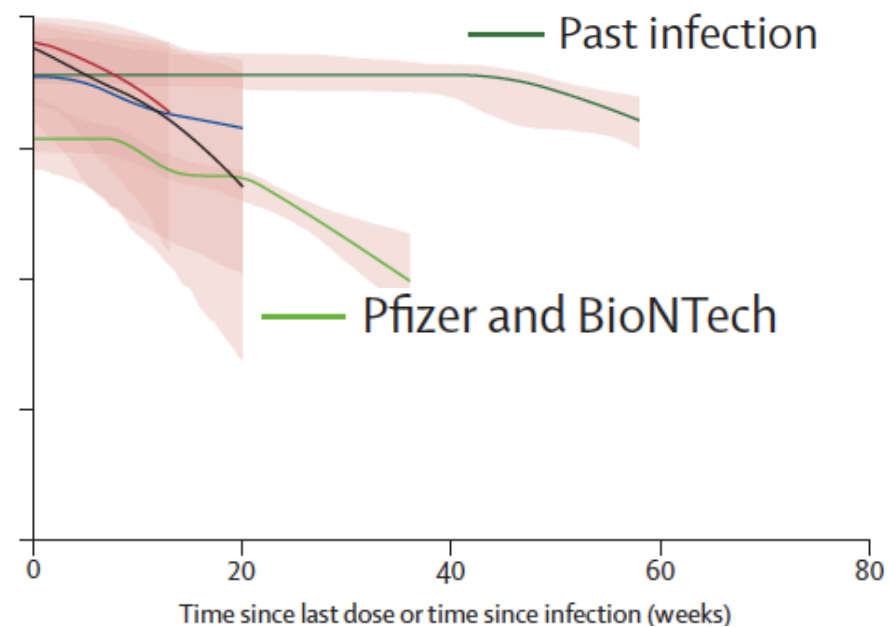
E Ancestral, alpha, Immunisation variants

- Immunisation**
- AstraZeneca
 - AstraZeneca plus Pfizer booster
 - Moderna
 - Pfizer and BioNTech
 - Pfizer plus Pfizer booster
 - AstraZeneca plus AstraZeneca booster
 - Johnson & Johnson
 - Past infection
 - Pfizer plus Moderna booster



F Omicron BA.1 severe disease

- Immunisation**
- Moderna
 - Past infection
 - Pfizer plus AstraZeneca booster
 - Moderna plus AstraZeneca booster
 - Pfizer and BioNTech
 - Pfizer plus Pfizer booster



Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis

COVID-19 Forecasting Team*

- La protezione nei confronti dei sotto lignaggi omicron BA.2, BA.4 a BA.5 è più bassa se il soggetto ha avuto una infezione pregressa da variante pre-omicron;
- La protezione è inferiore rispetto ad una infezione pregressa da variante omicron.
- Purtuttavia il tasso di reinfezione dei soggetti con una pregressa infezione omicron risulta più elevato con le varianti BA.4 e BA.5, dato che sottolinea l'importanza della evasione immune come pressione selettiva, driver dell'emergenza di nuove sotto varianti

COVID-19 infection, reinfection, and the transition to endemicity

E' difficile predire quale sarà la prossima circolazione del SARS-CoV-2, purtuttavia

- **la breve durata dell'immunità naturale e**
- **l'elevata trasmissibilità della variante omicron e dei suoi sotto-lignaggi**

suggerisce che l'epidemiologia del **virus SARS-COV-2** potrebbe non replicare la stessa dinamica stagionale dell'epidemia influenzale

COVID-19 infection, reinfection, and the transition to endemicity

- Fattori stagionali potranno influenzare in parte la circolazione e l'incidenza del SARS-CoV-2 durante l'anno ed il rapporto tra il picco e la valle dell'incidenza potrebbe essere realmente vicino ad 1.
- Nel lungo periodo la gran parte delle infezioni si potranno verificare in soggetti con elevata protezione nei confronti della malattia grave a causa di precedente infezione, vaccinazione, od entrambi
- Considerando l'insieme di tali evidenze ed similmente ad altri coronavirus umani, dovremmo attenderci un carico di ospedalizzazioni stagionali associate a SARS-CoV-2 relativamente basso

COVID-19 infection, reinfection, and the transition to endemicity

- L'elevato e sostenuto livello di protezione contro la malattia grave generato da precedenti infezioni ha importanti implicazioni per la politica vaccinale anti COVID-19
- Nel settembre 2021 la siero prevalenza globale anti SARS-CoV-2 era stimata attorno al 59%, con variazioni sostanziali nella proporzione dell'immunità indotta da infezione naturale o vaccinazione in contesti differenti
- La siero prevalenza dell'87% in Africa (dicembre 2021) frutto prevalentemente dell'infezione naturale giustifica la bassa incidenza di malattia severa causata dai sotto lignaggi omicron

COVID-19 infection, reinfection, and the transition to endemicity

- **Circolazione stabile ed elevato livello d'immunità naturale e vaccinale** suggeriscono la necessità di **concentrare gli studi sull'impatto ed il costo dell'infezione nei gruppi ad alto rischio di malattia grave**
- **Il razionale della politica vaccinale e le decisioni relative alle priorità dell'offerta**, in relazione ad altre malattie prevenibile con il vaccino debbono considerare tali elementi

Conclusioni

- Siamo passati dalla fase epidemica a quella endemica
- Grande contributo delle precedenti infezioni e dello sforzo vaccinale nella protezione da reinfezione, malattia sintomatica e malattia grave
- Durata dell'immunità protettiva breve, sia vaccinale che naturale
- Capacità di immuno-evasione da parte dei sottolignaggi omicron
- Sorveglianza epidemiologica continua (infezioni, malattia, morte, varianti)
- Politica vaccinale diretta ai fragili ed agli anziani