



NO GRAZIE

Lettera di informazione periodica

Numero speciale sulla vaccinazione anti Covid-19: stato dell'arte al 15-3-2021

(con l'intento di fornire aggiornamenti alla comparsa di novità di rilievo)

Disponibile anche su <https://indd.adobe.com/view/032f0a04-ca7c-411d-b863-bee2f6dad06>

Per un dialogo costruttivo sulla vaccinazione anti Covid-19

Media, esperti e politici sembrano viaggiare a senso unico, affrontando in modo troppo semplicistico un argomento che è invece molto complesso, visto il tipo e la quantità di fattori in gioco: medici, sanitari, economici, ecologici, sociali, culturali e politici. Le argomentazioni devono essere, ove possibile, basate su fatti e prove, non sulle sole opinioni, anche se è noto che a volte le prove non ci sono e, in qualche caso, non possono nemmeno esserci.

Questo documento è rivolto:

1. A coloro che prendono o influenzano decisioni di salute pubblica e che stabiliscono le politiche da mettere in atto. Per ottenere buoni risultati, non è sufficiente avere buoni vaccini; ci vogliono buone strategie di vaccinazione, basate su obiettivi e piani realistici. Invece alcuni esperti, anche del Consiglio Superiore di Sanità (CSS) nazionale, hanno parlato di *eradicare* il virus. Per l'epidemiologia del Sars-Cov-2, però, l'eradicazione non è immaginabile (si veda [Nota 1](#), a fine riquadro). È realistico tentare il controllo della malattia, e per questo ci sono strategie alternative da valutare in termini di rapporto tra costi e benefici a breve, medio e lungo termine, come dimostra anche l'attuale discussione se procedere lentamente con lo schema a due dosi o rapidamente con lo schema a una dose, ritardando di mesi la somministrazione della seconda. Il Centro Europeo per il Controllo delle Malattie (ECDC) ha proposto per l'Unione Europea diverse strategie di prioritarizzazione a seconda degli obiettivi; la vaccinazione degli adulti (18-59 anni) che non siano ad alto rischio non è la strategia più efficace ed efficiente quando la fornitura di vaccini è limitata. La combinazione "*vaccinazione in certi gruppi, infezione naturale in altri*" può risultare nel tempo una strategia migliore (vedi l'esempio dell'India; [qui](#), [qui](#), [qui](#), [qui](#) l'ultimo link è di una testata giornalistica, ma riportato come Ref. 27 nell'articolo scientifico [qui](#) a firma di uno dei più famosi epidemiologi mondiali, per dar conto di una situazione in rapidissima evoluzione). Non avendo risposte certe su quanto il vaccino incida sulla trasmissione, è comunque ragionevole puntare sui gruppi a rischio per ridurre la mortalità e la pressione sul sistema sanitario.
2. Questo documento è poi rivolto ai curanti delle persone assistite, che a loro volta, per decidere se sottoporsi o meno alla vaccinazione, hanno bisogno di valutare seriamente i pro e i contro. Alcuni, dopo aver considerato le prove, opteranno per il sì; altri potranno optare per il no. In mezzo ci saranno i cosiddetti esitanti. Riteniamo che sarebbe un errore etichettare chi scegliesse di non assumere questi vaccini, e a maggior ragione gli esitanti, come *NoVax*. Con tutti bisogna dialogare, per favorire opzioni informate; parte degli esitanti, in particolare, si potrebbe coinvolgere in ricerche che potrebbero fornire

alcune prove che finora mancano (si veda [Nota 2](#)).

Qualunque sia la scelta individuale o di salute pubblica sulle vaccinazioni, ci sono alcuni punti fermi da rendere espliciti prima di considerare le prove disponibili sulle vaccinazioni, **che comunque stanno mostrando di ridurre ricoveri e morti attribuiti a Covid-19**.

La vaccinazione:

- non può comunque essere l'unica strategia di controllo della Covid-19, quella che assorbe tutte le risorse disponibili lasciando le briciole al resto. Una strategia più importante, alla quale andrebbero assegnate adeguate risorse distribuite su tempi brevi, medi e lunghi, è la protezione da questa e da altre infezioni con stili di vita salutari, combinata a una reale conversione verde del modello di sviluppo (si veda [Nota 3](#)).
- non esime dal mantenere e migliorare altre misure di controllo. Igiene delle dita delle mani, distanziamento fisico, non alzare la voce vicino ad altri, usare mascherine in ambienti chiusi con poco ricambio d'aria e in presenza di non conviventi, o in contatti prolungati all'aperto, sono tutti comportamenti che riducono la trasmissione del virus (si veda [Nota 4](#)). Riduzione della trasmissione che al momento non si può quantificare per i vaccini.
- va preceduta dalla raccolta di un consenso informato che illustri con chiarezza i limiti attuali dei dati su efficacia, durata della protezione, contagiosità dei vaccinati, reazioni avverse a breve ed effetti a medio-lungo termine (e riporti i dati da sorveglianza attiva su quelle a breve termine).
- non esime nemmeno dal ricercare terapie efficaci per il trattamento dei casi di Covid-19, al fine di ridurre la letalità. Attualmente i farmaci di provata efficacia sono pochi; andrebbero realizzate ricerche operative di appropriatezza e trial clinici controllati (RCT), dando la precedenza a cure efficaci con rapporti favorevoli tra costi, efficacia e tollerabilità (si veda [Nota 5](#)).

Inoltre, riteniamo che, allo stato delle conoscenze, la vaccinazione anti Covid-19 non debba essere un obbligo, ma una scelta informata, da basare su prove scientifiche in continuo aggiornamento, nel rispetto di diversi valori in gioco. Etica e trasparenza richiedono di desecretare i contratti d'acquisto, anche sulle clausole per eventuali responsabilità.

La coercizione va comunque evitata non solo per rispetto dei diritti umani, tutelati dal Consiglio d'Europa, ^{qui} ma anche per una strategia più lungimirante, che tenga conto dell'impatto a lungo termine delle politiche adottate (Nota 3) e affronti un dibattito democratico sul tipo di sanità (e di società e di vita) che il paese vuole per il proprio futuro. Non si possono comunque in alcun modo accettare tentativi di discriminazione e compressione di diritti individuali. ^{qui}

Infine, sottolineiamo di fare riferimento al metodo scientifico e alla medicina basata sulle prove, **non intendiamo essere strumentalizzati da posizioni antivacciniste, ma nemmeno rinunciare a discutere nel merito di specifici vaccini e strategie vaccinali**, come si considera normale poter fare con qualsiasi altro farmaco. Sottoponiamo pertanto le nostre conoscenze e valutazioni sul tema ai colleghi medici, ai decisori in sanità pubblica e a giornalisti scientifici, aperti a ricevere contributi correttivi o integrazioni del documento basate sulle prove più valide. Chiediamo di poterne discutere in opportuni contesti scientifici e istituzionali, perché quando "i fatti sono incerti, i valori in conflitto, le poste in gioco alte e le decisioni urgenti" siamo nelle condizioni della "Scienza post-normale", ^{qui} che deve aprirsi alla discussione pubblica. Poter discutere, documentando con le prove, posizioni date per scontate non è atteggiamento antiscientifico, e andrebbe assicurato un ambiente non dogmatico, favorevole a un dibattito scientifico libero, trasparente ed esente da conflitti d'interessi. ^{Qui}

Nota 1

Quanti virus si sono finora eradicati con vaccinazioni universali? Solo quello del vaiolo, e tra l'altro con una combinazione di vaccinazione universale seguita da vaccinazioni mirate ai possibili contatti degli individui ammalati, facilmente identificabili per le caratteristiche cliniche del vaiolo. Identificazione impossibile per il Sars-Cov-2, vista l'alta percentuale di infezioni asintomatiche e di malattia con sintomi non specifici. Morbillo e poliomielite hanno sintomi specifici; eppure, nemmeno questi due virus sono stati eradicati, nonostante siano oggetto di programmi globali di eradicazione che vanno avanti da decenni, la vaccinazione sia già diffusa a gran parte della popolazione mondiale, non ci siano problemi di produzione di vaccino, l'unico ospite sia l'uomo. Anzi, il morbillo sta aumentando a livelli preoccupanti, con oltre 200.000 morti nel 2019^{quii} e probabilmente di più nel 2020, visti i rallentamenti nei programmi di vaccinazioni causati dalla Covid-19. Come potremmo pensare di eradicare il Sars-CoV-2, dopo essere partiti da pochi mesi con vaccinazioni, solo in paesi ad alto reddito, con miliardi di persone al mondo senza prospettive di vaccinazione nei prossimi anni e da cui non sarebbe realistico potersi isolare, con serbatoi anche animali (pipistrelli, pangolini, zibetti, ... per non parlare di allevamenti intensivi/dell'uso di gabbie, e persino di cani e gatti!)? [\[Ritorno\]](#)

Nota 2

Per avere serie valutazioni comparative e tracciare un bilancio in termini di salute di queste (e altre) vaccinazioni, si dovrebbero effettuare **ampi RCT pragmatici**, con criteri di esclusione minimi, lungo follow-up e tempi di osservazione ancora più lunghi.^{quii} La posizione internazionale oggi dominante rifiuterebbe tali RCT per motivi etici, poiché i soggetti di controllo, riceventi un placebo o nulla, sarebbero privati dei benefici del vaccino. Per superare tali problemi si potrebbe **mettere a frutto il diffuso fenomeno dell'esitazione vaccinale**. Infatti, dopo aver ricevuto informazioni complete e bilanciate basate sullo stato delle conoscenze, una percentuale non trascurabile di persone resta non in grado di decidere se vaccinarsi o no. Questi soggetti, che rimangono persistentemente esitanti, non andrebbero considerati una minaccia, ma una risorsa preziosa per la ricerca scientifica. Si potrebbe offrire loro un'opportunità volontaria: partecipare a RCT ben strutturati, contribuendo così a un reale progresso delle conoscenze.^{quii} Tali RCT dovrebbero avere tre bracci randomizzati: uno al vaccino in studio, uno di controllo con iniezioni placebo e un altro di controllo senza alcun intervento iniettivo. Questo terzo braccio è importante per i motivi già spiegati nel commento ai punti 8/9/10. Probabilmente, i gruppi randomizzati a non ricevere un vaccino contrarranno più infezioni da Sars-CoV-2 e/o più Covid-19, ma, avendo aderito a un RCT in cieco per scelta libera e informata, hanno accettato tale rischio in modo consapevole. I partecipanti dovrebbero comunque osservare le precauzioni generali previste per limitare la diffusione del Sars-CoV-2, analoghe in particolare a quelle che fossero richieste a chi non si vaccina. In quanto RCT, studi come questi non presenterebbero i seri problemi di selezione che compromettono la validità delle conclusioni nei risultati degli studi osservazionali. Questi RCT dovrebbero trovare sponsor pubblici, perché è improbabile che sponsor privati siano interessati a ricerche che potrebbero mettere a rischio parte del loro business. Senza supporto istituzionale, simili RCT non sarebbero realizzabili. Per essere credibili, il loro disegno dovrebbe essere concepito da ricercatori indipendenti da interessi commerciali e le differenti scuole di pensiero dovrebbero essere rappresentate in modo bilanciato tra loro. Anche la loro gestione dovrebbe essere assegnata a organismi scientifici indipendenti da qualsiasi conflitto di interessi e da relazioni finanziarie con il vasto mercato dei vaccini.^{quii}

Infine, chi per età e stato di salute non si ritenga ad alto rischio di conseguenze gravi (per sé o per conviventi fragili), può voler affrontare il rischio di un'infezione, asintomatica o con malattia. In questo modo può anche sperare di evitare rivaccinazioni ripetute negli anni, con disagi, reazioni avverse connesse a ogni iniezione, e possibili eventi avversi seri a lungo termine, su cui solo un monitoraggio comparativo esteso nel tempo può fare chiarezza. Potrebbe anche decidere di mettere la propria scelta al servizio della scienza e della comunità, partecipando a una ricerca di coorte controllata, in cui il gruppo di controllo sarebbe costituito da vaccinati appaiati al meglio delle possibilità statistiche, per valutare negli anni l'evoluzione dello stato di salute complessivo (oltre che in relazione alla Covid-19) e del consumo di servizi sanitari. Una ricerca di questo genere consentirebbe di raccogliere informazioni utili

per l'umanità. I partecipanti del gruppo che sceglie di non vaccinarsi dovrebbero accettare di raccogliere/far validare e mettere a disposizione i propri dati sanitari nel corso degli anni. Un possibile vasto gruppo di controllo idoneo è già stato individuato.

Un'altra ipotesi di minima, certo con risultati di validità minore, potrebbe consistere in un progetto dimostrativo senza gruppo di controllo ad hoc. [\[Ritorno\]](#)

Nota 3

Gli stili di vita salutari riducono le malattie croniche (sottese anche a Covid-19 gravi) e rafforzano lo stato di salute e le connesse difese immunitarie,^{qui} mentre un modello culturale, economico e sociale non basato sulla crescita economica fine a se stessa ma che punti a sostenibilità, equità e benessere ^{qui. qui. qui} promuove la sostenibilità ambientale ed ecologica.^{qui}

Si segnala che i pazienti italiani deceduti fino al 27-2-21 positivi a Sars-CoV-2 (età mediana 83 anni: 86 per le donne, 80 per i maschi)^{qui} avevano un numero medio di 3,6 patologie (in ordine decrescente di frequenza ipertensione, diabete di tipo 2, cardiopatia ischemica, fibrillazione atriale, demenza, insufficienza renale cronica, BPCO, cancro attivo... tutte condizioni in ampia misura prevenibili con miglioramento degli stili di vita e delle condizioni ambientali). Solo il 3,1% dei deceduti non aveva patologie croniche, mentre oltre i due terzi ne avevano 3 o più.

Anche i vaccini sono indubbiamente importanti per parte della popolazione, ma inseguire le varianti di questo virus e nuove epidemie con vaccini sempre nuovi non sembra la strategia principale, come non sembra realistico puntare su una vaccinazione e continue rivaccinazione universali, per quanto discusso altrove in questo documento. [\[Ritorno\]](#)

Nota 4

Le ricerche scientifiche dell'Ing. Buonanno^{qui} (Dipartimento di Ingegneria Civile e Meccanica, Università di Cassino) hanno indicato una gerarchia di provvedimenti per ridurre i livelli di aerosol potenzialmente infettante in ambienti confinati con permanenza di più persone, portando l'eventuale rischio a livelli accettabili. In una sequenza di importanza decrescente, al primo posto sta una miglior ventilazione (naturale o meccanica), da gestire con misure appropriate; quindi evitare di cantare^{qui} e di parlare ad alta voce^{qui} (si è calcolato che parlare a voce alta può aumentare in media di 85 volte le emissioni rispetto a chi ha una respirazione orale a riposo, ^{qui} cantare può produrne fino a 99 volte di più; ^{qui} in aule scolastiche un'importante misura a minimo costo sarebbe dotare almeno il docente di un impianto microfonic); il ragionevole distanziamento è già previsto dalla normativa; quindi le istruzioni alle persone su come comportarsi. Solo con quest'ordine di importanza decrescente seguono i dispositivi di protezione individuali (mascherine),^{qui} con apporto ulteriore davvero piccolo se si rispettano le altre misure. Evitare di indossare le mascherine a dimora/a lungo senza reali necessità non evita solo il connesso discomfort, ma anche i rischi sanitari di re-inalazione di una quota dal 9% in su di quanto espirato (rispetto all'1% senza mascherina).^{qui} Purtroppo, in soggetti asintomatici o presintomatici con germi (virus o altri patogeni) in moltiplicazione nelle vie respiratorie, ciò accade 10-15 volte al minuto, e questi autoinoculi contribuiscono inevitabilmente ad aumentare la propria carica microbica, con rischi di aggravamento delle infezioni in atto e di maggior contagiosità.^{qui} [\[Ritorno\]](#)

Nota 5

Tra le cure semplici ed economiche potenzialmente efficaci, che andrebbero valutate con urgenza in appropriati RCT, segnaliamo l'adenosina,^{qui} l'esperidina,^{qui. qui} l'ivermectina,^{qui. qui} ASA a dosi antiplastriniche (~80 mg/die).^{qui} [\[Ritorno\]](#)

La scelta di vaccinarsi o meno e le strategie vaccinali adottate sono in grado di condizionare la salute (e l'intero modello economico e sociale) delle generazioni presenti e future. Richiedono perciò un confronto scientifico civile e ampio, senza dogmatiche preclusioni. La tabella che segue è una guida per tale confronto. Le ragioni del sì e del no, rinforzate dagli approfondimenti a fine tabella per ognuno dei punti della stessa, riflettono prove scientifiche note agli autori e disponibili alla data di compilazione di questo documento. Possono di conseguenza cambiare in base all'acquisizione di altre prove, valutate senza pregiudizi ideologici, come si dovrebbe fare per qualsiasi altro farmaco e vaccino.

Le ragioni a favore	Le criticità
1. Lo sviluppo dei vaccini	
L'impegno straordinario di laboratori e ricercatori, con enorme dispiego di risorse e infrastrutture, ha permesso di realizzare numerosi vaccini in tempi rapidi senza sacrificare la sperimentazione. Si sono tagliati tempi organizzativi e burocratici che solitamente sono lunghissimi. ^{qui}	L'autorizzazione dell'EMA è condizionata, perché i dati di efficacia e sicurezza disponibili sono insufficienti per un'autorizzazione completa. L'attuale campagna vaccinale è in pratica un proseguimento della sperimentazione.
2. L'autorizzazione a usare i vaccini	
La diffusione e la gravità della COVID-19 richiedono interventi straordinari, anche rinunciando a parte delle procedure abituali che precedono le autorizzazioni definitive di farmaci e vaccini. Non è possibile attendere la realizzazione di RCT indipendenti, pur importanti e auspicabili, per iniziare un programma di vaccinazione universale.	I dati dei RCT presentati alle Autorità regolatorie sono forniti dall'industria. Quelli grezzi completi saranno consultabili solo tra molto tempo, nonostante le richieste di ricercatori indipendenti, che hanno anche sollevato critiche metodologiche. Il Comitato di valutazione di cecità ed eventi avversi per il vaccino Pfizer includeva solo dipendenti Pfizer. Nei RCT la cecità è dubbia. ^{qui, qui, qui}
3. L'efficacia protettiva dei vaccini	
I tre vaccini attualmente disponibili rendono molto meno probabile ammalarsi di Covid-19. Ad esempio, due dosi del vaccino Pfizer a distanza di 21 giorni possono evitare al 95% degli adulti ≥ 16 anni di sviluppare una Covid-19. Il vaccino Moderna è accreditato di efficacia simile. Ci sono anche dati che mostrano che i vaccinati che si ammalano non lo fanno in modo grave, e che crollano i ricoveri. ^{Qui, qui} Contro la variante UK (B.1.1.7), più diffusiva e letale, ^{qui} i vaccini funzionano.	L'efficacia dei vaccini Pfizer e Moderna può essere minore di quanto riportato dai produttori. ^{qui} Il mRNA ha anche problemi di instabilità. ^{qui} Per il vaccino Astra Zeneca l'efficacia media documentata è ~63% in adulti, 52% in ≥ 65 anni ^{qui} (ma con 2 ^a dose inoculata dopo 3 mesi l'efficacia è ora data all'82% ^{qui}). Se i calcoli includessero gli asintomatici, l'efficacia nei RCT sarebbe minore. Varianti già emerse (diverse da quella UK) mostrano di ridurre la risposta anticorpale ^{qui, qui, qui, qui} , anche 20-40 volte ^{qui} e probabilmente efficacia e durata della protezione (dimostrato per il vaccino Astra Zeneca) ^{qui} .

Le ragioni a favore	Le criticità
4. Gli effetti dei vaccini	
<p>Riducendo il numero di ammalati, e di ammalati gravi,^{qui, qui} si riduce la pressione sul sistema sanitario, che può dedicare più tempo sia alle cure, per Covid-19 e non, sia al controllo della pandemia.</p>	<p>Vero, ma l'efficacia, e in tendenza la sicurezza, riportate dai RCT sono sistematicamente esagerate dalla presenza di vari conflitti d'interessi.^{qui, qui, qui} Senza sorveglianza attiva e controlli validi a medio e lungo termine, il bilancio danni/benefici è meno certo.</p>
5. Effetti dei vaccini sulla trasmissione del virus	
<p>Pur non essendoci prove certe sul fatto che il vaccino possa interrompere del tutto la trasmissione e contribuire a ottenere l'immunità di gregge, primi importanti dati dopo la vaccinazione Pfizer in Israele mostrano che un'ampia copertura vaccinale realizzata in tempi brevi riduce anche la trasmissione, oltre a tutti gli esiti di interesse (del 72-94%,^{qui} per una durata non ancora definita).</p>	<p>L'efficacia sull'infezione è incompleta. Gli asintomatici tra i vaccinati sono meno che tra i non vaccinati, ma potrebbero essere più insidiosi nel diffondere il virus per ridotte precauzioni. Lo studio osservazionale israeliano, con autori in conflitto d'interessi, ha follow-up molto breve (efficacia pratica in media a 15 giorni). In Israele sono ancora poco diffuse varianti che danno minori risposte immunitarie al vaccino Pfizer.^{qui}</p>
6. La durata della protezione	
<p>È probabile che la vaccinazione dia una buona immunità umorale^{qui} e cellulare,^{qui} anche se inferiore a quella dell'infezione naturale e di durata per ora sconosciuta. La ricerca stabilirà l'eventuale necessità di richiami vaccinali.</p>	<p>In base ai dati disponibili, la protezione da infezione naturale, anche asintomatica, sembra maggiore e più duratura^{qui, qui, qui, qui, qui, qui, qui, qui} o almeno buona (80%) e senza declino a ≥ 7 mesi.^{qui} Chi per età e stato di salute non sia ad alto rischio di esiti gravi potrebbe voler affrontare un'infezione naturale. Ad esempio la mortalità totale 2020 da 0 a 50 anni in Italia è stata -8,5% inferiore alla media 2015-19.^{qui}</p>
7. Strategie di vaccinazione e varianti del virus	
<p>Un documento dell'ECDC^{qui} fornisce ai paesi della Comunità Europea indicazioni sui fattori che possono influenzare la scelta delle strategie di vaccinazione COVID-19, in base a diversi gruppi target e sulla base di ipotetici scenari di caratteristiche del vaccino. In ogni caso, le strategie di vaccinazione dovranno essere adattabili nel tempo, tenendo conto degli eventi e delle prove emergenti. Tra le variabili da tenere in considerazione, la possibilità che la tecnologia permetta di sviluppare rapidamente vaccini che si adattino a eventuali mutazioni del virus.</p>	<p>La rapida emergenza di varianti sta già riducendo la risposta anticorpale ai vaccini, di ~3^{qui} e 6 volte,^{qui} o più,^{qui} fino all'irrelevanza,^{qui, qui} con plausibili ricadute anche su efficacia e durata della protezione. Si parla già di rivaccinazioni, in una rincorsa forse senza fine. I vaccini sono parte crescente di una pressione selettiva che favorisce l'affermazione di varianti,^{qui, qui} come succede con l'uso di troppi antibiotici che genera antibioticoresistenze. Inoltre, strategie vaccinali rapide e universali, improbabili anche in paesi ad alto reddito, sarebbero comunque vanificate da miliardi di non immunizzati nei paesi poveri, da cui un mondo globalizzato non consente l'isolamento.</p>

Le ragioni a favore	Le criticità
8. Le reazioni avverse ai vaccini	
<p>I RCT mostrano che la maggior parte delle reazioni avverse ai tre vaccini attualmente disponibili sono lievi e si risolvono nel giro di una settimana. Le reazioni allergiche gravi sono rare e di solito avvengono subito dopo la vaccinazione.^{qui} Il personale che somministra il vaccino è formato per affrontarle e trattarle immediatamente.</p>	<p>I RCT mostrano frequenze allarmanti di reazioni avverse gravi; anche quelle moderate sono molto comuni già in 1^a settimana. Le segnalazioni di effetti avversi gravi sono conflittuali. Mancano valutazioni comparative nel tempo. Alcune reazioni allergiche gravi (anafilattiche) possono portare a morte se non trattate subito in modo efficace. Ma altre si manifestano in tempi più lunghi, ed effetti avversi a medio-lungo termine sono ignoti.</p>
9. La sorveglianza sulle reazioni avverse	
<p>Le reazioni avverse gravi finora riportate dai sistemi di sorveglianza sono poche e possono essere rilevate se si attiva un sistema di sorveglianza attiva.^{qui}</p>	<p>In assenza di un buon sistema di sorveglianza attiva si è dimostrata altissima sottostima della frequenza e gravità delle reazioni avverse dopo le vaccinazioni.^{qui}</p>
10. Altri effetti avversi dei vaccini	
<p>Tutti i paesi che stanno attuando campagne vaccinali estese alla popolazione stanno raccogliendo e valutando ogni segnalazione pervenuta al sistema di farmacovigilanza delle reazioni avverse al vaccino, per poter definire con sempre maggior precisione il profilo di rischio legato alle vaccinazioni. A oggi non si sono rilevati altri importanti effetti specifici.</p>	<p>Vaccini basati su tecniche innovative possono avere anche effetti diversi da quelli finora noti: possibilità di malattia polmonare più grave quando un vaccinato incontra i virus circolanti, come avvenuto per i vaccini contro SARS, MERS, RSV in modelli preclinici, precludendo successivi sviluppi;^{qui} effetti gravi sulle piastrine, o sulla pressione arteriosa;^{qui} rischio di <u>reazioni</u> autoimmuni.^{qui}</p>

Approfondimenti

1/2. A favore

La pandemia provocata dal nuovo virus SARS-CoV-2 spinge a sperimentare e approvare nuovi vaccini in tempi brevi. L'EMA ha illustrato come sia stato abbreviato l'iter senza perdere in rigore del processo di autorizzazione. ^{qui} Un rapporto dell'Istituto Superiore di Sanità ^{qui} enuclea i criteri di etica che devono essere rispettati in tale contesto. Nel rapporto sono descritti gli aspetti scientifici e metodologici alla base della sperimentazione di vaccini, gli aspetti regolatori, le procedure adottate per ridurre i tempi necessari per concedere le autorizzazioni. Si evidenziano la necessità di non derogare al rigore nella metodologia e i requisiti di etica che devono essere sempre garantiti, anche in condizioni di emergenza.

1/2. Criticità

Benché i vaccini siano stati prodotti con tecniche profondamente innovative, gli studi di tossicità generale e riproduttiva sono stati condotti solo su ratti, e non sono stati realizzati quelli su genotossicità e cancerogenicità. ^{qui}

3. A favore

L'efficacia protettiva nei RCT pubblicati è di circa il 95% per Pfizer^{qui} e Moderna^{qui} e circa il 70% per Astra Zeneca. ^{qui} Per stimare l'efficacia protettiva dei vaccini può essere utile questa tabella che mette a confronto i tre vaccini attualmente disponibili.

Caratteristiche	Pfizer ^{qui}		Moderna ^{qui}		AstraZeneca ^{qui}	
	Vaccino	Placebo	Vaccino	Placebo	Vaccino	Placebo
Partecipanti (2 dosi)	18.556	18.530	14.550	14.598	5.807	5.829
Casi di Covid-19	8	162	11	185	30	101
Incidenza	0,46/1000	9,25/1000	0,78/1000	13,1/1000	5/1000	17/1000
Efficacia protettiva	95% (90,3%-97,6%)		94,1% (89,3%-96,8%)		70,4% (54,8%-80,6%) *	
Differenza di rischio	8,79/1000		12,3/1000		12/1000	
Casi gravi di Covid-19	1	9	0	30 (1 decesso)	0	10
Incidenza	0,047/1000	0,423/1000	0	2,1/1000	0	1,72/1000
Efficacia protettiva	88,9% (20,1%-99,7%)		100%		100%	
Differenza di rischio	0,376/1000		2,1/1000		1,72/1000	

* Un differimento a 3 mesi della seconda dose sembra in grado di aumentare l'efficacia dal 55% all'81% ^{qui}

^{Qui} un'analisi della rivista indipendente Prescrivere del trial del vaccino Pfizer

^{Qui} un'analisi della rivista indipendente Prescrivere del trial del vaccino Moderna

^{Qui} un'analisi della rivista indipendente Prescrivere del trial del vaccino Astra Zeneca

Iniziano a emergere dalla campagna di vaccinazione di Israele analisi sulla vaccinazione che confermano l'efficacia nella vita reale di una vaccinazione nazionale. ^{qui}

3. Criticità

Il RCT Pfizer mostra un forte squilibrio tra gli esclusi dall'analisi di efficacia “per importanti deviazioni dal protocollo entro o prima di 7 giorni dopo la 2ª dose” (311 nel gruppo vaccinato, 60 in quello di controllo). Inoltre, l'uso di antipiretici e antinfiammatori nei vaccinati è stato 3-4 volte maggiore. Oltre a poter rompere il doppio cieco, potrebbe avere sopito sintomi lievi di Covid-19 nei vaccinati, riducendo richieste di visite e tamponi, con sottostima dei casi di Covid-19 confermati tra i vaccinati. Il doppio cieco è comunque dubbio nei RCT Pfizer e Moderna,^{qui, qui} non presente nel RCT Astra Zeneca.^{qui}

Un'efficacia protettiva inferiore è certa per il vaccino Astra Zeneca (media 63%; IC 51,81–71,73 in soggetti 18-64 anni, 52% in ≥65 - analisi OMS)^{qui, qui}. L'analisi OMS ha preso in considerazione 14.380 partecipanti: tra questi sono stati identificati 271 casi di Covid-19 con esordio ≥15 giorni dopo la seconda dose, di cui 74 casi nel gruppo di vaccinati e 197 nel gruppo di controllo.

In tutti i RCT i calcoli d'efficacia protettiva non hanno incluso gli asintomatici: se ciò fosse avvenuto, l'efficacia sarebbe stata minore. Si aggiunga che la credibilità di dati, risultati e conclusioni si deve affidare a quanto ad oggi dichiarato/reso disponibile dall'industria (si veda anche al punto successivo), le richieste di ricercatori indipendenti di poter visionare i dati grezzi completi ^{qui} non sono state accolte.

Quanto alla ricerca sulla campagna vaccinale in atto in Israele, ^{qui} non si tratta di un RCT (disegno di ricerca con il massimo di validità), ma di uno studio di coorte molto ampio con gruppo di controllo, e “In assenza di randomizzazione, le analisi della maggior parte dei dati osservazionali tratti dal “mondo reale”, indipendentemente da quanto siano sofisticate, possono solo generare ipotesi (non “dimostrare”)”.^{qui, qui} Non si tratta neppure di uno studio indipendente. In verità non si trova alcun riferimento a uno sponsor (Pfizer? altro?). Se fosse vero che lo sponsor non è indicato, sarebbe una grave mancanza, sorprendente per una rivista come il New England Journal of Medicine. Se fosse Pfizer, ciò configurerebbe lo “sponsorship bias”, in grado di ridurre la fiducia nell'entità dei benefici riportati e delle conclusioni. ^{qui}

Gli autori non sono privi di conflitti di interessi. Su 10 autori, infatti, 8 riportano relazioni finanziarie con Pfizer, e in particolare le riportano i primi due autori (Dagan e Barda, che “contributed equally to this article”) e l'ultimo (Balicer), configurando così le condizioni descritte^{qui} che mostrano un OR medio di 3,57 (da 1,7 a 7,7) di riportare esiti a favore del prodotto in studio, e ciò in modo indipendente dallo “sponsorship bias”.

Lo studio riporta inoltre esiti riferiti alla Covid-19: sintomatica, ricoveri correlati, malattia grave, morte, e stima l'efficacia vaccinale rispetto a infezioni asintomatiche; tutti questi, però, non si possono qualificare come esiti *oggettivi*, ma come esiti in parte *soggettivi* in parte *misti*, (anche l'attribuzione di una morte alla Covid-19 implica sempre, infatti, un certo grado di discrezionalità rispetto al riconoscimento di cause primarie differenti, problema ben noto anche in Italia). Esiti di questo tipo sono soggetti alle esagerazioni medie di benefici indicate quando non c'è, ad esempio, un adeguato mascheramento delle liste di randomizzazione ^{qui} (in questo caso, in effetti, non c'è neanche la randomizzazione).

Lo studio non è neanche concepito per poter dare indicazioni (future) sulla durata della protezione. Purtroppo, inoltre, lo studio non riporta esiti di sicurezza pure di interesse, come gli **eventi avversi a seguito di vaccinazione rilevati con sorveglianza attiva**; né l'esito più oggettivo e meno soggetto a distorsioni (salvo in casi di frode conclamata): la **mortalità totale**, che è anche l'esito di maggior interesse per la gran parte delle persone (né quelli relativi ad altri consumi sanitari, come necessità di assistenza medica, che pure potrebbero avere interesse). Importerebbe poco, infatti, alla popolazione se si riducesse la mortalità attribuita a Covid-19, ma poi dovesse aumentare in qualche misura “altra” mortalità: è importante che questo dubbio sia chiaramente fugato, nel breve come nel medio (e auspicabilmente nel lungo) periodo, anche perché chi in Israele oggi lamenta le forzature e discriminazioni in atto per indurre tutti alla vaccinazione solleva proprio dubbi su tanti casi di mortalità che non sarebbero valutati in modo trasparente.

Anche se si spera che questa omissione sui dati di mortalità da ogni causa sia temporanea e che verrà presto sanata, il follow-up medio dello studio (15 giorni) non consente certo valutazioni a

medio, e men che meno a lungo termine, che permettano un bilancio complessivo tra benefici e possibili danni. Tale bilancio sarebbe impossibile nel caso in esame, perché anche il gruppo di controllo sta per essere (o è già stato) a sua volta vaccinato. A maggior ragione, quindi, è importante quanto riportato nella Nota 2 dell'introduzione.

4. A favore

Un aspetto ulteriore da tenere in considerazione riguarda gli effetti della malattia che possono perdurare oltre la fase acuta dell'infezione, il cosiddetto "long-Covid". Uno studio cinese ha mostrato che il 76% dei pazienti ospedalizzati aveva un sintomo (tra astenia, debolezza muscolare oppure disturbi del sonno) che persisteva a 6 mesi dalla fase acuta. ^{qui} Un recente studio su pazienti non ospedalizzati seguiti per vari mesi, ha mostrato che circa 1/3 dei pazienti, tra cui individui che avevano sperimentato una malattia acuta lieve, avevano sintomi persistenti (in particolare astenia, mancanza di gusto o olfatto e disturbi del sonno). ^{qui} Con oltre 100 milioni di casi di Covid-19 nel mondo, se anche una piccola percentuale di persone sperimentasse sintomi a lungo termine, ciò potrebbe essere causa di importanti conseguenze sanitarie ed economiche.

4. Criticità

La riduzione della Covid-19 c'è, ma l'efficacia protettiva dei vaccini può essere inferiore a quanto dichiarato, ^{qui} per alcuni motivi qui accennati. Indagini meta-epidemiologiche hanno mostrato esagerazioni medie dell'efficacia rilevata in studi clinici in presenza di:

- sponsor commerciali (*sponsorship bias*): ^{qui} le probabilità medie di conclusioni a favore dell'efficacia di prodotti dello sponsor sono +34% (oltre a un non significativo +37% a favore della loro sicurezza);
- inadeguato o poco chiaro mascheramento delle liste di randomizzazione e/o doppio cieco assente o poco chiaro (specie per esiti soggettivi o misti, cioè in parte discrezionali), ^{qui} che si associano a un'importante esagerazione dell'efficacia;
- interruzione precoce rispetto al protocollo (con una sovrastima molto grande dell'efficacia rilevata se il RCT ha registrato meno di 200 eventi, come in effetti è il caso di questi RCT; ma la sovrastima è significativa anche se il RCT ha registrato più di 500 eventi); ^{qui}
- ricercatori principali (il 1° e l'ultimo) in relazioni finanziarie con i produttori/sponsor: in tal caso vi è un OR 3,37 di riportare esiti favorevoli per lo sponsor, ^{qui} anche in modo indipendente dallo *sponsorship bias*.

I RCT sui vaccini Pfizer e Moderna hanno tutte queste caratteristiche, in gran parte condivise anche da quello sul vaccino Astra Zeneca, che per altro presenta più problemi metodologici e nella conduzione. Inoltre, si ribadisce che i dati dei RCT su cui discutono le autorità regolatorie e la comunità scientifica sono forniti dall'industria. Quelli grezzi completi saranno consultabili tra molto tempo, nonostante le richieste di ricercatori indipendenti, che hanno anche sollevato importanti critiche metodologiche. ^{Qui. qui} Il Comitato di aggiudicazione dei casi di Covid-19 per il vaccino Pfizer includeva solo dipendenti Pfizer. ^{qui}

Per quanto riguarda il "long Covid", è indubbio che la Covid-19 sia mediamente varie volte più grave e letale di banali sindromi influenzali, ma è anche vero che ha suscitato un'attenzione senza precedenti, che ha fatto rilevare una quantità di effetti di norma trascurati. Non si sono infatti moltiplicate indagini per valutare esiti a medio termine di infezioni respiratorie più banali, ma è plausibile che anche per queste le conseguenze non si risolvano per tutti in un paio di settimane. Ciò è noto, ad esempio, per soggetti con BPCO, in cui le riacutizzazioni per infezioni banali non di rado danno sequele prolungate e aggravamento della patologia di base. Quanto alla stessa tempesta citochinica con ARDS (acute respiratory distress syndrome), è poco noto che l'iperinfiammazione polmonare da Covid-19 è inferiore a quella da shock settico (con o senza ARDS) o da traumatismi multipli, ^{qui} benché i microtrombi vascolari siano più frequenti rispetto a quelli trovati in studi post-mortem di pazienti con ARDS da influenza. ^{qui}

5. A favore

La maggior parte degli studi dimostra che i vaccini sono efficaci nel prevenire la malattia, ma la riduzione della trasmissione dell'infezione è più complessa da quantificare. Ci vorrà tempo per capire in quale misura i vaccini riducano la trasmissione; per ora, e in attesa di conferme più robuste, dobbiamo accontentarci di prove indiziarie. Tra queste, alcuni dati provengono dal RCT del vaccino Astra Zeneca, in cui si stima una riduzione della trasmissione del 67%.^{qui} Ulteriori dati in questa direzione sono disponibili anche per il vaccino Pfizer. Il risultato di uno studio osservazionale in Israele rappresenta la maggiore prova che una campagna vaccinale può aiutare a controllare la pandemia con una riduzione della trasmissione dell'infezione intorno al 90%^{qui} e benefici anche superiori nella riduzione di ricoveri e mortalità da Covid-19.

5. Criticità

I dati che si accumulano mostrano una riduzione degli asintomatici e della trasmissione tra i vaccinati, ma non la loro scomparsa. L'Agencia regolatoria USA (FDA) afferma che "è possibile che le infezioni asintomatiche possano non essere prevenute in modo altrettanto efficace delle infezioni sintomatiche". Pfizer aveva ammesso davanti alla FDA la presenza di asintomatici tra i macachi vaccinati,^{qui, minuto 7h,30'} e oggi i dati preliminari da Israele riportano nei vaccinati un 90% circa di riduzione dell'infezione.^{qui}

Moderna ha pubblicato, nei vaccinati con una dose, l'esistenza di asintomatici prima dell'esecuzione della 2^a dose,^{qui} benché fossero meno di quanto riscontrato nei non vaccinati. Astra Zeneca, rispetto ai non vaccinati, ha riportato nei vaccinati una percentuale quasi pari di asintomatici dopo vaccinazioni con dosi piene,^{qui} invece, con la 1^a dose di vaccino ridotta, per paradosso era pure ridotta la percentuale di asintomatici tra i vaccinati. Una minor trasmissione da parte dei vaccinati è verosimile, ma gli asintomatici vaccinati potrebbero per altri motivi essere più pericolosi nel contagiare, per una plausibile riduzione delle proprie precauzioni (e quelle di altri verso di loro), anche in caso di sintomi lievi che potrebbero spesso attribuire ad altre cause. Inoltre, non è nota la durata della protezione vaccinale. Se questa declinasse nel tempo, come è possibile, anche la protezione da infezioni asintomatiche potrebbe declinare.

Va anche messo in conto l'effetto delle varianti che si vanno rapidamente affermando. I dati israeliani, ad esempio, si riferiscono in gran parte alla variante UK, verso cui il vaccino Pfizer mantiene quasi tutta la sua efficacia. Con la variante sudafricana il vaccino Pfizer ha suscitato una risposta anticorpale 3 volte minore,^{qui} e quello Moderna 6,4 volte minore,^{qui} e vi sono dati anche peggiori;^{qui} ciò può comportare un'efficacia protettiva minore e di minor durata.

6. A favore

6. Criticità

In base ai dati disponibili, la protezione da infezione naturale o malattia è maggiore,^{qui} anche nell'evitare asintomatici,^{qui} e più duratura.^{qui,qui,qui,qui,qui} Ad esempio, su tutta la popolazione dell'Austria, gli infetti nella prima ondata hanno avuto uno 0,27% di possibili reinfezioni in 7 mesi, mentre la restante popolazione ha avuto il 2,85% di infezioni. L'infezione naturale ha dunque conferito una protezione del 91%.^{qui} In Inghilterra, su 66.001 pazienti con PCR e/o sierologia note prima della fine di luglio 2020, 10.727 avevano prove di Covid-19. Entro il 30 dicembre 8 di questi (0,07%, tutti in dicembre) hanno avuto una PCR positiva nella seconda ondata, e un'anziana è stata ricoverata. Tra i sieronegativi della prima ondata l'1,29% è risultato positivo nella seconda. Dunque, nell'arco di oltre 5 mesi, l'infezione naturale ha dato una protezione del 94%.^{qui} I linfociti T specifici per la SARS sono stati trovati nel sangue dopo 17 anni, e ciò fa sperare che anche la memoria immunitaria verso Sars-CoV-2 possa durare decenni.^{qui}

7. A favore

I piani vaccinali nazionali, per non parlare di quelli globali, sembrano al momento molto ottimistici, viste le enormi difficoltà logistiche, che ci sarebbero anche se la fornitura dei vaccini rispettasse i tempi. Comunque, un vaccino che prevenga l'infezione da SARS-CoV-2, e non solo la Covid-19, ridurrà la trasmissione del virus nella popolazione, offrendo protezione indiretta a coloro che non sono vaccinati. In questo caso la vaccinazione della popolazione adulta potrebbe essere considerata un modo efficace per ottenere il controllo della circolazione virale nella comunità, anche se questo approccio deve tenere in considerazione alcune sfide pratiche. Ad esempio, la copertura vaccinale di quasi tutta la popolazione è una corsa contro il tempo, per battere in velocità l'insorgere di nuove varianti, che vanifichino gli sforzi finora attuati. Ciò sarà possibile se la maggioranza degli esitanti si convinceranno a vaccinarsi, evitando così inopportuni ricorsi a forme di coercizione, o comunque pressioni e misure discriminanti (patentini, incentivi, penalizzazioni...). Se così non fosse, l'approccio più efficace ed efficiente resta l'assegnazione della priorità della vaccinazione a gruppi ad alto rischio di malattia severa e morte proposto dall'ECDC.^{qui}

7. Criticità

Le varianti stanno riducendo l'efficacia dei vaccini: per esempio, il vaccino Pfizer ha indotto 3 volte meno anticorpi neutralizzanti verso la variante sudafricana B.1.351,^{qui} il vaccino Moderna oltre 6 volte meno.^{qui} Quello AstraZeneca ha funzionato molto meno sulla stessa variante.^{qui} Il fenomeno può essere generale,^{qui} e vari produttori già parlano di ritoccare/aggiornare i vaccini.

Le varianti possono ridurre anche l'efficacia di anticorpi da infezione naturale, ma in teoria è meno probabile (ad esempio, perché l'infezione naturale dà anche difese di superficie sulle mucose respiratorie, cioè sulla porta d'ingresso fisiopatologica dei germi patogeni).

Vanno anticipati scenari futuri, ^{qui} fatte valutazioni d'impatto a lungo termine, concepite strategie realistiche e sostenibili, anche facendo **cooperare** vaccinazioni meno indiscriminate e più mirate a soggetti a rischio e immunizzazioni naturali di gruppi a rischio minore (preoccupa l'insistenza per vaccinare i bambini, come fosse un'evenienza scontata, o l'argomento di vaccinare le gravide "per protezione della prole" ^{qui}) su basì comuni che potenzino le difese naturali delle comunità con miglioramenti ambientali, di stili di vita, di condizioni socioeconomiche e dei determinanti della salute globale. ^{Qui, qui}

Il concetto di cooperazione di più strategie è stato espresso anche da John Ioannidis (uno dei massimi epidemiologi) e dai suoi colleghi, ^{qui} che hanno espressamente parlato di "**lavoro in concerto** di un'alta prevalenza di individui infettati con Sars-CoV-2 e dell'incremento del numero di vaccinati, per assicurare una 'immunità di gregge' che pieghi questa pandemia". Senza contare, aggiungiamo, la possibile individuazione di terapie efficaci.

Una narrazione ricorrente è che saremmo in corsa con il tempo, per arrivare a vaccinare tutti prima che le varianti si diffondano e vanifichino il lavoro. Ma l'argomento sembra fragile, per molti motivi. L'idea stessa di bloccare le varianti aumentando di fatto con più vaccinazioni la pressione selettiva sul virus non sembra coerente con le teorie evolutive, che punterebbero semmai all'effetto opposto. ^{qui} Ciò può valere in particolare se la pressione si esercita con vaccini come gli attuali, che sembrano proteggere da forme gravi polmonari e sistemiche un po' più che dall'infezione delle vie respiratorie superiori.^{qui} La protezione di queste ultime - in teoria più efficace con difese di superficie (IgA...), coerenti con le porte d'ingresso del virus e compresenti a seguito di infezione naturale - può neutralizzare i vantaggi evolutivi per il virus di varianti virali più virulente (lesive), che dunque non avrebbero spazio per affermarsi e divenire dominanti. Invece una maggior protezione polmonare che lasci varchi alle porte d'ingresso (cioè un'immunità che riduca la malattia, anche di poco, più che la trasmissione) può in teoria aumentare la virulenza del Sars-CoV-2,^{qui} favorendo ceppi più resistenti agli anticorpi nel sangue che ne ostacolano la replicazione, e più aggressivi,^{qui} con rischi crescenti per gli stessi vaccinati in cui il vaccino funzionasse meno, per i non vaccinati, o per chi avesse perso la protezione con l'andar del tempo.

La "cooperazione" tra la vaccinazione di soggetti a rischio e l'immunizzazione naturale di gruppi a

rischio minore è una strada da considerare nella discussione scientifica, che avrebbe il vantaggio di raggiungere prima l'immunità di comunità (spesso definita "di gregge"), consentendo a quel punto anche richiami naturali ai soggetti immuni, che rafforzino le barriere all'ingresso del virus e riducano la necessità di rivaccinazioni molto frequenti. Una ricerca su Science ^{qui} introduce nuove importanti considerazioni, con implicazioni su come raggiungere prima uno stato di endemicità con infezioni comuni nell'infanzia (come accade con altri quattro Coronavirus), che comportino malattie lievi o infezioni asintomatiche anche nella restante popolazione.

Si aggiunga che in Italia la percezione del rischio in età pediatrica e tra gli adulti fino ai 50 anni non è affatto realistica. Infatti, se si considerano i dati del 5° Rapporto ISTAT-ISS ^{qui} sulla mortalità della popolazione residente in Italia, **la mortalità totale** (meno soggetta a problemi di aggiudicazione rispetto alla "mortalità da Covid-19") **nel 2020 nei residenti da 0 a <50 anni è stata inferiore dell'8,5% rispetto alla mortalità media degli 0-49enni nel quinquennio 2015-19.** Rispetto al 2019, ad esempio, si può calcolare che ciò si sia tradotto in quasi 6.900 morti in meno, spiegabili solo in piccola parte con una minor mortalità per incidenti stradali nella corrispondente fascia d'età. Dunque, una volta messa in sicurezza la popolazione ad alto rischio per età e/o patologie o condizioni lavorative, l'opportunità di vaccinare popolazioni a basso rischio andrebbe seriamente discussa.

Si consideri inoltre che secondo i CDC, ^{qui} per ogni infezione documentata negli USA le infezioni reali sono 4,6 e che ormai più del 25% della popolazione USA ha sviluppato un'immunità naturale (documentabile nella memoria linfocitaria, anche molto dopo che non siano più rintracciabili anticorpi circolanti). In India addirittura si è stimato che per ogni caso confermato con PCR siano anche 90 i soggetti che hanno sviluppato un'infezione senza o con minimi sintomi, come riscontrato dalla sierologia. Vaste porzioni del subcontinente indiano avrebbero così già raggiunto l'immunità di gregge, pur con poche vaccinazioni. ^{qui, qui} [si segnala in proposito che c'è dibattito tra i virologi sull'opportunità di vaccinare i guariti dalla Covid-19, ^{qui, qui (min. 1,56")} sia per evitare sprechi in mesi di carenza di vaccini per gruppi che andrebbero vaccinati con priorità, sia per non esporli a reazioni più severe, già ben documentate ^{qui}]. Una teoria accreditata è che "dal punto di vista del virus" ^{qui (punto 5)} una prospettiva evolutiva vantaggiosa per diffondere il proprio materiale genetico a ospiti suscettibili sia di mutare verso forme più miti.

8/9/10. A favore

I criteri di gravità per gli eventi avversi si basano sulle definizioni stabilite dalla Conferenza Internazionale sull'Armonizzazione, recepite dalla normativa europea e nazionale. Un sospetto evento avverso si definisce grave (*serious*) se causa una delle seguenti condizioni: ospedalizzazione, pericolo immediato di vita, invalidità, anomalie congenite, decesso. Alcuni eventi avversi, inoltre, sono considerati sempre gravi, in base a una lista pubblicata e periodicamente aggiornata dall'Agenzia Europea dei Medicinali, sotto il nome di IME list (IME sta per Important Medical Events ^{qui}), ulteriormente specificata da AIFA. ^{qui}

Caratteristiche	Pfizer		Moderna		Astrazeneca	
	Vaccino	Placebo	Vaccino	Placebo	Vaccino	Placebo
Partecipanti (2 dosi)	18.556	18.530	14.550	14.598	5.807	5.829
Eventi avversi	26,7%	12,2%	23,9%	21,6%	NA	NA
Eventi avversi gravi (<i>serious adverse events</i>)	0,6%	0,5%	0,6%	0,6%	0,7%	0,8%

L'anafilassi a seguito di una vaccinazione è un evento raro, con una frequenza di casi per milione di dosi somministrate di 4,7 per il vaccino Pfizer e di 2,5 per il vaccino Moderna. ^{qui} Nei 66 casi identificati al 18 gennaio 2021 nella campagna vaccinale americana non si sono verificati decessi,

anche a seguito del trattamento tempestivo con adrenalina ove necessario.

È necessario implementare buoni sistemi di sorveglianza attiva per evitare sottostime di frequenza e gravità delle reazioni avverse a breve termine, e per stimare gli effetti a medio-lungo termine.

8/9/10. Criticità

Gli eventi avversi acuti disabilitanti che fanno seguito a un'immunizzazione (AEFI) sono comuni (con certi vaccini molto comuni, cioè $\geq 10\%$ nella classificazione internazionale). Per esempio, nei RCT il vaccino Moderna in 1^a settimana (durata della sorveglianza attiva dopo ciascuna inoculazione) ha dato effetti avversi gravi (di grado 3, "severe") locali e/o sistemici inabilitanti in età lavorativa (18- <65 anni) nel 6,2% dopo 1^a dose e 21,5% dopo 2^a dose.^{qui(v. Suppl. Appendix, pag. 24 e 26)} Gli eventi avversi totali (di gravità non specificata) sono durati in media 3,4 e 4 giorni dopo 1^a e 2^a dose, ma è possibile che quelli gravi siano durati di più. Il vaccino Pfizer è dichiarato meno reattogeno, ma con 4% ad esempio di fatica grave. Inoltre, sono molto comuni gli eventi avversi di grado 2 "moderate" (che danno "interferenza non minima" con le usuali attività sociali e funzionali). Anche il vaccino Astra Zeneca ha dato reazioni avverse gravi (severe) nella 1^a settimana, locali nel 10% dei vaccinati e sistemiche nell'8%.

NB: nel computo degli AEFI locali la comune prassi di sottrarre l'incidenza di quelli verificatisi nel gruppo *placebo* è fuorviante e sarebbe da abbandonare. Infatti, le reazioni locali vanno ascritte in modo pressoché esclusivo all'iniezione di vaccino. Un gruppo di controllo appropriato non dovrebbe ricevere alcuna iniezione, neppure solo salina, a maggior ragione se l'iniezione *placebo* consiste – come nel RCT di Astra Zeneca - in un "controllo" attivo con altro vaccino (e di conseguenza, senza iniezione, il gruppo di controllo non dovrebbe subire alcun piccolo trauma locale, né un effetto nocebo, sempre possibile in un RCT a doppio cieco, in cui pazienti e personale dello studio non sanno se l'iniezione contiene un farmaco attivo). Nessuna iniezione vuol dire "nessun indolenzimento, nessun indurimento, nessun ematoma, nessuna reazione avversa" nel sito di una "non iniezione", né alcun effetto nocebo.^{qui}

Anche per le reazioni sistemiche per le quali un gruppo di controllo ha un'incidenza di base naturale (debolezza, stanchezza, febbre, dolore articolare), al gruppo vaccinato non dovrebbe essere sottratto tutto il 100% di quanto registrato nel gruppo di controllo. Infatti, anche in questo caso vale l'almeno potenziale effetto nocebo in partecipanti che non sanno se hanno ricevuto solo un'iniezione salina (NB: queste distorsioni, comuni negli studi sui vaccini controllati con *placebo*, risultano maggiori quando al cosiddetto gruppo placebo si inietta un adiuvante, per non dire di gruppi di controllo attivo con *altri* vaccini).^{qui}

Si consideri anche che spesso la protezione vaccinale può durare meno di quella conferita dall'infezione naturale e richiedere richiami periodici, con connessi eventi avversi.

Solo con buoni sistemi di **sorveglianza attiva** (come quella che si attua nelle prime settimane dei RCT) si evitano **gravissime sottostime**^{qui} di frequenza e gravità delle reazioni avverse a breve termine, e si possono stimare gli effetti a medio-lungo termine.^{qui} Di ciò c'è minima consapevolezza anche tra i sanitari, e in Italia si fa (quasi) solo sorveglianza **passiva**.

Il protocollo dei RCT prevede che gli eventi avversi gravi (*serious*) siano monitorati dal primo giorno per 2 anni e 1 mese, ma i dati di monitoraggio pubblicati si riferiscono solo a una parte molto piccola di tale periodo. È persino in dubbio se il loro monitoraggio proseguirà come da protocolli con partecipanti randomizzati, dato che alcuni produttori hanno dichiarato l'intenzione di offrire il vaccino ai partecipanti del gruppo di controllo, compromettendo una possibile comparazione anche a medio termine.

NB¹: sorveglianza attiva significa che il centro/punto vaccinale invita il soggetto vaccinato a telefonare in tempi stabiliti per riferire il proprio stato (anche in caso di zero eventi); se la telefonata non arriva, il centro/punto vaccinale chiama e verifica sistematicamente lo stato del vaccinato. In modo analogo ciò deve accadere per i livelli superiori, che hanno in più l'obbligo di cercare incongruenze e aiutare i livelli inferiori a risolverle.

NB²: si nota che il vaccino Astra Zeneca sembra aver avuto (nel breve monitoraggio) in tendenza meno eventi avversi gravi del placebo, ma quest'ultimo non si limitava a un'iniezione salina, ma era un vaccino anti-meningococco, con propri problemi.

Reazioni anafilattiche, che possono essere mortali se non trattate subito in modo efficace, insorgono in minuti od ore dopo la vaccinazione. Ma non sono immediati altri effetti gravi, ad esempio sulle piastrine, o sulla pressione arteriosa (i vaccini, come questo virus, esprimono la proteina spike e interferiscono con il sistema centrale nella regolazione di pressione arteriosa e flusso polmonare).^{quii}

Vaccini realizzati con tecniche innovative possono avere effetti anche diversi da quelli finora riconosciuti.

C'è la teorica possibilità di ADE (antibody-dependent enhancement),^{quii} con rischio di malattia polmonare più grave quando un vaccinato incontra i virus circolanti.^{quii} Si è avuto con vaccini contro SARS, MERS e virus respiratorio sinciziale in modelli preclinici, e ciò ha precluso successivi sviluppi vaccinali. Gli attuali RCT non sono stati disegnati per valutare il rischio di ADE, e i modelli di consenso informato^{quii} non esplicitano questa lacuna. Come pure il rischio di reazioni autoimmuni attraverso un *priming* patogeno^{quii} per somiglianza con proteine umane di quasi tutte le parti di antigene (epitopi) del virus SARS-CoV-2 cui si legano gli anticorpi specifici immunogenici. Il bilancio tra rischi e benefici attesi andrebbe comunque stabilito sul lungo periodo.