

15 Giugno

Huston abbiamo un problema: qui sono tutti pazzi!

Nel mondo della natura 2+2 non fa 4.

A volte 3.8, a volte 4.2

Quando fa quattro è quasi sempre sbagliato !

In Johann Friedrich Carl Gauss

In Disquisitiones Arithmeticae

a cura di Arthur Clarke .

Yale University Press

Il tormentone più ricorrente di questa campagna vaccinale è perché la “scienza” non è in grado di dare una risposta definitiva e rassicurante sui vaccini, ma, attraverso i suoi esperti, dà sempre risposte “diverse”, “discordanti” o addirittura “contraddittorie” . La risposta è all’interno di questa Formula o della variabile causale normale detta anche Gaussiana

$$y = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}$$

o più semplicemente nell’affermazione iniziale del padre della matematica Johann Gauss. L’affermazione, apparentemente banale, è necessario avere delle solide basi di metodologia scientifica per capirne il significato ed evitare delle domande che non sono polemiche ma semplicemente “idiote”. *Che epoca terribile quella in cui degli idioti governano dei ciechi. (William Shakespeare, Re Lear)*

Quello che sta accadendo nell’ultima settimana è solo la punta di un iceberg di una comunicazione sui vaccini ormai fuori controllo che, oltre ad essere disastrosa, comincia ad essere potenzialmente pericolosa. Consapevole di non poter raggiungere media, giornalisti, politici e decisori vorrei condividere in primis con i medici e con coloro che possiedono i “fondamentali” per poter aggiornarsi su quello che è accaduto dall’inizio della pandemia all’attuale campagna vaccinale e cosa ci aspetta nell’immediato futuro.

BAEDEKER

vaccini & dintorni

un cronoracconto della “campagna vaccinale”

Focus su :

1-Immunità SARS-Cov-2 dopo infezione naturale

2- Operazione Warp Speed

3.Valutazione dell’efficacia negli studi clinici

4-Durata della protezione

5-Efficacia dei vaccini contro le varianti emergenti di SARS-COV-2

6-Efficacia nel “mondo reale” dei vaccini SARS-Cov-2

7- La sicurezza

8-Noi ed i vaccini : che fare ?

1-Immunità SARS-Cov-2 dopo infezione naturale

I correlati immunologici della protezione contro SARS-CoV-2 sono in gran parte sconosciuti. Gli anticorpi virus-specifici (**IgA e IgM seguiti da IgG**) contro le glicoproteine di superficie virale, principalmente la glicoproteina spike (S), vengono rilevati entro **7-10 giorni** dall'insorgenza della malattia.

Alcuni studi suggeriscono che gli anticorpi neutralizzanti hanno vita breve, scendendo a livelli non rilevabili entro pochi mesi. Tuttavia, uno studio islandese ha rilevato che il **91%** degli individui infetti è rimasto sieropositivo **dopo 4 mesi**.

-Gudbjartsson DF, et al. Diffusione di SARS-CoV-2 nella popolazione islandese. N inglese J Med . 2020;382(24):2302-2315

Inoltre, l'immunità delle cellule T virus-specifiche viene attivata in parallelo, con un fenotipo citotossico durante l'infezione acuta e un fenotipo della memoria durante la fase di convalescenza

-Stephens DS, McElrath MJ. COVID-19 e il percorso verso l'immunità. JAMA . 2020;324(13):1279-1281.

-Sekin T, et al. Immunità robusta delle cellule T in individui convalescenti con COVID-19 asintomatico o lieve. Cell . 2020;183(1):158-168.

Da notare, le risposte delle cellule T sono state rilevate in pazienti che si sono ripresi da COVID-19 senza anticorpi rilevabili. Pertanto, mentre i titoli anticorpali possono diminuire nel tempo, è possibile che l'immunità persista.

Uno studio su **12.541** operatori sanitari presso gli ospedali dell'*Università di Oxford* ha mostrato che la presenza di anticorpi anti-S o anti-nucleocapside (compresi titoli "negativi" elevati, cioè rilevati ma al di sotto della quantificazione) era associata a un rischio sostanzialmente ridotto di RT-PCR -infezione confermata da SARS-CoV-2 in 31 settimane di screening di follow-up

Sono stati documentati *rari casi di reinfezione*, suggerendo che l'immunità dopo l'infezione naturale potrebbe non essere sterilizzante, ma i casi di reinfezione tendevano ad essere lievi

Lumley SF, et al. Stato anticorpale e incidenza dell'infezione da SARS-CoV-2 negli operatori sanitari. N inglese J Med . 2021;384(6):533-540

Sono necessari ulteriori dati per confermare se l'immunità naturale può migliorare la gravità della malattia e ridurre la diffusione virale in coloro che sono stati reinfettati, quest'ultimo è fondamentale per ridurre la trasmissione.

È probabile che la risposta immunitaria dopo la vaccinazione sarà differente rispetto a quella dopo l'infezione naturale. Le proteine accessorie all'interno di SARS-CoV-2 interrompono l'attivazione degli IFN, che sono a loro volta cruciali per organizzare una risposta immunitaria ottimale alle infezioni virali

-Blanco-Melo D, et al. La risposta squilibrata dell'ospite al SARS-CoV-2 guida lo sviluppo di COVID-19. Cella . 2020;181(5):1036-1045.

-Lokugamage KG, et al. La suscettibilità all'interferone di tipo I distingue SARS-CoV-2 da SARS-CoV. J Virol . 2020;94(23):e01410-20.

-Shuai H, et al. Profilo di attivazione immunitaria differenziale dell'infezione da SARS-CoV-2 e SARS-CoV nelle cellule polmonari e intestinali umane: implicazioni per il trattamento con IFN-β e induttore di IFN. J Infetta . 2020;81(4):e1-e10.

Lazear HM, et al. Funzioni condivise e distinte degli interferoni di tipo I e di tipo III. Immunità . 2019;50(4):907-923.

Ciò ha portato al concetto di una risposta immunitaria "squilibrata" all'infezione naturale da SARS-CoV-2 con infiammazione e risposte cellulari inadeguate che contribuiscono alla patogenesi del COVID-19 grave. Le proteine accessorie di SARS-CoV-2 non sono presenti nei vaccini, portando alla speranza di una risposta immunitaria superiore ai vaccini rispetto all'infezione naturale con SARS-CoV-2.

Blanco-Melo D, et al. La risposta squilibrata dell'ospite al SARS-CoV-2 guida lo sviluppo di COVID-19. Cella . 2020;181(5):1036-1045.

Vedi anche BAEDEKER:

05.02.21: CCC: ovvero le conseguenze del peccato antigenico originale

06.02.21: Immuni inconsapevoli

2- Operazione Warp Speed

I vaccini hanno tradizionalmente impiegato più di 10 anni dall'identificazione degli obiettivi e dalla selezione delle piattaforme al completamento degli studi clinici di fase I, II e III e all'approvazione normativa finale. L'enorme portata dell'infezione da SARS-CoV-2 in tutto il mondo e l'enorme numero di morti richiedevano un approccio diverso.

Nel **maggio 2020**, il governo degli Stati Uniti ha istituito ***l'Operazione Warp Speed***, una partnership pubblico-privata per accelerare lo sviluppo, la produzione e la distribuzione di vaccini, terapie e diagnostica COVID-19. Le parti interessate che contribuiscono includono il CDC, la FDA statunitense, l'NIH e l'Autorità per la ricerca e lo sviluppo avanzato biomedico.

L'armonizzazione dello sviluppo dei vaccini SARS-CoV-2 era l'obiettivo dell'operazione Warp Speed. È stato istituito un forum per lo scambio scientifico e il partenariato (ad esempio, il coinvolgimento del NIH nello sviluppo del vaccino Moderna).

La FDA ha fornito input alla progettazione della sperimentazione e ha accelerato la revisione non appena i risultati sono stati disponibili. Il governo degli Stati Uniti ha fornito oltre **18 miliardi di dollari** per lo sviluppo e il preacquisto di centinaia di milioni di dosi prima del completamento della sperimentazione dei vaccini candidati, riducendo il rischio finanziario dei produttori di vaccini.

Nonostante l'urgenza, lo sviluppo dei vaccini SARS-CoV-2 ha proceduto attraverso le stesse fasi degli altri vaccini:

identificazione del bersaglio, selezione della piattaforma, progettazione di vaccini candidati e sperimentazioni cliniche umane graduali.

Gli studi di fase I/II si concentrano sulla determinazione della dose, sulla sicurezza e sulle misure di immunogenicità (ad esempio, lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti contro la proteina SARS-CoV-2 S).

Gli studi di fase III dovevano essere in doppio cieco, randomizzati e controllati con placebo e per l'EUA era necessario un minimo di 2 mesi di dati sulla sicurezza. Il coordinamento dell'operazione Warp Speed tra diversi studi garantisce che vengano raccolti dati simili, gli endpoint siano armonizzati e che vengano utilizzati test standardizzati per valutare la risposta immunitaria.

L'operazione Warp Speed monitora anche l'iscrizione per assicurare che ogni prova abbia una rappresentanza sufficiente di gruppi ad alto rischio: individui anziani, ispanici e neri e quelli con comorbidità mediche.

Tuttavia, molti gruppi importanti, come bambini e adolescenti, donne in gravidanza e in allattamento, individui immunocompromessi e persone con cancro non sono stati inclusi negli studi iniziali di fase III. Ulteriori prove sono in corso o pianificate per questi gruppi.

Negli studi clinici di **fase I e II**, la risposta immunologica al vaccino COVID-19 è determinata principalmente sulla base del **rilevamento di anticorpi contro la proteina S e il dominio legante il recettore (RBD)**.

Si presume che la protezione contro l'infezione da SARS-CoV-2 si basi sul rilevamento di titoli anticorpali simili a quelli riscontrati nel plasma convalescente e sui risultati del rilevamento degli anticorpi mediante ELISA paragonabili ai livelli che sono efficaci nei test di neutralizzazione del virus.

Diversi studi hanno anche dimostrato l'induzione della risposta immunitaria cellulare, prevalentemente una risposta delle cellule **T CD4 + T helper 1 polarizzata**. Inoltre, alcuni vaccini si sono dimostrati efficaci nella protezione dagli studi di provocazione SARS-CoV-2 in primati non umani (**12–14**).

-Mercado NB, et al. Il vaccino Ad26 a iniezione singola protegge contro SARS-CoV-2 nei macachi rhesus. *Natura* . 2020;586(7830):583-588.

-van Doremalen N, et al. Il vaccino ChAdOx1 nCoV-19 previene la polmonite SARS-CoV-2 nei macachi rhesus. *Natura* . 2020;586(7830):578-582.

-Corbett KS, et al. Valutazione del vaccino mRNA-1273 contro SARS-CoV-2 nei primati non umani. *N inglese J Med* . 2020;383(16)::1544–1555.

3.Valutazione dell'efficacia negli studi clinici

Gli studi di fase III sul vaccino SARS-CoV-2 hanno stabilito qualsiasi caso di COVID-19 confermato dalla RT-PCR come endpoint primario, perché si riteneva che un requisito per dimostrare l'efficacia nella prevenzione di malattie gravi o morte richiedesse l'iscrizione di un numero molto numero maggiore di partecipanti, ritardando potenzialmente la determinazione dell'efficacia del vaccino.

La FDA e l'OMS hanno suggerito che l'infezione da COVID-19 o SARS-CoV-2 confermata in laboratorio è un endpoint primario appropriato e che **l'efficacia del vaccino di almeno il 50% dovrebbe essere dimostrata in studi controllati con placebo.**

I tre vaccini che hanno ricevuto l'EUA dalla FDA hanno utilizzato l'infezione sintomatica, confermata dai test RT-PCR, dopo il completamento del ciclo del vaccino come endpoint primario. Come previsto, le infezioni gravi sono rare sia nel braccio placebo che in quello vaccinale degli studi di fase III; mentre statisticamente sottodimensionato.

Ogni studio è stato progettato per **seguire i partecipanti per 2 anni** per valutare la durata della protezione e includeva la raccolta longitudinale del campione di sangue per consentire l'analisi dell'efficacia di questi vaccini nel prevenire l'infezione asintomatica, i tassi di sieroconversione e la durata della risposta anticorpale; **i risultati di queste analisi non sono ancora disponibili.**

A partire da febbraio 2021, quattro piattaforme di vaccini con vaccini candidati SARS-CoV-2 hanno raggiunto studi clinici di fase III: mRNA, vettore virale non replicante, subunità proteica e virus inattivato .

Sono stati rilasciati risultati intermedi di studi di fase III da mRNA, subunità proteica e vaccini con vettori virali non replicanti, offrendo un primo assaggio dell'efficacia di queste piattaforme mRNA.

I vaccini mRNA forniscono un modello di mRNA codificante per la proteina SARS-CoV-2 S stabilizzato nella sua conformazione di prefusione in una capsula di nanoparticelle lipidiche. Il vantaggio di questo approccio è che la proteina SARS-CoV-2 S è prodotta dalle cellule dei destinatari del vaccino, in modo tale che gli antigeni bersaglio possano essere elaborati per la presentazione tramite MHC di classe I e II dalle cellule trasfettate e dalle cellule presentanti l'antigene professionale , rispettivamente.

Ciò induce **l'immunità protettiva** innescando la risposta immunitaria delle cellule T CD4 + antigene-specifiche e CD8 + citotossiche delle cellule T e neutralizzando la risposta anticorpale dalle cellule B.

L'involucro lipidico funge da veicolo di consegna e l'mRNA, tramite la stimolazione di TLR7 e TLR8, può anche agire come adiuvante. La somministrazione diretta di acidi nucleici senza la necessità di un vettore virale elimina anche il rischio di un'immunità preesistente, che può diminuire l'efficacia

-Heil F, et al. Riconoscimento specie-specifico di RNA a filamento singolo tramite il recettore Toll-like 7 e 8. Scienza . 2004;303(5663)::1526-1529.
--Buchbinder SP, et al. Valutazione dell'efficacia di un vaccino contro l'HIV-1 a immunità cellulo-mediata (lo Step Study): uno studio di prova in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo. Lancet Lond Engl . 2008; 372 (9653): 1881-1893.

La promessa dei vaccini mRNA è stata confermata dai primi due vaccini SARS-CoV-2 che hanno ricevuto FDA EUA:

BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) e mRNA-1273 (Moderna/NIH).

Il vaccino BNT162b2 ha raggiunto un'efficacia stimata del 95,0% (95% CI, 90,3%-97,6%) contro il COVID-19 sintomatico 7 giorni dopo la seconda dose tra i partecipanti senza precedente infezione.

Il vaccino mRNA-1273 ha avuto un'efficacia comparabile del 94,1% (95% CI, 89,3%-96,8%) 14 giorni dopo la seconda dose

-Polack FP, et al. Sicurezza ed efficacia del vaccino BNT162b2 mRNA Covid-19. N inglese J Med . 2020;383(27):2603-2615.

-Baden LR, et al. Efficacia e sicurezza del vaccino mRNA-1273 SARS-CoV-2. N inglese J Med . 2021;384(5):403-416.

Entrambi i vaccini hanno mostrato un'efficacia simile in individui di età pari o superiore a 65 anni, ispanici, neri, obesi e con comorbidità che aumentano il rischio di COVID-19 grave. In entrambi gli studi, nessuno dei partecipanti vaccinati ha richiesto il ricovero in ospedale per COVID-19 e si è osservato un effetto protettivo a partire da 14 giorni dopo la prima dose. La tecnologia dell'mRNA è versatile e, se ritenuto necessario, è possibile produrre rapidamente nuovi vaccini contro le varianti emergenti.

Vettori virali non replicanti. Questi vaccini candidati impiegano un vettore virale, un comune adenovirus che causa il raffreddore, geneticamente modificato in modo che non possa replicarsi nell'ospite, con la sequenza di codifica della proteina SARS-CoV-2 S inserita. Simile all'approccio dell'mRNA, l'approccio del vettore virale utilizza il macchinario cellulare ospite per la trascrizione

del gene della proteina SARS-CoV-2 S in mRNA e quindi la traduzione nella proteina SARS-CoV-2 S. I vaccini SARS-CoV-2 negli studi di fase III che utilizzano questa tecnologia includono il ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca/Università di Oxford), l'Ad26.COVS2.S (Janssen), il Gam-COVID-Vac (Gamaleya/Ministero della Salute di la Federazione Russa) e i vaccini CanSino Biologics. Lo stimolante immunitario è il vettore virale stesso. Una delle principali sfide a questo approccio è la potenziale presenza di immunità cellulare preesistente o anticorpi neutralizzanti contro il vettore virale

-Buchbinder SP, et al. Valutazione dell'efficacia di un vaccino contro l'HIV-1 a immunità cellulo-mediata (lo Step Study): uno studio di prova in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo. Lancet Lond Engl . 2008; 372 (9653): 1881-1893.

Evitare l'immunità anti-adenovirale preesistente è la base per la scelta di un sierotipo adenovirus meno comune (adenovirus umano tipo 26 nel vaccino Janssen) o un adenovirus non umano (adenovirus scimpanzé nel vaccino AstraZeneca). Il vaccino Gam-COVID-Vac utilizza l'adenovirus di tipo 26 come vettore nella prima dose e l'adenovirus di tipo 5 nella seconda dose. Il vaccino CanSino utilizza l'adenovirus di tipo 5 come vettore. Sebbene i vaccini con vettori virali siano stati studiati nell'HIV e in altre malattie, solo un vaccino, il vaccino Janssen Ebola, è giunto a buon fine, ricevendo EUA dall'EMA nel 2020

Pollard AJ, et al. Sicurezza e immunogenicità di un regime di vaccino eterologo a due dosi Ad26.ZEBOV e MVA-BN-Filo Ebola negli adulti in Europa (EBOVAC2): uno studio di fase 2 randomizzato, in cieco per l'osservatore, in cieco per i partecipanti, controllato con placebo. Lancet Infect Dis . 2021;21(4):493-506.

Gli studi di fase II di entrambi i vaccini ChAdOx1 nCoV-19 e Ad26.COVS2.S hanno dimostrato buoni profili di sicurezza e immunogenicità nonché la protezione nei modelli animali ([12](#), [13](#)).

Un'analisi ad interim dello studio di fase III sul vaccino Ad26.COVS2.S è servita come base per l'EUA da parte della FDA

-Bos R, et al. Il vaccino COVID-19 basato su vettore Ad26 che codifica un immunogeno SARS-CoV-2 Spike stabilizzato per prefusione induce potenti risposte immunitarie umorali e cellulari. Vaccini NPJ . 2020;5:91.

-Folegatti PM, et al. Sicurezza e immunogenicità del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 contro SARS-CoV-2: un rapporto preliminare di uno studio controllato randomizzato di fase 1/2, in singolo cieco. Lancet Lond Engl . 2020;396(10249):467-478.

-Sadoff J, et al. Sicurezza ed efficacia del vaccino monodose Ad26.COVS2.S contro il Covid-19 [pubblicato online il 21 aprile 2021]. N inglese J Med .

L'efficacia contro COVID-19 da moderata a grave/critica è stata del 66,9% (95% CI, 59,0%-73,4%) e del 66,1% (95% CI, 55,0%-74,8%) 14 e 28 giorni dopo il vaccino a dose singola . L'efficacia stimata contro il COVID-19 grave/critico era del 76,7% (95% CI, 54,6%-89,1%) a 14 giorni, aumentando all'85,4% (95% CI, 54,2%-96,9%) entro 28 giorni. L'efficacia è stata complessivamente simile per le persone di età superiore ai 60 anni. Questi dati sono impressionanti per un vaccino monodose, che offre vantaggi significativi durante la distribuzione e la somministrazione. L'efficacia del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 è stata riportata da studi di fase III nel Regno Unito e in Brasile

Voysey M, et al. Sicurezza ed efficacia del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) contro SARS-CoV-2: un'analisi ad interim di quattro studi randomizzati controllati in Brasile, Sud Africa e Regno Unito. Lancet Lond Engl . 2021;397(10269):99-111.

L'interpretazione dei risultati di questi studi è complicata da un errore di dosaggio (in cui alcuni partecipanti hanno ricevuto involontariamente una mezza dose per la loro prima delle due dosi), un piccolo numero di partecipanti e differenze di efficacia nei due paesi.

L'efficacia complessiva nel prevenire l'infezione sintomatica più di 14 giorni dopo la seconda dose è stata del 70,4% (95% CI, 54,8%-80,6%), con un'efficacia del 62,1% (95% CI, 41,0%-75,7%) in coloro che hanno ricevuto dosi standard e del 90,0% (95% CI, 67,4%-97,0%) in coloro che hanno ricevuto una mezza dose seguita da una dose standard. In particolare, l'efficacia inferiore si basava sui risultati dello studio in Brasile e l'efficacia maggiore era riportata per lo studio nel Regno Unito.

Ricoveri e COVID-19 grave si sono verificati raramente ma esclusivamente nel braccio placebo di questi studi. A causa degli intervalli variabili tra la prima e la seconda dose, l'efficacia del vaccino dopo una singola dose standard dal giorno 22 al giorno 90 è stata modellata e stimata essere del 76% (95% CI, 59%-86%), con il mantenimento dei livelli anticorpali su al giorno 90.

Inoltre, l'efficacia del vaccino sembrava essere dell'82,4% (95% CI, 62,7%-91,7%) quando l'intervallo tra le dosi era superiore a 12 settimane rispetto al 54,9% (95% CI, 32,7%-69,7%)

quando l'intervallo era inferiore a 6 settimane. Allo stesso modo, i livelli anticorpali medi geometrici erano più alti con un intervallo di primo-boost più lungo in quelli di età compresa tra 18 e 55 anni (7%) quando l'intervallo tra le dosi era superiore a 12 settimane rispetto al 54,9% (IC 95%, 32,7%-69,7%) quando l'intervallo era inferiore a 6 settimane.

Allo stesso modo, i livelli anticorpali medi geometrici erano più alti con un intervallo di primo-boost più lungo in quelli di età compresa tra 18 e 55 anni (7%) quando l'intervallo tra le dosi era superiore a 12 settimane rispetto al 54,9% (IC 95%, 32,7%-69,7%) quando l'intervallo era inferiore a 6 settimane. Allo stesso modo, i livelli anticorpali medi geometrici erano più alti con un intervallo di primo-boost più lungo in quelli di età compresa tra 18 e 55 anni

Voysey M, et al. Somministrazione di una singola dose e influenza dei tempi della dose di richiamo sull'immunogenicità e sull'efficacia del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222): un'analisi combinata di quattro studi randomizzati. Lancet Lond Engl . 2021;397(10277):881–891.

Uno studio di fase III più ampio che utilizza due dosi standard a distanza di 28 giorni con la maggioranza dei partecipanti negli Stati Uniti che ha recentemente completato l'arruolamento. I risultati preliminari di questo studio hanno mostrato un'efficacia del vaccino del 76% (95% CI, 68%-82%) nel prevenire l'infezione sintomatica e un'efficacia del 100% nel prevenire malattie gravi o critiche e il ricovero in ospedale.

L'efficacia del vaccino è risultata coerente in base all'etnia e all'età. Il vaccino ChAdOx1 nCoV-19 ha ricevuto EUA dal Regno Unito e dall'Unione Europea. Nel Regno Unito, uno studio randomizzato di fase II/III multicentrico in singolo cieco sul vaccino ChAdOx1 nCoV-19 ha chiesto ai partecipanti di fornire un tampone nasale e faringeo autosomministrato settimanalmente a partire da 1 settimana dopo la somministrazione del primo vaccino (o placebo). Questo studio ha rivelato che tra coloro che erano stati infettati, gli individui vaccinati avevano una carica virale di picco inferiore e una durata più breve dei risultati RT-PCR + per SARS-CoV-2 rispetto ai controlli, suggerendo che il vaccino è efficace nel ridurre la trasmissione.

Emery KRW, et al. Efficacia del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) contro SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (B.1.1.7) [preprint].

I risultati intermedi di Gam-COVID-Vac (Sputnik V) hanno mostrato che l'efficacia del vaccino, definita come una diminuzione dell'infezione sintomatica confermata dalla RT-PCR, 21 giorni dopo la prima dose era del 91,6% (IC 95%, 85,6%-95,2%) , con efficacia simile, 91,1% (95% CI, 83,8%-95,1%) 7 giorni dopo la seconda dose

Logunov DY, et al. Sicurezza ed efficacia di un vaccino eterologo prime-boost COVID-19 basato su vettori rAd26 e rAd5: un'analisi ad interim di uno studio randomizzato controllato di fase 3 in Russia. Lancet Lond Engl . 2021;397(10275):671–681.

L'efficacia era simile nei soggetti di età superiore ai 60 anni. Tutti i casi moderati o gravi di COVID-19 si sono verificati nel gruppo placebo. Uno studio di fase II su una singola dose del vaccino CanSino ha mostrato tassi di sieroconversione del 96%–97% per gli anticorpi contro RBD e risposte delle cellule T nell'88%–90%

Zhu FC, et al. Immunogenicità e sicurezza di un vaccino COVID-19 vettore adenovirus ricombinante di tipo 5 in adulti sani di età pari o superiore a 18 anni: uno studio di fase 2 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. Lancet Lond Engl . 2020;396(10249):479–488.

Sono disponibili solo i risultati aneddotici dello studio di fase III a dose singola del vaccino CanSino Biologics, che ha coinvolto 30.000 partecipanti, con notizie che indicano un'efficacia del 65,7% nella prevenzione dei casi sintomatici e un'efficacia del 91% nella prevenzione delle malattie gravi. Il vaccino CanSino è stato utilizzato per vaccinare i militari in Cina e ha ricevuto EUA in diversi altri paesi.

Ad oggi, l'efficacia di tutti i vaccini con vettori virali nella prevenzione dell'infezione sintomatica da SARS-CoV-2 ha superato l'obiettivo prestabilito del 50%. È probabile che i vaccini con vettori virali siano più facili da distribuire e somministrare rispetto ai vaccini a mRNA. La mancanza di necessità di congelamento profondo e l'efficacia dimostrata dei regimi a dose singola (per Ad26.COV2.S e CanSino) hanno il potenziale per semplificare notevolmente le sfide logistiche della vaccinazione di massa.

Subunità proteica. Vaccini multipli con eccellenti risultati di efficacia e sicurezza utilizzano proteine ricombinanti combinate con un adiuvante, come i vaccini contro l'epatite B e lo zoster. Questa tecnologia vaccinale offre una lunga storia di efficacia e sicurezza nel mondo reale insieme a esigenze relativamente semplici di conservazione, trasporto e somministrazione.

Novavax NVX-CoV2373 è un vaccino SARS-CoV-2 a subunità proteica costituito da nanoparticelle contenenti proteina SARS-CoV-2 S a lunghezza intera espressa da baculovirus prodotta in cellule di insetto e Matrix-M1, un adiuvante a base di saponina. I risultati preliminari di uno studio di fase III sono stati forniti in un comunicato stampa.

Nel Regno Unito, l'efficacia è stata dell'89,3% (IC 95%, 75,2%-95,4%) contro qualsiasi infezione sintomatica 7 giorni dopo la seconda dose. L'analisi post hoc ha rivelato un'efficacia del 95,6% contro il ceppo SARS-CoV-2 originale e dell'89,6% contro la variante B.1.1.7, allora prevalente nel Regno Unito. I dati limitati di uno studio di fase IIb in Sudafrica hanno mostrato un'efficacia inferiore del 60% (95% CI, 19,9%–80,1%), con 25 virus su 27 sequenziati da casi COVID-19 trovati come variante B.1.351, prevalente in Sud Africa.

Virus inattivato. Diversi vaccini candidati SARS-CoV-2 utilizzano questo metodo consolidato in cui i ceppi di riferimento del virus bersaglio vengono coltivati e quindi inattivati (il più delle volte con calore, formalina o -propiolattone). I risultati degli studi di fase III sui vaccini che utilizzano questa piattaforma non sono stati rilasciati ufficialmente in questo momento.

Gli studi di fase I/II del vaccino CoronaVac (Sinovac) hanno suggerito che l'efficacia potrebbe essere inferiore negli individui di età superiore ai 60 anni. Sono stati riportati solo i risultati preliminari aneddotici degli studi di fase III condotti in vari paesi, ma non forniti per la revisione, con un'efficacia in Turchia riportata come 91,3% sulla base di 29 casi e 65,3% in Indonesia.

L'efficacia in Brasile è stata inizialmente riportata al 78%, ma successivamente rivista al 50% dopo l'inclusione di dati aggiuntivi, sebbene l'efficacia nella prevenzione delle infezioni gravi fosse maggiore. Sono disponibili solo notizie sui risultati preliminari del vaccino **Sinopharm**, che mostrano un'efficacia del 79%; tuttavia, gli Emirati Arabi Uniti hanno annunciato che questo vaccino era efficace all'86%, secondo i risultati provvisori del suo studio di fase III.

Entrambi i vaccini **Sinovac e Sinopharm** sono stati approvati per EUA in Cina e anche in alcuni altri paesi. In particolare, i vaccini Merck SARS-CoV-2 con questa tecnologia sono stati abbandonati a causa dei deludenti risultati di immunogenicità.

4-Durata della protezione

Le stime di efficacia attualmente riportate si basano sui dati durante i primi 3-4 mesi dopo la prima dose dei vaccini candidati. Sono necessari dati di follow-up a lungo termine dagli studi di fase III per determinare la durata della protezione; tuttavia, questi dati possono essere confusi dallo smascheramento dei partecipanti che hanno accesso ai vaccini EUA e dal potenziale cross-over del gruppo placebo al gruppo vaccino. Il follow-up continuo di questi partecipanti sarà comunque informativo per monitorare qualsiasi futura infezione da SARS-CoV-2 e possibili surrogati immunologici per la protezione. I dati degli operatori sanitari degli ospedali dell'Università di Oxford supportano un'associazione inversa tra i titoli anticorpali anti-S e anti-nucleocapside al basale e l'incidenza dell'infezione da SARS-CoV-2 durante un periodo di follow-up di 31 settimane

-Lumley SF, et al. Stato anticorpale e incidenza dell'infezione da SARS-CoV-2 negli operatori sanitari. *N inglese J Med* . 2021;384(6):533-540

Non è chiaro se la durata della protezione dopo la vaccinazione sia simile a quella dopo l'infezione naturale. Sarà anche importante determinare se il tasso di declino dei titoli anticorpali è influenzato da età, sesso, razza/etnia e/o comorbilità mediche. Oltre alla risposta anticorpale, sono state rilevate risposte delle cellule T CD4 + e CD8 + nei soggetti vaccinati e il follow-up a lungo termine chiarirà il ruolo dell'immunità cellulare nella durata della protezione.

-Jackson LA, et al. Un vaccino mRNA contro SARS-CoV-2 - rapporto preliminare. *N inglese J Med* . 2020;383(20):1920-1931.

-Ramasamy MN, et al. Sicurezza e immunogenicità del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 somministrato in regime prime-boost in adulti giovani e anziani (COV002): uno studio in singolo cieco, randomizzato, controllato, di fase 2/3. Lancet Lond Engl . 2021;396(10267):1979–1993.
-Stephenson KE, et al. Immunogenicità del vaccino Ad26.COV2.S per COVID-19 [pubblicato online l'11 marzo 2021]. JAMA .

5-Efficacia dei vaccini contro le varianti emergenti di SARS-COV-2

L'emergere di ceppi e varianti di SARS-CoV-2 è già stato osservato. Alcune di queste varianti possono sfuggire alla neutralizzazione da parte dei vaccini esistenti che presentano la proteina S del ceppo originale (Wuhan)

-Lauring AS, Hodcroft EB. Varianti genetiche di SARS-CoV-2: cosa significano? GIAMA . 2021;325(6):529–531.

-Li Q, et al. Le varianti SARS-CoV-2 501Y.V2 mancano di una maggiore infettività ma hanno una fuga immunitaria [pubblicato entro il 23 febbraio 2021]. Cell .

La prima variante prevalente, D614G, è stata segnalata nell'aprile 2020. Si trova nella proteina S e ha dimostrato di aumentare la replicazione e la trasmissibilità, ma non sfugge al riconoscimento neutralizzando gli anticorpi. Da allora, sono state segnalate più varianti con mutazioni nella proteina S e stanno emergendo dati su come queste mutazioni influenzino la trasmissibilità e sfuggano alla risposta immunitaria

McCarthy KR, et al. Le delezioni ricorrenti nella glicoproteina spike di SARS-CoV-2 guidano la fuga dell'anticorpo. Scienza . 2021;371(6534)::1139–1142.

Ciò solleva preoccupazioni sull'efficacia degli attuali vaccini SARS-CoV-2. Le due varianti che hanno ricevuto più attenzione sono B.1.1.7 e B.1.351. Studi in vitro hanno scoperto che l'attività neutralizzante dei sieri dei destinatari dei vaccini mRNA BNT162b2 e mRNA-1273 contro la proteina S della variante B.1.1.7 è solo circa 2 volte inferiore all'attività neutralizzante contro la proteina S dell'antenato (Wuhan) ceppo

Liu Y, et al. Attività neutralizzante del siero indotto da BNT162b2 - rapporto preliminare [pubblicato online il 17 febbraio 2021]. N inglese J

WuK, et al. Attività di neutralizzazione del siero provocata dal vaccino mRNA-1273 - rapporto preliminare [pubblicato online il 17 febbraio 2021]. N inglese J Med .

Wang Z, et al. anticorpi suscitati dal vaccino mRNA contro SARS-CoV-2 e varianti circolanti [preprint].

Risultati simili sono stati osservati per il vaccino della subunità proteica NVX-CoV2373 (37). Al contrario, l'attività neutralizzante dei sieri dei destinatari dei vaccini BNT162b2 e mRNA-1273 contro la proteina S della variante B.1.351 è da 6,5 a 8,6 volte inferiore rispetto al ceppo ancestrale

-WuK, et al. Il vaccino mRNA-1273 induce anticorpi neutralizzanti contro mutanti spike da varianti globali di SARS-CoV-2 [preprint].

-Wang P, et al. Resistenza anticorpale delle varianti SARS-CoV-2 B.1.351 e B.1.1.7 [preprint]

Questi studi hanno anche mostrato che le mutazioni triple (K417N/E484K/N501Y) e la mutazione E484K da sole nel RBD portano a una diminuzione dell'attività neutralizzante di oltre 3 volte. Questi risultati hanno implicazioni per la variante P.1 o B.1.128, che contiene anche le mutazioni K417N/E484K/N501Y, e la variante P.2, che contiene la mutazione E484K ma non la mutazione N501Y, che sono in rapido aumento in Brasile.

I dati sull'efficacia in vivo dei vaccini SARS-CoV-2 contro le varianti **B.1.1.7** e **B.1.351** sono limitati. I dati di uno studio di fase II/III sul vaccino ChAdOx1 nCoV19 nel Regno Unito hanno mostrato che l'attività di neutralizzazione del virus da parte degli anticorpi indotti dal vaccino era 9 volte inferiore contro la variante B.1.1.7 rispetto a una canonica non B.1.1.7 lignaggio; tuttavia, l'efficacia del vaccino contro l'infezione sintomatica confermata dalla RT-PCR era simile, rispettivamente 74,6% (95% CI, 41,6-88,9%) e 84% (95% CI, 70,7-91,4%)

Emery KRW, et al. Efficacia del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) contro SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (B.1.1.7) [preprint].

I risultati di uno studio in Sud Africa che includeva 1467 adulti sieronegativi hanno mostrato che il vaccino ChAdOx1 nCoV19 ha avuto un'efficacia contro l'infezione da lieve a moderata più di 14 giorni dopo la seconda dose di solo il 21,9% (IC 95%, 49,9%-59,8%) e un'efficacia contro la variante B.1.351 di solo il 10,4% (95% CI, 76,8%-54,8%)

Madhi SA, et al. Efficacia del vaccino ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 contro la variante B.1.351 [pubblicato online il 16 marzo 2021]. N inglese J Med .

Lo studio di fase III sul vaccino Ad26.COV2.S ha incluso partecipanti in Brasile e Sud Africa quando le varianti P.2 e B.1.351 (con preoccupazioni per l'evasione immunitaria) stavano diventando dominanti. Dei casi confermati sequenziati, la variante B.1.351 era presente nel 94,5% dei casi in Sud Africa e nessuno negli Stati Uniti o in Brasile, mentre la variante P.2 era presente nel 69,4% dei casi in Brasile, nel 2,2% in Sud Africa e 1% negli Stati Uniti. Nonostante la presenza di queste varianti, l'efficacia del vaccino Ad26.COV2.S ha superato l'obiettivo prefissato del 50% nella prevenzione delle infezioni sintomatiche (72% negli Stati Uniti, 68,1% in Brasile e 64% in Sud Africa).

I dati preliminari del vaccino NVX-CoV2373, basati sul comunicato stampa, hanno mostrato che l'efficacia complessiva nello studio di fase III è stata dell'89,3%. Sulla base dell'analisi di 62 casi, l'efficacia è stata calcolata pari al 95,6% rispetto al ceppo originale e all'85,6% rispetto alla variante B.1.1.7. Al contrario, i risultati di uno studio di fase IIb in Sud Africa hanno mostrato che l'efficacia complessiva era inferiore, 60% (95% CI, 19,9%-80,1%) e i dati preliminari sul sequenziamento hanno rilevato che il 92,6% dei casi era dovuto al B. 1.351 variante.

Gli studi di fase III dei due vaccini mRNA, BNT162b2 e mRNA-1273, sono stati condotti prima dell'emergere delle varianti B.1.1.7, P.1, P.2 e B.1.351. I dati provenienti da studi in vitro suggeriscono che l'efficacia clinica di questi vaccini contro la variante B.1.1.7 può ancora essere preservata a causa del cosiddetto effetto "cuscinetto" degli anticorpi neutralizzanti ad alto titolo nei soggetti vaccinati. Ciò è supportato da un'efficacia superiore al 90% di BNT162b2 nel prevenire l'infezione documentata e l'infezione sintomatica nel programma di vaccinazione di massa in Israele, durante un periodo in cui fino all'80% degli isolati di SARS-CoV-2 in Israele erano di B.1.1. 7 variante

-Dagan N, et al. Vaccino BNT162b2 mRNA Covid-19 in un contesto di vaccinazione di massa a livello nazionale [pubblicato online il 24 febbraio 2021]. N inglese J Med .

Tuttavia, l'efficacia contro il B.1.351 e possibilmente la variante P.1 o P.2 può essere ridotta in quelli con titoli anticorpali bassi. Quanto sopra evidenzia l'importanza della sorveglianza per le varianti emergenti e del follow-up a lungo termine dei soggetti vaccinati. Sollevano anche preoccupazioni sulla necessità di rivaccinare a intervalli regolari per proteggersi dalle varianti di fuga del vaccino.

6-Efficacia nel “mondo reale” dei vaccini SARS-Cov-2

La riduzione del rischio

Gli studi di fase III sui vaccini SARS-CoV-2 non sono stati progettati per dimostrare la loro capacità di ridurre il rischio di trasmissione o malattie gravi. Gli studi sull'efficacia nel mondo reale ci stanno fornendo la nostra prima prova convincente.

Entro il 1 febbraio 2021, una percentuale sufficiente della popolazione di Israele aveva ricevuto il vaccino BNT162b2, consentendo alcune stime dell'efficacia del vaccino nel mondo reale.

L'efficacia stimata del vaccino basata su quasi 600.000 persone vaccinate e lo stesso numero di persone non vaccinate a 7 o più giorni dopo la seconda dose è stata del 92% (95% CI, 88%-95%) per infezione documentata, 94% (95% CI, 87%-98%) per la malattia sintomatica, 87% (95% CI, 55%-100%) per l'ospedalizzazione e 92% (95% CI, 75%-100%) per malattia grave.

La stima dell'efficacia nella prevenzione della morte è stata limitata dal piccolo numero di eventi ed è stata riportata come 72% (95% CI, 19%–100%) per il periodo dal 14° al 20° giorno dopo la prima dose. Sulla base di dati pubblicamente disponibili, [42](#)).

Risultati simili sono stati riportati *dalla Scozia*, dove è stata osservata una riduzione **dell'85%** (95% CI, 76%-91%) o del **94%** (95% CI, 73%-99%) dei ricoveri per COVID-19 28-34 giorni dopo la prima dose di vaccini BNT162b2 o ChAdOx1 nCoV19, rispettivamente (43). Insieme, questi risultati sono coerenti con i risultati dello studio di fase III e supportano ulteriormente l'efficacia dei vaccini SARS-CoV-2 contro il COVID-19 grave.

7- La sicurezza

Tutti i vaccini SARS-CoV-2 hanno un profilo di sicurezza simile, con il **60%-80%** dei partecipanti agli studi di fase III che ha manifestato **reazioni locali** (dolore, arrossamento o gonfiore al sito di iniezione) e il **30%-60%** che ha sperimentato **reazioni sistemiche** (febbre, brividi), mal di testa, affaticamento, dolore muscolare e dolore articolare) eventi avversi, ma gli eventi sono stati generalmente transitori e lievi.

I dati disponibili suggeriscono che le reazioni sono più frequenti e gravi dopo la seconda dose rispetto alla prima e più lievi nelle persone anziane. La sicurezza dei due vaccini mRNA è stata confermata in un'analisi del primo mese di monitoraggio della sicurezza dopo che negli Stati Uniti erano state somministrate quasi 14 milioni di dosi

Gee J, et al. Primo mese di monitoraggio della sicurezza del vaccino COVID-19 - Stati Uniti, 14 dicembre 2020 - 13 gennaio 2021. MMWR . 2021;70(8):283-288.

Ci sono prove emergenti che quelli con una storia confermata di precedente infezione da SARS-CoV-2 possono avere maggiori probabilità di avere effetti collaterali dai vaccini e di avere titoli anticorpali più elevati dopo la prima dose di vaccino, suggerendo una risposta immunitaria anamnestică (o potenziata).

-Sadat S, et al. Vaccinazione a dose singola negli operatori sanitari precedentemente infettati da SARS-CoV-2 [Internet]. Malattie Infettive (eccetto HIV/AIDS); 2021:

-Krammer F, et al. Robuste risposte anticorpali a picco e aumento della reattogenicità negli individui sieropositivi dopo una singola dose di vaccino mRNA SARS-CoV-2 [preprint]. Pubblicato su medRxiv 1 febbraio 2021.

-Ciccone EJ, et al. Sieropositività SARS-CoV-2 dopo infezione e risposta anticorpale alla vaccinazione basata su mRNA [preprint]. Pubblicato su medRxiv 22 febbraio 2021.

Le persone con un'allergia nota o sospetta o una storia di anafilassi o altre reazioni avverse gravi ai vaccini o ai loro eccipienti sono state escluse dagli studi clinici. Il monitoraggio precoce della sicurezza dopo l'EUA dei due vaccini mRNA ha rilevato 21 casi di anafilassi dopo la somministrazione del vaccino BNT162b2 (11,1 casi per milione di prime dosi) e 10 casi dopo il vaccino mRNA-1273 (2,5 per milione di prime dosi)

CDC COVID-19 Response Team, Food And Drug Administration. Reazioni allergiche inclusa l'anafilassi dopo aver ricevuto la prima dose del vaccino Moderna COVID-19 - Stati Uniti, 21 dicembre 2020-10 gennaio 2021. MMWR . 2021;70(4):125-129.

La maggioranza (80%-90%) di questi casi si è verificata in soggetti con una storia di allergie o reazioni allergiche, con oltre il 70% che ha manifestato sintomi entro 30 minuti dalla ricezione del vaccino. Il significato della rarissima incidenza osservata di anafilassi rimane poco chiaro, così come la possibile eziologia sottostante

Castells MC, Phillips EJ. Mantenimento della sicurezza con i vaccini SARS-CoV-2. N inglese J Med . 2021;384(7):643-649.

La sicurezza a lungo termine di tutti i vaccini continuerà ad essere monitorata durante il follow-up pianificato di 2 anni. Oltre al sistema di sorveglianza passiva di lunga data - Vaccine Adverse Event Reporting System - il CDC ha istituito un sistema di sorveglianza attivo (v-safe) per monitorare la sicurezza, nonché i sintomi e le diagnosi di COVID-19 dopo aver ricevuto l'EUA SARS- Vaccini CoV-2. Una preoccupazione è il potenziale aumento dell'infezione dipendente dagli anticorpi nei destinatari del vaccino se sono esposti a SARS-CoV-2, sebbene ciò non sia stato documentato in questo momento.

La sicurezza dei vaccini SARS-CoV-2 nelle popolazioni non incluse negli studi di fase III resta da determinare, in particolare bambini e adolescenti, donne in gravidanza o in allattamento, persone

immunocompromesse, persone con comorbilità mediche instabili (sono state ammesse persone con comorbilità stabili) e persone con anamnesi di allergie.

8-Noi ed i vaccini : che fare ?

Per un individuo, la migliore protezione per sé e per la propria comunità è accettare qualsiasi vaccino EUA non appena viene offerto.

La notevole velocità nello sviluppo dei vaccini SARS-CoV-2 e l'elevata efficacia negli studi di fase III sono un tributo alla scienza collaborativa, al successo delle nuove piattaforme, all'entusiasmo di ricercatori e partecipanti e al sostegno finanziario dei governi. È stato stimato che il **70%-90%** della popolazione deve essere vaccinato per ottenere **l'immunità di gregge**.

Tuttavia, l'immunità di gregge dipende dall'efficacia dei vaccini utilizzati e dalla durata dell'immunità indotta dal vaccino, nonché **dall'immunità naturale**; e i **tassi di infezione** sono collegati a pratiche sicure continue, tra cui il **distanziamento sociale e il mascheramento**.

Devono essere superate diverse barriere nel percorso dallo sviluppo del vaccino alla vaccinazione diffusa, comprese **forniture adeguate** per distribuire i vaccini dove sono necessari e l'accettazione pubblica della vaccinazione.

Le aziende coinvolte nello sviluppo di vaccini SARS-CoV-2 hanno ricevuto ordini di pre-approvazione e hanno prodotto milioni di dosi prima del completamento degli studi di fase III. **Tuttavia, l'offerta è in ritardo rispetto alla domanda**. La distribuzione è stata ostacolata dalla necessità di conservare alcuni vaccini a -20°C e, nel caso di BNT162b, a -70°C . Questi requisiti rigorosi rendono difficile la distribuzione dei vaccini mRNA. Anche la necessità di due dosi di vaccino aumenta notevolmente la complessità della vaccinazione di massa in un momento in cui i dipartimenti sanitari hanno difficoltà a fornire la prima dose di vaccini a chi ne ha bisogno.

Avere il vaccino Ad26.COVS.2S con un'elevata efficacia dopo una singola dose può alleviare questa pressione.

Un altro problema con la distribuzione è **l'equità**. Sebbene sia generalmente accettato che le persone a maggior rischio di esposizione a SARS-CoV-2 (ad es. operatori sanitari) o a un decorso grave di COVID-19 (ad es. persone anziane) debbano avere la priorità, identificando le persone ad alto rischio e raggiungendo loro possono essere impegnativi.

Dopo le prime 2-3 settimane, è diventato evidente che **l'approccio per livelli** basato sui fattori di rischio individuali adottato negli Stati Uniti era troppo complesso, spingendo a concentrarsi sulle persone di età pari o superiore a 65 anni.

Tuttavia, negli Stati Uniti, continua a esserci una discrepanza tra il numero di dosi distribuite e il numero di persone ad alto rischio in molte città e contee. Inoltre, l'obbligo di appuntamenti digitali, la necessità di recarsi in un sito di vaccinazione, e l'attesa in fila per ore in alcuni di questi siti ha amplificato le disparità sanitarie messe a nudo dalla pandemia di COVID-19.

Al contrario, i programmi di vaccinazione di massa nei paesi con sistemi sanitari integrati a pagamento unico, come Israele e il Regno Unito ha compiuto la vaccinazione di massa prima e in modo più completo.

-Aran D. Stima dell'efficacia del vaccino COVID-19 nel mondo reale in Israele utilizzando conteggi aggregati [preprint Pubblicato su medRxiv 19 febbraio 2021.

-Vasileiou E. Efficacia della prima dose di vaccini COVID-19 contro i ricoveri ospedalieri in Scozia: studio di coorte nazionale prospettico di 5,4 milioni di persone [preprint]. Pubblicato su SSRN 19 febbraio 2021.

L'intersezione tra i sistemi sanitari e il ritmo dei programmi di vaccinazione di massa è un'area cruciale da studiare all'indomani della pandemia di COVID-19.

Anche quando tutta la logistica funziona senza intoppi, **l'esitazione del vaccino** rimane una sfida. Le preoccupazioni per gli effetti collaterali, la mancanza di fiducia nel processo e il desiderio di aspettare il **vaccino "migliore"** sono fattori determinanti per l'esitazione. Supportiamo ogni

individuo nella scelta del vaccino più adatto alle sue esigenze, ma esortiamo alla cautela nel confrontare direttamente l'efficacia riportata negli studi sui vaccini SARS-CoV-2.

Le differenze negli specifici partecipanti allo studio, i tempi e la posizione degli studi, i tassi di infezione e la prevalenza delle varianti SARS-CoV-2 nella comunità al momento degli studi potrebbero contribuire all'efficacia osservata in modi difficili da correggere.

Il punto chiave da notare è che tutti i vaccini approvati per l'uso in emergenza hanno superato il loro obiettivo prestabilito di almeno il 50% di efficacia. Sia negli studi randomizzati di fase III che nei dati emergenti sull'efficacia nel mondo reale, i **vaccini che hanno ricevuto EUA hanno eccellenti profili di sicurezza ed efficacia**. Inoltre, la vaccinazione è un intervento di sanità pubblica. Il numero di persone vaccinate e la rapidità con cui è possibile eseguire la vaccinazione sono probabilmente fattori determinanti molto più forti dell'efficacia della parola reale rispetto al vaccino specifico in uso. **Per un individuo, la migliore protezione per sé e per la propria comunità è accettare qualsiasi vaccino EUA non appena viene offerto.**

Per aumentare l'adozione del vaccino sarà necessario un piano completo che incorpori più strategie su misura per motivi di esitazione e barriere logistiche in ogni popolazione insieme a messaggi semplici e coerenti sulla sicurezza e l'efficacia. La scienza ci ha permesso di sviluppare rapidamente vaccini contro SARS-CoV-2 e di dimostrarne la sicurezza e l'efficacia. È giunto il momento che l'umanità ci aiuti a superare il divario tra vaccino e vaccinazione.

Golob JL, Lugogo N, Lauring AS, Lok AS. SARS-CoV-2 vaccines: a triumph of science and collaboration. *JCI Insight*. 2021 May 10;6(9):149187. doi: 10.1172/jci.insight.149187. PMID: 33822773.

Dipartimento di Medicina Interna, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan, USA.

To be continued...