

2. dicembre

Cambiamenti climatici + Pandemia = colera

Niente racconta di più di una persona del modo in cui muore.

Gabriel García Márquez
da *L'amore ai tempi del colera*

Quando si tratta di comprendere i perché e i percome del clima, c'è una quantità infinite di cose che bisogna apprendere, ma la vita concede solo un tempo limitato nel quale impararle.

Lente ma inesorabili, la temperatura sulla Terra continua a salire. Con le temperature che aumentano si espande anche la diffusione di batteri e virus in particolare quelli responsabili delle **zoonosi**, cioè le malattie trasmesse all'uomo dagli animali.

Il **2 ottobre Haiti** ha annunciato che il **colera** è tornato nel paese. I ricordi della precedente epidemia, che ha ucciso quasi 10.000 haitiani tra il 2010 e il 2019, sono ancora vivi; ora, con bande violente e clan di delinquenti che lottano per il controllo del Paese e il sistema sanitario allo sbando, le cose potrebbero mettersi di nuovo molto male.

Pochi giorni dopo, **il Libano** ha riportato i suoi primi casi di **colera** dal 1993, in un rifugiato siriano e in un operatore sanitario nel nord del Paese. Altri casi sono seguiti rapidamente e le organizzazioni sanitarie temono che il sistema sanitario libanese, duramente colpito da anni di crisi finanziaria, possa cedere sotto il nuovo fardello.

Due settimane dopo, anche il **Kenya**, dove milioni di persone sono fuggite dalla peggiore siccità degli ultimi decenni, ha riportato **i suoi primi casi di colera**.

L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) definisce queste epidemie come **un'ondata "senza precedenti" di casi di colera**, guidata in parte dal **cambiamento climatico, dagli incendi di intere territori del pianeta** e dalle ricadute della pandemia di **COVID-19**.



Trenta paesi hanno segnalato focolai quest'anno, rispetto a meno di 20 in media negli ultimi 5 anni.

"C'è una tendenza di più paesi colpiti, in più regioni, con una durata più lunga dei focolai", afferma **Daniela Garone** medico argentino originario di Buenos Aires, infettivologa coordinatrice medica internazionale di **Medici Senza Frontiere (MSF)**



ha comunicato che c'è una tendenza di più paesi colpiti, in più regioni, con una durata più lunga dei focolai ma in particolare che la **scorta globale di vaccini contro il colera** sta diminuendo, costringendo le organizzazioni sanitarie a razionare le dosi e a ripensare la loro strategia di controllo e prevenzione.

Il **colera**, diffuso attraverso l'acqua o il cibo contaminato dal batterio **Vibrio cholerae**, può causare grave diarrea e uccide ogni anno da **20.000 a 140.000 persone**. La mancanza di acqua potabile pulita, la povertà, i disastri naturali e i conflitti armati, come la violenza delle bande ad Haiti, hanno tradizionalmente alimentato le epidemie. Solo pochi anni fa, le prospettive di ridurre l'onere sembravano migliorare.

Nel 2015 è stato approvato un nuovo vaccino economico, a base di batteri inattivati privi di parte della loro tossina; milioni di dosi sono state aggiunte a una scorta internazionale per uso di emergenza.

Nel 2017, l'OMS e numerosi partner internazionali hanno lanciato una nuova ambiziosa strategia di controllo basata sulla vaccinazione, sul *miglioramento dei servizi igienico-sanitari* e sull'ampliamento *dell'accesso all'acqua potabile* e al trattamento. Aveva lo scopo di ridurre del **90%** le morti per colera ed eliminare la malattia in 20 paesi entro il 2030.

Philippe Barboza, che dirige la *sezione Colera e malattie diarroiche epidemiche* dell'OMS ritiene che le condizioni meteorologiche estreme alimentate dal riscaldamento globale sono parte del motivo per cui i casi sono invece in aumento,



La **siccità** nell'Africa occidentale e nel Corno d'Africa, le **massicce inondazioni** nel sud-est asiatico e i **cicloni** nell'Africa meridionale hanno provocato lo sfollamento delle persone e distrutto le infrastrutture idriche e igienico-sanitarie. Il bilancio e l'incombente del COVID-19 sul sistema sanitario ha peggiorato le cose.

Il tasso di mortalità per casi di **colera** in Africa nel 2021 è stato del 3% circa tre volte superiore rispetto ai 5 anni precedenti riconducibile ad un accesso ritardato all'assistenza sanitaria in gran parte dovuto alla pandemia Covid-19.

L'immediata conseguenza è che **36 milioni di dosi di vaccino** che dovrebbero essere recuperati dalla scorta strategica quest'anno **non saranno sufficienti**.

La protezione completa richiede due dosi somministrate a distanza di 2 settimane, ma attualmente la fornitura copre solo 18 milioni di persone insufficiente per vaccinare Bangladesh, Pakistan, Etiopia, Nigeria.



Un uomo riceve un vaccino orale contro il colera presso un barbiere ad Akkar, in Libano, il 12 novembre.

Il mese scorso, il gruppo di coordinamento internazionale che gestisce le scorte, composto da **OMS**, **MSF**, **UNICEF** e **Federazione internazionale delle società di Croce rossa** e **Mezzaluna rossa**, ha annunciato che avrebbe smesso di somministrare le seconde dosi per allungare le scorte e rischiando nel contempo di vanificare gli effetti della prima dose vaccinale

David Sack, esperto di malattie infettive presso la *Bloomberg School of Public Health della Johns Hopkins University*, si dice “perplesso” per la decisione di abbandonare la seconda dose invece di rimandarla.



In uno studio recente del 14 novembre *An Age-stratified, Randomized Immunogenicity Trial of Killed Oral Cholera Vaccine with Delayed Second Dose in Cameroon*, il suo team suggerisce di somministrare la seconda dose dopo 1 anno anziché 2 settimane in quanto efficace per aumentare la risposta immunitaria.

Ateudjieu J et al Am J Trop Med Hyg. 2022 Nov 14;107(5):974-983.

Ma a meno che i focolai non rallentino nei prossimi mesi, la fornitura di vaccini non consentirà nemmeno una seconda dose ritardata. Inoltre, le attuali linee guida dell'OMS non consentono un intervallo superiore a 6 mesi, afferma **Daniela Garone** che ha chiesto di riformulare la tempistica vaccinale.

Piove sul bagnato : la **Shantha Biotechnics** in India, che produce il **10%** della fornitura globale di vaccini contro il colera, prevede di interrompere la produzione entro la fine del 2023. Il direttore generale dell'OMS **Tedros Adhanom Ghebreyesus** ha esortato Shantha e la sua società madre, Sanofi, a riconsiderare la sua decisione, che lascerebbe un solo produttore, **EuBiologics** della Corea del Sud impossibilitato a far fronte a possibili richieste visto l'attuale progressione e i trend attuali.

L' **International Vaccine Institute (IVI)**, un'organizzazione senza scopo di lucro con sede in Corea del Sud che ha contribuito a sviluppare il vaccino orale a basso costo, sta lavorando con **EuBiologics** per aumentare la sua capacità di produzione da circa 80 milioni a 90 milioni di dosi. Sta anche aiutando una società sudafricana di nome **Biovac** a creare una struttura per produrre gli scatti, in un progetto finanziato dal *Wellcome Trust* e dalla *Bill & Melinda Gates Foundation*.

Ma entrambi gli sforzi richiederanno diversi anni. Per il prossimo futuro, i paesi che hanno messo insieme piani pluriennali per controllare il colera e hanno richiesto vaccini dalle scorte probabilmente riceveranno meno dosi di quanto richiesto, o li riceveranno molto più tardi con conseguenze drammatiche ai fini di un contenimento dell'attuale espansione del *colera*.

Anche se i vaccini sono solo un modo per affrontare la crisi. Il *colera* è facile da trattare con la soluzione reidratante orale, a patto che venga somministrato rapidamente. Ciò rende fondamentale l'accesso all'assistenza sanitaria di base in affanno durante una concomitante pandemia dove l'unica arma a disposizione è lavorare per migliorare l'accesso all'acqua pulita e ai servizi igienico-sanitari.

A chi legge

*Mi è parso utile dedicare il report di oggi al **colera** e ricordare **che** Viviamo in un'epoca che non vuole vedere, avvolta da una fiducia borghese che crede nella regolarità del mondo; che verrà ricordata, nonostante questa parvenza di consapevolezza, come l'epoca della "grande cecità". (Amitav Ghosh). Anche per ricordare quello che è successo a Napoli nel lontano 1973*



Colera: Napoli 1973 in fila per la vaccinazione

Un anno fa... Baedeker/Replay del 2. Dicembre

I vaccini disponibili sono efficaci contro le attuali varianti?

Tutti noi vaccinati ci chiediamo se i vaccini fatti mesi fa mantengono ancora la loro efficacia, se ci proteggono se non dall'infezione almeno da non finire in ospedale affamati di aria. Erri De Luca a proposito di «mantenere» scrive: a dieci anni era il mio verbo preferito. Comportava la promessa di tenere per mano, mantenere. E' questo è lo smarrimento che proviamo noi vaccinati, il timore che la fragile immunità non ci tenga più la mano e che ci stia abbandonando In un periodo inferiore a un anno, diversi vaccini altamente efficaci mirati alla proteina spike SARSCoV-2 che comprende più piattaforme (mRNA incapsulato con nanoparticelle lipidiche, virione inattivato o piattaforme di vaccini con vettori virali hanno ottenuto l'autorizzazione all'uso di emergenza, l'approvazione della Drug Administration e sono stati distribuiti con centinaia di milioni di dosi somministrate in tutto il mondo (<https://covid19.who.int>). Nonostante il successo dei vaccini COVID-19 e il loro potenziale per ridurre la pandemia, la continua evoluzione di varianti più trasmissibili SARS-CoV-2 (VOC) mette a repentaglio l'efficacia delle campagne di vaccinazione. Questi VOC includono B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), B.1.1.28 (Gamma) e B.1.617.2 (Delta), e da pochi giorni OMICRON che hanno tutti sostituzioni nella proteina spike. Esperimenti in coltura cellulare suggeriscono che la neutralizzazione da parte del siero indotto dal vaccino è diminuita contro varianti che esprimono mutazioni nel gene spike in particolare nelle posizioni L452, E484 e altrove . Queste mutazioni consentono di sfuggire a tre classi di anticorpi terapeuticamente rilevanti ed evidenziano inoltre la prospettiva di una reinfezione con varianti antigenicamente distinte e prefigurano una ridotta efficacia dei vaccini a base di spike.

Kostantin Kurt Wibmer del National Institute for Communicable Diseases (NICD) of the National Health Laboratory Service (NHLS) di Johannesburg, ha dimostrato che i sieri dei vaccinati Moderna e Pfizer-BioNTech mostrano una neutralizzazione significativamente ridotta contro la variante γ 501Y.V2. ma sembrano mantenere l'efficacia contro il COVID-19 grave. Tuttavia le funzioni effettrici anticorpali, suscitate dall'infezione e dalla vaccinazione, proteggono dalla reinfezione. Wibmer sottolinea l'urgente necessità di piattaforme di progettazione di vaccini rapidamente adattabili alle prossime varianti che prevede sempre più frequenti (Wibmer 2021) Un trial congiunto tra il Department of Biochemistry, University of Washington, e l'istituto svizzero Biomed ha evidenziato come Una nuova variante di preoccupazione (VOC) denominata CAL.20C (B.1.427/B.1.429), originariamente rilevata in California, porta mutazioni della glicoproteina spike S13I nel peptide segnale, W152C nel dominio N-terminale (NTD), e L452R nel dominio di legame al recettore (RBD). Il plasma di individui vaccinati con un vaccino RNA messaggero a base di isolato Wuhan-1 o di individui convalescenti ha mostrato titoli neutralizzanti che sono stati ridotti da 2 a 3,5 volte contro la variante B.1.427/B.1.429 rispetto agli pseudovirus wild-type. La mutazione L452R ha ridotto l'attività neutralizzante in 14 dei 34 anticorpi monoclonali specifici per RBD (mAb). (McCallum et al 2021)

I vaccini a base di vettori virali (ChAdOx1 nCoV-19 e Ad26.CoV2) e a base di nanoparticelle proteiche (NVX-CoV2373) hanno mostrato un'attività ridotta (dal 10 al 60%) contro l'infezione sintomatica causata dalla variante B.1.351 negli studi clinici sull'uomo condotti in più centri:

(per l'elenco completo vai all'originale)

Interessanti i risultati del National Study Group for COVID-19 Vaccination del Weill Cornell Medicine-Qatar sui i vaccini a base di mRNA (come ad esempio BNT162b2) che riportano una mantenimento dell'efficacia di circa il 75% contro la variante B.1.351 negli esseri umani con una protezione quasi completa contro le malattie gravi (Abu-Raddad LJ 2021) L'immunizzazione con due dosi da 100 μ g del vaccino mRNA-1273 incapsulato con nanoparticelle lipidiche che codifica per una glicoproteina a punta SARS-CoV-2 stabilizzata con prolina corrispondente allo storico virus Wuhan-Hu-1 ha conferito un'efficacia del 94% contro il COVID sintomatico -19 negli studi clinici condotti negli Stati Uniti Eriportati dal COVE Study Group (Benneth H 2021) Diversi produttori hanno progettato vaccini modificati che prendono di mira VOC specifici, incluso B.1.351, per una possibile immunizzazione o potenziamento. In effetti, è stato recentemente generato un vaccino mRNA-1273.351, che codifica per una glicoproteina spike SARS-CoV-2 stabilizzata con prolina dal virus B.1.351. Il 30 novembre il Department of Medicine, Washington University School of Medicine, St.

Louis nel report *Protective activity of mRNA vaccines against ancestral and variant SARS-CoV-2 strains* ha valutato l'immunogenicità e l'attività protettiva dei vaccini mRNA storici (mRNA-1273, progettati per la proteina spike Wuhan-1) o modificati (mRNA-1273.351, progettati per la proteina spike B.1.351) Moderna nei topi 129S2 e K18-hACE2. I topi sono stati immunizzati con formulazioni ad alto o basso dosaggio dei vaccini mRNA, in cui la vaccinazione a basso dosaggio ha modellato risposte immunitarie subottimali. L'immunizzazione con formulazioni a entrambe le dosi ha indotto anticorpi neutralizzanti nel siero contro l'ancestrale SARS-CoV-2 WA1/2020 e diverse varianti del virus, sebbene i titoli sierici fossero inferiori contro il virus B.1.617.2 (Delta). La protezione contro la perdita di peso e la patologia polmonare è stata osservata con tutti i vaccini ad alte dosi contro tutti i virus. Tuttavia, le formulazioni a basso dosaggio dei vaccini, che hanno prodotto risposte anticorpali e delle cellule T di minore entità, hanno mostrato infezioni polmonari con B.1.617.2 e sviluppo di polmonite nei topi K18-hACE2. (Baoling Y 2021) Cosa può significare tutto questo?

(Per continuare vai all'originale)