

*Dr. Marzio Sisti*

*Medico Chirurgo*

*Specialista in Igiene e Medicina Preventiva*

*Specialista in Malattie Infettive*

*Già Direttore Unità Operativa Gestione del Rischio Infettivo Azienda USL di Piacenza*

*Tel. 3382372779*

*zerocovid@yahoo.it*

## LA VACCINAZIONE VS. COVID.

### PERCHE' UN VACCINO?

L'immunizzazione di massa, attraverso i vaccini, è una pietra angolare della politica di salute pubblica ed è altamente efficace in termini di costi se utilizzata per proteggere la salute.

Se per alcune malattie infettive, dove il serbatoio di infezione è l'ambiente ( vedi Tifo, Colera, Epatite A) o gli animali (vedi Rabbia), è importante anche una azione diretta a bonificare questi serbatoi, per le malattie infettive in cui il contagio è totalmente o prevalentemente interumano ed il serbatoio di infezione è l'uomo, la vaccinazione è l'unico modo per controllare la diffusione dell'agente infettivo, diminuire i casi di malattia infettiva e arrivare alla eradicazione (cosa difficile, ma non impossibile).

Così è avvenuto per malattie infettive come Vaiolo (scomparso), come Difterite, Pertosse, Poliomielite, Morbillo, Rosolia, Varicella, Parotite.

Per COVID il primo traguardo che si vuole ottenere è la diminuzione dei casi gravi, dei ricoveri ospedalieri e dei decessi.

Tutte le manovre attualmente messe in campo, a partire dalle regole base (Distanziamento, Mascherina, Lavaggio delle Mani), passando per le azioni di Test and Trace (ricerca dei positivi anche asintomatici), per le azioni di rinforzo delle strutture sanitarie e ricerca di farmaci efficaci, riescono solamente a diminuire la dimensione della curva epidemica ("flat the curve") cercando di evitare che, improvvisamente e tutte insieme, troppe persone siano contagiate ed infette e troppe persone muoiano per difficoltà all'assistenza (quanto è avvenuto a marzo-aprile è il chiaro esempio).

Tutte queste azioni non hanno capacità di rendere innocuo un virus con grande capacità diffusiva e con una enorme quantità di soggetti suscettibili, data la completa novità dal punto di vista epidemiologico del virus SARS-CoV2.

Per dirla in modo chiaro e senza fronzoli, se qualcuno pensa di risolvere l'epidemia con mascherine, distanziamento, lockdown, zone rosse, gialle, arancioni e con i vari farmaci ora in uso, si sbaglia di grosso.

Le ondate che si stanno, via via abbattendo su Italia, Europa, Mondo dimostrano le difficoltà nel contenere la diffusione del virus, difficoltà che, con il tempo, invece di diminuire, stanno aumentando, anche alla luce delle varie "varianti" (inglese, sudafricana...) del virus diffuse più recentemente e che sembrano aumentare la capacità di contagio (ma, per fortuna, non la capacità di dare malattia più grave).

L'unica strada percorribile, in grado di risolvere questa terribile situazione mondiale in tempi (relativamente) brevi, sui 6-12 mesi, è un Vaccino efficace e sicuro.

### PERCHE' VACCINARE GLI OPERATORI SANITARI E SOCIOSANITARI?

Nella epidemia COVID un ruolo centrale nella diffusione del virus, soprattutto nell'ambito di popolazioni fragili, sono stati le strutture sanitarie e sociosanitarie, in un tragico "abbraccio"

tra la popolazione residente come utenti (pazienti, ammalati, anziani, disabili) e popolazione professionale (i lavoratori della sanità e della assistenza)

Attualmente l'Italia si trova nella fase di trasmissione sostenuta, per cui le indicazioni iniziali all'uso dei vaccini vs. COVID sono riferite a tale situazione epidemiologica.

La strategia di sanità pubblica per questa fase si focalizza inizialmente sulla riduzione diretta della morbilità e della mortalità, nonché sul mantenimento dei servizi essenziali più critici

Nel Piano Nazionale Vaccini COVID del 12 dicembre 2020 c'è scritto:

“le seguenti categorie da vaccinare hanno priorità nelle fasi iniziali:

- Operatori sanitari e sociosanitari: Gli operatori sanitari e sociosanitari “in prima linea”, sia pubblici che privati accreditati, hanno un rischio più elevato di essere esposti all'infezione da COVID-19 e di trasmetterla a pazienti suscettibili e vulnerabili in contesti sanitari e sociali. Inoltre, è riconosciuto che la vaccinazione degli operatori sanitari e sociosanitari in prima linea aiuterà a mantenere la resilienza del servizio sanitario. La priorità di vaccinazione di questa categoria è supportata anche dal principio di reciprocità, indicato dal framework di valori SAGE e rappresenta quindi una priorità assoluta.
- Residenti e personale dei presidi residenziali per anziani: Un'elevata percentuale di residenze sanitarie assistenziali (RSA) è stata gravemente colpita dal COVID-19. I residenti di tali strutture sono ad alto rischio di malattia grave a causa dell'età avanzata, la presenza di molteplici comorbidità, e la necessità di assistenza per alimentarsi e per le altre attività quotidiane. Pertanto, sia la popolazione istituzionalizzata che il personale dei presidi residenziali per anziani devono essere considerati ad elevata priorità per la vaccinazione”

In questo momento siamo in una fase emergenziale, dove le scelte devono essere rapide ed immediate nella loro esecuzione.

Occorre vaccinare gli Operatori Sanitari e Sociosanitari adesso, non tra sei mesi.

Dal punto di vista dell'obbligo, una estensione a tutti i cittadini è, probabilmente, strada poco percorribile almeno nell'immediato.

Occorrerebbe una legge apposita, per essere coerente con l'art.32 della Costituzione, ma questo comporterebbe un dibattito parlamentare lungo e faticoso e che probabilmente darebbe i frutti solo dopo tanto tempo.

Per i lavoratori (della sanità e sociosanitari) esistono già delle norme, più volte indicate (oltre agli adempimenti indicati dalla normativa D. Lgs. n. 81/08, ci sono quelli disposti dall'art. 41 della Costituzione Italiana e dall'art. 2087 del Codice Civile, che indicano che il Datore di Lavoro deve garantire l'integrità fisica e morale di tutti i lavoratori tenendo conto della “miglior tecnologia applicabile” e tutto ciò che può essere fatto per evitare potenziali infortuni) la cui combinazione portano a chiedere al lavoratore stesso di utilizzare questo strumento di sicurezza.

Il Vaccino è uno strumento di Prevenzione, mentre i DPI (mascherine e altro) sono strumenti di Protezione. Chiaramente uno non esclude l'altro.

Il Vaccino vs. COVID è, in questo momento, la miglior tecnologia applicabile nella situazione in cui siamo.

## COS'E' UN VACCINO?

Un vaccino è un prodotto biologico che viene utilizzato per indurre in modo sicuro una risposta immunitaria tale da conferire protezione contro infezioni e contro malattie infettive alla successiva esposizione a un agente patogeno.

Per ottenere ciò, il vaccino deve contenere antigeni derivati dal patogeno (come virus o batteri) o prodotti sinteticamente per rappresentare i componenti dell'agente patogeno.

Per come sono fatti, i vaccini possono essere classificati in due grandi categorie:

- basati su piattaforme di tecnologia tradizionale
- basati su piattaforme di biologia molecolare

Queste ultime sono le più recenti e si utilizzano ormai da circa 40 anni.

Tra queste piattaforme, le più nuove sono quelle che prevedono vaccini a vettori virali e vaccini a base di acidi nucleici.

Mentre le tradizionali piattaforme di vaccini richiedono la coltivazione del patogeno (virus o battere), i vaccini virali di nuova generazione a base di acidi nucleici possono essere costruiti utilizzando solo la sequenza genetica del patogeno, aumentando così in modo significativo la velocità dei processi di sviluppo e produzione

I vaccini a base di acido nucleico sono costituiti da DNA o RNA che codificano per l'antigene bersaglio.

Un enorme vantaggio di questi vaccini è che sono altamente versatili e veloci, facili da adattare e produrre nel caso di un patogeno emergente.

In effetti, il vaccino mRNA-1273 (Moderna) basato su mRNA di SARS-CoV2 è entrato nei test clinici solo 2 mesi dopo l'identificazione della sequenza genetica di SARS-CoV2 (avvenuta il 7 gennaio 2020) e il vaccino a RNA modificato con nucleosidi formulato con nanoparticelle lipidiche BNT162b2 (vaccino Pfizer) è stato il primo Vaccino SARS-CoV-2 autorizzato.

I vaccini a mRNA sono completamente sintetici, non hanno alcuna componente biologica o residui di cellule umane o animali né tantomeno di sangue o derivati.

Il principale svantaggio dei vaccini a mRNA è la limitata stabilità per cui è fondamentale mantenere una catena del freddo molto esigente.

## VACCINI VS. COVID IN USO ATTUALMENTE IN ITALIA.

Attualmente l'unico vaccino in uso in Italia è il vaccino di Pfizer/BioNTech a tecnologia a mRNA.

Ha ricevuto l'autorizzazione all'uso in emergenza da EMA (Agenzia Europea del Farmaco) in data 21/12 ed è entrato in uso il 27/12 in Italia.

Al 11 gennaio, in Italia, sono state somministrate oltre 650000 dosi.

Un secondo vaccino è previsto entro metà gennaio, il vaccino Moderna, anch'esso a mRNA, approvato per l'uso emergenziale in data 6 gennaio dall'EMA.

Un terzo vaccino, AstraZeneca-Oxford, è previsto entro la fine di gennaio ed è in attesa della approvazione da parte EMA.

Questo vaccino è a tecnologia basata su vettore virale (Adenovirus di scimpanzè) che trasporta la sequenza genica che codifica per la proteina Spike.

Attualmente non sappiamo quale vaccino verrà usato più avanti, fermo restando che la scelta del vaccino non è considerata possibile dal singolo

## SICUREZZA

I tre vaccini citati saranno certamente i vaccini con cui si farà gran parte della campagna vaccinale italiana, hanno ricevuto le varie autorizzazioni in Europa, USA ed altre nazioni, utilizzando i dati di sperimentazioni cliniche di fase 3, che hanno raccolto, complessivamente, circa 130000 volontari (40000 Pfizer, 30000 Moderna, 60000 AstraZeneca), equamente divisi in soggetti vaccinati e soggetti che hanno fatto il placebo. Fatto salvo le reazioni indotte dalla "reattività" al vaccino (dolori al punto di iniezione, dolori muscolari, febbre, senso di stanchezza, cefalea e reazioni allergiche) e che sono più frequenti ed intense con la seconda dose, nessuna patologia si è dimostrata collegata alla somministrazione del vaccino.

Ad esempio, nella sperimentazione di Pfizer, ci sono stati 6 decessi (nonCOVID) tra i volontari. All'apertura dei codici è risultato che 4 sono stati i decessi nel gruppo placebo e 2 nel gruppo vaccino.

Attualmente le uniche controindicazioni alla vaccinazione vs. COVID sono due:

- 1) anamnesi di gravi reazioni allergiche a cibi, farmaci, vaccini, punture di insetto
- 2) stato di gravidanza, allattamento

Per questa seconda situazione si tratta di un eccesso di precauzione.

La stessa AIFA-Agenzia Italiana del Farmaco non ne controindica l'uso in gravidanza.

Inoltre le società scientifiche italiane unite: quelle dei ginecologi (SIGO, AOGOI, AGUI, AGITE insieme alle società scientifiche dei neonatologi (SIN), dei pediatri (SIP), di medicina perinatale (SIMP), degli embriologi (SIERR) e dalla Federazione nazionale degli ordini della professione di ostetrica (FNOPO) in un position paper ad interim su "Vaccinazione anti-Covid19 e gravidanza", ritengono che possa essere considerato sufficientemente sicuro nelle donne in gravidanza.

## OSSERVAZIONI

Le due critiche che più vengono portate, da chi non vuole vaccinarsi, sono:

- 1) vaccino sperimentale e, quindi, troppo poco tempo per valutare gli effetti
- 2) vaccino con acido nucleico e quindi rischio di manipolazione genica e trasformazione in OGM con modifica del DNA.

La prima osservazione è la più insidiosa perché, effettivamente, ha una base logica, pur se fallace.

In realtà la tecnologia a mRNA non è recente, è nata negli anni 90, ha già dato alcuni frutti (farmaci antitumorali), ma sicuramente Pfizer e Moderna sono i primi vaccini a mRNA in commercio.

Rispetto alla tecnologia tradizionale, la piattaforma a mRNA è molto più veloce nella creazione e produzione del vaccino.

Occorre ricordare che la grande diffusione del virus nel mondo ha permesso di arruolare una grande quota di popolazione (40000 per Pfizer) e di avere in pochi mesi il raggiungimento degli end point (i punti finali tali da far finire la sperimentazione di fase 3) definiti come il numero di casi di COVID avvenuto nel gruppo placebo rispetto al gruppo vaccinato.

In pratica, mai nessun vaccino ha avuto numeri così alti di volontari.

Per fare un esempio, uno dei vaccini entrato in uso negli anni recenti è quello vs. HPV (Papillomavirus). Per questo vaccino, le varie sperimentazioni in varie parti del mondo hanno raggiunto un totale di circa 15000 volontari, tra placebo e vaccino, cioè quasi 10 volte di meno rispetto ai vaccini vs. COVID.

La fase 3 normalmente, per altri vaccini o farmaci, necessita di tanti mesi, se non addirittura anni, per arruolare un numero consistente di volontari e raggiungere valori significativi dal punto statistico.

Velocissima è stata la elaborazione dei dati e la diffusione dei risultati raggiunti.

A questo occorre aggiungere la grande velocità delle pratiche di autorizzazione. Generalmente, dal momento in cui viene presentata da una azienda farmaceutica, la richiesta di autorizzazione (con la relativa presentazione dei dati) al momento in cui questa autorizzazione viene presa in esame e valutata, passano dai sei ai 12 mesi.

Nel caso dei vaccini vs. COVID, la presa in esame e l'autorizzazione è stata eseguita in pochi giorni.

Qui uno schema che esemplifica in modo chiaro il perchè tra scoperta del virus e immissione in commercio del vaccino sia passato così poco tempo.

## IL TEMPO PER FORMULARE IL VACCINO ANTI COVID-19 È STATO TROPPO BREVE?

In media servono 1-3 anni per trovare fondi. Per il vaccino sono state coinvolte più aziende per trovare i finanziamenti.  
**1-3 anni in meno.**

Trovare le strutture per la sperimentazione ha bisogno di tempo. Hanno aderito subito le migliori università e ospedali.  
**1 anno risparmiato.**



In media servono 2-5 anni per trovare un metodo adatto per creare un vaccino. Grazie agli studi su SARS e MERS i metodi erano già pronti.  
**5 anni risparmiati.**

Ogni fase sperimentale può durare dai 3-6 mesi. In questo caso la fase 1 e la fase 2 sono state svolte contemporaneamente.  
**6 mesi in meno.**

Molti volontari hanno aderito subito alla sperimentazione  
**1 anno in meno.**

Per la COVID-19 non sono necessari studi su colture cellulari.  
**1 anno risparmiato.**

Terminate le 3 fasi di sperimentazione la FDA o EMA hanno valutato immediatamente il vaccino.  
**3-4 anni risparmiati.**

La seconda osservazione è il rischio di manipolazione genica e trasformazione in OGM con modifica del DNA.

Questa è la più intrigante perché va a sollecitare le paure più profonde.

In realtà è la più facilmente smontabile.

La molecola di mRNA non può, in nessun modo, integrarsi nel genoma umano, perché la strada della trascrizione e della traduzione è univoca (DNA-> RNA-> sintesi proteica).

L'mRNA, avvolto da una capsula lipidica (nanoparticelle lipidiche chiamate liposoma) viene iniettato nel muscolo. Qui il liposoma (che è un normale costituente di centinaia di prodotti farmaceutici e di cosmesi) viene "captato" dalle cellule deputate a riconoscere e preparare tutto quello che è "estraneo".

Sono le cosiddette APC (Cellule presentanti l'antigene).

Qui il liposoma si scioglie e libera mRNA che si "infiltra" nei ribosomi e traduce il suo messaggio (m sta per messaggero) iniziando la sintesi proteica della proteina Spike (proteina uguale a quella del virus che funge da bersaglio della risposta immunitaria).

La proteina Spike così formata viene liberata e circola nel sangue dove incontra le cellule dell'immunità che la riconoscono come nonself (quindi estranea) e sviluppano gli anticorpi.

L'mRNA dura circa 6-12 ore poi si degrada.

La sintesi proteica avviene in pochi giorni e determina la produzione della proteina Spike.

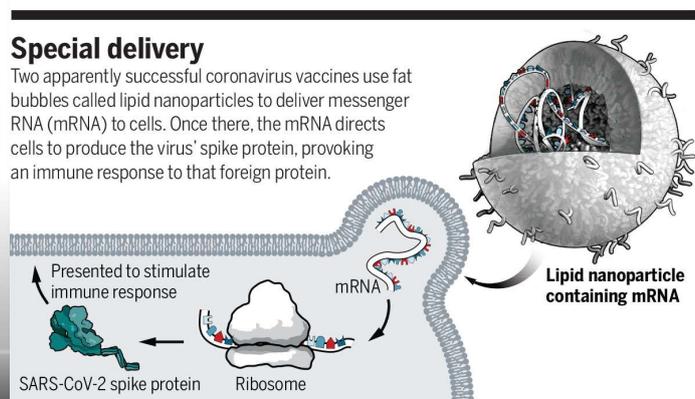
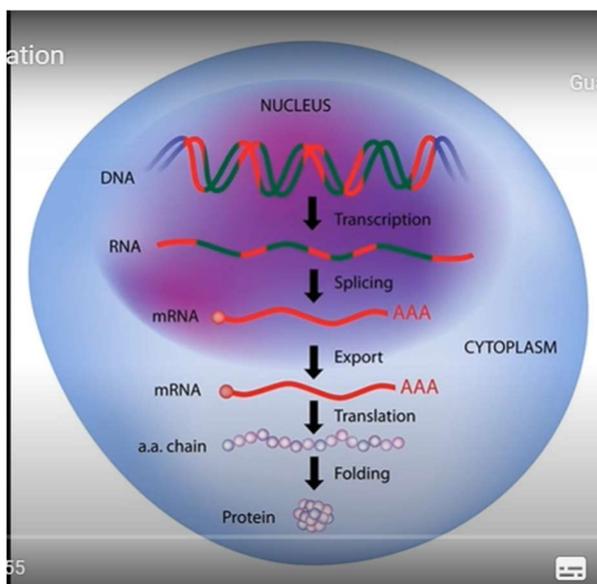
La risposta immunitaria alla proteina Spike inizia a montare circa 7-10 giorni dopo l'avvenuto riconoscimento.

Circa 10 giorni dopo la vaccinazione ci sono nel sangue gli anticorpi protettivi.

La seconda dose segue le stesse regole, salvo che, andando ad agire su un sistema immunitario già "istruito", provoca una risposta ancor più forte e che stimola ulteriormente la produzione di anticorpi.

La protezione certa è da considerarsi solo dopo la seconda dose.

Da tutto questo si deduce che mRNA non ha alcuna possibilità di modificare il nostro genoma o di integrarsi in esso.



Per completezza, occorre chiarire che non esiste alcun problema particolare nel vaccinare un soggetto che ha già fatto la malattia infettiva COVID o ha, comunque, un esame sierologico positivo, a dimostrazione di avvenuto contatto con il virus.

Non sarà necessario, quindi, fare un dosaggio degli anticorpi prima della vaccinazione: se anche abbiamo anticorpi in circolo non succede nulla in seguito alla vaccinazione, è come fare un richiamo.

Nelle fasi iniziali della campagna vaccinale, chi è già stato infettato (ed appartiene ai gruppi a maggior rischio come gli anziani) probabilmente non verrà vaccinato. Considerando che esiste una difficoltà all'approvvigionamento delle dosi di vaccino, stante la grande richiesta a livello europeo e mondiale, è possibile che sia meno urgente vaccinare chi gode del periodo di immunità, pur se breve e non totale, data dall'infezione naturale e che quindi sia ritenuto più utile destinare le dosi di vaccino a chi è completamente senza alcuna protezione.

Piacenza 11/01/2021