

## 2. Settembre

-24 giorni dalla "truffa elettorale perfetta"

*Conosciamo l'etica dei politici:  
è una tacca più sotto di quella dei molestatori dei bambini*  
Woody Allen

### Le sei domande ineludibili sui bivalenti

*Quando pensi di avere tutte le risposte,  
la vita ti cambia tutte le domande.*  
Charlie Brown

**Aggiornamento, 31 agosto, 13:30: La Food and Drug Administration statunitense ha annunciato oggi di aver concesso un'autorizzazione all'uso di emergenza per i vaccini booster aggiornati di Moderna e Pfizer-BioNTech, che prendono di mira le sottovarianti del coronavirus BA.4/BA.5. Il Comitato consultivo sulle pratiche vaccinali dei Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie dovrebbe discutere le raccomandazioni su chi dovrebbe ricevere i vaccini e quando durante la riunione dell'1-2 settembre.**

**Charles Sanders Peirce**, il fondatore del pragmatismo e uno dei padri della semeiotica riteneva che ogni uomo è pienamente convinto dell'esistenza della Verità, altrimenti non farebbe alcuna domanda.

Aluni psicologi sostengono che quando facciamo una domanda, in maniera più o meno consapevole, suggeriamo anche la risposta che vorremmo avere.

Nel caso dei nuovi vaccini o bivalenti vorremmo sapere cosa sono, come sono concepiti, e cosa più importante se sono veramente indispensabili.

Oggi alla luce dei dati disponibili che cambiano di ora in ora vi propongo le sei domande ineludibili a cui vorremmo una risposta .

#### 1. Cosa contengono i nuovi booster ?

Un po' di vecchio e un po' di nuovo. Sia la collaborazione **Pfizer-BioNTech** che **Moderna** producono i loro vaccini dalla codifica dell'RNA messaggero (mRNA) per la proteina spike di SARS-CoV-2.

I nuovi vaccini sono definibili come "**bivalenti**" in quanto contengono la metà dei codici mRNA per la proteina spike del ceppo virale ancestrale emerso a Wuhan, in Cina, alla fine del 2019, presente anche nei vaccini originali, l'altra metà codifica per la proteina spike in **BA.1** o quella in **BA.4** e **BA.5**, che hanno spike identici.

Poiché contengono una dose più bassa di **mRNA**, i **bivalenti** sono pensati per essere usati solo come booster e non in persone che non sono mai state vaccinate.

#### 2. Che documentazione hanno prodotto le aziende ?

I dati relativi all'uomo sono disponibili solo per i booster delle aziende mirati a **BA.1**. In una riunione di giugno del comitato consultivo sui vaccini della FDA, sia **Pfizer-BioNTech** che **Moderna** hanno presentato dati che dimostrano che i **bivalenti** hanno avuto effetti collaterali simili a quelli dei vaccini originali, tra cui dolore al sito di iniezione e affaticamento, e hanno indotto **forti risposte anticorpali** a sia il ceppo originale che Omicron **BA.1**. Le aziende hanno anche dimostrato

che i vaccini **BA.1** hanno provocato *risposte anticorpali significative* a **BA.4 e BA.5**, sebbene inferiori a quelle a **BA.1**.

Per i booster **BA.4/BA.5** le aziende, ad oggi, hanno presentato dati relativi a modelli animali attualmente non pubblicati.

(In una riunione della FDA di giugno Pfizer ha presentato risultati preliminari in otto topi a cui sono stati somministrati vaccini **BA.4/BA.5** come terza dose. Rispetto ai topi che hanno ricevuto il vaccino originale come richiamo, gli animali hanno mostrato una risposta maggiore a tutte le varianti di Omicron testate: **BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4 e BA.5.**)

Le aziende affermano che gli studi clinici per i vaccini **BA.4/BA.5** inizieranno il mese prossimo; hanno bisogno di dati clinici sia per la piena approvazione dei vaccini (*le loro recenti richieste sono solo per l'autorizzazione all'uso di emergenza*) sia per aiutare a sviluppare futuri aggiornamenti.

Presumibilmente misureranno i *livelli di anticorpi dei riceventi*, **ma non l'efficacia del vaccino contro infezioni o malattie gravi.**

Tali prove sono molto costose e non sono state eseguite nemmeno per **BA.1**.

### **3. In che modo le autorità possono considerare l'autorizzazione di vaccini senza dati provenienti da studi sull'uomo?**

E' prassi che i vaccini antinfluenzali vengono aggiornati ogni primavera per cercare di eguagliare il ceppo che ha maggiori probabilità di circolare in autunno e in inverno. I vaccini riformulati non devono essere sottoposti a nuovi studi clinici a meno che i produttori non cambino in modo significativo il modo in cui producono il vaccino.

Un approccio simile per le nuove varianti di COVID-19 ha senso. Le modifiche all'mRNA sono minori e fornire vaccini aggiornati il più rapidamente possibile è una questione etica per consentire alle persone di proteggersi da un virus che non possiamo controllare completamente. Tuttavia autorizzare vaccini aggiornati senza dati clinici potrebbe ridurre l'accettazione da parte del pubblico ed ampliare la platea dei no-vax e dei dubbiosi.

### **4. Perché i nuovi vaccini contengono ancora mRNA mirato al ceppo ancestrale, che è scomparso da tempo?**

Non è del tutto chiaro.

Hana El Sahly, esperta di sviluppo di vaccini presso *il Baylor College of Medicine*



afferma di non vedere una ragione biologica per includere entrambe le versioni di spike. Negli esperimenti di Pfizer sui topi, un vaccino a base di solo Omicron ha innescato risposte anticorpali leggermente più elevate contro i virus Omicron rispetto a un vaccino bivalente. Ma i limitati dati umani disponibili non mostrano differenze significative tra le due formulazioni.

Tuttavia, **Angela Branche** dell'*Università di Rochester Medical Center*, che conduce uno studio che confronta più vaccini ceppo-specifici,



osserva che la prossima variante che emergerà potrebbe essere più strettamente correlata al ceppo ancestrale che all'Omicron, quindi la formula bivalente potrebbe essere un utile siepe.

##### **5. L'mRNA ceppo-specifico porterà a una migliore protezione?**

È difficile da prevedere. Dipende in parte dalla quantità di **BA.4 e BA.5** ancora in circolazione nel momento in cui vengono erogati i colpi e da quanto si avvicina la successiva varietà dominante. Dipende anche da quante persone hanno l'immunità da un'infezione recente.

**Deborah Cromer** che dirige il programma di analisi delle infezioni presso il *Kirby Institute*



In un preprint pubblicato su medRxiv il 26 agosto, ha tentato di calcolare il possibile impatto dei vaccini ceppo-specifici. Hanno combinato i dati di otto rapporti di studi clinici che hanno confrontato i vaccini basati sulla proteina spike originale con le formulazioni mirate ai ceppi **Beta, Delta e Omicron BA.1**. Tutti gli studi ha misurato la capacità del siero dei riceventi di neutralizzare le varianti del virus in laboratorio.

Ha così scoperto che l'effetto maggiore derivava dalla somministrazione di qualsiasi booster: in media, una dose aggiuntiva di un vaccino che codifica per la proteina spike del virus ancestrale ha comportato un aumento di 11 volte degli anticorpi neutralizzanti contro tutte le varianti. Ma i vaccini ceppo-specifici hanno leggermente migliorato le cose. I destinatari dei vaccini aggiornati avevano, in media, livelli di anticorpi 1,5 volte superiori a quelli che avevano ricevuto un vaccino del ceppo ancestrale. Anche se il vaccino non corrispondeva esattamente al ceppo virale, c'era comunque qualche beneficio.

**Deborah Cromer** ritiene che

*"Un booster modificato da una variante ti darà un booster migliore di un booster basato sugli ancestrali, anche se non è abbinato, ma la cosa più importante è essere potenziato... Non buttare via tutti quei booster basati sugli ancestrali! Possono fare una buona parte del lavoro per te.*

I booster adattati al ceppo hanno avuto qualche beneficio anche a livello di popolazione, secondo i *"modelli Cromer"*, sebbene molto dipenda dai livelli di immunità esistenti in una popolazione. Se, ad esempio, una popolazione ha già l'86% di protezione contro malattie gravi, i booster del ceppo ancestrale potrebbero aumentarlo al 98% e i booster aggiornati al 98,8%. Potrebbe non sembrare molto, ammette Cromer, *"ma se hai una popolazione numerosa e letti ospedalieri limitati può fare la differenza"*.

## 6. I vantaggi sono limitati, abbiamo davvero bisogno dei nuovi booster?

**Paul Offit**, un ricercatore di vaccini presso il *Children's Hospital di Filadelfia*,



è stato uno dei due membri del comitato della FDA che ha votato contro la richiesta alle aziende di produrre booster specifici per Omicron.

Offit non contesta che i nuovi vaccini avranno qualche beneficio ma dubita che valgano le risorse aggiuntive. Gli attuali vaccini contro il COVID-19 prevengono ancora gli esiti più gravi, ritiene che e se l'obiettivo è fermare le infezioni, anche i vaccini aggiornati avranno un impatto minimo.

Questo perché il periodo di incubazione per COVID-19, il tempo che intercorre tra l'infezione e il contagio per gli altri, è troppo breve. A meno che i livelli di anticorpi neutralizzanti non siano già elevati, il sistema immunitario non ha il tempo di riconoscere e combattere il virus nei pochi giorni tra l'esposizione e quando qualcuno perde abbastanza virus per infettare gli altri.

Malattie come il morbillo o la rosolia hanno un periodo di incubazione di 2 settimane, il che significa che le cellule della memoria immunitaria di una persona vaccinata possono aumentare la produzione di anticorpi sufficienti in tempo per impedirne la trasmissione.

Ecco perché i vaccini contro morbillo e rosolia possono fermare la diffusione di queste malattie, mentre nel caso del COVID-19, "anche se il 100% della popolazione fosse vaccinato e il virus non si fosse evoluto affatto, i vaccini farebbero molto poco per fermare la trasmissione.

## Congedo

Ricordandovi il principio di Mason Cooley (Non fare mai domande a una persona noiosa) aspetto vostre eventuali richieste di aggiornamento, nella speranza di poter capire qualcosa di più, ricordando sempre a me stesso, che L'assurdo nasce dal confronto tra la domanda dell'uomo e l'irragionevole silenzio del mondo.

## Un anno fa... Baedeker/Replay del 2 settembre

### *Lo Sputnik V protegge dalla variante Delta*

La notizia è che il vaccino russo Sputnik V sta reggendo bene nella valutazione dell'efficacia contro la variante Delta, almeno secondo quanto riporta un report pubblicato ieri sul server di ristampa medRxiv. Lo studio, condotto su quasi 14.000 persone, ha mostrato che il vaccino a due dosi riduce il rischio di ospedalizzazione con COVID-19 dell'81% e aiuta a prevenire gravi lesioni polmonari. Come altre città in Russia, San Pietroburgo ha istituito centri di triage, dove i pazienti con una diagnosi confermata di SARS-CoV-2 e sintomi di COVID-19 sono sottoposti ad un breve esame fisico e ad una tomografia computerizzata (TC) polmonare a basso dosaggio per determinare se hanno bisogno di ricovero. Un team guidato dall'epidemiologo Anton Barchuk dell'Università Europea di San Pietroburgo ha chiesto ai medici di due di questi centri di informarsi sullo stato vaccinale dei pazienti (circa il 96% dei destinatari del vaccino a San Pietroburgo ha ricevuto lo Sputnik V.) L'analisi includeva 13.894 pazienti, 1291 dei quali erano completamente vaccinati. Dei partecipanti, 495 sono stati ricoverati in ospedale. È stato proposto ai pazienti completamente vaccinati, che avevano avuto la loro seconda vaccinazione almeno 2 settimane prima di venire al centro di triage, l'81% di protezione contro il ricovero in ospedale. (L'efficacia era leggermente migliore nelle donne che negli uomini, 84% contro 76%.)

Lo studio, decisamente interessante, ha purtroppo coinvolto troppo poche persone per rilevare un beneficio statisticamente significativo della vaccinazione parziale. "I nostri dati confermano che i benefici della vaccinazione includono l'attenuazione della gravità della malattia nei casi di rottura", afferma Barchuk. Anche se lo studio non ha confermato le varianti virali dei pazienti, le autorità sanitarie russe hanno attribuito il 95% dei casi di COVID-19 alla variante Delta in luglio e agosto, quando lo studio è stato condotto. I ricercatori hanno anche scoperto che Sputnik V ha avuto il 76% di efficacia nel proteggere da gravi lesioni polmonari da COVID-19, il che significa che più del 50% del polmone è visibilmente colpito da una TAC. "Siamo stati in grado di ottenere questi dati piuttosto unici perché nessuno al mondo sembra eseguire tante scansioni TC per i pazienti con malattia lieve come fa la Russia", afferma con un pizzico di orgoglio Barchuk. Lo studio non ha misurato la protezione contro l'infezione da SARS-CoV-2 o forme lievi di malattia. Ma le valutazioni degli autori, basate sui numeri di vaccinazione a livello di città, offrono una stima indiretta dell'efficacia contro la malattia sintomatica di circa il 50%.

**John Moore**, un immunologo della Weill Cornell Medicine, afferma che i risultati dello studio sembrano credibili e anche coerenti con le aspettative ma ritiene che la protezione dell'81% contro l'ospedalizzazione sia un po' inferiore alla recente efficacia dei vaccini mRNA osservati negli Stati Uniti e altrove, ma comunque decisamente molto buona. Sputnik V, sviluppato dal Centro nazionale di epidemiologia e microbiologia di Gamaleya, funziona allo stesso modo dei vaccini prodotti da AstraZeneca e Johnson & Johnson (J&J): un adenovirus non replicante fornisce un po' di DNA che codifica per SARS-CoV-2 spingono la proteina nelle cellule del ricevente. Ma mentre AstraZeneca utilizza lo stesso adenovirus per entrambe le dosi, Sputnik V ne utilizza due diversi tipi, per evitare che gli anticorpi contro la prima dose rendano inefficace la seconda. La preoccupazione che alcune persone hanno espresso è la validità dei dati pubblicati sotto il controllo del governo russo", anche se lo studio di San Pietroburgo è stato condotto indipendentemente dal Governo e da Gamaleya.

**Sputnik V** è attualmente autorizzato ed utilizzato in 69 paesi. Ogni mese vengono prodotte da 10 a 15 milioni di dosi, (secondo i media). L'Agenzia europea per i medicinali e l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) stanno ancora riesaminando il vaccino. L'autorizzazione dell'OMS significherebbe che il vaccino può essere distribuito nell'ambito del COVID-19 Vaccines Global Access Facility, un programma per dare ai paesi a basso e medio reddito l'accesso ai vaccini COVID-19. (Un portavoce dell'OMS ha detto questo mese che non è ancora stabilita una possibile data per la decisione finale) Ma il lancio globale è stato ritardato anche perché il Russian Direct Investment Fund, l'organizzazione governativa che ha finanziato lo sviluppo del vaccino e la commercializzazione a livello internazionale, non è riuscito a consegnare le seconde dosi in Argentina, Filippine e altri paesi che avevano ricevuto spedizioni delle prime dosi. Il fondo ha assicurato che sarebbe stato in grado di risolvere le carenze nel mese di agosto. In Russia,

che ha autorizzato lo Sputnik V più di 1 anno fa e ha iniziato le vaccinazioni di massa a gennaio, il lancio è andato avanti lentamente: circa il 22% della popolazione del paese è completamente vaccinato, secondo i dati del governo.

I sondaggi suggeriscono che l'esitazione è alimentata dalla sfiducia nei confronti del governo e dai messaggi contrastanti dei media statali. La Russia è ora alle prese con la sua terza ondata di contagi, con oltre 20.000 nuovi casi giornalieri. Sono stati condotti solo pochi studi sull'efficacia dello Sputnik. Barchuk spera che ne seguiranno altri, soprattutto in vista di una diffusione globale della variante Delta. L' evidente carenza di studi per Sputnik-5 rispetto ad altri vaccini non fa che aumentare le controversie e perplessità su questo vaccino, sia in Russia che a livello globale". Lo scrittore russo Viktor Borisovič Šklovskij diceva: Scegliete voi a chi credere. Inutile scegliere. È vero tutto. In Russia c'è l'uno e l'altro. In Russia è contraddittorio tutto. La Russia è un paese con un passato imprevedibile. La realizzazione di questo report è stata "faticosamente portata a termine" grazie alle corrispondenze di Olga Dopbridova una giornalista scientifica "free-lance" che lavora a San Pietroburg