

27. Febbraio

## Uno strumento efficace di protezione nella post-Pandemia: Rapid Antigen Test

*Proteggere: che assurda, arcaica, meravigliosa parola.*

Una recente revisione dei test antigenici rapidi (**RAT: Rapid Antigen Test**) ha dimostrato la loro *efficacia* nel rilevare la maggior parte dei casi all'inizio del corso dell'infezione e studi recenti continuano a supportare l'idea che i test antigenici sono *affidabili e predittivi* (Siddiqui ZK et al. 2021).

Uno dei motivi per cui i dipendenti nei luoghi di lavoro sono a rischio e continueranno ad esserlo soprattutto anche nel *periodo post-pandemico* è la difficoltà ad identificare gli *asintomatici e infettivi* che potrebbero contagiare altri all'interno dei luoghi di lavoro o nelle loro case.

Le precauzioni che attualmente adottiamo si concentrano prevalentemente su coloro che sono *sintomatici* e che si sono sottoposti a test diagnostici di conferma, il cui risultato in alcuni contesti può dare una risposta nei giorni successivi perdendo così l'opportunità di *contenere rapidamente* la trasmissione prima dell'insorgenza di sintomi chiari.

Gli individui che sono *infettivi ma asintomatici* (principalmente perché sono presintomatici, paucisintomatici o hanno sintomi lievi e vaghi) contribuiscono in modo importante alla trasmissione del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta grave, in particolare nelle prime fasi della loro infezione (Johansson MA 2021)

Inoltre, *le varianti* più recenti, possono anche avere maggiori probabilità di essere *asintomatiche* o avere finestre infettive più brevi, il che rende ancora più importante eseguire il test prima di attendere l'insorgenza dei sintomi

I **RAT** hanno invece la potenzialità capacità di rilevare nuove *varianti di preoccupazione* che potrebbero emergere durante la *post-pandemia*; senza l'impiego di test su asintomatici, non ci sono altri modi per rilevare questi individui infetti fino a quando non diventano sintomatici, quando la diffusione dell'infezione potrebbe essersi già verificata e la capacità di *tracciare e isolare* è oggettivamente complessa.

La conseguenza più grande di questa *mancaza di informazioni* è che questi casi infettivi contribuiscono alla diffusione, e ad una trasmissione incontrollata che può portare alla chiusura del luogo di lavoro con conseguenze economiche devastanti.

Lo *screening rapido* dell'antigene per COVID-19 fornisce informazioni utili sui *probabili infetti* e le informazioni possono essere ottenute in tempo utile per gestirli in *modalità proattiva*, in particolare quando lo *screening seriale* (ad esempio, almeno due volte alla settimana) è uno dei numerosi livelli di protezione insieme ad altri come *vaccinazione, mascheratura, distanziamento fisico e ventilazione*.

Alcuni *programmi di screening* eseguiti su asintomatici riportati in letteratura sono stati di *dimensioni e portata limitate* o si sono concentrati su contesti diversi, al di fuori dei luoghi di lavoro.

Inoltre, a quelli condotti su larga scala che hanno utilizzato un *design seriale* (cioè, screening regolare e frequente piuttosto che test ad hoc o una tantum) non ha fatto seguito un processo di implementazione definito in modo sistematico, inoltre l'insieme dei dati raccolti non consente di avere prove esaustive della loro efficacia.



Inoltre, i *decisori* della sanità pubblica sono perplessi e spesso hanno espresso preoccupazioni relative alla logistica o alle conseguenze indesiderate dello screening basato sui **RAT**. Tuttavia, nessuno studio riporta l'esperienza di individui e organizzazioni in grado di giustificare adeguatamente tali preoccupazioni.

Il **Creative Destruction Lab Rapid Screening Consortium (CDL RSC)** è un'iniziativa senza fini di lucro costituita in **Canada** nell'agosto 2020 per aiutare i *luoghi di lavoro* a gestire la crisi del COVID-19.

Gli interventi che propone sono progettati per essere applicati indipendente dal settore a organizzazioni di ogni dimensione (da due o più dipendenti fino a centinaia di migliaia). Il principio guida del **CDL-RSC** consente un inquadramento completo della crisi sanitaria, in particolare individua nella gestione della pandemia di COVID-19 un *problema di informazione*.

Una "costola" del CDL-RSC, il **Lana School of Public Health and Temerty Faculty of Medicine, University of Toronto** lo scorso 5 febbraio ha pubblicato il lavoro **Large-scale implementation of rapid antigen testing system for COVID-19 in workplaces** (Science Advances vol. 8, NO. 825 FEB 2022) che rappresenta la più completa implementazione conosciuta di un programma di *screening asintomatico di routine* eseguito in una vasta gamma diversificata di luoghi di lavoro, con una raccolta imponente di dati standardizzata che colma molte delle lacune presenti in precedenti esperienze di screening.

L'obiettivo del report è fornire una descrizione completa di un'implementazione su larga scala applicata nel *mondo reale* di un programma di screening dell'antigene implementato in centinaia di organizzazioni del lavoro in tutto il Canada.

Il programma di *screening* ha identificato **473 individui asintomatici** risultati positivi al **RAT** e confermati positivi da un test **diagnostico molecolare (PCR)**. La maggior parte dei datori di lavoro ha elogiato il programma ed hanno convenuto che costituisce uno strumento importante alla sicurezza sul posto di lavoro ed in particolare nella comunità nel *periodo post- pandemico*.

I risultati consentono di predisporre un piano di implementazione sostenibile e scalabile su come predisporre un programma di *test frequenti* sul posto di lavoro e come interrompere le catene di trasmissione dell'infezione agendo come un ulteriore livello di *prevenzione* e *protezione* in una risposta globale di salute pubblica.

A seguito dello screening, i **473** individui infetti non sono entrati nel posto di lavoro e hanno potuto essere rapidamente isolati e rintracciati. Con i ritardi nella comparsa dei sintomi e i tempi

di risposta ai test diagnostici, se questi casi non fossero stati rilevati sullo schermo, potrebbero aver contribuito in modo significativo alla trasmissione di COVID-19 sia all'interno dei luoghi di lavoro che all'interno della comunità, in particolare durante i periodi di alta diffusione dell'infezione.

Pertanto i **RAT** sono utili per interrompere la catena di trasmissione nei luoghi di lavoro indipendentemente dallo stato di vaccinazione. Questo è in accordo con l'attuale guida secondo cui, allo scopo di rilevare le persone infette, i **RAT** non sono destinati a sostituire i test diagnostici o ad allentare altre misure di salute pubblica ma costituiscono un **ulteriore livello di protezione per prevenire l'insorgenza di focolai** nel **periodo post-pandemico**.

L'insorgenza di focolai comporta **costi elevati** per le organizzazioni del lavoro sotto forma di arresti

nella produzione e **costi aggiuntivi** per il sistema sanitario e la società che derivano dalla prevenzione precoce della trasmissione, come è stato dimostrato negli studi dettagliati sull'efficacia dei costi

**In sintesi**, i **RAT** dimostrano come sia possibile implementare un programma di screening dell'antigene rapido e frequente su larga scala. Il programma ha consentito con successo l'identificazione facile e rapida di individui infettivi asintomatici, contribuendo così a arrestare una ulteriore trasmissione dell'infezione.

La **protezione post-pandemica** deve essere rigorosamente osservata nei luoghi di lavoro per garantire che l'*indennità di malattia* o altri *ristori* o sussidi economici siano attivati per garantire che i dipendenti che risultano positivi non debbano subire conseguenze finanziarie o negative di altro tipo.

*Non c'è una causa più urgente, né più giusta, del proteggere il futuro della nostra specie.*  
(Carl Sagan)

#### **RIFERIMENTI:**

-Rosella LC et al. **Large-scale implementation of rapid antigen testing system for COVID-19 in workplaces.** Science Advances, vol.8 Feb.2022

-Siddiqui ZK et al. **CONQUER COVID Consortium, J. R. Ficke, Implementation and accuracy of BinaxNOW rapid antigen COVID-19 test in asymptomatic and symptomatic populations in a high-volume self-referred testing site.** Microbiol. Spectr. 9, (2021).

-Johansson MA et al. **SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms.** JAMA Netw Open. 2021 Jan 4;4(1):e2035057.

#### **Un anno fa... Baedeker/Replay del 26.Febbraio 2021**

##### **Vaccini senza ago**

*Caro lettore di "Baedeker/Vaccini" Sicuramente mi sbaglierò, ma non credo che i vaccini attuali e quelli dietro l'angolo abbiano una efficacia tale da fermare questa pandemia, li reputo tuttavia utili nella fase endemica in cui stiamo entrando e di cui non vedo un prossimo "the end". Nonostante sia un medico di 74 anni aspetto da oltre un mese, nonostante i continui solleciti, che l'ASL mi convochi per avviarmi alla pratica vaccinale, invano. La quotidiana lettura dei dati sull'efficacia dei vaccini mi rassicura che non mi sto perdendo nulla, o quasi. Tuttavia non esiterò un solo istante a farmi vaccinare quando l'ASL avrà la compiacenza di convocarmi, se non altro per far fare un po' di moto alle mie cellule dendritiche. Intanto resto basito nel vedere la richiesta frenetica di liberalizzazione dei brevetti, i progetti di riconversione e costruzione di aziende farmaceutiche per replicare vaccini discutibili. Basterebbe che lo stesso entusiasmo e il medesimo supporto finanziario venisse allocato ai laboratori che stanno sviluppando i vaccini di "dopodomani" per accelerare il loro utilizzo. Ed è per questo che proverò raccontandovi sette degli oltre cento vaccini attualmente in studio.*

## **CODAGENIX**

Finora, tutti i vaccini anti-Covid9 approvati sono iniettabili. La società biotecnologica Codagenix, a Farmingdale, New York, sta invece lavorando a uno spray nasale. Questa tecnologia utilizza una versione viva, ma indebolita, del coronavirus in grado di stimolare una risposta immunitaria. Tuttavia questo approccio viene guardato con scetticismo. "E' la forma di vaccino più efficace, è monodose, fornisce un'immunità ampia e robusta, ma la maggior parte delle persone lo considera rischioso per la sicurezza. Il motivo principale sta proprio nel metodo di produzione. Questi vaccini vengono prodotti mediante un processo di "tentativi ed errori", in cui il virus viene coltivato in cellule animali fino a quando non acquisisce abbastanza mutazioni da diventare innocuo per l'uomo. I virus in questi vaccini possono occasionalmente ritornare alla versione precedente e diventare quindi nuovamente pericolosi e possono iniziare a circolare tra le persone, innescando nuove ondate epidemiche. Tuttavia, Codagenix sintetizza il genoma del coronavirus a partire da zero e introduce mutazioni genetiche che indeboliscono il virus. Il virus indebolito può replicarsi lentamente e stimolare la risposta immunitaria, ma non è in grado di causare la malattia. Il team ritiene che il genoma sia così pesantemente modificato - ha 283 mutazioni rispetto al virus originale - che non vi è alcun rischio che torni a essere pericoloso. Un vantaggio di questo approccio è che il sistema immunitario incontra il virus intero, quindi fornisce un'ampia risposta, che potenzialmente gli consente di essere più efficace contro le varianti, anche se su questo mancano ancora specifici test. Il vaccino viene somministrato in una singola dose con una "puf" nel naso. Attualmente è in fase I di sperimentazione, ma nei progetti sono previsti anche test sui bambini

## **VALNEVA**

In Francia, invece, la società Valneva ha sviluppato un vaccino basato sul virus intero inattivato, che non può replicarsi ma che induce comunque una risposta immunitaria. Convenzionalmente, questi virus vengono inattivati utilizzando sostanze chimiche o radiazioni ultraviolette. Il virus inattivato viene quindi purificato, concentrato e miscelato con adiuvante, che potenzia la risposta del sistema immunitario. È una tecnologia promettente e già utilizzata in molti vaccini antinfluenzali, sono considerati "eccezionalmente sicuri". Il vaccino potrebbe essere somministrato a popolazioni vulnerabili come quelle a rischio di sviluppare una reazione allergica ad altri tipi di vaccino. Il prodotto di Valneva, che prevede due somministrazioni, è attualmente in fase di sperimentazione I / II. In programma ci sarebbero anche test sui bambini. INOVIO Da Inovio Pharmaceuticals, invece, arriva un vaccino a DNA, diverso da quelli sviluppati e prodotti da Pfizer/BioNTech e Moderna. Quest'ultimi, infatti, utilizzano l'RNA messaggero (mRNA), che viene iniettato nelle cellule muscolari che, in questo modo, traducono il codice genetico dell'RNA e producono proteine virali che stimolano una risposta immunitaria. Nonostante entrambi i vaccini abbiano un'efficacia di circa il 95% contro le gravi forme di Covid-19, hanno degli svantaggi: devono essere mantenuti rigorosamente al freddo durante la distribuzione e non possono essere conservati a lungo una volta "scongelati". Il vaccino a DNA, come quello sviluppato da Inovio Pharmaceuticals, invece, non ha questo limite. Il vaccino sviluppato dalla società americana è composto da un frammento di DNA sintetizzato in laboratorio in grado d'indurre le cellule a produrre una proteina simile alla Spike, quella verso cui si vuole indurre la risposta immunitaria. I vaccini a DNA non hanno bisogno di essere refrigerati e possono essere conservati per un anno a temperatura ambiente e fino a 5 anni in frigorifero. Il vaccino Inovio contiene solo DNA e acqua, quindi è anche meno probabile che provochi reazioni allergiche. Il vaccino a due dosi di Inovio è attualmente in fase di sperimentazione II.

## **CUREVAC**

Un altro vaccino innovativo è quello di CureVac, in Germania. E' un vaccino mRNA diverso da quello di Pfizer-BioNTech e Moderna. Quest'ultimi utilizzano mRNA che è stato modificato chimicamente in modo da poter eludere le difese del sistema immunitario innato che altrimenti distruggere l'mRNA estraneo in quanto considerato minaccioso. La modifica viene effettuata aggiungendo nucleotidi sintetici, i mattoni dell'RNA, che non si trovano in natura. Tuttavia, queste modifiche "smorzano" l'immunità innata, la nostra prima linea di difesa che è anche indispensabile per l'immunità adattativa: gli anticorpi imparano a riconoscere il virus e le cellule T lo distruggono. CureVac utilizza mRNA costituito da nucleotidi presenti in natura, stabilizzati in modo diverso. "Questo induce una forte risposta immunitaria innata e anche

adattativa”, afferma L'azienda sta inoltre sviluppando una stampante portatile per mRNA, in collaborazione con Tesla, per produrre rapidamente mRNA. Queste stampanti potrebbero essere portate dove serve il vaccino per produrlo su richiesta. Il vaccino di CureVac è in fase di sperimentazione III.

#### **VAXART**

La società di biotecnologie Vaxart, con sede a San Francisco, propone invece una soluzione che rende inutile l'uso di siringhe e aghi, procedura che può rallentare la vaccinazione. Il suo vaccino, attualmente nelle prime fasi di sviluppo, è in pillola e potrebbe essere distribuito addirittura per posta. Questa pillola contiene un adenovirus umano indebolito chiamato Ad5 caricato con geni del coronavirus (la proteina spike che la proteina nucleocapside, che forma il guscio del virus - più un adiuvante) . Le compresse sono progettate per degradarsi nell'intestino tenue, stimolando una risposta immunitaria. I risultati di uno studio di fase I, annunciati durante il recente incontro virtuale organizzato dall'Accademia delle scienze di New York, mostrano che la pillola induce una risposta dai linfociti T nel sangue ed esprime anticorpi nella mucosa nasale. Tuttavia, non ha prodotto anticorpi nel sangue circolante sollevando dubbi sulla sua potenziale efficacia, ma la ricerca continua, come è giusto che sia. CanSino Dalla Cina, precisamente dai laboratori della CanSino Biologics a Shanghai, è allo sviluppo un vaccino simile a quello di Oxford/AstraZeneca. Il vaccino è in fase di sperimentazione III. Il siero è già stato somministrato a più di 150mila militari cinesi senza che siano stati segnalati effetti negativi, sebbene non ci siano dati di efficacia perché ci sarebbero pochi casi in Cina. Nella sperimentazione sono stati coinvolti anche i bambini. Come parte dello studio di fase II, infatti, 30 bambini di età compresa tra i 6 e i 12 anni, provenienti da Tiazhou, nella provincia di Jiangsu, hanno già ricevuto due dosi. Si stanno analizzando i dati sulla sicurezza e l'efficacia.

#### **GCVI. Global Coronavirus Vaccine Initiative**

Nel frattempo la Global Coronavirus Vaccine Initiative (GCVI), istituita da Peter Hotez del Baylor College of Medicine di Houston, hanno un vaccino in fase di sperimentazione II in India “semplice e diretto”. L'obiettivo è quello di portare il vaccino in ogni parte del mondo, soprattutto nei paesi poveri. Del resto, la stessa Organizzazione mondiale della sanità ha avvertito che la pandemia non finirà finché il mondo intero non sarà vaccinato. Il vaccino di GCVI contiene una parte vitale della proteina spike, coltivata in un lievito transgenico e mescolata con un adiuvante. Questo tipo di vaccino ha un ottimo “curriculum” ed è simile a un comune vaccino contro l'epatite B. Questi vaccini costano circa 3 dollari per due dosi. L'esperienza suggerisce che sarà adatto ai bambini. Il GCVI richiederà l'autorizzazione all'uso di emergenza in India entro pochi mesi e sta negoziando con i produttori in Africa, America Latina e Medio Oriente.

Riferimenti: I dettagli delle sperimentazioni sono consultabili sui siti aziendali

**L'ideatore, il regista e l'esecutore di questa vergogna:**

