

Tullio Prestileo

COVID-19: vaccinazione eterologa e terza dose**Prefazione**

Stiamo vivendo, da oltre 18 mesi, una pandemia che ha messo tutti noi a dura prova. Abbiamo dovuto subire enormi limitazioni che hanno avuto e continuano ad avere l'effetto di un dirompente ridimensionamento della nostra libertà, delle nostre azioni e delle nostre prospettive future. Nel tempo abbiamo osservato l'evolversi di questa pandemia che, sovente, è stata in grado di scardinare concetti scientifici e punti di riferimento che tutti noi credevamo immutabili. In questo scenario, a dir poco complesso, il punto critico è stato ed è rappresentato dal problema della comunicazione. Dapprima, notizie spesso contrastanti, erano (forse) giustificate dalla dirompente potenza della pandemia che ha trovato noi tutti impreparati, sia dal punto di vista assistenziale che della comprensione epidemiologica, virologica e della capacità organizzativa ospedaliera e territoriale. Spesso mancava "l'evidenza scientifica", faro irrinunciabile per poter dare risposte chiare e sicure. Al suo posto, disgraziatamente, si sono intrufolati scienziati, pseudo scienziati e social network che hanno combinato il pasticcio: ognuno raccontava la propria esperienza, il proprio convincimento e la propria soluzione, senza dare troppa importanza a quello che dal mio punto di vista sono e resteranno sempre gli unici punti di riferimento: la medicina basata sull'evidenza, il metodo scientifico, la capacità di dare risposte certe ed il coraggio di ammettere di non sapere. Non sempre, infatti, conosciamo tutti i fenomeni e le relative soluzioni. In tempi più recenti, grazie alle evidenze scientifiche che via via si sono ottenute, i dati sembrano più chiari, il fenomeno è più comprensibile. Tuttavia, resta forte il rumore di fondo di chi non vuole rinunciare al "minutaggio televisivo", considerato, purtroppo, uno strumento di affermazione personale e visibilità, utile per carrierismi biechi e irrispettosi del sapere e del saper fare.

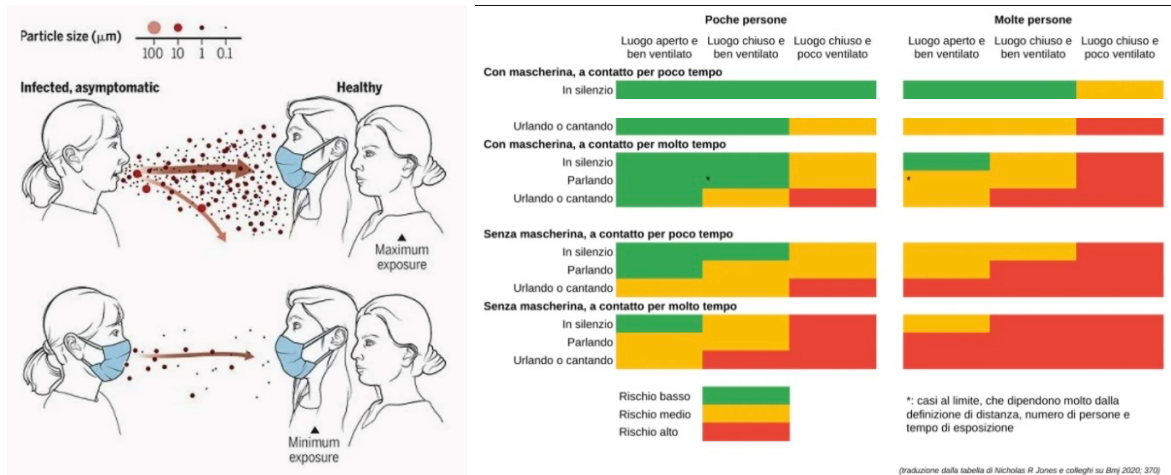
In questo difficile contesto penso sia utile tornare ad affrontare alcune questioni che sono ancora oggi attuali ed importanti per affrontare questa pandemia e poter tornare a vivere senza l'incombenza di un virus che muta e che richiede azioni e strumenti che devono prevenire la sua diffusione e curare chi si è ammalato di COVID-19. In questa ottica ritengo sia utile una riflessione su due aspetti assai gettonati: vaccinazione eterologa e terza dose. Sempre con l'ausilio dell'unico strumento che ci consente di minimizzare gli errori: l'evidenza scientifica.

Un altro importante aspetto recentemente studiato ed affrontato nel Regno Unito è quello relativo al rapporto COVID e disuguaglianze etniche. Lo studio di Mathur R. e collaboratori (1) ha quantificato le differenze tra le etnie nell'infezione e negli esiti di COVID-19 durante la prima e la seconda ondata della pandemia COVID-19 nel Regno Unito. Lo studio osservazionale di coorte è stato condotto su adulti di età ≥ 18 anni osservati negli ambulatori di assistenza primaria. Alcune popolazioni "non bianchi, non UK" hanno presentato un rischio molto alto di infezione da SARS-CoV-2 e di esiti avversi per COVID-19 rispetto alla popolazione bianca, anche dopo aver tenuto conto delle differenze nelle caratteristiche sociodemografiche, cliniche e familiari. È probabile che le cause siano multifattoriali e, ad oggi, non sembra semplice poter identificare con precisione meccanismi ed eventi correlati al maggior rischio di infezione, progressione della malattia ed exitus. Affrontare le disuguaglianze etniche richiederà uno sforzo politico ed azioni su molti fronti: migliorare l'offerta dei test e dei vaccini, rendere più fruibili le strutture sanitarie, ridurre le disuguaglianze sociali, offrire un'assistenza equa ed universale.

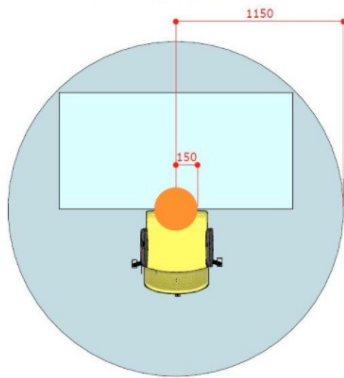
1. La mascherina: repetita iuvant e nuove evidenze scientifiche

SARS CoV-2 si diffonde principalmente attraverso le goccioline respiratorie emesse dalle persone infette. La maggior parte di queste goccioline ha un diametro inferiore a 10 μm . Le goccioline più grandi

cadono rapidamente a terra o sulle superfici vicine; quelle più piccole possono rimanere sospese nell'aria. In spazi chiusi e con scarsa circolazione d'aria la presenza di una persona infetta può facilmente determinare una elevata concentrazione di queste piccole goccioline che possono accumularsi e trasmettere l'infezione ad altri soggetti. Sulla base di queste evidenze è stata proposto, con sempre più determinazione, l'uso della mascherina (vedi figure 1 e 2).



Prima della pandemia da SARS CoV-2, come già riportato in un mio precedente articolo pubblicato in questa rivista (2), l'efficacia dell'uso delle mascherine per contenere la diffusione dell'infezione era controversa perché non esistevano dati consolidati e riproducibili. Pertanto, numerosi gruppi di ricerca hanno studiato e verificato che indossare la mascherina, senza alcuna distinzione tra le diverse tipologie, rappresenta un intervento di indubbia efficacia per ridurre la diffusione di questa infezione (3, 4). L'effetto barriera viene inoltre potenziato dal distanziamento interpersonale, misura di documentata efficacia (5) non priva di effetti collaterali di tipo sociale e relazionale (vedi figura 3 e 4).



Recenti studi sperimentali hanno inoltre dimostrato che le mascherine multistrato sono più efficaci delle maschere a strato singolo, bloccando circa il 50-70% delle goccioline contenenti il virus (6, 7). D'altra parte, l'uso di questo presidio nelle persone infette, spesso asintomatiche, limita, significativamente, la diffusione di goccioline contenenti il virus nell'aria. Si determina quindi un effetto di forte contenimento di tipo "on off", rappresentato dal filtro in uscita da parte della persona infetta e dal filtro in entrata nella persona senza infezione.

Indossare la mascherina è scomodo, soprattutto in particolari situazioni climatiche; limita la capacità di comunicazione verbale e non verbale e, in ultima analisi, peggiora le relazioni personali. Tuttavia è necessaria, efficace e non determina alcuna riduzione della saturazione di ossigeno né un incremento della concentrazione di anidride carbonica. I detrattori della mascherina che si basano su questo possibile effetto collaterale devono sapere che, anche in questo caso, ci sono dati scientifici a supporto (8).

L'emergenza delle varianti SARS CoV-2 più trasmissibili, pone ancora con più forza l'importanza dell'uso della mascherina con 2 obiettivi: proteggere sé stessi e limitare la diffusione dell'infezione della collettività ... fino a raggiungere livelli efficaci di vaccinazione della popolazione, sia a livello nazionale che internazionale.

2. Il virus: essere, non essere e divenire. Ceppo originario (wild type) e varianti.

Quando un virus sviluppa una nuova mutazione, emerge e si realizza una variante del virus originale. Man mano che i virus si diffondono, cambiano costantemente attraverso mutazioni nel loro codice genetico. La maggior parte delle mutazioni nel genoma di SARS-CoV-2 non influisce sul funzionamento del virus. Tuttavia, le mutazioni nella proteina spike di SARS-CoV-2, che si lega ai recettori sulle cellule delle mucose delle prime vie respiratorie, possono rendere più facile la diffusione del virus o influenzare il modo in cui i vaccini proteggono le persone. Altre mutazioni possono far sì che SARS-CoV-2 sia meno reattivo ai trattamenti per COVID-19. A dirla con le parole del prof. Mauro Pistello (9) per vivere bisogna adattarsi. Questa frase è una delle leggi fondamentali della biologia che ha permesso a molte delle specie viventi di sopravvivere al susseguirsi dei millenni. Si pensa infatti che l'incapacità all'adattamento, sia alla base dell'estinzione per cause naturali. Che si tratti di un fenomeno naturale o provocato dall'uomo, il cambiamento ci permette di reagire a fronte di nuova situazione e di ristabilire una posizione di equilibrio con l'ambiente e di fitness.

I Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) definiscono una variante "preoccupante e ad alta conseguenza" quella che consente al virus di diffondersi da persona a persona più facilmente, rendere il virus meno sensibile alle cure o limitare l'efficacia dei vaccini contro il virus. Attualmente non sono state identificate varianti ad alto rischio in tutto il mondo.

Varianti attuali di SARS-CoV-2

Alpha (B.1.1.7) è stata la prima variante identificata, per la prima volta nel Regno Unito nell'autunno del 2020. Presenta una capacità di diffusione significativamente maggiore (50%) rispetto al ceppo originario. In alcuni casi, sono state evidenziati quadri clinici di maggiore severità, soprattutto nei pazienti anziani e con comorbidità pregresse. Gli attuali vaccini e le terapie presentano un'efficacia sovrapponibile al ceppo SARS-CoV-2 originario (wild type).

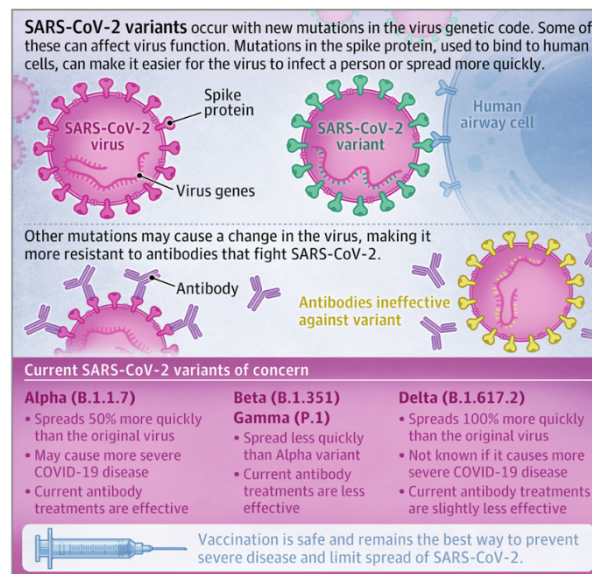
Le varianti Beta (B.1.351), identificate per la prima volta in Sud Africa, e Gamma (P.1), identificate per la prima volta in Brasile, mostrano entrambe una maggiore trasmissibilità, ma non tanto quanto la variante Alpha. Entrambe le varianti sono neutralizzate meno efficacemente dagli anticorpi negli individui vaccinati e c'è una piccola diminuzione dell'efficacia dei vaccini attualmente disponibili contro queste 2 varianti.

Variante Delta "indiana" (B.1.617.2) è attualmente la variante più diffusa negli Stati Uniti. I primi dati suggeriscono che la variante Delta si diffonde molto più rapidamente del virus SARS-CoV-2 originale. Non è ancora chiaro se Delta causi malattie più gravi. Dati ancora preliminari della letteratura scientifica suggeriscono una minore efficacia del vaccino nei pazienti che hanno ricevuto 2 dosi di vaccino contro SARS-CoV-2. Tuttavia, gli individui che hanno ricevuto solo una singola dose vaccino sono molto meno protetti contro la variante Delta. Le persone che non hanno ricevuto un vaccino COVID-19 sono ad alto rischio di contrarre la variante Delta a causa della sua maggiore trasmissibilità.

Lambda (C.37), la mutazione di Sars-Cov-2 individuata per la prima volta in Perù è stata recentemente definita "variante di interesse" dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Lambda è associata ad elevati tassi di trasmissione con una prevalenza crescente nel tempo. Al 15 giugno la variante è stata identificata in 29 Paesi, con una maggiore circolazione in America Latina (Cile, Perù, Ecuador e Argentina). Le varianti Delta e Lambda presentano una maggiore capacità di diffusione anche nelle

persone vaccinate. Studi recentissimi hanno infatti evidenziato una modesta riduzione della reattività immunitaria, espressa attraverso il Dominio di Legame del Recettore (RBD), nei confronti della variante Delta. Il fenomeno è stato osservato più drasticamente nei confronti della variante Lambda che è stata definita “virus escape”

I programmi di sorveglianza continueranno a monitorare le varianti SARS-CoV-2 e le possibili implicazioni di queste varianti per la diffusione della malattia, i trattamenti e i vaccini. La vaccinazione è sicura e rimane il modo più efficace per prevenire malattie gravi e limitare la diffusione di SARS-CoV-2 (vedi figura 5).



Da: Lauring e Malani 2021 (9)

3. Il vaccino: evidenza scientifica, social network e pseudo scienza

Quando le nuove infezioni aumentano e la trasmissione accelera, è molto più alta la probabilità che si sviluppino nuove varianti più pericolose e più trasmissibili, le quali possono diffondersi molto più facilmente. Basandoci sulle nostre conoscenze attuali, i vaccini si stanno dimostrando efficaci contro le varianti esistenti (11), particolarmente nel prevenire malattie gravi, ospedalizzazione e morte. I vaccini tendono a rimanere efficaci contro le varianti grazie alla vasta risposta immunitaria che inducono. Ciò significa che i cambiamenti o mutazioni del virus hanno basse probabilità di renderli completamente inefficaci. Uno dei modi migliori per difendersi dalle nuove varianti è continuare ad applicare misure per la sanità pubblica sperimentate e distribuire vaccini. Con l'emergere di varianti più potenti del virus, è importante farsi vaccinare prima possibile.

La vaccinazione preventiva è il modo più sicuro per prevenire la malattia e la morte da COVID-19 e l'opzione migliore per combattere le varianti future (12, 13). Dati italiani (Gimbe, settembre 2021) dimostrano che l'efficacia del vaccino anti COVID è superiore al 94% nel ridurre i decessi e le forme severe di malattia che richiedono ospedalizzazione e ricovero in terapia intensiva (Vedi figura 6). A chi tenta di giustificare il rifiuto del vaccino perché “avranno le loro ragioni” rispondo che questa scelta coinvolge anche altri inconsapevoli che continueranno a subire limitazioni della propria libertà e il diritto ad essere curati adeguatamente; segnalo infatti, la persistente contrazione di posti letto per patologie infettive diverse dal COVID. Negli ultimi giorni 2 Pazienti (una affetta da tubercolosi e con AIDS, un altro con TBC e cirrosi epatica correlata ad infezione da HCV) hanno trovato un posto letto in altre provincie siciliane dal momento che i posti letto di malattie infettive dei nosocomi della nostra città (e in genere in gran parte del territorio nazionale) sono occupati da Pazienti affetti da COVID che in circa il

95% non sono vaccinati. Come lo spieghi ai Pazienti? A scampo d'equivoci, bisogna, sempre ed in ogni caso, prendersi cura di tutte e tutti. Ma è, davvero, difficile.

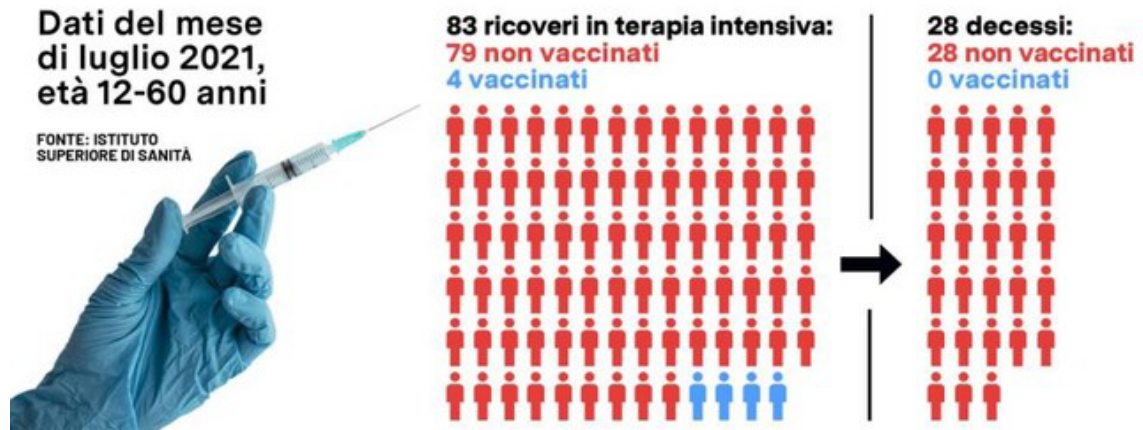


Figura 6: Dati ricovero e decessi COVID (vaccinati vs non vaccinati)

Lo scorso mese di luglio, l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) hanno redatto un comunicato congiunto (14) per sollecitare i cittadini dell'UE a vaccinarsi, soprattutto alla luce della diffusione della variante Delta del SARSCoV-2 (B.1.617.2) che desta preoccupazione perché si sta diffondendo sempre più in Europa. Le evidenze indicano che la sua trasmissibilità è superiore del 40-60% rispetto a quella della precedente variante Alfa (1.1.7). Inoltre, la variante Delta può essere associata ad un maggiore rischio di morbilità, soprattutto negli anziani e nelle persone che presentano altre patologie concomitanti. Nello stesso documento EMA-ECDC viene anche affrontato il problema della vaccinazione eterologa: "Ci sono buone basi scientifiche per aspettarsi che la vaccinazione eterologa sia sicura ed efficace quando applicata contro il Covid-19. Non siamo nelle condizioni di fare una raccomandazione definitiva sull'utilizzo di diversi vaccini per le due dosi ma i risultati preliminari degli studi condotti in Spagna, Germania e UK evidenziano una risposta immunitaria soddisfacente e nessun problema di sicurezza".

Sarà necessaria una dose di richiamo dopo il completamento del ciclo di vaccinazione raccomandato? Anche in questo caso, il documento congiunto EMA-ECDC fornisce alcune indicazioni. Al momento è prematuro stabilire se e quando sarà necessaria una dose di richiamo per i vaccini anti-COVID-19, perché i dati provenienti dalle campagne vaccinali e dagli studi in corso non sono ancora sufficienti per capire quanto durerà la protezione fornita dai vaccini, anche in considerazione della diffusione delle varianti. Tuttavia, nella prospettiva che si renda necessaria una 3^a dose di richiamo, l'EMA e l'ECDC hanno già avviato alcune collaborazioni scientifiche con l'obiettivo di valutare le popolazioni target cui offrire questa chance, l'efficacia della terza dose e la durata dell'incremento del tempo di copertura immunitaria. Una revisione condotta da un gruppo internazionale di ricercatori, fra cui anche esperti dell'OMS e dell'Agenzia americana del farmaco (FDA), pubblicata lo scorso 13 settembre sulla prestigiosa rivista scientifica "The Lancet" riporta che i dati attualmente disponibili sull'efficacia del vaccino non supportano la necessità di un nuovo (terzo) richiamo per la popolazione generale (15). Gli autori spiegano che, anche contro la variante Delta di Sars-CoV-2, l'efficacia dei vaccini Covid-19 è tale da rendere "non appropriate" terze dosi vaccinali di richiamo per tutti.

Dati sulla sicurezza sono ormai noti. A solo titolo esemplificativo riporto l'esperienza sulle vaccinazioni in Svizzera e nel nostro Paese. Al 18 maggio 2021, in Svizzera, sono state notificate, 2.269 sospette reazioni avverse da vaccino contro il COVID-19 osservate in oltre 3.700.000 vaccinazioni effettuate. Le notifiche riguardavano in gran parte le donne (68,4%). Le persone avevano in media 63,6 anni (fascia d'età 16-101), di questi 815 (35,9%) aveva un'età pari o superiore ai 75 anni. La maggior parte

delle notifiche, ossia 1.447 (63,8%), è stata classificata come lieve/moderata, 822 (36,2%) sono state notificate come severe, 237 casi hanno richiesto l'ospedalizzazione. 84 persone sono decedute a differenti intervalli di tempo dalla vaccinazione. L'età media dei soggetti deceduti era di 82 anni. Nella maggior parte dei casi gravi queste persone presentavano gravi e pregresse patologie.

Situazione molto simile è stata osservata anche in Italia dove al 26/03/2021 sono state complessivamente osservati 46.237 effetti collaterali su un totale di 9.068.349 dosi somministrate per tutti i vaccini, con un tasso di segnalazione di 510 ogni 100.000 dosi (16). Le segnalazioni sono state riportate come eventi non gravi nel 92,7%, con un tasso di segnalazione pari a 473/100.000 dosi somministrate. I tassi di segnalazione degli eventi non gravi dei singoli vaccini sono stati: 500 (Pfizer), 204 (Moderna), 426 (Vaxzevria) ogni 100.000 dosi somministrate. Le segnalazioni gravi corrispondono al 7,1% del totale, con un tasso di 36 eventi gravi ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal tipo di vaccino, dalla dose somministrata e dal possibile ruolo causale della vaccinazione. I tassi di segnalazione degli eventi gravi dei singoli vaccini sono 33 (Pfizer), 22 (Moderna), 50 (Vaxzevria) ogni 100.000 dosi somministrate.

Al 26 marzo 2021, sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza complessivamente 102 segnalazioni con esito "decesso", per un tasso di segnalazione di 1,1 casi ogni 100.000 dosi somministrate. L'età media delle persone decedute è di 81,4 anni (range 32-104 anni) e l'80% dei casi si è verificato in persone di età superiore ai 75 anni. In base ai dati disponibili, è possibile che alcuni eventi attesi per i vaccini possano avere conseguenze clinicamente rilevanti in alcuni soggetti anziani fragili, specialmente se si presentano con particolare intensità, a fronte di un beneficio indubbio della vaccinazione in tutte le fasce della popolazione.

L'evidenza scientifica è chiara, sia per quanto riguarda l'efficacia che la sicurezza del vaccino. Restano, a mio avviso, due importanti punti chiari da affrontare: il ruolo dei farmaci antivirali e il rapporto ospite/virus nel determinismo della malattia. La strada è avviata (17, 18) ma sono ancora necessari ulteriori studi di conferma. Per il resto, nessun commento, sarebbe solo una inutile perdita di tempo.

Bibliografia:

1. Rohini Mathur, Christopher T Rentsch, Caroline E Morton, William J Hulme, Anna Schultze et al.: Ethnic differences in SARS-CoV-2 infection and COVID-19-related hospitalisation, intensive care unit admission, and death in 17 million adults in England: an observational cohort study using the Open SAFELY platform. *The Lancet*. VOLUME 397, ISSUE 10286, P1711-1724, MAY 08, 2021
2. Prestileo T: Coronavirus (SARS-CoV-2): impressioni di settembre. *Rivista di Storia delle Idee* 9:2 (2020) pp. 1-9 ISSN. 2281-1532 <http://www.intrasformazione.com> DOI 10.4474
3. Doung-Ngern P, Suphanchaimat R, Panjangampatthana A, et al. Case-control study of use of personal protective measures and risk for SARS-CoV 2 Infection, Thailand. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(11):2607-2616. doi: 10.3201
4. Bundgaard H, Bundgaard JS, Raaschou-Pedersen DET, et al. Effectiveness of adding a mask recommendation to other public health measures to prevent SARS-CoV-2 infection in danish mask wearers: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. Published online November 18, 2020. doi: 10.7326
5. Prestileo T.: COVID-19: varianti virali ed efficacia del vaccino. *Problemi e soluzioni*. *Rivista di Storia delle Idee* 10:1 (2021) pp. 1-11 ISSN. 2281-1532 <http://www.intrasformazione.com> DOI 10.4474
6. Ueki H, Furusawa Y, Iwatsuki-Horimoto K, et al. Effectiveness of face masks in preventing airborne transmission of SARS-CoV-2. *mSphere*. 2020;5(5): e00637-20. doi:10.1128

7. Lindsley WG, Blachere FM, Law BF, Beezhold DH, Noti JD. Efficacy of face masks, neck gaiters and face shields for reducing the expulsion of simulated cough-generated aerosols. *Aerosol Sci Technol.* Published online January 7, 2021. doi:10.1080
8. Samannan R, Holt G, Calderon-Candelario R, Mirsaeidi M, Campos M. Effect of face masks on gas exchange in healthy persons and patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc.* Published online October 2, 2020. doi:10.1513
9. Pistello M.: Le varianti del virus SARS-CoV-2: quando un fenomeno naturale è atteso può diventare una notizia. Perché i virus variano? *Infezioni* 4 gennaio, 2021
- 10 Lauring A.S., Malani P.N.: Variants of SARS-CoV-2. *JAMA.* 2021;326(9):880. doi:10.1001/jama.2021.14181
11. Bernal JL, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant. Disponibile su:
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.22.21257658v1>.
12. Jee Young Chung, Melissa N. Thone, Young Jik Kwon: COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Advanced Drug Delivery Reviews* *Advanced Drug Delivery Reviews*. Volume 170, March 2021, Pages 1-25
13. Nazioni Unite: COVID-19: Efficacia teorica, efficacia pratica e protezione del vaccino. Report 2021
14. Aggiornamento EMA - ECDC su COVID-19. EMA/399930/2021 Pag. 2/4
15. www.thelancet.com Vol 398 September 11, 2021
16. Ministero della Salute: <https://github.com/italia/covid19-opendata-vaccini>.
17. Robert M. Cox, Josef D. Wolf and Richard K. Plemper: Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Nature Microbiology*, vol 6, January 2021, 11-18
18. Emanuele Amodio, Rosaria Maria Pipitone, Stefania Grimaudo, Palmira Immordino, Carmelo Massimo Maida, Tullio Prestileo et al.: SARS-CoV-2 Viral Load, IFN λ Polymorphisms and the Course of COVID-19: An Observational Study. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 3315; doi:10.3390/jcm9103315

(Palermo, 20 settembre 2021)