

# Tre vaccini Covid-19 più uno

scritto da Gian Luca Garetti

Bisogna vedere questa pandemia non come semplice evento sanitario, ma come materializzazione di una complessità, in cui è presente 'un non sapere', una fluidità in continuo divenire, che spinge a pensare l'impensabile, a creare e sperimentare nuove pratiche, nuove teorie, nuove maniere di stare al mondo. Complessità e fluidità descrivono anche i vaccini Covid-19. Qui ci occuperemo sommariamente dei 3 vaccini autorizzati in Italia e del vaccino russo. E' evidente che la vaccinazione di massa contro il Covid-19 sarà determinante per arrivare all'immunità di gregge, e porre fine alla pandemia globale e salvare vite umane. Se l' "immunità di gregge" non viene raggiunta da un numero sufficiente di persone vaccinate, a risentirne maggiormente saranno le persone più vulnerabili, le persone immunocompromesse che non possono ricevere i vaccini, o quelle che rispondono male alla vaccinazione.

Ci vogliono vaccini accessibili per tutti. Al momento, non ci sono dosi di vaccino sufficienti in nessun paese, ma il deficit nei paesi poveri è particolarmente grave. Un rapporto di settembre di Oxfam ha rivelato che le nazioni che rappresentano il 13% della popolazione mondiale hanno acquistato il 51% di tutte le forniture di vaccini previste. Covax, un programma guidato dall'OMS per assicurare un'equa fornitura globale di vaccini, ha affermato che quest'anno potrà vaccinare solo il 20% delle popolazioni dei paesi in via di sviluppo; finora nessuna di queste dosi è stata distribuita. Il Regno Unito e gli Stati membri dell'UE si sono assicurati ordini per dosi sufficienti per vaccinare l'intera popolazione quasi tre volte. Il cosiddetto 'nazionalismo vaccinale' non è solo moralmente indifendibile, ma è epidemiologicamente e clinicamente controproducente. Big Pharma sta insistendo nella politica del profitto ad ogni costo, è indispensabile scavalcare i brevetti dei vaccini, per dare autonomia produttiva ai paesi, per questo è necessario sottoscrivere questa ICE (iniziativa cittadini europei) <https://noprofitonpandemic.eu/> Altrimenti addio all'immunità di gregge e via libera alle temibili varianti virali, alla sofferenza ed alla carneficina sociale ed economica.

Al 19 gennaio 2021 la Commissione europea ha siglato accordi con 6 case farmaceutiche (a cui potrebbero aggiungersene altre) per oltre 1,3 miliardi di dosi garantite dei vaccini autorizzati, che salgono a oltre 2 miliardi se si contano gli

acquisti opzionali: 405 mln CureVac, 400 mln AstraZeneca, 400 mln Johnson&Johnson, 600 mln Pfizer/BioNTech, 300 mln Sanofi-GSK, 160 mln Moderna. La Commissione ha inoltre concluso colloqui esplorativi con Novavax per l'acquisto di 200 milioni di dosi e con Valneva per altre 60 milioni di dosi (da Epicentro, sito dell'ISS).



### **Sei un vaccine hesitant?**

La pandemia non finirà da nessuna parte finché non sarà finita ovunque. Questo virus non è democratico, colpisce in modo chirurgico soprattutto i più fragili ed i poveri. I vaccini proteggono la singola persona, ma se siamo in tanti a vaccinarci, potremmo ridurre in parte la circolazione del virus e quindi proteggere anche tutte le persone che non si possono vaccinare: la vaccinazione si fa per proteggere sé stessi, ma anche e sopra tutto la comunità in cui viviamo, ed in particolare le persone più vulnerabili ( da AIFA). Con questo spirito di solidarietà e fiducia vanno accolti i diversi vaccini Covid-19. D'altronde una soluzione esclusivamente biomedica fallirà, perché il virus non è che uno dei tanti vettori (di cui non ci occupiamo in questo articolo), che hanno concorso a determinare l'attuale sindemia. Nessun vaccino risolverà da solo e definitivamente la pandemia, perché dopo essere stati vaccinati, dovremo continuare ad osservare il distanziamento sociale, ad indossare maschere e dispositivi di protezione individuale, a fare testing, tracciamenti etc.

### **Limiti dei vaccini Covid 19**

Espressione di quel 'non sapere' cui abbiamo accennato all'inizio, sono alcune incognite che accompagnano i vaccini Covid 19. Non potrebbe essere diversamente, data la rapidità dettata dall'emergenza. Il vantaggio della disponibilità immediata supera il rischio derivante da dati meno completi di quelli normalmente richiesti. La breve durata del follow-up di sicurezza ed efficacia degli studi fa sì che non possiamo conoscere la durata della protezione vaccinale. I dati finora acquisiti non permettono nemmeno di valutare se la vaccinazione

influisce sull'infettività (importante per l'immunità di gregge). Solo il vaccino Oxford - AstraZeneca, per ora ha monitorato le infezioni asintomatiche, raccogliendo tamponi settimanali da alcuni partecipanti per determinare se avevano il coronavirus ma non si sono ammalati. I dati mostrano che il regime vaccinale a basso dosaggio ( per errore era stato somministrato un dosaggio dimezzato, vedi poi) era efficace di circa il 60% nel ridurre le infezioni asintomatiche, ma non è chiaro se la dose standard le avrebbe ridotte in modo significativo. Così le valutazioni negli anziani, nelle donne in gravidanza, nei bambini e nei partecipanti appartenenti a minoranze etniche o razziali e nelle persone immunocompromesse ed in quelle precedentemente infette, sono ancora parziali. Ma il monitoraggio continua, tutti gli studi sono aperti ed è prevista una durata di follow-up di almeno 2 anni. [Ogni evento avverso](#)\* che segue la vaccinazione (*Adverse Event Following Immunization - AEFI*), afferisce alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza, che è un sistema di raccolta delle segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaci e vaccini che fa capo ad AIFA. Dalla rete nazionale le segnalazioni confluiscono poi in EudraVigilance, database europeo gestito dall'EMA, e all'Uppsala Monitoring Center dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

\* Si intende per evento avverso qualsiasi episodio sfavorevole che si verifica dopo la somministrazione di un farmaco o di un vaccino, ma che non è necessariamente causato dall'assunzione del farmaco o dall'aver ricevuto la vaccinazione.

### **3 vaccini più uno**

Data la notevole quantità di disinformazione che circola, qui ci limiteremo a descrivere un sintetico quadro d'insieme (molto semplificato) e circostanziato (le fonti da cui abbiamo attinto sono EMA, AIFA, ISS, OMS, The Lancet, New England journal of medicine, British Medical journal, Infovac), delle principali caratteristiche e incertezze dei tre vaccini Covid-19, attualmente autorizzati in Italia che sono: vaccino Pfizer / BioNTech; Moderna; AstraZeneca) e del vaccino Sputnik V.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), al 22 gennaio 2021 erano 237 i vaccini candidati in corso di sviluppo, di cui 173 in fase pre-clinica e 64 in fase clinica (16 di questi ultimi nella fase 3).

I vaccini candidati di fase 3 includono 5 tipologie: vaccini vettoriali (Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology [NRCEM; this study], University of Oxford / AstraZeneca,<sup>2</sup> CanSino Biological Inc / Beijing Institute of Biotechnology e Janssen Pharmaceutical Companies), vaccini basati su mRNA (Moderna / National Institute of Allergy and Infectious Diseases<sup>3</sup> e BioNTech / Fosun Pharma / Pfizer<sup>4</sup>), vaccini inattivati (SinoVac, Wuhan Institute of Biological Products / Sinopharm, Beijing Institute of Biological Products / Sinopharm e Bharat Biotech), nanoparticelle proteiche ricombinanti adjuvate (Novavax), e vaccini a DNA basati su plasmidi modificati .

**Poi ci sono i vaccini simpatici**, etici: i 4 vaccini cubani 'Soberana', che vuol dire sovrana. Cuba è un'isola sovrana ed il suo vaccino è sovrano, interamente pubblico, dice Fabrizio Chiodo, che lavora presso il Cnr di Pozzuoli (Na) ed è l'unico immunologo straniero a lavorare ad un vaccino Soberana in fase autorizzativa della Repubblica socialista di Cuba. Un vaccino a sub-unità, una tecnologia avanzata, a basso costo con tempi più lunghi di produzione, che andrà sicuramente ai popoli più poveri del mondo, che potrebbe anche arrivare in Italia.

La biodiversità anche nel caso dei vaccini è una ricchezza. In Europa nel 2021, dovremmo avere a disposizione, previa autorizzazione da parte dell'European Medicine Agency (EMA), i seguenti vaccini: Pfizer-BioNTech, Moderna, Astra Zeneca, Sanofi-Gsk, Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson, Curevac

L'efficacia dei vari vaccini si può confrontare? Va tenuto conto che gli studi avvengono in momenti diversi. Per esempio, i primi vaccini sono stati testati in una fase meno complessa della pandemia, in cui non c'erano le varianti e non c'era lo stesso livello di incidenza di Covid-19. Se eseguissero i loro test di efficacia oggi, probabilmente ci sarebbero percentuali diverse, forse con numeri più bassi.

### **Le varianti del virus.**

Il virus SARS-CoV-2 ha acquisito diverse mutazioni, le cosiddette varianti, di cui le più pericolose, per la diffusione più veloce , per la possibile minore efficacia dei vaccini, per la possibile maggior mortalità sono la variante sudafricana, brasiliana e inglese. Per esempio, il vaccino monodose, Johnson and Johnson (J&J), ancora in fase di sperimentazione, aveva una efficacia clinica del 72% negli Stati Uniti,

mentre solo del 57% in Sud Africa, a causa di una diffusa variante del coronavirus in quel paese che può eludere alcune risposte immunitarie. Questa variante identificata alla fine del 2020 in Sud Africa, denominata 501Y.V2 (nota anche come variante B.1.351), è tra le più preoccupanti, perché è composta da una proteina spike mutata che può aiutare il virus a bypassare la protezione immunitaria fornita dal vaccino, che diretta alla versione 1.0 del virus. Lo stesso accade col vaccino Novavax , che è risultato meno efficace in uno studio condotto in Sud Africa che nel braccio del Regno Unito. Secondo [uno studio inglese](#) , la cosiddetta ‘variante inglese’ B.1.1.7 di SARS-CoV-2 oltre a diffondere più velocemente è anche più letale. Questa affermazione però non è condivisa da altri scienziati, secondo i quali si sta solo diffondendo più velocemente raggiungendo così un maggior numero di persone vulnerabili. Saranno necessari richiami per i vaccini? Le risposte ancora non ci sono. Per fortuna però la risposta immunitaria, non è affidata solo agli anticorpi, ma anche - alle cellule T - che vengono pure attivate dai vaccini e che potrebbero non essere influenzate dalle varianti.

### **Le cellule T e le combinazioni di vaccini**

I vaccini a RNA hanno generato potenti risposte anticorpali al coronavirus SARS-CoV-2, ma non si sono dimostrati efficaci quanto il vaccino AstraZeneca e Oxford nello stimolare una classe di cellule T chiamate cellule T CD8 + . Queste cellule possono rafforzare la risposta immunitaria, resistere alle varianti, identificando e distruggendo le cellule infettate dal virus. Per questo motivo alcuni ricercatori nel Regno Unito hanno appena lanciato [uno studio](#) che mescolerà e abbinerà due vaccini COVID-19, nel tentativo aumentare le risposte immunitarie: una dose Oxford- AstraZeneca e la seconda dose il vaccino Pfizer-BioNTech. E' pure prevista di sperimentare la combinazione fra Oxford-AstraZeneca e Sputnik V e fra il vaccino inglese e Novavax.

Per il momento il modo migliore e più immediato per combattere la minaccia delle varianti emergenti è ancora probabilmente quello di vaccinare rapidamente quante più persone possibile.

### **I tre vaccini Covid-19 autorizzati in Italia**

Sono somministrati in due iniezioni: una dose iniziale “principale” seguita da una “spinta” per stimolare le cellule di memoria del sistema immunitario e amplificare la risposta immunitaria. Sono accumulati dal fatto di avere una AIC

(autorizzazione all'immissione in commercio) subordinata a condizioni e ad un monitoraggio aggiuntivo, cioè la sicurezza e l'efficacia continueranno a essere monitorate dal sistema di farmacovigilanza dell'UE, da ulteriori studi da parte delle aziende e delle autorità europee. L'EMA (Agenzia Europea per i Medicinali) ha pubblicato il 29 gennaio 2021, il primo aggiornamento (ogni mese ne uscirà uno) sulla sicurezza del vaccino Pfizer / BioNTech, confermando il profilo di sicurezza noto, senza aggiunta di effetti indesiderati. In questo aggiornamento si fa anche implicito riferimento al caso dei 23 decessi post vaccinali tra persone anziane e fragili in Norvegia, cui la stampa ha dato grande risalto, il comitato per la sicurezza (PRAC) dell'EMA ha stabilito, riferendosi ai casi dei decessi post vaccinali, che i dati non mostrano una correlazione con la vaccinazione e che i casi non costituiscono una problematica di sicurezza.

L'AIFA ( Agenzia Italiana del Farmaco) consiglia un utilizzo preferenziale dei vaccini Pfizer e Moderna nei soggetti più anziani e/o più fragili; un utilizzo preferenziale del vaccino AstraZeneca, in soggetti tra i 18 e i 55 anni, in attesa di acquisire ulteriori dati.

Logistica: Oxford-AstraZeneca, e Sputnik V( in fase autorizzativa) possono essere conservati e trasportati in un frigorifero medico standard. I vaccini a mRNA richiedono temperature molto più fredde: cinque gradi Fahrenheit o inferiori per Moderna e meno settantasei gradi o inferiori per Pfizer, che presenta anche una forma farmaceutica più complicata.

### **Sommario delle principali caratteristiche dei 3 vaccini autorizzati:**

**Vaccino Pfizer / BioNTech (COMIRNATY) (BNT162b2):** primo vaccino autorizzato dal 22/12/2020 ed utilizzato dal 27/12/2020; somministrazione I.M: 2 dosi a distanza di 21 gg; autorizzato nelle persone di età pari o superiore a 16 aa; **efficacia clinica 95%**; efficacia osservata negli adulti di età superiore a 65 anni è risultata 94,7 ; piena efficacia 7 giorni dopo la seconda dose (**28 giorni dopo la prima dose**), inizio protezione 10 giorni dopo la prima dose; incidenza delle allergie gravi 1 ogni 100.000; controindicazioni assolute : allergia agli eccipienti polietilenglicole, (PEG), macrogol, polisorbati; meccanismo di azione: mRNA incapsulato in nano particelle lipidiche; composizione antigenica proteina Spike del SARS-CoV-2; durata osservata anticorpi neutralizzanti 2 mesi; numero partecipanti fase 3 circa 44.000; il vaccino necessita di conservazione a  $-70^{\circ}\text{C}$  e di una catena del freddo; forma farmaceutica: congelato da diluire.

**Vaccino Moderna (mRNA-1273):** autorizzato dal 07/01/2021 ed utilizzato dal 14/01/2021); somministrazione I.M, 2 dosi a distanza di 28 gg ; autorizzato per soggetti di età  $\geq$  18 anni; **efficacia clinica 94,1%**; efficacia osservata negli adulti di età superiore a 65 anni è risultata 86,4%; piena efficace 14 giorni dopo seconda dose (**42 gg dalla prima dose**), inizio protezione 10 giorni dopo la prima dose; durata osservata anticorpi neutralizzanti 4 mesi; incidenza delle allergie gravi nessuna; controindicazioni: ipersensibilità ai componenti, vedi PEG, macrogol, polisorbato ; meccanismo di azione: mRNA incapsulato in nano particelle lipidiche; composizione antigenica proteina Spike del SARS-CoV-2; numero partecipanti fase 3 circa 30'000; forma farmaceutica: congelato pronto all'uso (senza diluizione); stabilità a temperature standard comprese fra -2° e -8°C per 30 giorni.

**Vaccino AstraZeneca + University of Oxford (ChAdOx1 nCoV-19 o AZD1222) :** terzo vaccino autorizzato da EMA il 29/01/21 e poi da AIFA; somministrazione I.M 2 dosi, il cui intervallo è da definire (fra le 4 e le 12 settimane dopo la prima); autorizzato dopo 18 aa e fino a 55 aa\*; **efficacia clinica 59,5\*\***; meccanismo d'azione: è costituito da un vettore adenovirale di scimpanzé carente di replicazione ChAdOx1, contenente il gene dell'antigene glicoproteico di superficie strutturale SARS-CoV-2 (proteina spike; nCoV-19); numero partecipanti fase 3 circa 44.000; incidenza delle allergie gravi nessuna; è più maneggevole dei vaccini mRNA da un punto di vista logistico.

\*'Si ribadisce tuttavia che, sulla base dei risultati di immunogenicità e dei dati di sicurezza, il rapporto beneficio/rischio di tale vaccino risulta favorevole anche nei soggetti di età più avanzata che non presentino specifici fattori di rischio.'(AIFA)

\*\* Una curiosità: in uno dei due studi condotti nel Regno Unito, l'efficacia è stata 62,1% nella coorte che ha ricevuto due dosi complete e 90% nei partecipanti che hanno ricevuto per errore soltanto mezza dose alla prima somministrazione (e una seconda dose piena). Le ragioni di questa differenza sono sconosciute ( da Epicentro, sito ISS).

## **Il vaccino russo**

E' in fase autorizzativa. Il 2 febbraio, la rivista The Lancet ha pubblicato [i risultati](#) ad interim dello studio di fase 3 su Gam-COVID-Vac (Sputnik V). Gam viene da Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology e la V di

Sputnik sta per vaccino.

*Efficacia:* è stata del **91,8%** (67,1-98,3) nei partecipanti di età superiore ai 60 anni, dal giorno 21 l'efficacia è stata del 100% ( $p < 0,0001$ ; appendice p 11); possibile effetto protettivo parziale anche di una singola dose (possibilità ipotizzata anche per i vaccini mRNA).

*Sicurezza:* buon profilo di sicurezza, ha indotto forti risposte immunitarie umorali (anticorpi) e cellulari; nessuno degli eventi avversi gravi è stato considerato associato alla vaccinazione, come confermato dal comitato indipendente di monitoraggio dei dati (IDMC).

*Due dosi:* è la cosiddetta 'vaccinazione eterologa prime-boost con due diversi vettori', denominati rAd26-S e rAd5-S, che vengono somministrati per via intramuscolare separatamente con un intervallo di 21 giorni. Gam-COVID-Vac è un vaccino vettore combinato, basato su rAd di tipo 26 (rAd26) e rAd di tipo 5 (rAd5), entrambi portatori del gene della glicoproteina a tutta lunghezza S SARS-CoV-2 (rAd26-S e rAd5 -S). Perché due vettori diversi: la principale complicanza nell'utilizzo di un vettore di adenovirus è la possibilità che il paziente possa già avere - o possa sviluppare, dopo la prima di due inoculazioni consecutive - immunità al vettore. Se il corpo di una persona riconosce il vettore come un oggetto estraneo che deve essere distrutto, rifiuterà anche il carico genetico, rendendo il vaccino meno efficace.

*Logistica:* può essere conservato e trasportato in un frigorifero medico standard.

*Accordi di trasferimento tecnologico:* cinquecento milioni di dosi di Sputnik V saranno prodotte da partner autorizzati all'estero. Questo aspetto è particolarmente interessante per i paesi a basso e medio reddito.

*Prezzo:* per coloro che acquistano direttamente dalla Russia, lo Sputnik V costa meno di venti dollari per un singolo ciclo di due dosi: è più del vaccino di Oxford-AstraZeneca, ma meno dei vaccini di Pfizer e Moderna, che vanno dai trenta ai quaranta dollari (da Joshua Yaff a 'Il vaccino Sputnik V e la corsa all'immunità russa' The New Yorker, 1 febbraio 2021). Ad oggi, più di cinquanta paesi, tra cui l'Algeria, il Messico, l'Argentina, e l'Ungheria e alcuni paesi balcanici della UE, hanno ordinato lo Sputnik V e una mezza dozzina prevede di produrre essi stessi il vaccino, fra questi l'India.

Un cenno al **vaccino monodose vettoriale** (vedi poi) **Johnson and Johnson** (J&J), questo 29 gennaio la casa madre americana ha annunciato che il suo vaccino era complessivamente efficace al 66% nella protezione contro il COVID-19 da moderato a grave, 28 giorni dopo che i partecipanti allo studio avevano ricevuto una singola iniezione. Una singola dose semplifica e velocizza enormemente la somministrazione dei vaccini e il prodotto J&J può anche essere trasportato in condizioni di refrigerazione normali.

### **Meccanismo di azione dei tre vaccini autorizzati e di Sputnik V**

I 2 vaccini a mRNA (Pfizer e Moderna) hanno lo stesso meccanismo di azione. Contengono una molecola chiamata mRNA incapsulata in nanoparticelle lipidiche che ha le istruzioni per produrre la proteina spike. Questa è una proteina sulla superficie del virus SARS-CoV-2 di cui il virus si serve per entrare nelle cellule del corpo ed è il bersaglio dei vaccini. Quando una persona riceve il vaccino, alcune delle sue cellule leggeranno le istruzioni dell'mRNA e produrranno temporaneamente la proteina spike. Il sistema immunitario della persona riconoscerà quindi questa proteina come estranea e stimolerà il sistema immunitario dell'organismo alla proliferazione delle cellule B, che producono anticorpi, e di cellule T, specializzate nel distruggere le cellule infettate dal virus. Se, in seguito, la persona entra in contatto con il virus SARS-CoV-2, il suo sistema immunitario lo riconoscerà e sarà pronto a difendere l'organismo da esso, sia con gli anticorpi neutralizzanti che con le cellule T. L'mRNA del vaccino non rimane nel corpo ma viene scomposto subito dopo la vaccinazione.

Vaccini vettoriali. La tecnologia vettoriale, era già stata testata con SARS e MERS e quindi è stato possibile adattarla rapidamente a COVID-19, che ha diverse somiglianze con questi virus. Si utilizza un virus sicuro come l'adenovirus che è stabile e non replicante per trasportare materiale genetico oppure uno o più antigeni che inducono in tal modo un'immunità cellulo-mediata oltre ad una risposta immunitaria umorale. I vaccini vettoriali sono caratterizzati da una forte immunigenicità e sicurezza. Esistono oltre 50 sottotipi di Adenovirus umano, fra cui l'Adenovirus sierotipo 5 (Ad5) che è un virus stabile e non replicante, utilizzato nello sviluppo di diversi vaccini..

Il vaccino Oxford-AstraZeneca è un vaccino vettoriale, che invece utilizza un ceppo di adenovirus che infetta gli scimpanzé (ChAdOx1), che è stato modificato in modo da contenere il gene responsabile della produzione della proteina spike

del SARS-CoV-2. Una volta iniettato, il vaccino provvede a diffondere il gene del SARS-CoV-2 nelle cellule dell'organismo. A quel punto, le cellule utilizzano il gene per produrre la proteina spike. Il sistema immunitario della persona vaccinata riconoscerà questa proteina come estranea e risponderà producendo le proprie difese naturali (ossia gli anticorpi e le cellule T).

Il vaccino monodose Johnson & Johnson utilizza l'adenovirus-26, una rara variante del virus del raffreddore a cui è improbabile che la maggior parte dei destinatari fornisca una solida risposta immunitaria.

Il vaccino Sputnik V è un vaccino vettoriale combinato, in quanto utilizza due vettori separati, come già i ricercatori russi avevano fatto coi vaccini contro Ebola e Mers. Nella prima dose, il vettore è l'adenovirus-26; nella seconda dose, che ha lo scopo di aiutare a indurre un'immunità di lunga durata attivando le cellule T, hanno scelto l'adenovirus-5. Questo approccio a due vettori, noto agli scienziati come "primo boosting eterologo", è un modo per confondere il sistema immunitario in modo che si concentri sullo spike del covid-19.

## **Effetti collaterali**

Nessun prodotto medicinale può essere mai considerato esente da rischi. Nel primo [Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19](#), di AIFA, che copre il periodo dal 27/12/2020 al 26/01/2021. Su 1.564.090 di dosi somministrate ci sono state 7.337 sospette reazioni avverse, le segnalazioni riguardano soprattutto la prima dose del vaccino Pfizer/BioNTech Comirnaty (99%), che è stato il più utilizzato e solo in minor misura il vaccino Moderna (1%). Le analisi condotte sui dati fin qui acquisiti confermano quindi un buon profilo di sicurezza di questi due vaccini a mRNA. L'ampio numero di segnalazioni non implica che siano emerse criticità inattese, ma è indice dell'elevata capacità del sistema di farmacovigilanza nel monitorare la sicurezza. Le sospette reazioni avverse segnalate sono in linea con le informazioni già presenti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dei due vaccini. L'effetto indesiderato più comune è il dolore al sito di iniezione, specialmente nelle 12-24 ore successive alla somministrazione. Circa l'1% dei partecipanti agli studi ha classificato il dolore come "grave". Con Comirnaty si osservano in particolare cefalea, parestesie, vertigini, sonnolenza e disturbi del gusto; con il vaccino Moderna nausea e dolori addominali. Sono stati prevalentemente riportati eventi avversi non gravi che si risolvono completamente (92%). Le segnalazioni gravi corrispondono al 7,3% del totale, con

un tasso di 34 eventi gravi ogni 100.000 dosi somministrate, indipendentemente dal tipo di vaccino, dalla dose somministrata (I o II dose) e dal possibile ruolo causale della vaccinazione. Gli eventi insorgono prevalentemente lo stesso giorno della vaccinazione o il giorno successivo (85% dei casi). Come atteso, la febbre è stata segnalata con maggior frequenza dopo la seconda dose rispetto alla prima dose.

Nel periodo considerato sono state inserite 14 segnalazioni di anafilassi/shock anafilattico al vaccino Comirnaty, insorti nell'immediatezza della somministrazione della prima dose di vaccino. Nessuna segnalazione per Moderna, forse per i pochi vaccinati. In 3 casi, i soggetti riferivano una storia clinica di allergia, prevalentemente a pollini e alimenti, laddove in 1 caso, il soggetto riferiva una pregressa reazione allergica ad altro vaccino. Secondo (NEJM, January 21, 2021), il principale sospettato nel causare queste reazioni è il polietilenglicole (PEG) un eccipiente presente in entrambi i vaccini. A causa di questi rari eventi, la somministrazione dei vaccini richiede una attenta anamnesi prima della vaccinazione, e poi include un periodo di 15 minuti di osservazione dopo la vaccinazione - 30 minuti per coloro con una storia di gravi reazioni allergiche di qualsiasi tipo. Sempre nello stesso periodo sono state inserite 18 segnalazioni di paralisi/paresi del nervo facciale dopo somministrazione del vaccino Comirnaty, la sua possibile correlazione con il vaccino Comirnaty è in corso di approfondimento a livello europeo dal Comitato per la Valutazione del Rischio in Farmacovigilanza (PRAC).

Vaccino Astra Zeneca, [durante lo studio](#), si sono verificati 3 casi di mielite trasversa, che hanno portato alla temporanea sospensione dello studio: per due di questi è stata esclusa con certezza la correlazione con il vaccino ChAdOx1 nCoV-19 e tutti comunque sono guariti o in via di guarigione. Tutti i dati sulla sicurezza saranno forniti alle autorità di regolamentazione per la revisione.

Un altro aspetto da non sottovalutare è che, in seguito all'iniezione, si possono verificare anche reazioni di tipo ansioso con fenomeni vaso-vagali che vanno dalla sensazione di stare per svenire fino allo svenimento vero e proprio, per cui il personale presta attenzione a evitare traumatismi da caduta. Sembra scongiurata una delle principali preoccupazioni riguardanti i vaccini Covid-19, emersa da studi sui primi focolai di SARS e MERS, cioè la possibilità che un vaccino Covid-19 possa aumentare la malattia, un fenomeno chiamato malattia potenziata associata al vaccino (VAED ).