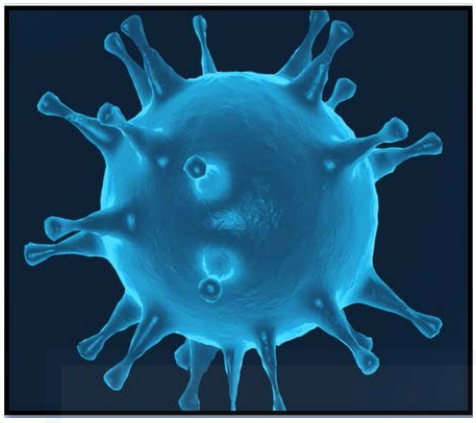
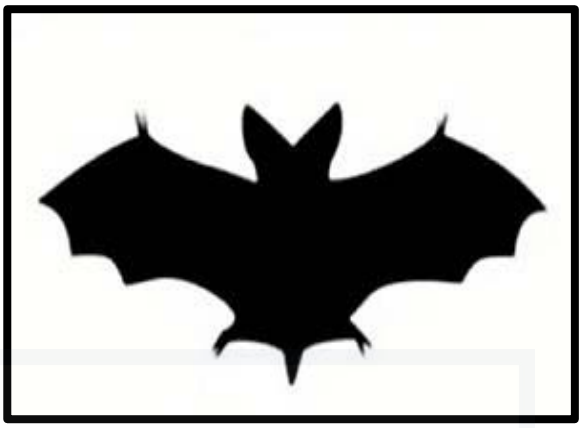
PDF8 a: i Vaccini, domande dei pazienti.





In questo 14° aggiornamento, al 7 luglio 2021, della relazione COVID-19, iniziata il 2 marzo 2020, risponderemo ad alcune classiche domande:

1. Quali sono i vaccini approvati e in uso, sono tutti uguali e come sono stati sperimentati? A pagina 2,

2. Esistono effetti collaterali, quali e in che percentuali? A pagina 5.

3. I vaccini sono per tutti, per quale età? A pagina 8.

4. Chi ha già avuto il COVID-19? A pagina 9.

5. Occorre un test sierologico degli anticorpi prima della vaccinazione? A pagina 10.

6. Come faccio a sapere se dopo la vaccinazione sono effettivamente difeso e per quanto tempo dura la protezione? A pagina 11.

7. Influiscono le mutazioni sull'efficacia delle vaccinazioni? Variante inglese (alfa), variante indiana (delta) pagina 14, ed altre, a pagina 11.

8. In Inghilterra dove 62% della popolazione ha già avuto le due dosi, perché continuano ad esserci tanti contagi? A pagina 16.

Per medici:

Appendice 1. Puntualizzazione sui vaccini Pfizer, Moderna, Astra Zeneca, Johnson e Johnson (professor Sergio Romagnani, cattedratico immunologo di Careggi), a pagina 16.

Appendice 2. Il futuro della tecnica dell'mRNA messaggero (Pfizer e

Moderna). A pagina 20.
Appendice 3. EDTA: la probabile causa delle trombosi del vaccino Astra Zeneca. A pagina 22.
Appendice 4. La trombosi piastrinopenica di alcuni casi di pazienti vaccinati. A pagina 31.

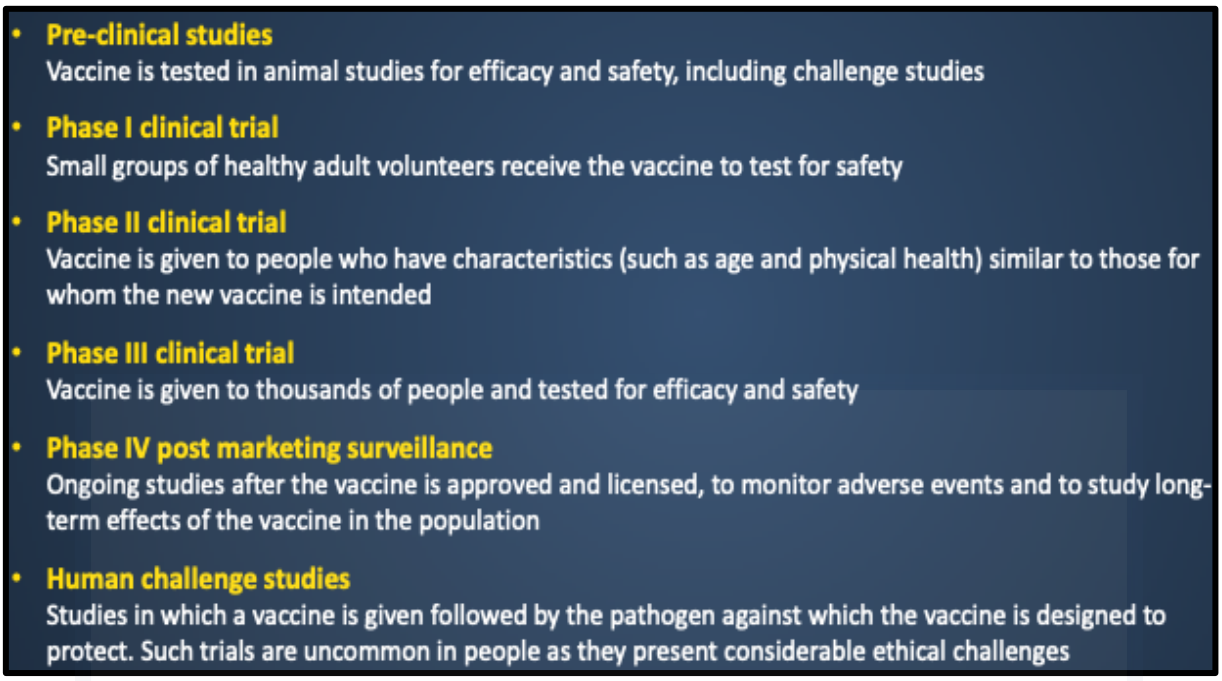
1) Quali sono i vaccini approvati e in uso e come sono stati sperimentati?

Nel mondo occidentale i vaccini somministrati sono:

- **il vaccino a mRNA Comirnaty di Pfizer/BioNTech, autorizzato dal 22 dicembre 2020 e utilizzato dal 27 dicembre 2020),**
- **il vaccino a mRNA Moderna, autorizzato dal 7 gennaio 2021 e utilizzato dal 14 gennaio 2021,**
- **il vaccino a vettore adenovirale ricombinante dello scimpanzè di AstraZeneca, ora chiamato Vaxzevria, autorizzato dal 29 gennaio 2021 e utilizzato dall'1 febbraio 2021,**
- **il vaccino a vettore adenovirale ricombinante umano Jansen di Johnson & Johnson, autorizzato dal 12 marzo 2021e utilizzato dal 22 aprile 2021.**

Sono stati scelti dalle "agenzie regolatorie" per l'autorizzazione dei vaccini che sono:
FDA (Food and Drug Administration americana),
EMA (European Medicine Agency),
AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) e
MHRA (inglese),
che hanno provveduto ai dovuti accertamenti prima di autorizzarne l'uso, anche se attualmente "in emergenza" (come vedremo oltre).

Le Fasi della certificazione di un vaccino.



Contributo del professor Duccio Cavalieri, associato di microbiologia, docente di Microbiologia generale a CTF e Biologia Forense e Biotecnologie Microbiche a Biologia.

Riassumo lo schema.

Fase preclinica in laboratorio e su animali (valutazione di tossicità ed eventuali effetti collaterali).

Fase clinica 1. Sperimentazione del vaccino su piccoli gruppi di volontari sani.

Fase clinica 2. Sperimentazione del vaccino su gruppi ampi di volontari sani con le caratteristiche di età e salute corrispondenti a quelle dei futuri soggetti da vaccinare.

Fase clinica 3. Sperimentazione su migliaia di volontari per valutarne l'efficacia e la sicurezza.

Fase clinica 4. Approvazione da parte degli organi regolatori e immissione sul mercato, controllo di effetti collaterali a breve e lunga scadenza.

Fase 5. Eticamente problematica, quasi mai attuata, consiste nel somministrare il virus patogeno a soggetti vaccinati…

Ad oggi 27 giugno, tutti i vaccini proposti per COVID-19 sono approvati "in emergenza", e non sarebbe stato possibile altrimenti!!

Questo in quanto, non trascurando nessuna fase, la valutazione è stata più veloce, perché effettuata con la "rolling revue" (studiare le fasi 1 quando le fasi 2 non sono ancora concluse, e non tutte le fasi assieme alla fine della fase 3).

Ora siamo nella fase 4, cioè a disposizione delle autorità sanitarie addette alla vaccinazione e da tutti medici del mondo possono arrivare, come per qualsiasi farmaco in commercio, le segnalazioni di eventuali effetti collaterali (che ci sono in percentuali bassissime).

Perché in emergenza? Mancano logicamente i controlli a 5 /10 anni…impossibili (va peraltro detto, come anticipato nel PDF6, trattando il vaccino Pfizer, che la tecnica mRNA è collaudatissima da anni per la terapia dei tumori, e si è semplicemente modificato..il nemico da combattere!

Dobbiamo capire che siamo in guerra (oltre 4.000.000 di decessi nel mondo, 620.000 decessi in USA, 400.000 in India, 127.500 in Italia il 7 luglio 2021) e che se aspettiamo (inutilmente, dato che la tecnica ha quasi 20 anni) di avere risultati a distanza comunque molto sicuri, la mortalità potrebbe raggiungere nel frattempo numeri spaventosi (in effetti lo sono già in Perù o in Brasile per esempio, vedi PDF 9: I Numeri della pandemia, e PDF10: Le prospettive).

Tutte le società produttrici di vaccino hanno accordi con gli stati, per la copertura degli effetti collaterali…..

Letterature pubblicate e dati grezzi hanno all'inizio convinto "relativamente" anche illustri virologi italiani in attesa prudenziale (che si sono comunque poi vaccinati, per dare l'esempio).

Reazioni avverse stanno emergendo di vario livello, in percentuali bassissime peraltro in rapporto alle vaccinazioni effettuate, e considerando che il rapporto svantaggi / vantaggi (se efficaci) è incommensurabile, vaccinarsi è logico.

Concludendo:

i vaccini a mRNA oggi impiegati in Italia funzionano bene e sono sicuri,

comunque coprendo il 95% dei vaccinati, non coprono il restante 5%, e la durata della copertura andrà valutata (6 mesi o più?).

Il vaccino Astra Zeneca copre il 70%, e il Johnson l'80%, comunque bloccano la letalità già dopo la prima inoculazione.

Insufficiente copertura per i vaccini cinesi (per loro stessa ammissione, e se ne vedono le conseguenze in Sudamerica dove sono stati adottati perché..regalati).

Per le prossime future varianti possibilmente resistenti si sta già approntando il richiamo (Pfizer annuncia di essere pronta dal 9 luglio).

Come vedremo nel PDF 10: Prospettive, considerando la copertura non totale dei pur ottimi attuali vaccini, le future varianti potenzialmente resistenti, l'ostinazione dei no wax (che stanno per fortuna calando leggendo le statistiche (ne abbiamo abbondanti nel PDF) e 10) e l'impossibilità di vaccinare tutto il mondo

le mascherine andranno indossate ancora a lungo in caso di assembramenti all'esterno e in ambienti chiusi non richiedenti il Green Pass.

2) Esistono chiaramente effetti collaterali, quali e in che percentuali?

I primi giorni dopo la somministrazione del vaccino:

- **per Pfizer e Moderna talora leggero dolore al muscolo deltoide, sede dell' inoculazione, leggero senso di stordimento, rarissima qualche linea a di febbre.**
- **per Astra Zeneca e Johnson e Johnson: leggero dolore al muscolo deltoide sede dell' inoculazione, stordimento più accentuato per alcuni giorni, qualche linea di febbre….. leggera dolenzia muscolare, il tutto simile ad una influenza talora leggerissima talora meno.**

Settimane /mesi dopo la somministrazione del vaccino:

- **per ambedue possono persistere astenia, leggera dolenzia muscolare confusione mentale (variabili anche in rapporto all'età).**

Altri effetti collaterali non mancano, come per qualsiasi farmaco (lo shock anafilattico da penicillina incide per es. per 1 caso su 200.000), ma il ragionamento da fare è: qualche effetto collaterale leggero (non certo quelli rarissimi di trombosi incurabile) è più accettabile rispetto alla tragedia di una terapia intensiva ed eventuale decesso considerando che la mortalità da COVID-19 riguarda il 2% dei contagiati (vedi nel PDF9: I numeri della Pandemia).

In Italia, al 26 aprile 2021, sono state effettuate 223 segnalazioni sui vaccini anti-Covid con esito "decesso". Riguardo alla possibilità di morte dopo il vaccino, il tasso di segnalazione dei casi con esito fatale registrato in Italia è di 1,23 su 100 mila dosi per tutti i vaccini, senza distinzione.

Su 223 casi segnalati totali, 191 segnalazioni sono relative a pazienti fragili con una o più patologie intercorrenti o pregresse e in politerapia, soprattutto malattie cardiovascolari, malattie metaboliche, patologie oncologiche, malattie neurodegenerative (come l'Alzheimer), malattie respiratorie, patologie renali o epatiche gravi e malattie del sistema emolinfopoietico.

Rapporti AIFA da Il sole 24 ore:

i morti da vaccinazione sono al 20 maggio 328 su 32 milioni e mezzo di dosi somministrate (mortalità dello 0,001%). Quattro solamente di questi risultano avere una associazione causale plausibile con il vaccino.

Mortalità dalla malattia Covid-19 in Italia:

in Italia 127.000 decessi cioè il 3 % dei 4.270.000 contagiati (mortalità causata dalla malattia in se per il 30%, il resto essendo correlato a patologie concomitanti).

- **Ora a luglio il rischio di decesso è crollato a meno di 50 morti su 41.000 malati, cioè 0,12%.**

In pratica la mortalità da effetti collaterali del vaccino è 3.000

volte inferiore alla mortalità da malattia da Covid-19, e comunque da mancata intercettazione di patologie associate.

Il 55,6% dei casi riguarda donne, il 43,4% gli uomini.
L'età media era di 79,1 anni (ma il range va da 26 a 104 anni e l'età media si sta abbassando). **Nello specifico, queste le morti segnalate:**

- **Pfizer: 150 (1,17 su 100 mila)**
- **Moderna: 39 (3,05 su 100 mila)**
- **AstraZeneca: 34 (0,85 su 100 mila)**

In effetti nelle RSA e con le persone molto anziane il vaccino PFIZER veniva adoperato preferenzialmente, dati i minori effetti collaterali, che peraltro sarebbero comunque meno tollerati in quell'età.

- **La risposta viene infatti dalle dichiarazioni del Norwegian Institute of Public Health, interpellato dall'agenzia di stampa Bloomberg, dopo la diffusione della notizia dei 23 decessi dopo vaccino Pfizer, in una RSA.**
- **La spiegazione: «Per pazienti con più grave fragilità, anche gli effetti collaterali relativamente lievi dei vaccini possono avere gravi conseguenze. Quindi per coloro che hanno comunque una vita residua molto breve, il rapporto beneficio/rischio del vaccino può essere marginale o irrilevante».**
- **Cioè in questi pazienti la vaccinazione NON E' INDICATA come vedremo oltre.**

Non sono descritti decessi a seguito di shock anafilattico o reazioni allergiche importanti, **frequente** la segnalazione di **eventi correlati a patologie pregresse o fattori di rischio specifici per l'evento fatale considerato.**

Il differente tasso di segnalazione di eventi con esito fatale è in larga parte dipendente dalla **diversa popolazione target dei singoli vaccini e dalla diversa esposizione.**
Dobbiamo ricordare che:

- **Pfizer è il vaccino più somministrato**, in una popolazione più eterogenea **per età rispetto al vaccino Moderna, e, pertanto, ha il peso maggiore nel calcolo del tasso di segnalazioni di decesso dell'intera popolazione dei vaccinati;**
- **Moderna è stato somministrato soprattutto a pazienti più anziani o molto fragili**, con conseguente **maggiore probabilità di eventi fatali coincidenti;**

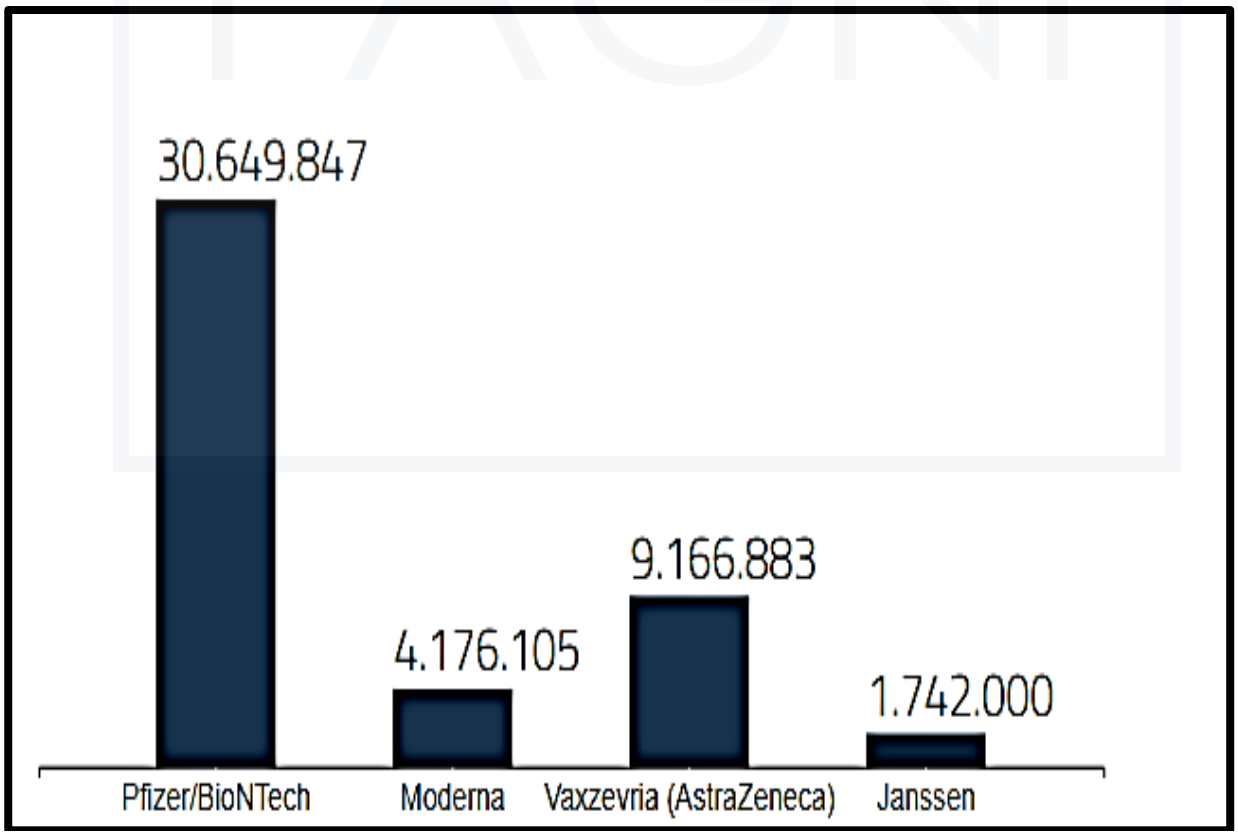
- **AstraZeneca è stato usato, nel periodo in esame, mediamente in una popolazione più giovane e meno fragile**, con conseguente **tasso di segnalazione di decessi più basso.**

I tassi di segnalazione osservati in Italia sono in linea con quelli riportati a livello internazionale, soprattutto dall'Agenzia regolatoria del Regno Unito, che ha ampiamente utilizzato e monitorato tre dei quattro vaccini attualmente somministrati sul nostro territorio.

. In base ai dati aggiornati al 29 aprile, il tasso di segnalazione di eventi ad esito fatale nel Regno Unito, dove il numero di vaccinazioni è stato maggiore nei mesi di aprile maggio giugno, indipendentemente dal nesso di causalità, corrisponde a:

- **1,9 su 100 mila dosi somministrate per Pfizer (347 segnalazioni per 18 milioni di dosi somministrate)**
- **2 su 100 mila dosi somministrate per Moderna (2 per 0,1 milioni di dosi).**
- **3,1 su 100 mila dosi somministrate per AstraZeneca (685 segnalazioni per 26,4 milioni di dosi).**

Al 14 giugno sono stati eseguiti 45 milioni di vaccinazioni, così suddivise:



3. Il vaccino è per tutti, e per quale età?

a) il vaccino non è consigliabile se ci sono allergie o ipersensibilità ai suoi principi attivi e ai suoi eccipienti conosciuti,

b) chi ha l'asma o è allergico al gatto o alle graminacee o ha allergie alimentari, non avrà alcun problema a effettuarlo, in ambiente attrezzato essendo un medico presente (per sicurezza).

c) donne incinte: sono a rischio di Covid più severo della media, per cui è importante che possano ricevere il vaccino una volta definiti benefici e rischi con il medico.

Indubbiamente gli studi hanno coinvolto un numero limitato di donne incinte, senza evidenziare per il momento problemi, a parte il fatto di reazioni allergiche leggere a seconda del tipo di vaccino (più frequenti con AZ) come debolezza, mal di testa, confusione mentale, leggero dolore al braccio, a volte più pesanti sono comunque possibili,

d) controindicazione per la vaccinazione nei pazienti con malattie autoimmuni.

Perché si accentua il rischio della Vitt (trombocitopenia trombotica immune indotta da vaccino), che è molto più grave della trombofilia piastrinopenica dei malati autoimmuni, in genere curabile.

La malattia autoimmune, assieme all'età è stata la possibile causa della morte della povera Camilla Canepa a Sestri Levante ai primi giorni di giugno 2021. Il suo medico si era forse dimenticato di segnalare la malattia autoimmune nella presentazione dell'anamnesi pre-vaccinazione.

Il decesso è avvenuto per una gravissima trombosi cerebrale piastrinopenica (Vitt), appunto, dieci giorni dopo la vaccinazione con vaccino Astra Zeneca. Da valutare l'importanza dell'inizio di una forte terapia ormonale 4 giorni prima del decesso. (vedi Appendice 1).

e) Le fasce di età da vaccinare sono state estese fino ai a 12 anni e in un futuro prossimo ai neonati (leggi Appendice 3: Sperimentazioni Moderna).

Nei giovani infatti:

- risposta la risposta è ottimale,

- minor rischio di contagi a scuola,

- minor rischio di contagiare a casa genitori e nonni (non ancora vaccinati efficientemente).

Comunque anche se è risaputo che nei giovani la malattia è rara, esistono rari casi estremamente gravi (il 2 maggio a NY è deceduto un bambino di 5 anni)

29 maggio.

Il generale Figliolo autorizza le vaccinazioni agli over 16 anni e poi e dal 3 giugno agli over 12 (ricordiamo che i giovani sono grandi diffusori anche se per lo più asintomatici).

Astra Zeneca e Johnson sotto i 50 anni nel sesso femminile, secondo Mannuccio Mannucci esperto coagulazione vaccini AIFA, possono causare VITT (Vaccine induced thrombotic e thrombocitopenia) trombosi di milza e seni cavernosi, piastrinipenia emorragia cerebrale, (vedi appendice 1).

Mai con Pfizer in Israele.

4. Chi ha già avuto il Covid-19?

Avendo una quantità di difese più o meno efficiente dovrà vaccinarsi comunque dopo 6 mesi, per due motivi, considerando che il 2% dei guariti potrebbe riammalarsi perché:

- **il vaccino (almeno lo Pfizer, dati del prof. Gianmaria Rossolini, virologo direttore del laboratorio di virologia di Careggi) funge comunque da richiamo e dunque contribuisce ad una protezione più duratura,**
- **l'immunità verso un ceppo precedente, non è detto funzioni contro una eventuale mutazione successiva,**
- **eventualmente (parere personale) una valutazione della copertura anticorpale data dalla pregressa malattia può essere utile (vedi il perché al punto 5)**

5. Occorre fare un esame sierologico degli anticorpi prima della vaccinazione?

Dal QN. del 9 marzo 2021.

Stefano Paternò 43 anni, militare di Augusta, è deceduto presso l'ospedale militare, in seguito a vaccinazione con Astra Zeneca fiala ABV2856.

Diagnosi: Le condizioni di base dal paziente, che era stato affetto da COVID-19 asintomaticamente, quindi a sua insaputa, aveva un'alta carica immunitaria. Aggiungendovi la carica immunitaria derivante dal vaccino, ha sviluppato una carica immunitaria 3 volte superiore al normale determinante una reazione infiammatoria letale.
Il PM ha quindi dissequestrato il lotto imputato in quanto ritenuto non responsabile.
Conclusione mia personale: la pratica di effettuare un esame sierologico, sconsigliata dalle autorità per evidenti motivi logistici/economici (non si spiegherebbe altrimenti), è invece consigliabile anche in vista dei futuri richiami, e questo decesso lo evidenzia.
Effettivamente più degli anticorpi che tendono a ridursi sarebbe interessante verificare l'attività delle cellule della memoria, cioè dei linfociti, ma questa analisi è particolarmente complessa.
-Un team di Seattle, ha analizzato campioni di sangue di 2.200 persone di Vò Euganeo che avevano avuto la malattia ed erano guarite: **con il test sierologico dei linfociti T ha identificato correttamente il 97% di coloro che avevano una diagnosi confermata, mentre invece con il test sierologico anticorpale ha identificato solamente il 77% di coloro che avevano una diagnosi confermata.**
-**Inoltre secondo uno studio svedese pubblicato sulla rivista *Cell* ad agosto 2020**: **l'immunità con cellule T** era evidenziata nel doppio delle persone esaminate, rispetto a quelle nelle quali si cercavano gli anticorpi con i test sierologici anticorpali, normali.

Comunque da metà aprile 2021, è semplice per i primi vaccinati di fare il test sierologico volontariamente per la ricerca degli anticorpi 60 giorni dopo la seconda inoculazione.

6. Come faccio a sapere se dopo la vaccinazione sono effettivamente difeso e per quanto tempo dura la protezione?

I vaccini Pfizer BionTech e Moderna sono molto efficaci, e funzionano nel 95% dei casi, secondo le case produttrici.

Premesso che non tutti i vaccinati rispondono ugualmente al vaccino, il controllo dell'efficacia della vaccinazione nel tempo, al momento non è stata verificata compiutamente.
Non sappiamo per certo quanto dura la protezione e se serve un richiamo, anche se ci aspettiamo che l'efficacia si mantenga come la copertura del vaccino antinfluenzale, un anno circa, ma forse meno.

Solo all'inizio del 2022, quando potranno essere effettuate le analisi sierologiche dei primi pazienti vaccinati per verificare la persistenza degli anticorpi, e dei linfociti e in che quantità, avremo una risposta, e sapere se, come è probabile, quando occorrerà effettuare un "richiamo".

Ha risolto il dubbio Israele (30 gennaio 2021), che ha iniziato da moltissimo tempo a vaccinare. Tamponando i 500.000 soggetti vaccinati ha verificato che tutti i tamponi erano negativi, e quindi non si trattava di soggetti asintomatici cioè portatori sani contagiosi, ma di pazienti sani non ammalati.
Risultati in linea con le conclusioni dal direttore dell'Istituto di virologia di Careggi prof. Gianmaria Rossolini su Pfizer. Comunque Israele dal29 luglio ha iniziato il terzo richiamo.

7. Influiscono le mutazioni dei virus, per esempio la variante delta (indiana), sull'efficacia del vaccino attuale?

Una caratteristica dei virus a Rna è di non essere accurati nel replicarsi: ogni nuova copia può presentare mutazioni che si determinano in modo casuale.

A dicembre 2020 Pfizer, assicurava che le proteine del virus per il quale è stato creato il vaccino, coincidono al 99% con quelle dei ceppi più diffusi, e quindi c'è fiducia che il vaccino funzioni.

Un adeguamento dei vaccini Pfizer o Moderna ad una eventuale variante resistente, si sta ottenendo comunque facilmente in sei settimane, come pure del vaccino Sputnik, oppure il Novavax quando usciranno.

Sono state registrate 12mila varianti nel virus Sars-CoV-2 e fortunatamente per il momento non sono più letali forse solo più aggressive (contagiose).

Dei tre ceppi cinesi originali, il ceppo di Wuhan si è estinto grazie al lockdown, mentre il ceppo Shanghai, arrivato in Europa ha avuto la mutazione D614G denominata variante inglese anche identificabile come VUI-202012/01 o lignaggio B.1.1.7., in futuro "alfa" (più pratico, data la comparsa dell'attuale "delta" che non è giusto chiamarla "indiana"), comparsa dopo l'estate 2020.
E' denominata "Inglese" perché sequenziata in Inghilterra dopo l'estate (gli inglesi hanno laboratori eccezionali per determinare la sequenza genomica, nel senso di organizzazione, impiego di robots, velocità e finanziamento, e quindi l'hanno potuta individuare e "battezzare").
In realtà era già presente ad agosto 2020 a Brescia, solo che è non era stato possibile di sequenziarla subito, per problemi logistici.
Il campione conservato in un laboratorio è stato sequenziato in un secondo tempo (e allora avrebbe potuto essere chiamata italiana, e chi ci dice che la variante indiana non si sia sviluppata altrove? In pratica. Una variante assume il nome dalla località il cui laboratorio l'ha sequenziata, ma questo non significa che sia ivi originata.

Pare oramai certo che la mutazione alfa si diffonda soprattutto tra i più giovani e gli under 20 (fascia 14/19), dove è però scarsamente letale ma non del tutto, anche se resta più letale per gli over 70.
È caratterizzata da una lieve modifica, tra cui la principale (N501Y) a livello della proteina spike, che la rende particolarmente contagiosa (aumento stimato tra il 40% e il 70%) perché ha maggiore capacità di attaccarsi ai recettori ACE 2 delle cellule umane (vedi PDF1), che sono meno frequenti nei giovani (il che li rendeva prima meno attaccabili dalle prime varianti del coronavirus Sars-CoV-2).

Considerata non più letale inizialmente, purtroppo dal 21 gennaio 2021 è stata considerata forse più letale del 20%.

In Gran Bretagna il Covid-19 Genomics Consortium (che comprende le maggiori Università del Paese, finanziato con 20 milioni di sterline), analizzando il 10% dei tamponi positivi, ha potuto realizzare oltre 50 mila sequenze genomiche del coronavirus, permettendo tra l'altro di identificare questa variante inglese, mentre a Brescia dove era già presente da agosto, non è stata individuata perché i laboratori non hanno ricevuto un supporto economico significativo e le nostre strutture di analisi sequenziale sono affidate a iniziative singole e non adeguatamente finanziate.

Altre varianti:

- la variante «20A.EU1, comparsa a giugno nel Nordest della Spagna e rapidamente diffusa nel resto d'Europa, contribuendo alla seconda ondata.

- la variante «Y453F», detta il ceppo dei visoni.

Si tratta di una zoonosi inversa.

Spiegazione: nella Parte 1 abbiamo visto come il virus iniziale, saltando dal pipistrello sull'uomo (spillover) lo contagiasse e determinasse la Pandemia COVID-19 (2020 e 2021).

Uno spillover (inverso questa volta) del virus Sars-CoV-2, si è verificato passando dall'uomo (un allevatore di visoni) all'animale e poi ritrasmesso all'uomo in una forma mutata, chiamata "cluster 5": una variante che mostrerebbe una aggressività notevole per la "ridotta sensibilità agli anticorpi neutralizzanti", in termini tecnici chiamata "zoonosi inversa".

Essendo stati tutti abbattuti in Danimarca e Olanda (17.000.000 di animali), potrebbe essere stata neutralizzato.

Purtroppo lo stesso si è verificato in Italia in allevamenti di visoni a Cremona ed anche in Francia (22 novembre).

Se questa modalità si generalizzasse sarebbe un disastro, perché non potremmo certo vaccinare tutto il mondo animale!

Altre varianti:

- la Sudafricana (501T o Y.V2), detta beta ancora più aggressiva della inglese, sequenziata nell'ottobre 2020 in Sudafrica, in Europa il 28 dicembre: reinfezioni in pazienti guariti da altri ceppi? Se ne sta studiando l'effetto con i vaccini prodotti nel 2020, e se occorrerà produrne di specifici,

- la brasiliana P.1 isolata a gennaio 2021 in Brasile e in Giappone, al 25 gennaio segnalata in molti paesi: reinfezioni in pazienti guariti da altri ceppi? Se ne sta studiando l'effetto con i vaccini prodotti nel 2020, e se occorrerà produrne di specifici.

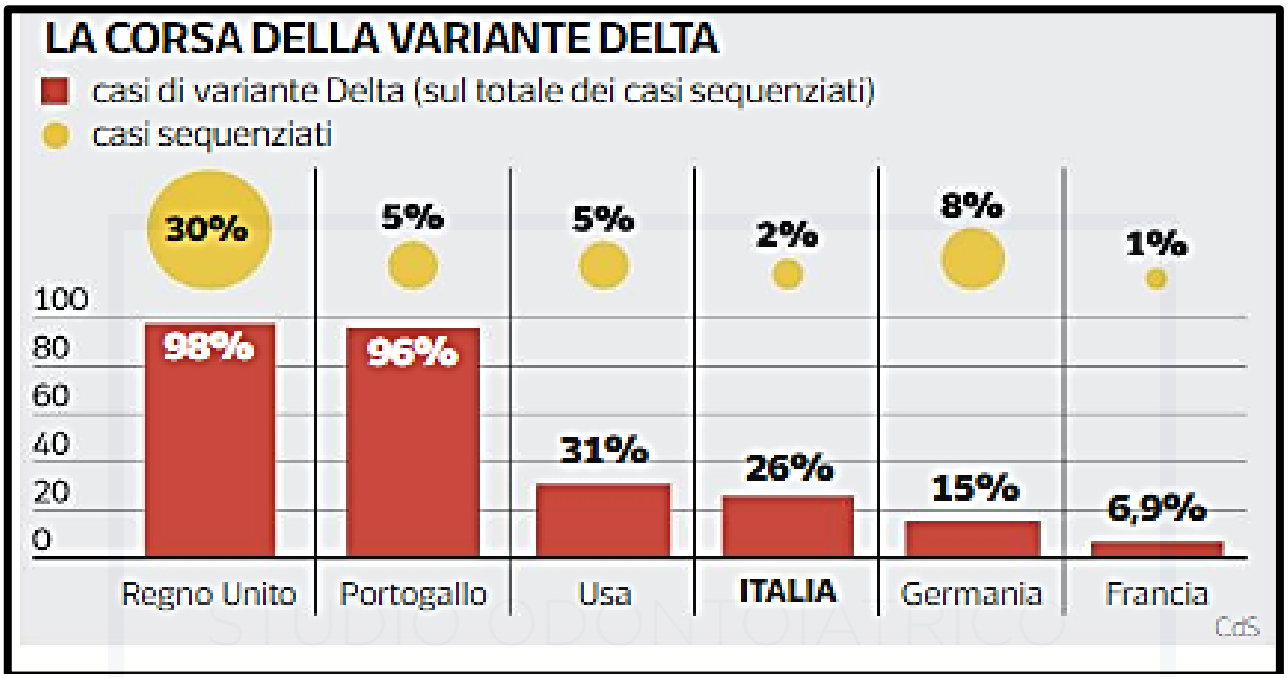
- la variante nigeriana, la variante New York fino all'attuale delta (ex indiana) e alla kappa e ad ogni aggiornamento elencheremo nuove varianti, sperando comunque sensibili agli attuali vaccini.

La variante delta (ex indiana).

La variante delta (ex indiana), coperta parzialmente dai vaccini attuali, si sta diffondendo rapidamente.

Oggi rappresenta il 99% in Inghilterra, e anche in Italia oggi rappresenta il 27% e si suppone l'80% dei casi entro fine agosto 2021, forse non più letale ma indirettamente comunque perché 4 volte più contagiosa.

Dovremo prestissimo completare la vaccinazione con ambedue le dosi, che la coprono sufficientemente e in futuro effettuare il terzo richiamo vaccinico strutturato apposta per coprire la variante indiana e le future.



Schema del 27 giugno 2021.

La doppia dose di vaccini AstraZeneca e Pfizer/BioNTech protegge dalla variante delta (B.1.617.2). Lo conferma un importante studio inglese, pubblicato sul New England Journal of Medicine. Il Phe, ente della sanità pubblica, ha analizzato 20mila pazienti con variante Delta (ex indiana). Due dosi di vaccino Pfizer sono risultate efficaci all'88% nel prevenire la malattia sintomatica, contro il 93,7% ottenuto nei confronti di Alfa (ex inglese). AstraZeneca si è attestato al 67% con due dosi, rispetto al 74,5% relativo ad Alfa. In altre parole, la doppia iniezione funziona un po' meno contro la nuova variante, ma rappresenta comunque un'importantissima barriera contro le forme più gravi, inclusi ricoveri e decessi.

Non necessariamente i virus più contagiosi causano forme più severe di malattia.

La teoria è che cerchino, "intelligentemente" di adattarsi al loro ospite (noi) imparando a non uccidere. Questa ne è la riprova:

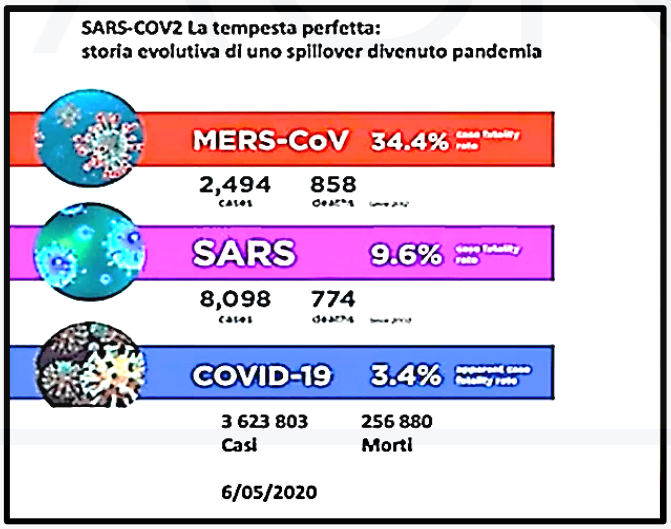
- il coronavirus della Sars CoV 1, geneticamente affine per l'80% all'attuale coronavirus Sars-CoV-2, nel 2002 avendo una letalità del 9,6%, con 8.098 casi, 774 morti si è autoestinto (non avendo più ospiti vivi che lo facessero vivere).

- il coronavirus della MERS (Middle East Respiratory Syndrome), nel 2012 aveva una letalità del 34%, 2.494 casi, 858 decessi si è autoestinto (non avendo più ospiti vivi che lo facessero vivere).

-il coronavirus Sars-CoV-2, della COVID-19, che ha una letalità del 2,5% dei contagiati (bassa, si fa per dire), sta durando da oltre un anno e un altro durerà, avendo già causato a luglio 2021 in quasi 2 anni (vedi PDF1 pagina 11) però 4.000.000 decessi nel mondo e 127.000 decessi in Italia.

Infatti la letalità del coronavirus, nel corso della pandemia, è rimasta più o meno uguale nonostante l'accelerazione dei contagi (qualche preoccupazione per le varianti sudafricana, brasiliana e nigeriana e delta), ma aumentando la contagiosità, a parità di letalità aumenta purtroppo il numero di decessi in valori assoluti aumentando il numero dei contagiati..

- nel febbraio marzo 2021, l'età media dei ricoveri è scesa a 50 anni (le nuove mutazioni). La letalità peraltro non incide in proporzione.



8. In Inghilterra dove 62% della popolazione (il doppio dell'Italia) ha già avuto le due dosi, perché continuano ad esserci tanti contagi fra i non vaccinati?

Semplice, quando si parla di percentuali di vaccinati si intende parlare di

adulti, mentre i giovani, grandi diffusori, sono vaccinati solo in piccole quote.

E comunque il soggetto vaccinato efficacemente, evita la morte sempre, ma non la malattia in molti casi.

Appendice 1.

«Il mio j'accuse: quanti errori enormi sulla vaccinazione. Istituzioni, esperti e media» La scelta sbagliata di AstraZeneca, le decisioni contraddittorie, le omissioni. E gli errori enormi sulla campagna, sia a livello regionale sia governativo. Prof. Sergio Romagnani, dal Corriere fiorentino del 1 APRILE.

J'accuse (Io accuso) fu il titolo dell'editoriale del giornalista e scrittore Émile Zola scritto in forma di lettera aperta al Presidente della Repubblica francese e pubblicato il 13 gennaio 1898 con lo scopo di denunciare i persecutori di Alfred Dreyfus, le irregolarità commesse nel corso del processo che lo vide condannato per alto tradimento, al centro di uno dei più famosi affaires della storia francese.

L'allocuzione J'accuse è entrata nell'uso corrente anche della lingua italiana per riferirsi a un'azione di denuncia pubblica nei confronti della copertura della verità o addirittura di una menzogna.

Prima di indicare i responsabili e gli eventi che io intendo sottoporre al J'accuse è però necessaria una premessa.

Nel corso di molti mesi dopo lo scoppio della pandemia abbiamo tutti creduto e ripetuto che l'unica soluzione definitiva sarebbe stata lo sviluppo di vaccini efficaci e sicuri contro il coronavirus responsabile, il Sars-CoV-2. Tre vaccini già sembravano essere pronti per l'utilizzo fin dall'inizio del 2021: Pfizer-Biontech, Moderna e AstraZeneca.

Già ai primi di dicembre io scrivevo che avevamo un mese di tempo per organizzare in maniera accurata e nei minimi particolari un'operazione che sarebbe stata molto complessa a causa del numero delle persone da vaccinare, decine di milioni in Italia, circa 3,5 milioni nella nostra Toscana.

Il progetto ebbe inizio il 27 dicembre 2020 caricato di trionfalismi e anche di folklore (basti ricordare le famose **«primule»** dell'allora commissario Arcuri), ma gli eventi successivi ci hanno progressivamente condotto verso una sensazione di confusione e frustrazione, **perché a fronte della sicurezza ed efficacia dei due vaccini a Rna (Pfizer/Biontech e Moderna), disponibili tuttavia in un numero di dosi insufficiente, la Ue aveva prenotato numeri elevati di dosi di altri due vaccini, uno dei quali mai decollato e quindi del tutto indisponibile (Sanofi) e l'altro**

(AstraZeneca) gravato prima dall'inconveniente di una valutazione pasticciata a livello dei trials clinici di fase III sui volontari sani, poi dalla scoperta di frequenti effetti collaterali sistemici anche se non gravi (febbre elevata e intenso malessere), infine anche di effetti collaterali rari ma gravissimi, quali gli episodi tromboembolici molto spesso fatali.
Nonostante tutto, l'impellenza di bloccare l'epidemia ha spinto l'organo regolatorio europeo (Ema) e quello nazionale (Aifa), nonché numerosi esperti, programmi tv e articoli di giornale **a tenere sotto tono** (almeno finora) **queste problematiche, continuando a ripetere che tutti i vaccini disponibili sono eguali e devono essere usati a tutti i costi** in nome di uno slogan ripetuto come un mantra, e cioè «che i benefici della vaccinazione sono certamente superiori ai rischi della pandemia».
Anche io condivido in linea generale questa affermazione, tanto è vero che due persone della mia famiglia hanno ricevuto recentemente il vaccino di AstraZeneca. Ma al tempo stesso ho vissuto due mesi di conflitto interiore tra l'esigenza etica e deontologica dello scienziato di dire sempre la verità e il mio senso di responsabilità nel non creare ulteriore confusione e sconcerto in un'opinione pubblica già scossa, facendo una informazione corretta sulla realtà della situazione. Ora ritengo che sia giunto il tempo delle accuse.
J'accuse le responsabilità della Ue nella scelta sbagliata di due vaccini, uno dei quali (Sanofi) poi rivelatosi inesistente e l'altro (AstraZeneca) pieno di problematiche, nonché di non aver immediatamente provveduto ad adoperarsi con tutti i mezzi possibili per cercare di acquisire dosi ulteriori di uno dei due, o di entrambi, i vaccini (Pfizer-Biontech e Moderna) che ormai apparivano sicuri, efficaci e attivi nella protezione sia dalla malattia grave sia dall'infezione asintomatica, come è stato invece fatto in maniera rapida ed efficiente dallo Stato di Israele.
J'accuse gli enti regolatori europeo (Ema) e italiano (Aifa) di aver autorizzato il vaccino AstraZeneca in un primo tempo per i soggetti di età inferiore ai 55 anni, per poi estenderlo agli over 65 e poi anche agli over 75 mentre ora, in seguito agli eventi drammatici degli episodi tromboembolici nei soggetti di età compresa tra 20 e 50 anni, soprattutto di sesso femminile (ormai giunti a 31), la Germania il 30 marzo ne ha limitato l'uso alle persone di età superiore ai 60 anni.
Il vaccino AstraZeneca non è stato mai approvato dalla Svizzera, è ancora sotto esame negli Usa ed è **sospeso sine die in Danimarca, Svezia, Austria e Canada.** In tempi non sospetti (nella prima decade di febbraio), dopo un incontro con l'assessore alla Salute della nostra regione e dietro suo suggerimento, avevo inviato le mie considerazioni critiche all'Aifa, ma i commenti ricevuti in risposta mi hanno confermato la superficialità del loro comitato tecnico-scientifico. **Ora in Francia e Germania questo vaccino viene usato esclusivamente per gli over 60, cioè proprio per le categorie di età per cui non esistevano prove di efficacia nei trials clinici di fase III, quindi capovolgendo ogni concetto di attendibilità e di validità dei dati scientifici.**
J'accuse AstraZeneca di aver condotto gli studi clinici di fase III in maniera «pasticciata», valutando una capacità protettiva media dalla malattia intorno al 60% con due dosi inoculate a distanza di 21 giorni e riportando nel lavoro pubblicato solamente un mese dopo che era meglio

allungare la distanza di tempo tra le due dosi fino a 12 settimane. Inoltre, ancora più di recente, AstraZeneca ha reso noti i dati del trial clinico richiesto in Usa dalla Fda (il loro agente regolatorio) in modo tale da farli definire obsoleti dal National Institute of Allergy and Infectious Diseases (Niaid) dello stesso Paese, così da renderli inaccettabili per ora per la possibile approvazione da parte della Fda.

J'accuse molti miei colleghi di avere esaminato con superficialità e senza la necessaria accuratezza i dati riportati dai ricercatori di AstraZeneca nei due lavori pubblicati su Lancet a gennaio e febbraio, che chiaramente indicavano (oltre alla già ricordata efficacia protettiva parziale, sull'ordine del 60%) l'assenza da parte di questo vaccino di ogni capacità protettiva dall'infezione asintomatica, con il rischio di indurre i vaccinati, senza preavvisarli di questo caveat, a tenere comportamenti irresponsabili derivanti da un falso senso di sicurezza e quindi a facilitare la circolazione del virus e lo sviluppo di nuove varianti. Alcuni mi hanno obiettato che nel Regno Unito si sta registrando un calo deciso delle ospedalizzazioni e dei decessi dopo 30 milioni di vaccinazioni (metà delle quali con vaccino Pfizer-Biontech e metà con AstraZeneca), senza tuttavia tener conto che tutto quel Paese è stato sottoposto a un lockdown durissimo dal primo dicembre 2020 e che quindi è difficile stabilire quanto del calo di questi eventi sia legato al lockdown e quanto alla contemporanea vaccinazione (come del resto dimostrato dai grafici pubblicati sul Financial Times e da me riportati nell'articolo su questo giornale del 7 marzo).

J'accuse anche molti media che hanno completamente trascurato di approfondire queste problematiche in nome del solito slogan «i benefici della vaccinazione sono certamente superiori ai rischi della pandemia». Ne ho subito l'esperienza personale due settimane fa quando, invitato a parlare dei vaccini in una trasmissione tv ad ampia diffusione nazionale, e avendo io premesso che prima di accettare l'invito avrei voluto rendere loro note per un principio di onestà intellettuale le mie convinzioni critiche nonché le motivazioni che le ispiravano (che in effetti ho inviato al regista la sera stessa per iscritto), l'invito è stato annullato perché le mie considerazioni non «sarebbero state in sintonia con la loro linea editoriale» (sic!).

J'accuse la strategia vaccinale del precedente governo nazionale che si è rivelata praticamente inesistente, perché non ha organizzato alcun progetto degno di questo nome lasciando il compito alle Regioni — con la conseguenza di una confusione generalizzata, che stiamo ora vivendo sulla nostra pelle — e senza aver messo a punto nessun programma alternativo («piano B»).

J'accuse l'organizzazione vaccinale della Toscana per aver sprecato tantissime dosi di vaccino «buono» su persone per le quali non era indispensabile (per esempio impiegati della sanità o personale non in prima linea ma magari in smart working) sottraendolo alle persone a rischio di malattia grave a causa della loro età avanzata e/o delle loro fragilità. Ma anche per aver scelto di utilizzare gli ambulatori dei medici di base per la vaccinazione degli over 80, scelta che ha allungato di almeno più di un mese i tempi del programma vaccinale di questa categoria **(tanto che la Toscana si trova agli ultimi posti tra le regioni).** I medici di base avrebbero dovuto limitarsi, a mio avviso, a vaccinare a domicilio solo le persone di questa età, o anche di età inferiore ma

comunque molto fragili, impossibilitate a muoversi, usando per tutti gli altri anziani capaci ancora di mobilità un classico hub vaccinale, certamente molto più efficiente e quindi tale da consentire una maggiore velocità.

Mi rendo bene conto che accusare per gli errori enormi compiuti finora a così tanti livelli non sia sufficiente. Ora bisogna soprattutto pensare ai grandi problemi che ci attendono nel prossimo futuro.

Infatti, se anche l'Ema e quindi l'Aifa seguiranno le indicazioni del Paul Erlich Institute (organo regolatorio della Germania) di sospendere la somministrazione di AstraZeneca in tutti i soggetti di età inferiore ai 60 anni, il processo vaccinale finirà per arrestarsi o per rallentare terribilmente.

Inoltre, che cosa succederà a coloro che hanno fatto la prima dose del vaccino AZ? Occorre immediatamente valutare la possibilità di poter fare loro il richiamo con un vaccino diverso, senza vettore adenovirale, come quelli a Rna (Pfizer-Biontech o Moderna) o quello basato sull'uso della proteina S ricombinante (Novavax), peraltro non ancora disponibile. L'Ema e l'Aifa devono risolvere questa problematica nel minor tempo possibile. Ma soprattutto bisogna provvedere a livello nazionale ad acquisire dosi copiose dei vaccini Pfizer-Biontech e Moderna (e forse di quello Novavax, quando sarà disponibile), perché non si può sconfiggere la pandemia senza un'efficace protezione di massa non solo dalla malattia grave, ma anche dall'infezione asintomatica o oligo-sintomatica.

Sono anche io ben consapevole che sia statisticamente meno rischioso farsi iniettare un vaccino imperfetto piuttosto che contrarre in forma severa la malattia Covid-19. Ma, come ho sempre pensato (e tutti gli eventi più recenti non hanno fatto che rinforzare le mie convinzioni), gli scienziati e anche i media dovrebbero sempre usare la trasparenza senza omettere né sottovalutare gli aspetti più critici, perché alla fine la verità viene fuori e nasconderla può risolversi in un autogoal, utile solo a incrementare le file dei no-vax.

Appendice 2. Il futuro della tecnica mRNA (Pfizer, Moderna).

Dal Corriere della sera del 22 maggio 2021.

Lo scienziato Andrea Carfì, che coordina le ricerche dell'azienda di biotecnologia Usa Moderna, prevede uno o due anni di tempo per la super-iniezione (vaccino anti coronavirus e antiinfluenza).

«Nessuno un anno fa avrebbe scommesso su quel che stiamo vedendo oggi».

Anzi. «Abbiamo completato gli studi del vaccino sugli adolescenti e ora andiamo avanti con i test sui bambini. Procedendo a ritroso con l'età, arriveremo fino ai sei mesi».

«Abbiamo una versione aggiornata per la sudafricana. La stiamo testando». Né i vaccini a Rna si fermeranno al Covid. Lo scienziato originario di Vittoria, in Sicilia, e approdato a Cambridge, negli Stati Uniti, ha un'agenda fitta per il futuro al di là della pandemia.

State già usando la tecnologia dell'Rna per altri vaccini?
«Sì, l'efficacia contro il coronavirus è incoraggiante ma abbiamo un ventaglio di malattie da affrontare, dall'Hiv al virus respiratorio sinciziale che mette in pericolo i neonati.
A breve partiranno i test clinici per il vaccino contro l'influenza. L'Rna permette di aggiornarlo rapidamente ai nuovi ceppi e di aumentare l'efficacia rispetto all'attuale.

«**La quantità di anticorpi dopo la vaccinazione scende col passare dei mesi. Al momento pensiamo a una terza somministrazione, ma con un dosaggio ridotto rispetto alle prime due. Da 100 microgrammi possiamo passare a 50 o 20».**
I vaccini aggiornati contro le varianti come funzionano?
«La tecnologia dell'Rna consente di aggiornare il vaccino in tempi rapidi.
Bastano 40 giorni, al netto delle prove cliniche. Al momento stiamo testando una nuova versione contro la variante individuata in Sud Africa, quella che fa perdere più efficacia al vaccino attuale».
La **variante indiana** per ora non preoccupa abbastanza da spingerci a rieditare il vaccino.

Che tipo di richiamo potremmo aspettarci in autunno?
Un mix dei due vaccini (anticovid e antiinfluenzale), e dai primi dati clinici sembra la migliore».
«Stiamo per presentare la richiesta alle agenzie regolatorie in Europa e Stati Uniti, nella fascia d'età dai 12 fino ai 18 anni. La risposta immunitaria degli adolescenti è buona, come negli adulti.

Per loro abbiamo usato lo stesso dosaggio, 100 microgrammi. Per l'età pediatrica invece testeremo dosaggi anche più bassi. Sui bambini si va avanti con cautela, scendendo pian piano di età, fino ai sei mesi. I più piccoli hanno un tipo di risposta immunitaria diversa».

Il vostro richiamo è previsto dopo 28 giorni ma l'Italia ha deciso di allungarlo fino a 42 giorni.

«Le valutazioni spettano alle agenzie sanitarie nazionali. **Noi dai dati delle vaccinazioni sul campo vediamo che l'efficacia inizia due settimane dopo la prima dose, ma la seconda è importante per avere delle risposte immunitarie più forti, e quindi una protezione migliore e più lunga. Con alcune varianti poi la protezione dopo la prima iniezione potrebbe non essere sufficiente. Più le persone sono fragili e a rischio, e più sono in circolazione nuovi ceppi, più diventa importante avere la seconda dose».**

Le dosi però non bastano e si parla di sospendere i brevetti.

Moderna l'ha fatto a ottobre ma nessuno ne ha approfittato. Perché?

«L'Rna è una rivoluzione tecnologica. La pandemia ha dimostrato la sua validità, ha portato investimenti e ne ha accelerato l'uso. Senza il Covid ci sarebbero voluti probabilmente diversi anni ancora. Ma basandosi solo sui brevetti non è semplice produrre un vaccino così nuovo. Il cosiddetto know how, il tempo che noi abbiamo speso provando e riprovando, imparando dai nostri errori, non si improvvisa. Né realizzare un impianto è impresa semplice. Sono necessarie ispezioni e autorizzazioni da parte delle autorità regolatorie. Credo che i 4 miliardi di dosi previste da Pfizer per il 2022 e i 3 miliardi promessi da Moderna bastino a immunizzare tutta la popolazione del pianeta dall'anno prossimo. Per noi, un'azienda che fino a ieri aveva prodotto solo alcune migliaia di dosi, è stato un balzo enorme. No, pochissimi ci avrebbero scommesso un anno e mezzo fa».

Appendice 3. La trombosi piastrinopenica dopo alcuni tipi di vaccinazione.

La sindrome di cui qui si parla non ha al momento **alcun nesso causale** accertato con i **vaccini a vettore** (AZ e J&J). Esistono a tal riguardo solo **sospetti**, inerenti eventualità rarissime su cui si sta lavorando. I vaccini vettoriali sono preparati che usano un adenovirus attenuato (incapace di replicarsi) come **veicolo dell'informazione antigenica** che il sistema immunitario umano deve poi elaborare per atrezzarsi a dovere. Questa informazione è portata nel caso in esame dal DNA dell'adenovirus e riguarda lo spike del patogeno Sars-CoV-2.

Dopo alcune settimane di campagna vaccinale, al di là delle trombosi "normali" che comunque si verificano nella popolazione (anche dopo inoculo), questa tipologia di vaccini ne ha mostrate di altre, più anomale. Questo ha richiamato l'attenzione. Si tratta della **formazione di trombi con concomitante carenza piastrinica**. Abbiamo qui una cosiddetta **VITT** (Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia), un termine di conio recentissimo. Questa **presunta** patologia è stata riscontrata al momento **solo** con i suddetti prodotti adenovirali (ripeto: ancora in mancanza di nesso causale).

C'è un ulteriore fattore che richiama l'attenzione. Una patologia simile alla presunta VITT, anche questa rara, è nota dall'esperienza clinica come effetto indesiderato **a seguito di somministrazione di eparina** (un classico anticoagulante). Si tratta della **HIT** (Heparin-Induced Thrombocytopenia). Talvolta, con riferimento alla presenza di trombosi, si parla anche di **HITT** (Heparin-Induced Thrombotic Thrombocytopenia).

La questione riguarda dunque i trombociti (piastrine). Queste cellule, come dice il nome, sono coinvolte nei processi coagulativi del sangue. In un millilitro (o mm cubo) di sangue di un soggetto sano si rileva una quantità di trombociti che va da 150.000 a 400.000 unità. La vita media di una piastrina è di circa 10 giorni, 12 volte più breve di quella media di un globulo rosso che trasporta l'ossigeno.

Sopra le 50.000 unità piastriniche le emorragie spontanee sono rare. Sotto questa soglia possono prodursi anche senza che vi siano traumi meccanici. Quanto più scende la quantità in oggetto, tanto più le emorragie possono diventare **pericolose**. Sotto le 10.000 unità il pericolo di sanguinamenti gravi è elevato al punto da creare preoccupazioni per la sopravvivenza. La penuria progressiva può essere subdola, in quanto il soggetto che ne affetto potrebbe non accusare sintomi particolari anche fino a una conta di sole 20.000 unità.

Esiste un tipo di trombocitopenia indotta da eparina non grave che si risolve da sola; è il tipo 1. Il **tipo 2**, decisamente pericoloso e letale in un caso su cinque, è quello che riguarda il nostro discorso. Calo di piastrine pericoloso viene osservato nella HITT a seguito di somministrazione prolungata di eparina all'incirca nell'**1–2% dei pazienti trattati**. La patologia presenta un risvolto duplice: trombi da un lato e possibili emorragie dall'altro. Appunto come nella supposta VITT.

Si osservi che la presenza contemporanea di emorragie e di coaguli non è affatto contraddittoria sul piano clinico. **Tutto ciò che può provocare trombi può anche indurre sanguinamenti e tutto ciò che può provocare emorragia può causare trombi**. L'immagine qui sotto mostra emorragie sottocutanee da patologia HITT, indotta da somministrazione dell'anticoagulante eparina.

Anticipiamo subito che la patologia VITT - che si suppone (senza alcuna dimostrazione) possa eventualmente essere indotta in rarissimi casi molto gravi e fatali, nell'ordine di **1 su un milione**, dai vaccini di AZ e J&J - è inquadrata come una **reazione di tipo autoimmune**. Questo perché la HITT stessa (tipo 2), con cui viene paragonata, ha quell'origine. Questi processi si sviluppano quando il sistema immunitario inizia a fare "cilecca", ovvero quando arranca nel distinguere gli antigeni dal "self". Capita così che il sistema immunitario attacchi parti dell'organismo in cui risiede, invece dell'agente estraneo.

Esistono numerose malattie autommuninitarie, alcune gravi, alcune lievi. In questo caso la presunta sindrome VITT è provocata in modo critico e in tempi piuttosto veloci (meno di tre settimane e in media poco più di una) in soggetti che forse risultano **predisposti** per qualche ragione genetica o di fisiologia del momento. Queste reazioni sono state osservate in campioni esigui soprattutto in soggetti femminili compresi tra 20 e 55 anni.

In realtà, ultimamente non si attribuisce più tanta importanza al genere sessuale. Ad esempio, in Canada la presunta VITT colpisce uomini e donne con la stessa frequenza. Queste variazioni sono normali, dato che i campioni in oggetto, per la loro esiguità, non possono essere rappresentativi. C'è da chiedersi se anche l'età sia davvero così discriminante.

I casi gravi analizzati sono tutti quanti caratterizzati dal riscontro di **trombosi in posizioni atipiche**: cervello e addome, piuttosto che nelle gambe. Questo sembra differenziare un po' la presunta VITT dalla HITT. I casi indagati hanno questa sintomatologia, in parte simile alla HITT: **emicrania e dolore all'addome molto intensi, vertigini frequenti e spiccate, vista annebbiata, comparsa di lividi senza contusioni**. Questi sintomi sono stati dunque indicati come campanelli d'allarme che devono indurre a richiedere un **intervento medico urgente**; questo indipendentemente dalla causa che si sospetta esserne all'origine.

La HITT grave (tipo 2) è spesso causa di ammissione a unità di terapia intensiva per la possibilità di conseguenze gravi. Viene curata prima di tutto **sospendendo immediatamente l'eparina**, la causa di tutto. Il protocollo indica di non somministrare assolutamente nemmeno eparina a basso peso molecolare. Indica inoltre di non impiegare anticoagulanti come warfarin (vedi sotto), finché la conta delle piastrine non è normalizzata. Infine, raccomanda di non procedere a infusione di piastrine, a meno che non si sia in presenza di un pericolo di vita imminente. Occorre invece somministrare anticoagulanti non eparinici che fungano da **inibitori della trombina** (vedi sotto). Le tempistiche sono importanti.

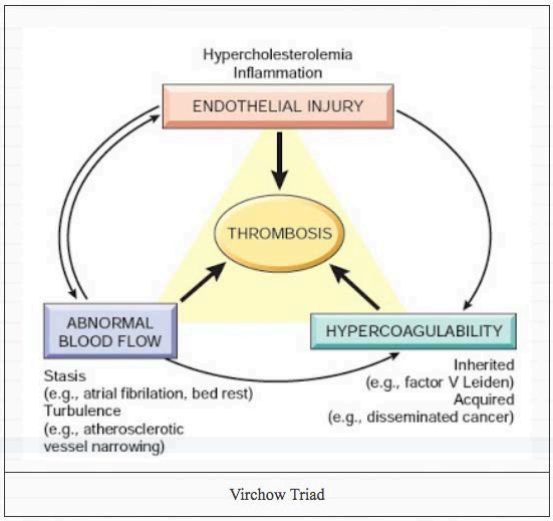
Chi volesse inquadrare la HIT o HITT in modo più avanzato in senso terapeutico urgente può seguire il video qui sotto aggiornato e in inglese (con accento) che richiede concentrazione e alcune basi di ematologia. Alcune indicazioni d'intervento qui riportate sono derivate da esso. Se non siete esperti, se non conoscete l'inglese o se non vi interessano i dettagli degli interventi urgenti potete tranquillamente saltare oltre.

Il discorso sull'eparina è dirimente in questo ambito di ricerche. Vediamo di capire a grandi linee perché, ovvero come la suddetta HITT possa legarsi alla presunta VITT. Per farlo dobbiamo però prima avere un'idea di cosa stiamo parlando, cioè della coagulazione indotta da eparina e, prima ancora, della coagulazione tout court.

Bisogna innanzitutto considerare che **la coagulazione è un processo naturale che ha un'utilità** spiccata nel mantenere in vita un organismo. Quando è presente un'infiammazione, ad esempio, l'addensamento provocato dai fattori di coagulazione rallenta il sangue, il che impedisce al fattore patogeno di diffondersi nell'organismo. Quando si produce una ferita la coagulazione è importante per tamponare l'emorragia. In particolare, in presenza di un **danno endoteliale** di un vaso, la chiusura della "falla" nei vasi con materiale provvisorio, in attesa della riparazione, è detta emostasi.

Per versi opposti, la coagulazione nel sangue per ragioni diverse dalla riparazione può diventare un processo patologico che può condurre a **trombosi** nelle arterie o nelle vene, con conseguenze talora gravi o letali. Per esempio, un problema serio di **Covid-19** è proprio questo: la tempesta infiammatoria scatenata dalla presenza del virus è una reazione smodata che finisce per indurre coagulazione disseminata intravasale.

La formazione di trombi può avvenire per diverse cause. Per esempio, un eccesso di colesterolo e trigliceridi nel sangue può causare infiammazione dei vasi e quindi un loro danno. Lo stesso dicasi per i picchi glicemici o un tenore costantemente elevato di zucchero. Ma il colesterolo può anche determinare placca e turbolenza nel sangue. Entrambi i fenomeni possono indurre coaguli e, potenzialmente, trombosi. Questa condizione viene peggiorata se il soggetto è ipercoagulante (sotto i 50 anni, tipicamente per ragioni ereditarie), per esempio se è affatto da trombofilia. Si veda il cenno grafico qui sotto.



Virchow Triad

L'effetto patologico della VITT cui qui si allude presenta però analogie con la HITT che ha un'eziologia differente da quanto mostrato nella grafica qui sopra. Per comprendere bene la questione occorre considerare brevemente come si sviluppa in generale il normale processo coagulativo. Esso coinvolge molti fattori in una vera e propria **cascata di reazioni**.

In effetti, possiamo affermare che la coagulazione del sangue dipende da componenti che si attivano in sequenza, come in una **staffetta**, per giungere infine a produrre un intreccio di fibrina stabilizzata (derivata dal fibrinogeno) e di piastrine in cui risultano intrappolate anche cellule del sangue. In questo modo si forma dunque un tappo grumoso sopra il danno del tessuto vascolare.

Le **piastrine sono le prime componenti** della staffetta a intervenire. Senza di esse la coagulazione non sarebbe possibile. Tuttavia, anche se manca uno qualunque dei fattori successivi della catena, oppure se è difettoso, la coagulazione è ostacolata. Questo è per esempio il caso dell'emofilia, una malattia ereditaria che pone a rischio emorragico le persone che ne sono affette. Il video qui sotto, per chi ha 4 minuti di tempo, offre una rappresentazione semplificata del processo di coagulazione presso un vaso danneggiato con terminale fibrinolisi che rimuove il grumo provvisorio, dopo che il danno è stato riparato.

Questo stesso meccanismo che forma tappi utili a imperdire emorragie nei vasi danneggiati **può talvolta condurre a tappi indesiderati** all'interno del vaso. Ne deriva un'ostruzione pericolosa del deflusso sanguigno e quindi un impedimento nell'apporto di ossigeno (legato all'emoglobina) necessario al metabolismo delle cellule di certi organi o tessuti. Come detto, questo può capitare con una certa frequenza proprio nei casi seri di Covid-19. Ma può capitare anche per altre cause, indipendenti dal vaccino o da Covid-19.

I farmaci che intervengono per impedire il fenomeno (posto che non sia HITT) possono agire **direttamente sulle piastrine** oppure su una **porzione successiva della cascata** coagulativa. In questo modo, essi limitano o impediscono l'attività di uno dei fattori coinvolti, diminuendo drasticamente il rischio di trombosi (nelle vene o nelle arterie). In genere, si agisce sulla cascata a valle delle piastrine, per non andare ad alterare il loro numero.

Una tipica molecola che blocca un fattore della cascata è l'**eparina**, iniettata per endovena. Essa si lega all'antitrombina III, attivandola; quest'ultima, a sua volta inibisce la **trombina** che fa parte del percorso che porta alla fibrina, cioè alla coagulazione. Molti altri fattori sono pure contestualmente inibiti dall'antitrombina III (se si usa eparina frazionata, cioè a basso peso molecolare, viene inibito solo il fattore X della catena).

Un'altra sostanza che agisce sulla cascata, più lentamente, è il warfarin, noto commercialmente come Coumadin, da assumere per bocca. Vi sono poi gli anticoagulanti orali NAO di ultima generazione. Si osservi che gli anticoagulanti non sciolgono i coaguli già formati, ma impediscono la generazione di nuovi trombi. Per sciogliere il materiale già raggrumato nel processo di coagulazione occorrono dei fibrinolitici.

Come detto, non stiamo ancora parlando di HITT. Attenzione: in caso di HITT eparina e warfarin non vanno affatto bene. Come accennato, si ricorre a sospensione immediata dell'eparina (la causa del problema) e a somministrazione di farmaci inibitori della trombina, come Argatroban. Può essere impiegato anche Lepirudin. Il primo si inietta per endovena, il secondo appartiene alla citata classe dei NAO che si assumono per bocca.

(Bene, abbiamo un'infarinatura di come si produca la cascata coagulativa nel sangue. Cosa c'entra questo con i vaccini a vettore virale? Procediamo per gradi, altrimenti rischiamo di confondere le cose, giacché la coagulazione è un processo articolato.

Vediamo prima come possa comparire la HITT, ovvero come possa succedere che la somministrazione di eparina conduca a **trombosi da un lato e a carenza di piastrine (trombocitopenia) dall'altro**. Vedremo prima la trombosi, poi il calo piastrinoco, sebbene i due effetti siano collegati.

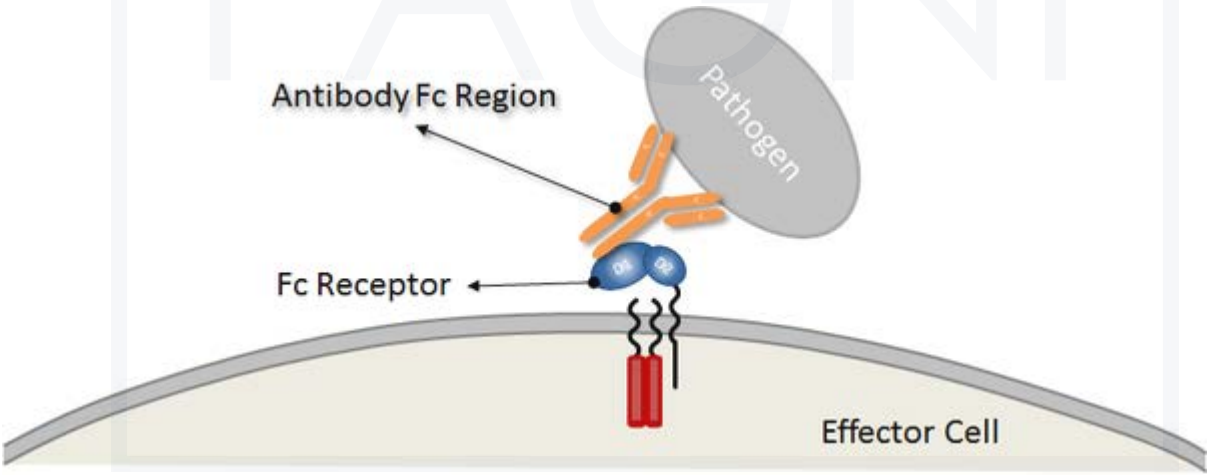
Premettiamo subito che la HITT è più probabile se si impiega eparina non frazionata. Tuttavia, anche quella a basso peso molecolare può causare problemi in taluni pazienti. Abbiamo visto che l'eparina inibisce i fattori della cascata coagulativa, non la produzione di piastrine che sono a capo dell'intero percorso, il primo anello della

coagulazione. Come mai allora si verifica questo calo con conseguente tendenza alle emorragie? Questa è appunto la seconda parte della risposta a riguardo della HITT.

Nella HITT succede che in una percentuale ridotta di pazienti l'eparina, specie se somministrata in eccesso, oltre a legarsi alla suddetta antitrombina III, può legarsi a delle proteine granulari derivate proprio dalla superficie delle piastrine. Queste proteine sono chiamate **fattore PF4**. Esse risultano caricate positivamente, mentre la molecola di eparina è caricata negativamente. Abbiamo dunque un'attrazione elettrica con la formazione di un complesso eparina-PF4. Nulla di buono.

Infatti, questo complesso può essere visto dal sistema immunitario come un elemento estraneo all'organismo. Dai linfociti B vengono così rilasciati degli anticorpi contro di esso. Si tratta di **immunoglobuline IgG che si legano al complesso eparina-PF4**. Su quest'ultimo c'è dunque qualcosa che viene scambiato come segnale antigenico che scatena la reazione immunitaria. In altre parole, la HITT è una **patologia autoimmune**. Si forma così un agglomerato maggiore, cioè un complesso immunitario triplice **eparina-PF4-IgG**.

A questo punto bisogna parlare molto brevemente del cosiddetto **recettore Fc**, presente sulla superficie di diverse cellule dell'organismo che operano nell'ambito delle difese immunitarie. Quando un anticorpo, come un IgG, si lega ad esso innesca l'attivazione di una di queste cellule, con effetti diversi che dipendono dalla funzione di quest'ultima. Si veda la grafica qui sotto:



Il complesso immunitario eparina-PF4-IgG, attraverso un sito dell'immunoglobulina IgG, si lega a ritroso a uno di questi recettori Fc. In questo caso il recettore è proprio quello presente sui trombociti, cioè sulle piastrine. Le **piastrine vengono dunque attivate**.

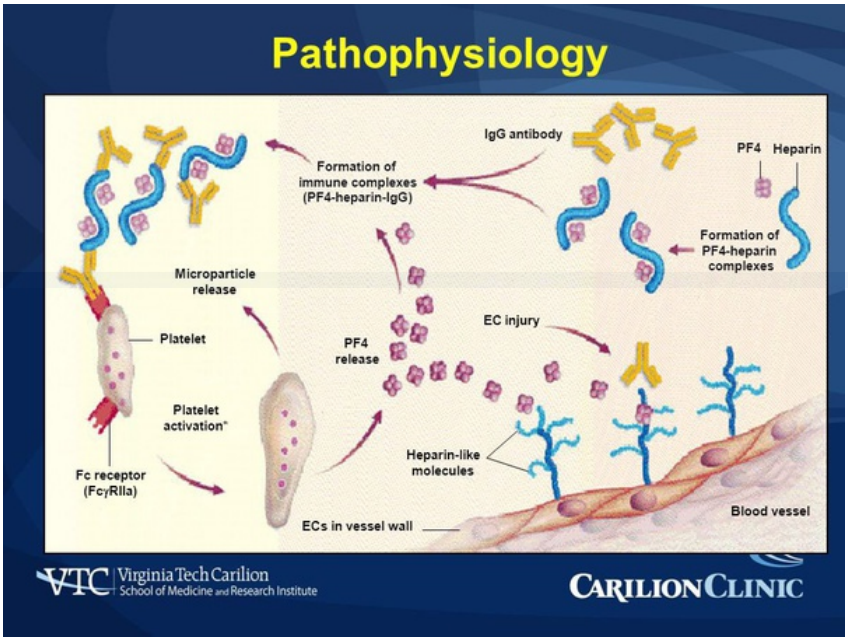
Le piastrine vanno in effetti considerate come una componente delle difese organiche. Come accennato, in presenza di patogeni il sangue tende a perdere fluidità, ostacolando la diffusione nell'organismo degli stessi elementi estranei. Nel

nostro caso non esistono però patogeni, ma l'organismo reagisce ugualmente come se ci fossero. L'eccesso di eparina e una reazione riflessiva del sistema immunitario causano dunque una reazione scompensata e inopportuna. Questo è il problema della HITT.

Le piastrine attivate innescano due tipi di processi. Nel primo tipo si ha un **ulteriore rilascio di fattori PF4**. Questo ha a sua volta due effetti. Da un lato i PF4 liberati legano ulteriori molecole di eparina, accentuando il fenomeno appena descritto in una sorta di **loop**. Dall'altro, i PF4 così prodotti in eccesso finiscono sull'endotelio dei vasi dove sono presenti molecole affini all'eparina (eparan solfato). I legami che così si formano causano un **danno parietale** che, attraverso locali fattori tissutali, attivano la suddetta trombina. Vengono inoltre **richiamate piastrine sulla parete** vasale sofferente.

Il secondo processo che inducono le piastrine attivate è il rilascio di **microparticelle procoagulanti**, ovvero che facilitano la coagulazione attraverso l'attivazione della solita trombina, peraltro già in corso alla parete vascolare. Si capisce che entrambe queste vie - il loop con liberazione di PF4 e il rilascio di agenti procoagulanti - hanno come conseguenza una tendenza accentuata e talora parossistica alla coagulazione che può sfociare in trombosi.

Lo schema qui sotto riassume quanto descritto. Manca però l'indicazione del rilascio da parte delle piastrine (platelet) di fattori procoagulanti (non ho trovato immagini complete). L'intero processo inizia in alto a destra, dove viene indicata la presenza di eparina immessa, la molecola colpevole di questa deleteria cascata di reazioni in una minoranza di pazienti (1–2% dei pazienti trattati a lungo con eparina, specie se non frazionata).



In realtà, le reazioni coinvolte nella HITT sono più complesse. In questo contesto non è però il caso di scendere in maggiori dettagli. L'importante è comprendere che la reazione inopportuna del sistema immunitario innesca un loop di produzione di PF4 che conduce a un'**attivazione parossistica di trombina** e quindi di coaguli che possono provocare **trombosi**.

Manca ancora un pezzo, evidentemente. Sappiamo che la patologia indotta di cui parliamo implica un calo netto di trombociti, ovvero di piastrine. Come mai le piastrine calano?

Le piastrine vengono prodotte a partire dal midollo osseo (come altre componenti del sangue). Nella fattispecie, discendono da megacariociti. La loro quantià viene regolata dalla trombopoietina, sintetizzata a livello epatico. Una quantità pari a 30.000-40.000 piastrine per millilitro viene prodotta ogni 24 ore, ma in caso di stimoli si può verificare una produzione otto volte superiore. Tuttavia, nel caso della HITT il disturbo piastrinico non viene compensato sufficientemente dalla trombopoietina. Come dire che la produzione **non riesce a stare al passo del calo piastrinico**.

Il calo in oggetto si deve qui in parte al processo di sequestro di piastrine presso le pareti vasali danneggiate dai PF4 liberati in quantità. In sostanza, **la coagulazione esaltata consuma le piastrine**. Come poi si è visto, più PF4 vengono liberati e più piastrine vengono coinvolte nella coagulazione presso l'endotelio vasale.

L'altro agente che causa trombocitopenia dipende dai **macrofagi** che sono tipiche unità di combattimento del sistema immunitario. Si tratta di cellule voluminose che sono in grado di **fagocitare elementi estranei** (singole molecole, proteine estranee, virus, batteri, funghi, protozoi, ecc.), una volta che questi siano stati marcati da anticorpi. I macrofagi "digeriscono" gli intrusi nel loro citoplasma e li fanno a pezzi.

Abbiamo visto più sopra che le piastrine vengono marcate sulla membrana dalle immunioglobuline IgG. Questo è per i macrofagi un segnale che identifica l'antigene di un agente estraneo da eliminare. I macrofagi sono saprofiti e rimuovono cellule morte e pezzi di molecole. In questo senso, fanno parte delle difese innate e non operano contro antigeni particolari. Tuttavia, una parte di essi reagisce a specifici segnali e dipendono quindi dall'immunità acquisita.

Ecco che i macrofagi (soprattutto quelli della milza e del fegato) attaccano e **fanno fuori le piastrine a go-go**. In definiiva, ciò spiega su due fronti il processo patologico che porta alla trombocitopenia.

Nella gif animata qui sotto, a titolo di esempio, la ripresa al microscopio di un macrofago che, come un aspirapolvere, ingerisce un gruppo di batteri e li elimina dentro il proprio citoplasma. Nel nostro caso al posto dei batteri ci sono le piastrine.

A questo punto arriviamo al dunque. Perché mai il vaccino Vaxzevria di AstraZeneca o quello di Johnson&Johnson, entrambi a vettore virale, dovrebbero indurre in alcuni soggetti predisposti una patologia VITT simile alla HITT?

Ci sono alcuni lavori recenti in proposito. Il primo, tra quelli più rilevanti, è questo. L'ultimo, ancora in preprint, è questo. Articoli più divulgativi proposti rispettivamente dagli autorevoli Science e Nature si trovano qui e qui. Non aggiungerei altra carne sul fuoco, al momento.

Intanto va detto che, ammesso che la plausibilità microbiologica del confronto tra HITT e VITT verrà convalidata, sembra che il **fattore autoimmunitario sia critico anche nel caso della vaccinazione**, cioè della presunta VITT.

I ricercatori hanno analizzato scrupolosamente la composizione del vaccino Vaxzevria. Nel siero usato per il vaccino hanno riscontrato diverse **proteine umane**. Esse derivano nei laboratori di produzione dalla coltivazione in cellule umane degli Adenovirus da usare successivamente come vettori. Si riscontra inoltre l'acido etilendiamminotetraacetico, cioè l'**EDTA**. Si tratta di un composto usato da tempo nella cosmesi e per la rimozione di metalli pesanti da ambienti, acqua e anche dal sangue.

Viene ipotizzato che a seguito dell'inoculo vengano liberati localmente i succitati fattori **PF4 che formano aggregati con i componenti proteici presenti nel siero del vaccino** (come succede con l'eparina nel caso della HITT). Questo sarebbe un primo agente proinfiammatorio. Parallelamente, l'**EDTA aumenta la permeabilità dei piccoli vasi**, causando perdite ematiche. Inoltre, si suppone che l'EDTA favorisca le aggregazioni appena menzionate.

L'infiammazione dovuta alla formazione dei suddetti aggregati richiama anche in questo caso degli **anticorpi IgG diretti contro di essi a fini di segnalazione antigentica**. Come nel caso della HITT, questi **attivano i trombociti** con le conseguenze esaltate di **trombosi e calo piastrinico** che abbiamo sopra visto. **Gli anticorpi rilevati sono gli stessi che si hanno nel caso della HITT**.

Le cellule fagocitarie che intervengono nella rimozione piastrinica non sono in questo caso dei macrofagi, ma dei neutrofili, un tipo di globuli bianchi molto abbondante nel sangue. Questi ultimi formano delle vere e proprie ragantele, delle **NETs**, e agiscono così a loro volta **in senso protrombotico**. Vengono intrappolate anche porzioni di DNA extracellulare che si trovano a fluire nel sangue.

Un regolatore naturale che interviene nella scomposizione delle NETs sono le **DNasi**. Questi enzimi sono in grado di scomporre la macromolecola del DNA nei suoi mattoni costitutivi, cioè in nucleotidi. Nei lavori condotti si è visto che l'attività di questi enzimi presenti nel sangue risulta diminuita nei pazienti affetti da presunta VITT dopo inoculo.

In sostanza, la VITT sarebbe causata come la HITT da uno **scompenso presente in una cascata di reazioni** in cui il sistema immunitario si comporta in modo anomalo, reagendo smodatamente all'ingresso di alcune componenti presenti nel siero dei vaccini adenovirali. Tuttavia, **nulla è realmente acclarato** a tal riguardo. Se già nella HITT molte incognite restano tali da oltre 30 anni, ancor meno probabile è al momento poter capire le reazioni che alcuni pazienti evidenziano nella presunta VITT.

Dopo la comparsa di eventuali sintomi sospetti a seguito della vaccinazione il test immunologico **ELISA** può essere utile per verificare la presenza di una reazione immunitaria anomala o anche di patogeni circolanti. In caso di verifica positiva si può intervenire con un cocktail di immunoglobuline ad alto dosaggio.

Nell'immagine qui sotto una **strategia di diagnosi e cura** proposta nel caso di riscontro di VITT.

Appendice 4. EDTA. La probabile causa delle trombosi conseguenti alla vaccinazione col vaccino Astra Zeneca.

Un meccanismo a cascata innescato da alcuni componenti del **vaccino** e in particolare dall'**acido etilendiamminotetraacetico (EDTA) è la causa dei rari casi di trombosi grave che si sono verificati dopo la somministrazione di Vaxzevria, il composto di AstraZeneca.**

È la conclusione a cui è giunto il team di **scienziati tedeschi** guidato dal professor **Andreas Greinacher**, dell'Università di **Greifswald**, in uno nuovo articolo pubblicato su *Research Square* e non ancora sottoposto a *peer review*.

I componenti del vaccino – si legge nelle conclusioni dello studio – formano complessi antigenici con PF4, l'EDTA aumenta la permeabilità microvascolare e i componenti del vaccino causano reazioni infiammatorie acute. La formazione di antigeni in un ambiente proinfiammatorio offre una spiegazione per la produzione di anticorpi anti-PF4. Gli anticorpi anti-PF4 ad alto titolo attivano le piastrine e

inducono l'attivazione dei neutrofili e la formazione di NETs, alimentando la risposta protrombotica VITT", ovvero la trombosi indotta dal vaccino AstraZeneca.

In uno **studio** pubblicato meno di due settimane fa sulla rivista scientifica ***The New England journal of medicine*,** il gruppo di lavoro guidato da Greinacher aveva infatti già **concluso** che ci fosse un **nesso** tra il vaccino e le trombosi.

Gli scienziati tedeschi l'hanno ribattezzata "trombocitopenia trombotica immunitaria indotta da vaccino" (VITT), spiegando che la reazione che si innesca dopo la inoculazione "imita clinicamente la trombocitopenia autoimmune indotta da eparina".

STUDIO ODONTOIATRICO
PAGNI