

Profilassi e trattamento della COVID-19: benefici, rischi e qualità dell'evidenza

**Co_META
COVID Metascience**

<http://www.co-meta.eu/>

INDICE

Prefazione (L. Teodori, B. Osimani)

Cap. 1: Contesto e Premesse Metodologiche

1. Introduzione (B. Osimani)
2. Contesto Istituzionale (E. Missoni)
3. Strategie per contenere e monitorare l'epidemia (M. Bizzarri, B. Osimani)
4. Qualità dell'evidenza (B. Osimani, M. Berrone)
- 4.1. Qualità e attendibilità dell'evidenza su efficacia e rischi dei vaccini a mRNA e DNA in uso (B. Osimani)
 - 4.1.1. Anomalie nella conduzione dei trial per l'approvazione emergenziale (M. Cosentino, D. Ceriani, B. Osimani)
 - 4.1.2. Mortalità COVID vs. mortalità complessiva (B. Osimani, A. Donzelli)
 - 4.1.3. Errori di classificazione dei vaccinati (Confounding by miscategorization) (B. Osimani, A. Menabue)
 - 4.1.4. Eccesso di mortalità complessiva 2021 nella fascia giovanile (G. Di Palmo, B. Osimani,)

Cap. 2: La vaccinazione COVID-19

1. Requisiti di messa in circolazione dei vaccini (M. Cosentino)
2. Vaccini per COVID: vaccini o terapie geniche? (M. Cosentino, D. Ceriani)
 - 2.1. Vantaggi e incognite della tecnologia mRNA (B. Osimani, F. Mignini)
3. Criteri per la valutazione rischi-benefici in ambito medico (B. Osimani)
4. Rischi e benefici di una campagna vaccinale (M. Cosentino, B. Osimani)
5. Benefici della vaccinazione (B. Osimani)
 - 5.1. Tassi di contagio per stato vaccinale in UK e riduzione della protezione immunologica nel tempo (F. Corsi, B. Osimani)
 - 5.2 Pressione selettiva e produzione di varianti (M. Mantovani, B. Osimani)
6. Rischi associati alla vaccinazione COVID-19 (B. Osimani)
 - 6.1. Dati sull'eccesso di mortalità in US, EU e Italia (B. Osimani, Ferdinando Sanvito)
 - 6.2. Misure di efficacia (B. Osimani, S. Dumontet)
7. Meccanismi legati agli eventi avversi (I. Muller, B. Osimani, L. Teodori, C. Isidoro)
 - 7.1. Implicazioni legate all'uso di eccipienti e dell'mRNA geneticamente modificato (F. Mignini, I. Muller, D. Ceriani, L. Teodori)
 - 7.2. Anafilassi (F. Mignini, I. Muller)
 - 7.3. Eventi avversi dovuti al principio attivo (I. Muller, F. Mignini, B. Osimani, C. Isidoro, Paolo Diego L'Angiocola, P. Bellavite)
 - 7.4. Eventi avversi indiretti: ADE (Antibody-Dependent Enhancement), Trombocitopenia, tromboembolia e trombosi, Cardiopatie, Attivazione dell'Herpes Zoster latente, Malattie neurodegenerative, Malattie neurologiche ed epatiche di origine autoimmune, Malattie oculari, Malattie tiroidee, Fertilità e gravidanza, Teratogenicità (I. Muller, C. Isidoro, B. Osimani)
 - 7.5. Genotossicità/Cancerogenicità dei Vaccini a mRNA (N. Schiavone, C. Isidoro)
 - 7.6. Impurezze dei vaccini e potenziale attivazione della risposta immunitaria da parte di mRNA esogeno (F. Mignini)
8. Dati dalla farmacovigilanza passiva (A. Menabue)
9. Stratificazione del rischio (M. Cosentino, D. Ceriani)
 - 9.1. La vaccinazione in età pediatrica e adolescenziale: questioni metodologiche ed etiche (L. Vignoli, D. Porretta, M. Piscopo, L. Cicchilitti, B. Osimani, F. Mignini, M. Berrone)
 - 9.1.1. Autoprotezione di bambini e adolescenti nei confronti dal virus
 - 9.1.2. Vaccinazione pediatrica allo scopo di interrompere/ridurre la trasmissione del virus e diminuire la probabilità di contagio di individui fragili
 - 9.1.3. Raggiungimento dell'immunità collettiva

Cap. 3: Ostracismo verso le opzioni terapeutiche

1. Introduzione (B. Osimani, F. Mignini, C. Isidoro)

2. Il caso idrossiclorochina (B. Osimani)
 - 2.1. Doppi standard nella valutazione della qualità dell'evidenza (B. Osimani)

Cap. 4: Science lobbyism, conflitti di interesse, e cattura del regolatore

1. Introduzione (B. Osimani)
2. Science lobbyism (B. Osimani)
3. Conflitti di interesse (N. Matteucci)
4. Asimmetrie informative (N. Matteucci)
5. Potere di mercato (N. Matteucci)
6. Cattura del regolatore ((N. Matteucci)
7. Conflitti di interesse e cattura del regolatore: il caso OMS (E. Missoni)

Appendice A: Sottostima dei rischi della vaccinazione

1. Rilevazione dei rischi: la farmacovigilanza (M. Cosentino, L. Teodori)
2. Farmacovigilanza attiva e passiva (B. Osimani, A. Marchetti)
 - 2.1. Under-reporting (B. Osimani)
 - 2.2. Valutazione del nesso causale (B. Osimani, M. Cosentino)

Appendice B: Focus sull'immunità anticorpale a discapito dell'immunità naturale cellulo-mediata (M. Mantovani, F. Mignini, C. Isidoro, B. Osimani)

0. Immunità anticorpale e immunità cellulo-mediata da immunizzazione naturale e artificiale
 1. Durata dell'immunizzazione naturale vs. quella da vaccino
 2. Pressione selettiva, varianti e waning-immunity
 3. Immunità cellulo-mediata da infezioni precedenti con virus simili o diversi (Cross-reattività e immunità "multistrato")
 4. Attendibilità dell'evidenza sull'efficacia della vaccinazione

Appendice C: Sottovalutazione dell'efficacia delle terapie disponibili

0. Introduzione
 1. Ivermectina (A. Donzelli)
 - 1.1. Meccanismi d'azione
 - 1.2. Dati sulla profilassi post-esposizione
 - 1.3. Efficacia terapeutica dell'Ivermectina
 - 1.4. Ivermectina nella sindrome post Covid
 - 1.5. Studi ecologici
 - 1.6. Eventi avversi
 - 1.7. Evidenze contro l'ivermectina
 2. Idrossiclorochina (B. Osimani)
 - 2.1 La finestra terapeutica (B. Osimani)
 3. Altri farmaci e protocolli terapeutici (A. Donzelli, M. Berrone)
 4. Altri farmaci in fase di sperimentazione e valutazione per la cura della Malattia COVID-19 (M. Berrone, C. Isidoro)
 - 4.1 Remdesivir
 - 4.2 Montelukast
 - 4.3 Molnupiravir
 - 4.4 Paxlovid (PF-07321332/ritonavir)
 - 4.5 Anticorpi monoclonali
 - 4.6 Anakinra

Appendice D: Sovrastima dei benefici della vaccinazione

1. Prevalenza della patologia e vaccinazione (F. Corsi, B. Osimani, F. Mangia)
2. Prevenzione della sintomatologia COVID-19 (B. Cheli)
3. Misure dell'efficacia e dipendenza statistica (B. Cheli)
4. Ulteriori considerazioni sulle misure d'efficacia del vaccino Pfizer (B. Cheli)

Revisione scientifica:

B. Osimani,
C. Isidoro,
L. Teodori,
F. Mignini,
E. Missoni.

Revisione editoriale:

A. Galassi,
L. Tonti,
E. Missoni,
M. Berrone,
D. Ceriani,
P.D. L'Angiocola,
I. Muller
F. Alfano,
R. Cavaglieri,
V. Di Donna.

Traduzione in inglese:

Serena Cecco
Rebecca de Broglie
Oriana Mosca
Robert McPhail
Stephen McPhail

PREFAZIONE

Questo lavoro è frutto di un intenso e approfondito lavoro svolto da un gruppo di ricercatori, medici, accademici e addetti ai lavori intrapreso e portato avanti al fine di contribuire al dibattito sulla attuale pandemia COVID-19 da un punto di vista interdisciplinare. Il documento è propositivo e intende offrire possibili soluzioni in alternativa a interventi coercitivi, i quali, in quanto tali, finiscono per sancire il fallimento del legislatore e della scienza nel far fronte alle sfide poste dalla cosiddetta “società della conoscenza” (Trattato di Lisbona, 2009).

Soprattutto, è un lavoro svolto con dedizione, motivazione e passione che ha necessitato di tanto tempo e tante energie ed è tutt’ora *in progress*; maturato nella convinzione che ognuno, nell’ambito delle proprie competenze possa mettere gratuitamente a disposizione dell’umanità almeno una parte (la cui quantità dipende dalla propria sensibilità) del proprio impegno. È la ragione per cui abbiamo scelto questa professione che è per noi una vocazione.

Il lavoro affronta la problematica della COVID-19 da molti punti di vista ed è stato redatto con l’intento collaborativo di fornire un supporto al decisore politico, alla commissione tecnica che affianca il decisore politico, al personale sanitario e alla diffusione della conoscenza in genere. Riporta lo stato dell’arte, delle informazioni e dati fino ad ora disponibili di supporto per un’analisi ad ampio spettro, che, comunque, come tutte le conoscenze scientifiche, non deve mai considerarsi granitica, ma piuttosto in continua evoluzione.

A questo proposito, il documento affronta in più punti il problema dell’attendibilità e della coerenza dell’evidenza disponibile. In un contesto concitato come quello che stiamo vivendo ormai da due anni, l’ecosistema scientifico ha subito uno shock senza precedenti, a cui ha reagito con una mole smisurata di dati e pubblicazioni. Inserendo la parola chiave COVID-19 sul motore di ricerca PubMed, risultano pubblicati all’8 dicembre 2021 ben 205.322 articoli sull’argomento. Si tratta di una produzione scientifica smisurata, soprattutto se correlata all’arco temporale di riferimento.

A causa della pressione del succedersi degli eventi e della scarsa familiarità con gli strumenti scientifici utilizzati per affrontarla, i decisori politici non hanno avuto l’opportunità di vagliare adeguatamente l’attendibilità delle opinioni e evidenze offerte dagli esperti. In tali contesti il dissenso tra studiosi è un indice di salute che non va censurato, ma anzi utilizzato per il consolidamento delle ipotesi di lavoro. Ci preme anche sottolineare l’importanza di una visione complessa e dinamica del problema, caratterizzato da meccanismi epidemiologici e sociali ricchi di *feedback* negativi e di rinforzo, che possono vanificare soluzioni univoche o statiche. La letteratura del “mechanism design” (Börger, 2015) ci insegna come la programmazione di politiche miranti ad influenzare il comportamento del cittadino mediante incentivi e deterrenti (ad esempio fiscali), sia compito altamente complesso e gremito di trappole. A volte lo strumento può sviluppare una cascata di effetti paradossali (opposti a quelli attesi), o controproducenti in ambiti inattesi, o fenomeni di *feedback* negativo (Lucas 1976), che ne neutralizzano l’efficacia (Hess e Martin, 2006).

Il testo si divide in quattro capitoli, a cui si aggiungono quattro appendici e una ricca bibliografia. Il lavoro affronta dapprima il contesto istituzionale e metodologico della gestione della pandemia, alla luce delle conoscenze maturate nel settore. Nel capitolo 2 presentiamo i requisiti e i criteri per la messa in circolazione dei vaccini e i rischi e i benefici di una campagna vaccinale, per poi studiare, alla luce delle pubblicazioni più “robuste” la vaccinazione anti-COVID-19. Il lavoro evidenzia l’importanza e la necessità di una farmacovigilanza attiva sia per la salute dell’individuo che per l’acquisizione di informazioni importanti per il miglioramento dei vaccini, per la formulazione di vaccini di nuova generazione e non ultimo, né meno importante, per la riduzione delle spese sanitarie nell’affrontare terapeutamente gli

effetti avversi (che a volte possono essere anche importanti) e non lasciare sole le persone che da questi effetti potrebbero essere colpite.

Inoltre si insiste ripetutamente su un'attenta valutazione del rapporto rischi/benefici *individuale* prima di somministrare il vaccino, soprattutto con ripetute dosi di richiamo. I dati non mostrano un pattern di dose-response tra vaccinazione e diminuzione del rischio, il quale in alcuni casi, per alcuni endpoint e per alcune fasce di età, sembra aumentare dopo la seconda dose. Ciò supporterebbe un atteggiamento di cautela verso la *somministrazione ripetuta di vaccini COVID-19*, raccomandata anche da EMA-ECDC (2021b); v. anche l'Interim Technical Report dell'ECDC (ECDC 2021c).

Sembra d'altro canto che, considerando i rischi noti e potenziali associati alla vaccinazione COVID-19, la dipendenza degli effetti dalla variabile anagrafica faccia sì che, *ceteris paribus*, proprio coloro che meno beneficiano dalla vaccinazione (le fasce giovanili), siano anche coloro che rischiano di più esponendosi: mentre l'interazione tra età ed efficacia è di segno positivo, quella relativa agli effetti collaterali è di segno opposto. Altre fasce di rischio non adeguatamente salvaguardate dalle attuali misure profilattiche sono i soggetti con disordini del sistema immunitario e autoimmunità, che, in contrasto con le conoscenze immunologiche acquisite, vengono annoverati nella lista dei soggetti fragili a cui dare la precedenza nella somministrazione del vaccino, mentre sono proprio coloro che farebbero bene ad evitarlo.

Riguardo alla necessità di vaccinare i bambini per interrompere/ridurre la trasmissione del virus, e quindi diminuire la probabilità di contagio di individui fragili, questo tipo di motivazione è eticamente discutibile. La salute e in generale i diritti di una categoria di individui, oltretutto incapaci di riconoscere i propri interessi e di difenderli, non possono essere subordinati alla sicurezza di un'altra categoria. Tuttavia, ammessa e non concessa un'argomentazione simile, in tal caso, oltre al requisito di una stima del rapporto rischio/beneficio almeno non-negativa (altrimenti si tratterebbe di chiedere ai bambini e ai ragazzi di sacrificarsi per i soggetti più fragili, in età più o meno avanzata), si dovrebbe dimostrare anche l'efficacia del vaccino nell'interrompere l'infezione o almeno nel ridurre la trasmissione del virus. Altrimenti si tratterebbe di un sacrificio inutile. È sulla base di considerazioni di questo tipo che a settembre un panel di esperti del Regno Unito ha *fortemente sconsigliato* la vaccinazione COVID-19 negli adolescenti (Smout A. 2021).

Infine abbiamo esaminato il problema del lobbismo scientifico, sempre più sentito sia dalla società civile che dalla comunità scientifica internazionale. Fenomeno collegato a quello della "cattura del regolatore", cioè il fatto che gli organi delle autorità di regolamentazione possano agire a vantaggio del regolato (imprese ecc.) invece di agire nell'interesse della collettività. Questo problema si interseca poi con i conflitti di interesse degli scienziati. La comunità scientifica è consapevole da tempo di queste dinamiche e per tale motivo tutte le riviste scientifiche richiedono una dichiarazione firmata da ciascun autore, singolarmente, sul livello di conflitto di interesse che lo riguarda rispetto al lavoro di cui si richiede pubblicazione.

Le appendici approfondiscono temi trattati con minore enfasi nel testo principale per motivi di spazio: appendice A: sottostima dei rischi della vaccinazione (farmacovigilanza, under-reporting e algoritmi per l'inferenza del nesso causale tra eventi avversi e vaccino); B: attuale focus sull'immunità anticorpale indotta da vaccini a discapito di quella naturale cellulo-mediata (pressione selettiva, varianti, waning immunity, cross-reattività e immunità multistrato); C: sottostima dell'efficacia delle terapie disponibili (NAC, FANS, anticorpi monoclonali ecc.); D: sovrastima dell'efficacia della vaccinazione (soprattutto dal punto di vista della durata dell'immunità) per via dell'utilizzo di misure inappropriate, come la riduzione relativa del rischio, piuttosto che la riduzione assoluta del rischio o del "number needed to treat" (NNT).

Il gruppo di scienziati che ha contribuito alla stesura di questo documento si è chiamato "Co-META", acronimo che sta per COVID-Metascience. Metascience o Metaresearch sono denominazioni (parzialmente interscambiabili) di una disciplina che si occupa di analizzare

corpus di evidenze, per verificarne l'attendibilità e/o di sviluppare strumenti per identificare e possibilmente quantificare *bias* o rumore. Co_META vuole però anche evocare la stella di Natale che attrae e unisce i cercatori di verità e gli uomini di buona volontà — come anche il perseguimento di una meta comune.

Dedichiamo questo lavoro a tutti coloro che hanno sacrificato la propria vita e a quelli che la loro vita l'hanno persa, ma soprattutto lo dedichiamo alle giovani vite che ci osservano e ci giudicano per il mondo che lasceremo loro, con l'augurio a tutti noi che tutto il possibile possa essere fatto per salvare vite umane e che ognuno faccia la sua parte con responsabilità nei confronti dell'umanità. Citando Madre Teresa di Calcutta: *ciò che facciamo non è che una goccia nell'oceano, ma se questa goccia non ci fosse, all'oceano mancherebbe.*

NOTA sugli Autori e il Conflitto di Interesse

Gli autori di questo documento sono un gruppo di ricercatori che operano nel mondo accademico e privato. Le analisi e considerazioni qui riportate non riflettono in alcun modo il pensiero e l'opinione dell'Ente o Azienda presso cui essi lavorano. L'attività di ricerca bibliografica, documentazione e elaborazione dei dati (ricavati da fonti ufficiali governative) è stata svolta nel tempo libero, non è stata commissionata da alcun Ente o Associazione o altra persona giuridica, e non ha ricevuto contributi finanziari da alcuno. Gli autori di questo documento non sono responsabili delle ricerche pubblicate sulle riviste scientifiche, responsabilità che rimane agli autori della ricerca originale e agli editori della rivista. Ove del caso, è segnalato se l'articolo citato è ancora in fase di pre-print (non ancora accettato per la pubblicazione). Il nome degli autori e il titolo, ma non l'affiliazione in quanto lavoro indipendente, è depositato presso un notaio. L'elenco degli autori sarà reso pubblico a tempo debito.

Capitolo 1

Contesto e Premesse Metodologiche

1. Introduzione

Questo documento intende attutire gli effetti dell'infodemia sulla questione COVID, offrendo una visione organica e una trattazione sistematica dei problemi sanitari e sociali che ci troviamo ad affrontare in seguito alla diffusione del SARS-COV-2. Gli scriventi sono un gruppo di medici, ricercatori e docenti che sin dall'inizio della pandemia si sono occupati di raccogliere documentazione scientifica utile a valutare i possibili interventi di prevenzione e terapia della COVID-19 basati su evidenze e razionalità, con una attenta valutazione dei rapporti benefici-rischi di tali interventi.

Nell'ambito delle competenze degli autori, si è qui voluto analizzare in una prospettiva interdisciplinare, con imparzialità e rigore scientifico, alcune delle questioni scientifico-metodologiche legate all'emergenza COVID-19, con l'auspicio di contribuire ad un aumento delle conoscenze e aiutare il decisore politico a districarsi in una massa di informazioni e dati difficilmente gestibili senza un'adeguata guida interpretativa.

A causa della pressione del succedersi degli eventi e della scarsa familiarità con gli strumenti scientifici utilizzati per affrontarla, i decisori politici non hanno avuto l'opportunità di vagliare adeguatamente l'attendibilità delle opinioni e evidenze offerte dagli esperti, alcuni dei quali non sempre scevri da conflitti di interesse. Una politica decisionista, ma non adeguatamente informata dal punto di vista scientifico e, soprattutto, metodologico, rischia di causare più danni che benefici nella conduzione di un fenomeno estremamente complesso e pieno di incognite come quello di una pandemia causata da un virus ignoto fino allo scoppiare dell'emergenza. In tali contesti il dissenso tra esperti è un indice di salute dell'ecosistema scientifico che non va censurato, ma anzi utilizzato per il consolidamento delle ipotesi di lavoro. In contesti di informazione imperfetta e, a volte, incertezza "radicale" (o, direbbero i teorici della decisione: "ambiguity"), il decisore politico dovrà avvalersi di strumenti complessi per la valutazione e la sintesi delle evidenze disponibili evitando parzialità e unilateralità nel coinvolgimento delle competenze.

Nella teoria della decisione si parla di decisioni affette da "incertezza" ogni qual volta il rischio affrontato è difficilmente calcolabile. Per via della novità della COVID-19 e dei vaccini sviluppati per prevenirne l'infezione, la valutazione beneficio-rischio inerente alla somministrazione del vaccino è tipicamente una decisione affetta da incertezza. L'evidenza disponibile, sia relativa a efficacia e rischi associati alla vaccinazione, che ai danni inflitti dalla patologia a specifiche categorie di rischio, è molto "rumorosa" e frammentaria. Tuttavia, rispondendo alla massima epistemologica di rendere conto di *tutta* l'evidenza disponibile piuttosto che focalizzarsi esclusivamente sulla "migliore", ragionando in termini probabilistici anziché dicotomici, è possibile approssimarsi asintoticamente alla verità.

Il presente documento cerca di andare incontro a questa esigenza sviluppando una ricostruzione sistematica delle dimensioni del problema, dell'evidenza disponibile in merito a ciascuna di esse e dell'attendibilità dei dati su cui questa è fondata. Il documento è propositivo e intende offrire possibili soluzioni in alternativa a interventi coercitivi, i quali, in quanto tali, finiscono per sancire il fallimento del legislatore e della scienza nel far fronte alle sfide poste dalla cosiddetta "società della conoscenza" (Trattato di Lisbona, 2009).

Ci preme anche sottolineare l'importanza di una visione complessa e dinamica del problema, con una struttura dei meccanismi epidemiologici e sociali ricchi di *feedback* negativi e di rinforzo, che vanificano soluzioni univoche o statiche. La letteratura del "mechanism design" (Börger, 2015) ci

insegna come la programmazione di politiche miranti ad influenzare il comportamento del cittadino mediante incentivi e deterrenti (ad esempio fiscali), al fine di garantire l'efficienza paretiana del sistema, sia compito altamente complesso e gremito di trappole. A volte lo strumento può sviluppare una cascata di effetti paradossali (opposti a quelli attesi), o controproducenti in ambiti inattesi, o fenomeni di *feedback* negativo (Lucas 1976), che ne neutralizzano l'efficacia (Hess e Martin, 2006). Ad esempio, nel caso di una campagna vaccinale con vaccini non sterilizzanti, il fenomeno di *feedback* negativo più comune è quello del falso senso di sicurezza conferito dalla vaccinazione, che induce ad un aumento dei contagi, per via del comportamento comprensibilmente più socievole dei vaccinati.

È importante dunque “mettere a sistema” l'evidenza disponibile e farla interagire, al fine di comporre il puzzle di informazioni apparentemente contraddittorie provenienti da diverse fonti. È quel che qui ci proponiamo di fare a beneficio del decisore politico e del cittadino che desidera orientarsi nella foresta di dati cresciuta a dismisura attorno alla pandemia, l'*infodemia* da COVID-19, nonché di coloro che volenti o nolenti si trovano ad interpretare il ruolo di mediatori delle varie istanze in gioco, come ad esempio medici (di base) e giuristi.

Il testo si divide in quattro capitoli, a cui si aggiungono quattro appendici e una ricca bibliografia:

1. il primo capitolo introduce il contesto istituzionale in cui si muove il decisore politico, le dimensioni principali del problema che questi si trova ad affrontare e l'incertezza generata dai dati più salienti del fenomeno in questione;
2. il secondo capitolo presenta una *review* dei benefici e dei rischi associati alla principale opzione presa in considerazione nel contrasto della pandemia: la vaccinazione;
3. il terzo capitolo propone un breve excursus (con rimando in Appendice C per approfondimenti) sulle opzioni terapeutiche disponibili, in particolare si esaminano le dinamiche che ne hanno ostracizzato la diffusione;
4. il quarto capitolo analizza questioni di ordine metodologico (standard di valutazione dell'evidenza) ed esamina il contesto sociale ed economico in cui l'evidenza scientifica viene generata, analizzata e valutata, illustrando la distorsione che essa può subire per via di fenomeni ben noti come conflitti di interesse, science lobbyism e cattura del regolatore.

Le appendici approfondiscono temi trattati con minore enfasi nel testo principale per motivi di spazio: appendice A: sottostima dei rischi della vaccinazione (farmacovigilanza, under-reporting e algoritmi per l'inferenza del nesso causale tra eventi avversi e vaccino); B: focus sull'immunità anticorpale indotta da vaccini a discapito di quella naturale cellulo-mediata (pressione selettiva, varianti, waning immunity, cross-reattività e immunità multistrato); C: sottostima dell'efficacia delle terapie disponibili (NAC, FANS, anticorpi monoclonali ecc.); D: sovrastima dell'efficacia della vaccinazione (soprattutto dal punto di vista della durata dell'immunità) per via dell'utilizzo di misure inappropriate, come la riduzione relativa del rischio, piuttosto che la riduzione assoluta del rischio o del “number needed to treat” (NNT).

2. Contesto istituzionale

Come già segnalava il patologo e antropologo Rudolph Virchow a metà del secolo XIX, la politica e i sistemi sociali determinano in gran parte la salute pubblica e tutte le epidemie sono il risultato di determinanti sociali. Oggi come allora, la risposta alle epidemie non può essere ridotta ad un semplice problema biomedico o tecnico, e ancor meno ad un problema di carattere puramente emergenziale. Vanno compresi a monte i determinanti sociali, politici, economici ed ambientali e, a valle, gli interessi e le influenze che determinano le modalità di risposta.

Storicamente, grazie al progresso in termini di sorveglianza epidemiologica e la disponibilità di vaccini efficaci, le modalità di controllo delle epidemie si sono radicalmente evolute nel tempo, riservando quarantene e blocco delle frontiere solo a eventi eccezionali, particolarmente gravi e per periodi limitati,

date anche le pressioni affinché la tutela della salute pubblica non comporti ostacoli al commercio e all'economia in genere.

La priorità conferita alla efficacia degli scambi commerciali rispetto alla difesa della salute pubblica è evidente anche nei Regolamenti di salute internazionale (RSI) del 2005, che prevedono che le misure di sanità pubblica si attuino «con la minima interferenza con il traffico mondiale» (International Health Regulations.WHO 2008a)

La revisione degli RSI, allora in vigore, fu accelerata dall'improvvisa comparsa della Sindrome respiratoria acuta grave (SARS) all'inizio del 2003 in Asia. La Sars, causata da un coronavirus sconosciuto nell'uomo, con un'alta percentuale di casi e una sorprendente facilità di trasmissione per la quale non esistevano diagnosi, vaccini o cure, si diffuse in pochi giorni dalla provincia del Guangdong nella Cina continentale, a Hong Kong, Singapore, Vietnam, Canada e oltre. Nel 2003 erano stati identificati oltre 8.000 casi della malattia in tutto il mondo, con un tasso di mortalità di circa il 10%. Fu l'infettivologo italiano Carlo Urbani (a cui va il nostro doveroso ricordo) nel marzo del 2003, in Vietnam, ad avere l'intuizione di trovarsi di fronte ad una nuova malattia, più tardi denominata SARS, consentendo la messa a punto della sorveglianza globale e sviluppando per primo un primo protocollo di contenimento dell'epidemia basato su presidi medici come l'uso delle mascherine.¹

Il nuovo testo degli RSI, approvato nel 2005 dalla 61ma assemblea mondiale della sanità, entrò in vigore nel 2007 come strumento di diritto internazionale vincolante per tutti i 194 paesi membri, conferendo tra l'altro al direttore generale della OMS il potere di determinare se un evento rappresenti un'emergenza sanitaria di rilevanza internazionale (Public Health Emergency of International Concern, PHEIC). La dichiarazione di PHEIC innalza il livello di allerta verso un evento straordinario con impatto sulla salute pubblica che non riesce più ad essere gestito e contenuto a livello nazionale e rischia di diffondersi ad altri paesi, richiedendo pertanto una mobilitazione internazionale coordinata.

Senza voler ripercorrere la risposta globale alle diverse emergenze identificate da allora come PHEIC, non si può omettere di ricordare le forti critiche dirette alla gestione della OMS (come nel caso della pandemia H1N1 del 2009 e la più recente epidemia di Ebola nel 2014), né gli interessi economici legati a contratti silenti che sarebbero divenuti efficaci solo nel caso in cui l'OMS avesse dichiarato l'esistenza di una pandemia e che rimasero segreti, apparentemente su richiesta delle case farmaceutiche (https://assembly.coe.int/CommitteeDocs/2010/20100604_H1n1pandemic_E.pdf). La modifica della definizione di pandemia dalla quale veniva eliminato il riferimento alla elevata mortalità (Flynn, 2010), permise la dichiarazione della fase pandemica dell'epidemia attivando quei contratti e con essi la prevendita pattuita con diversi paesi di milioni di dosi di un vaccino immediatamente sviluppato dalle case farmaceutiche, ma poi rivelatosi inutile per il naturale esaurimento dell'epidemia in meno di un anno (Watson, 2010).

L'Italia acquistò dalla Novartis 24 milioni di dosi al prezzo di 184 milioni di euro con un contratto che oltre alla segretezza conteneva diverse clausole vessatorie per lo Stato, come ad esempio che i costi derivanti dagli eventuali effetti collaterali del vaccino sui pazienti fossero a carico dello Stato e non dell'azienda farmaceutica; che in caso di mancato rispetto delle date di consegna del prodotto, non sarebbe stata applicata alcuna penalità, mentre in caso di non ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio del Prodotto lo Stato avrebbe corrisposto alla Novartis 24 milioni di euro ai fini della partecipazione ai costi. Furono effettivamente utilizzate solo 865mila dosi e, fatta salva la buona intenzione di destinarli ai paesi in via di sviluppo (per i quali a quel punto sarebbero stati altrettanto inutili), in gran parte i vaccini acquistati, ormai prossimi alla scadenza, furono destinati semplicemente al macero (Dusi, 2010).

D'altra parte, merita di essere posto in evidenza l'obbligo per gli Stati membri dell'OMS, previsto dagli RSI, di predisposizione e regolare l'aggiornamento di piani pandemici, il cui mancato rispetto da parte del nostro Paese (dotato nella prima ondata della pandemia di un piano pandemico rimasto fermo al 2006: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_501_allegato.pdf) è divenuto oggetto di valutazione da parte della magistratura.

¹ rincresce osservare che a quasi 20 anni dalla morte del medico marchigiano, avvenuta il 29 marzo 2003, la comunità internazionale non abbia fatto tesoro dei suoi insegnamenti già dal primo insorgere dell'epidemia SARS-CoV-2.

Nel caso della attuale pandemia di COVID-19, la dichiarazione di PHEIC è stata lanciata dal DG della OMS, Tedros Adhanom Ghebreyesus, il 30 gennaio 2020, quando finalmente anche l'apposito Comitato riconobbe che il nuovo focolaio di coronavirus SARS-COV-2 costituiva un'emergenza sanitaria pubblica di interesse internazionale. Nello spirito di non interferenza con i prioritari interessi commerciali, e in linea con le indicazioni di quel Comitato, quella dichiarazione stabilì che «sulla base delle informazioni attualmente disponibili non si raccomandano restrizioni ai viaggi o al commercio» (WHO 2020a). Un'indicazione che allo stato delle conoscenze e delle conferme di trasmissione interumana a molti apparve discutibile e che molti paesi comunque disattesero.

All'OMS risultò comunque presto chiaro che gran parte della comunità globale non fosse ancora pronta, nella mentalità e materialmente, ad attuare le misure impiegate per contenere COVID-19 in Cina e che la risposta globale avrebbe richiesto l'attuazione su larga scala di misure di salute pubblica con rapida individuazione e isolamento dei casi e l'impegno di tutta la comunità (Press Conference of WHO-China Joint Mission on Covid-19, 2020). Come è noto, e come si discute in questo documento, la storia avrebbe dimostrato che anche l'occidente e specificamente l'Italia, in nome della emergenza sanitaria, si sarebbe avviato verso l'applicazione di misure coercitive considerate fino ad oggi impensabili per una democrazia occidentale.

Quello che potrebbe sorprendere è il fatto che l'OMS, e a ruota la più parte dei paesi, abbiano a lungo trascurato misure basilari di protezione individuale, come l'uso generalizzato delle mascherine (l'OMS ha tardato 6 mesi per riconoscerne l'utilità peraltro insistendo sulla mancanza di prove scientifiche dirette o di alta qualità sull'efficacia di quella misura) (WHO 2019c).

Anche la necessaria attenzione alle terapie precoci è stata a lungo trascurata. Attraverso i media, il pubblico è stato convintamente portato a pensare che solo il vaccino sarebbe stata la soluzione e che si sarebbe potuti ritornare alla vita normale solo con la vaccinazione, giustificando così generosi finanziamenti pubblici e l'accaparramento delle maggiori economie di un vaccino che ancora non c'era. Già da febbraio 2020 l'OMS definiva una prima agenda unitaria COVID-19 per la ricerca e lo sviluppo di diagnostici, farmaci e vaccini, come parte del Piano strategico per far fronte alla epidemia (2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): Strategic Preparedness and Response Plan).

In aprile 2020, insieme al Presidente francese Emmanuel Macron, la Presidente della Commissione Europea Ursula Von der Leyen e la Fondazione Bill & Melinda Gates, il Direttore Generale dell'OMS lanciava l'*Access to Covid-19 Tools Accelerator* (WHO 2020c), una collaborazione per accelerare lo sviluppo, la produzione e l'accesso equo ai vaccini, alla diagnostica e alla terapeutica per COVID-19. Il principale pilastro di quello strumento divenne ben presto lo sviluppo di vaccini, incentivato da uno specifico meccanismo di finanziamento denominato *Covax AMC* basato sul concetto dell'impegno all'acquisto da parte dei governi in anticipo sul ruolo del mercato (*Advance Market Commitment, AMC*). Per la gestione di quello strumento venne istituita l'agenzia *Covax Facility*, affidandone la gestione alla organizzazione di partenariato pubblico-privato GAVI (voluta, iniziata e finanziata in buona misura dalla Fondazione Gates). Secondo un consolidato approccio della GAVI, Covax garantisce ai produttori l'acquisto di definiti volumi di vaccini che soddisfino il profilo di prodotto target definito dall'OMS, eliminando i rischi d'impresa e incentivando investimenti nell'espansione della capacità produttiva dell'industria, e offrendo garanzia della domanda a livello di mercato (<https://www.gavi.org/covid19/covax-facility>).

A metà agosto 2020, gli Stati Uniti si erano assicurati 800 milioni di dosi di almeno 6 vaccini in fase di sviluppo, con l'opzione di acquistarne circa un miliardo in più. Il Regno Unito era il primo acquirente a livello mondiale in dosi pro capite, con 340 milioni di dosi acquistate (circa 5 dosi per ogni cittadino britannico). I paesi dell'Unione Europea e il Giappone avevano bloccato centinaia di milioni di dosi di vaccini per sé stessi (Callaway, ²⁰²⁰). Ancora una volta, si mise da subito in evidenza che i dettagli finanziari di molti dei contratti di acquisto erano coperti da segreto senza alcuna trasparenza sui contenuti, e lo sviluppo dei vaccini si rivelava pieno di rischi e di potenziali conflitti d'interesse (Callaway, ²⁰²⁰). Purtroppo, non è implausibile ipotizzare che molti dei problemi riscontrati successivamente nel rilevamento dei dati della campagna vaccinale (mancanza di una farmacovigilanza attiva e di accesso ai dati disaggregati, ecc.) possano essere dovuti in ultima istanza all'influsso più o meno intrusivo dell'industria nella gestione della pandemia. Torneremo su questo punto alla fine del documento, ci sia permesso qui di osservare come la pandemia COVID-19 abbia messo drammaticamente in luce l'impreparazione e l'inadeguatezza di sistemi dove l'obiettivo economico

prevale su quello sociale, con lo smantellamento dei sistemi sanitari, educativi e sociali, e la privatizzazione e mercificazione dei servizi e dei beni pubblici (Dentico, Missoni, 2021).

3. Strategie per contenere e monitorare l'epidemia

Le strategie per contenere e monitorare l'epidemia si sono basate su indicatori epidemiologici (tasso di positività dei test nasofaringei/salivari analizzati con tecnica RT-PCR (*quantitative/Real Time – reverse transcriptase Polymerase Chain Reaction*), dati dei ricoveri ospedalieri (in reparto e in terapia intensiva), dati di letalità/mortalità, inquadrati in un modello interpretativo basato essenzialmente sull'indice R (*Basic Reproduction Number R*).

Va rilevato che sono emerse rilevanti criticità in relazione a tutti questi parametri come di seguito schematizzato:

1. *I tamponi analizzati con tecnica RT-PCR presentano un elevato tasso di falsi positivi (sono dispositivi diagnostici da utilizzare congiuntamente ad evidenze cliniche, poco affidabili come strumenti di stima dell'andamento della pandemia);*
2. *Incertezza relativa alle cause di morte;*
3. *Il numero di riproduzione di base utilizzato (R) per l'inquadramento epidemiologico della curva epidemica fornisce una stima gravemente distorta della diffusione epidemica.*

1. I tamponi analizzati con tecnica RT-PCR presentano un elevato tasso di falsi positivi (dal 60 al 90% dei casi) per un insieme di cause (errori pre-analitici, cross-reattività con altri virus) che hanno indotto il CDC (*Centre of Disease Control*) di Atlanta (Stati Uniti d'America) a richiedere la sostituzione del test usuale con nuovi metodi “capaci di distinguere “SARS-CoV-2 and influenza viruses” (CDC 2021d; Verna et al., 2021). I test attuali presentano anche una sensibile incidenza di falsi negativi (circa 1-2%), ma nel complesso l'elevata incidenza di falsi positivi rende difficile ritenere attendibile la stima che forniscono. La probabilità di falsi positivi è maggiore, soprattutto in pazienti asintomatici, principalmente per la possibile cross-reaazione con altri coronavirus ubiquitari e per l'elevata amplificazione del campione (Braunstein et al. 2021).

Sussiste un ulteriore problema: la positività non implica capacità infettante. Infatti, quando l'analisi comporta cicli di replicazione (*Ct, Cycle threshold*) superiori ad un valore correlato al tipo di supporto utilizzato, ma tendenzialmente nella gamma 30-35, l'eccessiva amplificazione del materiale a mRNA presente non corrisponde più alla presenza (in termini quantitativi) del virus (Bullard et al. 2020, Jaafar et al. 2021). Nei liquidi biologici dei pazienti falsi positivi non viene in effetti evidenziato il virus e, in accordo con il primo postulato di Koch (v. anche Sia et al. 2020), questi non sono quindi “infettanti”. L'assimilazione mediatica di “positivo” al test RT-PCR con il concetto di “malato asintomatico” (un vero e proprio ossimoro), ha fatto sì che i “positivi” venissero considerati come “contagiosi” tout court e impropriamente conteggiati come “casi” senza differenziarli dai “casi clinici”. Va sottolineato che la recente validazione dei test salivari analizzati con RT-PCR (Loeffelholz et al. 2020, Sahajpal et al. 2021, Nalla et al. 2020), consentirebbe di migliorare l'attendibilità del test, rimuovendo numerosi errori pre-analitici e fornendo una maggior quantità di materiale per l'analisi. Peraltro, la dimostrazione della presenza di virioni nella saliva (assunta come rilevazione di antigeni virali liberi) sarebbe l'unico indicatore della possibile contagiosità (la raccomandazione dell'uso della mascherina in luoghi chiusi e nelle situazioni di prossimità si basa sulla potenziale trasmissibilità del virus a mezzo goccioline di saliva, dette di Flügge). Un discorso a parte merita il test per la valutazione dello stato di immunizzazione e la presenza di memoria immunitaria linfocitaria, che ha particolare valenza per l'identificazione di soggetti che necessitano o che invece possono (e in taluni casi devono) evitare la vaccinazione. Un tale test avrebbe una valenza importante anche per il monitoraggio epidemiologico. Studi per la messa a punto di tali test sono in corso (v. anche Appendice B).

Il protocollo originale di diagnosi di positività, secondo le linee guida OMS (WHO 2020d) prevedeva l'identificazione di tutte le sequenze genetiche ricercate, che solo congiuntamente indicano la presenza di un'infezione da SARS-CoV-2. Tale requisito scaturiva dalla presenza ubiquitaria di altri quattro coronavirus (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, HCoV-OC43) e possibilmente di due

betacoronavirus (SARS-CoV1 e MERS-CoV, che tuttavia non sono attualmente circolanti). In particolare, le linee guida OMS del 17 Gennaio 2020 raccomandavano di usare test di amplificazione e successivo sequenziamento di porzioni (ampliconi) di regioni non-conservate di ben quattro geni (N, E, S and RdRP). Successivamente, il 19 Marzo 2020 l'OMS rilasciava nuove linee guida in cui si affermava che *"nelle aree ad alta diffusione del virus si può considerare sufficiente il test sull'amplificazione di un solo amplicone discriminante"* (WHO 2020d). Inoltre, il protocollo originale di diagnosi di positività, secondo le linee guida OMS, prevedeva la presenza di diverse sequenze genetiche particolari, la cui contemporaneità era considerata indice di un'infezione da SARS-CoV-2 (WHO 2020d).

In data 2/4/2020, una direttiva del Ministero della Salute attesta, in autonomia rispetto ad OMS, che da quel momento basta solo un gene per la dichiarazione di positività; nel documento si legge in modo molto esplicito "... in aree con diffusa trasmissione COVID-19, è considerata sufficiente quale diagnosi di laboratorio la positività al test RT-PCR rilevata su un singolo gene target di SARS-CoV-2 ...", e da quel momento è diventato lo standard italiano (<https://rebrand.ly/280f19>).

Sul tema intervenne anche il prof. Palù, ora presidente di AIFA e membro del CTS, affermando che "...dovrebbero essere trovati tutte [le sequenze genetiche N.d.R.], perché se il virus è integro, è chiaro che il test deve trovare tutti i geni che lo compongono ... ed esiste anche la possibilità che si stia amplificando solo un frammento di un RNA che è in degradazione e non rappresenta una particella virale infettante" (<https://rebrand.ly/pal-677547>).

Inoltre, e dovrebbe essere inutile ricordarlo, il significato clinico di qualsiasi test diagnostico va interpretato insieme alla sintomatologia clinica (semeiotica) associata alla patologia in questione. Se un soggetto senza alcun sintomo risulta negativo è molto probabile che lo sia davvero, come è probabile che sia infettato un paziente che risulti negativo ma mostri i tipici sintomi della COVID-19. Viceversa, saranno probabilmente un falso sia il positivo senza alcun sintomo, sia il negativo affetto da grave insufficienza respiratoria, anosmia, febbre e tosse.

Formalmente il tipo di inferenza di cui stiamo parlando viene modellata probabilisticamente dal teorema di Bayes. Mediante il teorema di Bayes si può aggiornare un'ipotesi, ad esempio di stato infettivo di un soggetto (fondata sui dati clinici: febbre, sintomatologia influenzale ecc.), in base al risultato di un test diagnostico, per fornire una probabilità cosiddetta "a posteriori" di tale ipotesi.

Diversamente da quanto i non addetti ai lavori potrebbero pensare, sensibilità e specificità del test non forniscono una stima della probabilità associata all'ipotesi di infezione o meno; esse denotano invece la probabilità di ottenere un risultato positivo (o negativo) nel caso in cui la patologia sia realmente presente (assente). Quindi se un test ha un 95% di sensibilità, vuol dire che il 95% delle volte una persona infettata risulterà positiva, non che chi risulta positivo è infettato al 95%!

La probabilità che un soggetto sia realmente affetto (o meno) dalla patologia se risulta positivo *e non ha alcun altro sintomo* è calcolabile come segue:

$$P(\text{infettato}/+) = (\text{base rate} \times \text{specificità})/\text{tasso positivi (falsi e veri)}.$$

Ad esempio, con un test caratterizzato dai seguenti indici di accuratezza:

+/infettato (sensibilità)	95%
-/infettato (falso negativo)	0,50%
+/-non infettato (falso positivo)	20%
-/-non infettato (specificità)	80%

Tab. 1.1: indici di accuratezza ipotetici di un test diagnostico.

e una prevalenza dell'infezione nella popolazione dello 0,05% (quindi con una percentuale di non infettati del 99,95%), il numero totale dei risultati positivi (veri e falsi) sarà del 20,04% (mentre quello dei negativi, veri e falsi, sarà del 79,96%). Di conseguenza, per un individuo appartenente a questa popolazione, la probabilità che sia veramente infetto risultando positivo al tampone è di: $0,05\% \times 95\% / 20,04\% = 0,24\%$.

Viceversa, l'esito di un tampone negativo con una specificità dell'80% (cioè una persona non infetta ha l'80% di probabilità di risultare negativa) aumenta la probabilità che la persona non sia infetta da 99,95% a: $99,95\% \times 90\% / 0,2\% = 99,9999\%$.

Nel caso in cui lo stesso soggetto mostri tutti i sintomi della COVID-19, al risultato del test si aggiungerebbe nel computo anche il supporto fornito da ciascuno di questi sintomi (incorporandoli nella probabilità a priori dell'ipotesi di infezione o come indizi aggiuntivi) e quindi con lo stesso tasso di infezione di base e stessa prevalenza di positivi/negativi (veri e falsi), la probabilità di essere realmente infettato risultando positivo al tampone potrebbe essere molto più alta.

Ad esempio, se il soggetto fosse afflitto da un sintomo molto specifico per la COVID come l'anosmia — ipotizzandone una prevalenza del 5% nei soggetti infettati e dello 0,0000001% nella popolazione generale (con una conseguente prevalenza di soggetti affetti da anosmia indipendentemente dall'infezione da SARS-COV-2 dello 0,0025%) — la probabilità che sia realmente infetto, nonostante un tampone negativo, è del 6,22%.

Quindi, è bene ricordare che i test diagnostici possono fornire al più un ausilio nel monitoraggio dell'epidemia, ma devono essere sempre contestualizzati nell'ambito della sintomatologia clinica e di tutte le altre evidenze disponibili. Un "caso" COVID è un caso diagnosticato clinicamente (sulla base di sintomi e test diagnostici), non il "positivo" asintomatico.

2. Incertezza sulle cause di morte. È accertato che il 90% delle morti associate a COVID-19 si colloca nella fascia d'età superiore agli 80 anni e interessa pazienti con una o più importanti comorbidità (<https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-decessi-italia>). In Italia, a prescindere dalla importanza delle patologie associate, qualunque decesso di persone affette da COVID è stato attribuito all'infezione da SARS-CoV-2. La mancanza di autopsie sistematiche ha contribuito a ingenerare confusione e a privare i ricercatori di dati essenziali. Questo può costituire un *bias* di assoluta preminenza, e spiega in parte lo straordinario divario tra l'alta mortalità registrata in Italia e quella osservata in numerosi altri paesi a noi paragonabili. Ma può indicare anche una bassa affidabilità del SSN nel gestire la pandemia, che riflette problemi organizzativi, sanitari, politico-normativi, amministrativi nonché scientifici ed etici

3. Il numero di riproduzione di base utilizzato (R) per l'inquadramento epidemiologico della curva epidemica fornisce una stima gravemente distorta della diffusione epidemica. Inoltre, R può essere calcolato utilizzando molti modelli matematici diversi, e ognuno di questi può portare ad un risultato differente. L'inattendibilità dell'indice è stata sanzionata dalla prestigiosa rivista *Nature* (Adam 2020).

Un gruppo italiano ha recentemente proposto un nuovo indice $R = dH / dI$ (rapporto derivativo giornaliero di H e I, con H = guariti e I=Infetti) (Bizzarri et al. 2020).

Il nuovo indice permette tra l'altro di evidenziare come, in un regime epidemico come l'attuale in cui l'incidenza dei casi sintomatici/gravi è inferiore al 3% del totale dei positivi, ciò che realmente conta per capire quanto l'epidemia incida sul sistema sanitario sia l'occupazione delle terapie intensive che, in prima approssimazione, correla direttamente con la curva di letalità.

L'analisi comparativa tra regioni permette inoltre di apprezzare come, al netto delle differenze in incidenza registrate nelle diverse regioni, l'andamento terapie intensive/letalità sia sostanzialmente sovrapponibile, dimostrando una sostanziale uniformità nella qualità delle cure erogate e nella dinamica di evoluzione della malattia, la sua cosiddetta "storia naturale" (**Figura 1.1**). Di fatto, l'unico parametro che al momento consente di valutare attendibilmente l'impatto della COVID -19 sul sistema sanitario e sulla società nel suo complesso è il tasso di occupazione dei posti in terapia intensiva, come peraltro segnalato dalla letteratura scientifica (Chin, et al. 2020).

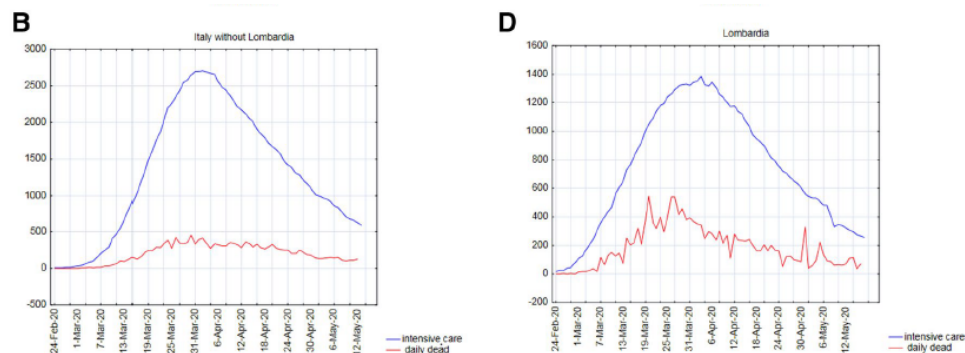


Figure 3. (A,B) Report the regression line linking the number of patients in intensive care units (ICUs) and the number of dead on a day-by-day basis for both Lombardia and Italy. (C,D) Report the daily variation of dead and ICUs for Lombardia and Italy, respectively. It is worth noting both dead and ICUs follow almost perfectly the epidemic course.

Fig. 1.1: Andamento delle curve relative ai ricoveri in terapia intensiva e relativi tassi di letalità (dati giornalieri) in Lombardia e nel resto d'Italia (fig. 3: Bizzarri et al. 2020).

Si ritiene ad ogni modo opportuno identificare una soglia (< 35) ai cicli di replicazione (C_t , *cycle threshold*), al di sopra della quale il risultato dell'esame non sarà ritenuto attendibile. In attesa di disporre di test salivari antigenici validati, una soluzione alternativa sarebbe quella di utilizzare tamponi salivari molecolari (analizzati con RT-PCR), che hanno mostrato una attendibilità diagnostica elevatissima (98%), approvati dalla FDA e che la regione Marche ha recentemente messo a disposizione tramite la ASL Marche-Nord ad un costo di soli 1 euro.

In generale, la scarsa attendibilità delle metriche finora utilizzate per stimare l'andamento della pandemia secondo diversi endpoint ne inficia il loro potenziale diagnostico e predittivo (Ioannidis, 2020). Questo ha compromesso e continua a compromettere gravemente l'azione di intervento del Governo e delle amministrazioni locali, pregiudicando una corretta salvaguardia dei diversi beni in gioco e inducendo il decisore a politiche irrazionali e controproducenti.

4. Qualità dell'evidenza

L'ecosistema scientifico ha subito uno shock senza precedenti in seguito alla pandemia, a cui ha reagito con una mole smisurata di dati e pubblicazioni. Inserendo la parola chiave COVID-19 sul motore di ricerca PubMed, risultano pubblicati all'8 dicembre 2021 205.322 articoli scientifici sull'argomento (ad una scadenza di circa 18 mesi dall'inizio della pandemia). Si tratta di una produzione scientifica smisurata, soprattutto se correlata all'arco temporale di riferimento.

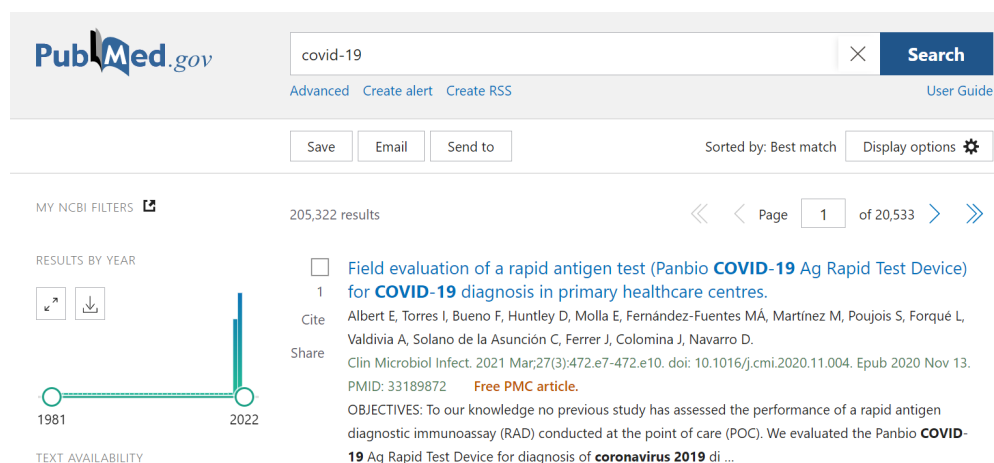


Fig. 1.2: Numero di articoli pubblicati relativi al tema COVID-19 (205322) secondo una ricerca sul motore PubMed effettuata l'8 dicembre 2021.

Sotto la pressione dell'emergenza e in un contesto di fortissima incertezza, le riviste scientifiche, anche le più prestigiose, hanno aperto dei canali preferenziali di pubblicazione di articoli sul tema. Di conseguenza l'evidenza scientifica che ne è risultata si è rivelata molto rumorosa e a volte fuorviante.

Si deve anche rilevare che in tema di dati epidemiologici influisce non poco la carenza di infrastrutture e strumenti informatici idonei alla raccolta, insufficienza dovuta anche alla sproporzione tra tali infrastrutture e le dimensioni del fenomeno della pandemia.

Non esiste una procedura di validazione del dato, con il risultato che spesso vengono pubblicati, condivisi e consolidati dati che contengono errori grossolani, a volte corretti in tempi successivi solo grazie alle segnalazioni spontanee dei membri della comunità scientifica che attinge a queste risorse. Ad esempio, secondo la curva di simulazione dei guariti basata sul tempo medio di negativizzazione e/o decesso fissato da ISS a 21 giorni, il numero di positivi dichiarati si discosta a partire da novembre 2020 e fino a giugno 2021, dal numero di negativizzati, raggiungendo anche differenze eclatanti come i 275mila positivi "in più" dichiarati ad inizio gennaio (**Figura 1.3**).

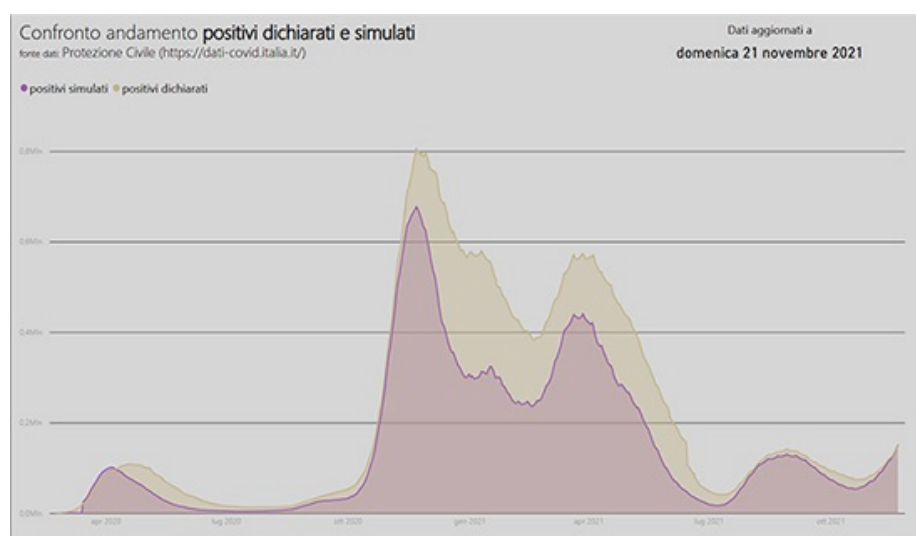


Fig. 1.3: scostamento positivi dichiarati rispetto alle segnalazioni di negativizzazione (fonte dati: Protezione Civile, <https://dati-covid.italia.it>)

Solo in seguito a varie segnalazioni, le regioni sono corse ai ripari, diminuendo “a forfait” i positivi, con drastiche riduzioni come quelle della regione Campania, che ha dichiarato 162.955 positivi in più, oppure la Lombardia, con 333.660 e ancora il Veneto con 161.547 e l’Emilia-Romagna con 160.810. (fonte dati: Protezione Civile, <https://dati-covid.italia.it/>). Una corretta gestione del numero di positivi, che già di per sé rappresenta un indicatore poco opportuno per monitorare un andamento epidemico (v. sezione 3 in questo capitolo), è un requisito fondamentale per una stima affidabile del fenomeno, soprattutto se da questa dipendono decisioni di grave portata, come limitare diritti fondamentali, garantiti dalla Costituzione Italiana e dal Diritto Internazionale.

La scarsa accuratezza dei dati e la difficoltà di accesso ai dati disaggregati non è stato un fenomeno tipico italiano, ma ha coinvolto tutti i paesi colpiti dalla pandemia, verosimilmente per l’effetto sorpresa di cui si parlava sopra. Anche nel Regno Unito medici e statistici hanno lamentato contraddizioni sistematiche tra i dati forniti dall’Ufficio Nazionale di Statistica (Office of National Statistics, ONS) e quelli emanati dalla United Kingdom Health Security Agency (UKHSA) (Neil et al. 2021).

L’appendice è dedicata a specifici temi sulla valutazione dell’attendibilità dell’evidenza disponibile, mentre l’ultimo capitolo di questo scritto è dedicato alle forze che hanno impresso un elemento distorsivo sistematico (bias) nel corpus di evidenze ed informazioni relative alle varie dimensioni della pandemia e opzioni di contrasto. In questa sezione ci preme indicare i fenomeni più macroscopici relativi alla qualità e attendibilità dell’evidenza sull’efficacia e la sicurezza dei vaccini, di cui parleremo più estesamente nel prossimo capitolo.

4.1 Qualità e attendibilità dell'evidenza su efficacia e rischi dei vaccini a mRNA e DNA in uso

L'evidenza finora disponibile in merito ai rischi e ai benefici associati alla somministrazione dei vaccini è piuttosto "rumorosa" e poco informativa relativamente ai diversi gruppi di rischio.

I trial clinici delle aziende sponsor hanno fornito dati (discussi più oltre) che sono rilevanti solo per sintomatologia COVID-19, ma non per il tasso di letalità, non essendo abbastanza potenti per rilevare in maniera statisticamente significativa questo endpoint, né per l'efficacia del vaccino nell'interrompere la trasmissione del virus o nel ridurre il rischio di ospedalizzazione (e ricovero in terapia intensiva).

Su questi endpoint il legislatore è costretto a muoversi a tentoni, basandosi su dati epidemiologici in continuo aggiornamento, non sufficientemente disaggregati per poter prendere delle decisioni mirate.

4.1.1 Anomalie nella conduzione dei trial per l'approvazione emergenziale

In base all'art. 4 del regolamento EC No 507/2006 (EMA CMA), la CMA (*Conditional marketing authorisation*) ha validità di un anno e può essere rinnovata annualmente, mentre l'art. 14 c. 4 del regolamento EC No 726/2004 recita che "qualsiasi autorizzazione non seguita dall'effettiva immissione in commercio nella Comunità del medicinale per uso umano nei tre anni successivi al rilascio decade" (Regolamento CE). Quest'ultima disposizione è esplicitamente citata in premessa agli obblighi dei titolari della CMA.

Ora, le scadenze indicate per le relazioni finali coincidono con le date di conclusione degli studi di fase III identificati nelle CMA dei diversi prodotti vaccinali, così come indicate nei protocolli originali dei vari studi. In tutti i casi (Pfizer, Moderna, Astrazeneca, J&J) la durata degli studi è stata fissata in due anni. A fine dicembre 2020, tuttavia, già poco dopo l'ottenimento delle autorizzazioni in emergenza (EUA in USA e CMA in UE), si è aperta una discussione sulla sostenibilità prima di tutto "etica" di proseguire gli studi mantenendo i gruppi "di controllo"² costituiti da decine di migliaia di persone non vaccinate e dunque vulnerabili alla COVID-19 per mancanza di "equipose": come negare a un gruppo di persone un trattamento efficace, oltre tutto senza nemmeno informarli della loro condizione di volontari che avevano ricevuto un *placebo*? Ci sembra questa una *petitio principii*, visto che avrebbe dovuto essere proprio la raccolta di evidenze, autorizzata dall'approvazione condizionata, ad attestare se il vaccino fosse sufficientemente efficace e sicuro. Tuttavia, malgrado il pronunciamento di autorevoli bioeticisti a favore del mantenimento dei gruppi di controllo (Wendler et al. 2020), le aziende produttrici si sono affrettate fin da gennaio a contattare tutti i partecipanti nei gruppi di controllo, offrendo loro di vaccinarsi³ (Peres, 2021).

L'iniziativa ha riscosso evidentemente un certo successo, visto che pochi mesi dopo anche l'autorevole BMJ confermava la notizia, precisando di aver interpellato in proposito Pfizer — senza ricevere risposta — e Moderna, che aveva invece confermato di aver già vaccinato il 98% del suo gruppo di controllo (Doshi 2021c).⁴

² Uno studio clinico senza controllo è inficiato alla base, in quanto non è in grado di fornire un termine di comparazione tramite cui misurare l'entità dell'effetto studiato (e se ve ne sia uno), oltre che a vagliare ipotesi su eventuali effetti inattesi (farmacovigilanza). A quasi quarant'anni dalla nascita della medicina basata sulla prova (Evidence Based Medicine; EBM Working Group 1992; Sackett et al, 1996), sarebbe imperdonabile e ingiustificato per il decisore politico basarsi su evidenze del tutto deficitarie come quelle messe a disposizione delle case farmaceutiche (v. anche Cap.3 e 4, e appendici A, C e D).

³ Pfizer aveva annunciato a FDA già a dicembre 2020 l'intenzione di rompere il *blinding*. La questione era stata dibattuta addirittura durante il meeting con VRBPAC che ha condotto al parere favorevole per l'autorizzazione all'uso emergenziale (EUA).

⁴ Vale la pena osservare che esiste almeno qualche indizio che suggerisce come l'intenzione da parte delle aziende di smantellare appena possibile il gruppo di controllo fosse palese e noto ai partecipanti agli studi fin da principio, almeno se si vuole credere al racconto in prima persona di una volontaria che aveva ricevuto il placebo, e che spiega candidamente su un quotidiano statunitense come le fosse noto fin dal principio di far parte del gruppo di controllo (Wen 2021).

Interessante anche la risposta di J&J al BMJ, secondo cui l'azienda non sarebbe stata ancora in possesso del dato percentuale dei vaccinati nel gruppo di controllo, confermando tuttavia di aver predisposto un emendamento al protocollo dello studio, in cui si prevedeva lo "smascheramento" del gruppo di controllo, ovvero la comunicazione a tutti i partecipanti di non aver ricevuto il vaccino (Doshi 2021c). È verosimile su questa base attendersi che – come già capitato negli altri casi – anche costoro possano aver richiesto in massa di vaccinarsi. Gravi anomalie sono state denunciate anche da scienziati che hanno partecipato attivamente ai trial (Thacker, 2021). Nonostante ciò l'obbligo legale per l'approvazione definitiva dei vaccini sarà probabilmente formalmente soddisfatto alla scadenza del 2022-2023, con la consegna di relazioni finali sugli studi di fase III, che comprenderanno la precisazione – con tanto di giustificazioni "etiche" – che gli studi sono stati completati, pur con un approccio "adattativo" piuttosto audace; tra cui la comunicazione ai volontari dei gruppi di controllo di non esser stati vaccinati e il soddisfacimento delle conseguenti legittime richieste di ricevere il vaccino. È infatti, in generale, diritto di ogni volontario che partecipi a studi clinici ritirarsi in qualsiasi momento senza dover fornire alcuna giustificazione, diritto sancito fin dalla stesura del Codice di Norimberga (Nuremberg code 1949). In tal modo, almeno formalmente, la responsabilità della modifica del disegno degli studi non potrà essere attribuita alle aziende.

Oltre alla carenza di controllo, gli studi finora effettuati sono troppo brevi per poter fornire evidenze adeguate sugli effetti a medio e lungo termine del vaccino. Un campione anche molto ampio (financo censuario), può registrare effetti rari, che si verificano cioè solo in individui particolarmente predisposti (per caratteristiche cliniche e subcliniche) e la cui probabilità di essere campionati aumenta necessariamente con l'aumentare delle dimensioni del campione, ma non può registrare effetti che si sviluppino nel tempo, per via di dinamiche farmacodinamiche (sistemiche o meno), e/o per via di somministrazioni ripetute del prodotto (v. Appendice A e sezione 8 del capitolo 2).

Nello stesso editoriale citato sopra, il BMJ si chiede se sarà possibile arrivare alla definitiva approvazione dei prodotti vaccinali con dati di efficacia ottenuti su periodi di osservazione di soli 6 mesi. *Non ci sono precedenti situazioni in cui alcun vaccino sia stato approvato con un periodo di osservazione così breve, se è vero ad esempio che gli ultimi 6 vaccini approvati in via prioritaria da FDA avevano a supporto studi della durata mediana di almeno 23 mesi* (Doshi 2021c).

La risposta viene tuttavia dall'intenzione già dichiarata sia da Pfizer che da Moderna di presentare alla FDA una *Biologics License Application* (BLA CBER 2021), procedura prevista appunto per i prodotti biologici, che, in caso di parere favorevole da parte della FDA corrisponderrebbe a un'autorizzazione in piena regola. Secondo il BMJ, funzionari FDA si sarebbero già sbilanciati a considerare un periodo di osservazione di sei mesi come appropriato per una BLA (Doshi 2021c).

Oltre alla brevità della sperimentazione e alla mancanza di controllo va anche registrata una dimensione del campione ridotta per alcune fasce d'età, soprattutto tra giovani di 12-18 anni, e bambini di 5-11 anni (come ribadito anche dalla FDA. (<https://www.nytimes.com/2021/07/26/us/politics/fda-covid-vaccine-trials-children.html>)). Dedicheremo una sezione specifica al rischio-beneficio della vaccinazione in età pediatrica e giovanile, visto che i dati disponibili la sconsigliano nel modo più assoluto.

Come se ciò non bastasse, si deve lamentare l'inefficacia dei sistemi di farmacovigilanza (clamorosamente evidente dagli stessi grafici degli andamenti temporali forniti da AIFA: <https://www.aifa.gov.it/farmacovigilanza-vaccini-covid-19>) e la totale assenza di farmacovigilanza attiva: negligenza ingiustificabile in un contesto di somministrazione di un presidio medico approvato in via condizionale (v. Appendice A). Va anche sottolineato che la farmacovigilanza può evidenziare popolazioni a rischio o individuare terapie collaterali di supporto per limitare gli effetti avversi, i quali rappresentano un notevole costo esistenziale, sanitario, sociale ed economico per tutta la comunità, con un effetto imprevedibile sulla tenuta del sistema sanitario universale.

4.1.2 Mortalità COVID vs. mortalità complessiva

L'evidenza fornita dai trial clinici effettuati dagli sponsor per l'approvazione dei farmaci, non è mai definitiva e necessita di un attento monitoraggio postmarketing (farmacovigilanza, postmarketing

studies ecc. Tuttavia, nel nostro caso sia l'evidenza sperimentale proveniente dai trial effettuati per l'approvazione emergenziale dei vaccini, che la successiva evidenza osservazionale proveniente dall'attivazione della farmacovigilanza sono inficiate da problemi metodologici che ne compromettono l'attendibilità.

In questi casi è consigliabile rifarsi ad un'analisi della mortalità complessiva piuttosto che specifica (per COVID), per i seguenti motivi:

1. la categorizzazione dei decessi COVID è affetta da ambiguità di misurazione e quindi da "rumore";
2. confonditori di vario tipo possono mascherare la relazione tra una variabile di interesse o crearne una spuria: tralasciando di tenerne conto (condizionando su alcuni di questi o trascurando di farlo), si può cadere nell'errore di registrare una connessione inesistente, di invertirne il segno o di sovrastimarne/sottostimarne l'effetto (Achilleos et al. 2021, Suttorp et al. 2015);
3. poiché la valutazione di una qualsiasi tecnologia medica deve valutare il trade-off tra rischi e benefici, considerare la mortalità complessiva (ad esempio tra vaccinati e non) è il miglior modo per combinare entrambi gli endpoint: se i vaccinati non muoiono di COVID, ma di qualcos'altro, sempre di letalità si tratta e quindi un eccesso di mortalità complessiva tra i vaccinati deporrà a sfavore del vaccino, o viceversa.

Riguardo al secondo punto, illustriamo qui un ipotetico modello causale di alcune delle variabili rilevanti nel considerare la relazione tra status vaccinale e decesso (COVID) (**Figura 1.4**):

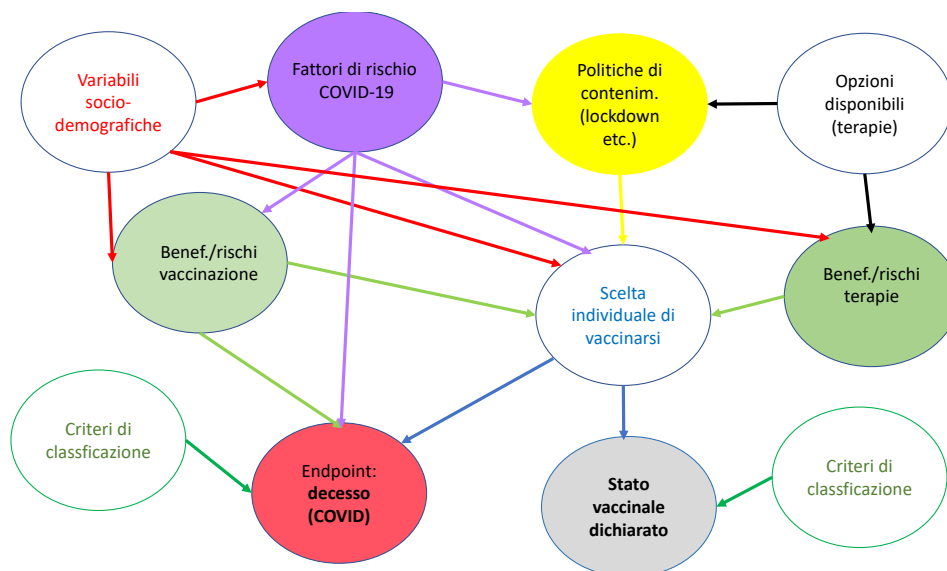


Fig. 1.4: Diagramma direzionato aciclico (*Directed Acyclic Graph*) delle assunzioni circa le possibili relazioni tra variabili che collegano lo status vaccinale all'endpoint di interesse, ad esempio decesso (COVID). Il grafico illustra due punti metodologici fondamentali: 1) la relazione tra "status vaccinale" ed endpoint (decesso) è indiretta: le due variabili non sono collegate direttamente da alcun connettore; la relazione è mediata dalla vaccinazione effettiva; 2) per inferire l'effetto reale della vaccinazione sull'endpoint di interesse da dati osservazionali, bisognerebbe poter controllare tutte le variabili causalmente rilevanti considerate nel diagramma.

Il diagramma illustra come un eventuale effetto attribuito allo status vaccinale a partire da dati osservazionali potrebbe essere in realtà dovuto a variabili sociodemografiche (innanzitutto anagrafiche), o di altro tipo. L'effetto reale, tenuto conto dei confonditori, potrebbe essere di segno inverso, inesistente o sovra/sottostimato. Purtroppo, il panorama di dati disponibili non consente di testare o stimare con una certa approssimazione modelli causali di tale complessità. Essendo il punto di caduta di tutte le variabili in gioco, la mortalità complessiva può quindi svolgere un ruolo vicario in questo contesto epistemologico.

Presentiamo di seguito due scenari in cui è stata validamente utilizzata per venire a capo di pattern insoliti nell'evidenza concernente l'efficacia e i rischi dei vaccini.

4.1.3 Errori di classificazione dei vaccinati (confounding by miscategorization)

Le statistiche fornite dall'ISS si basano a quanto pare su popolazioni “miste” (nel gergo statistico: “mixtures”): aggregando dati dai database regionali, il gruppo di vaccinati a ciclo completo è spurio in quanto comprende anche i guariti da COVID-19 che si sono poi vaccinati per ottenere il “green-pass”. In tal modo, il beneficio di immunizzazione attribuito al vaccino è in realtà, almeno in parte, attribuibile all'immunità naturale conferita dalla contrazione della patologia (immunità molto più stabile nel tempo e indipendente dalle diverse varianti del virus; v. Appendice B).

Per converso, sono attribuiti alla categoria dei non-vaccinati anche coloro che hanno fatto una sola dose oppure rientrano nel lasso di tempo che cade entro il 14° giorno dalla seconda dose. L'attribuzione alla categoria dei “non vaccinati” di chi ha fatto una sola dose è particolarmente criticabile anche in relazione al problema delle reazioni avverse al vaccino. Infatti, se un caso di COVID-19 si verifica nei giorni successivi alla vaccinazione, esso è attribuito normalmente alla categoria dei non vaccinati. Ribadiamo con fermezza che questa attribuzione è scientificamente distorta perché altera seriamente il rapporto rischi-benefici, in quanto trascura la possibilità che l'infezione stessa possa essere un evento avverso della vaccinazione, dovuto o ad uno stato di immunodepressione transitorio o al sovrapporsi dei sintomi della reazione al vaccino con quelli di una infezione altrimenti latente (**Figura 1.5**).

Uno studio inglese frutto di una collaborazione tra affermati studiosi della Queen Mary University di Londra, Hebrew University di Gerusalemme e un Istituto di ricerca privato (Institute of Pure and Applied Knowledge, IPAK) mostra il potenziale fortemente distorsivo di questo errore di classificazione.⁵

In seguito ad un'attenta analisi longitudinale dei decessi non collegati alla COVID durante la campagna vaccinale nel Regno Unito⁶ si deduce che la differenza di mortalità tra vaccinati e no, che a prima vista potrebbe sembrare favorevole per i primi, in realtà si inverte se si considera che:

1. I morti per qualsiasi causa entro i primi 14 gg dalla prima dose vengono considerati come “non-vaccinati” (ICNARC, 26 Nov. 2021; p. 44, Tenforde et al. 2021, Dagan et al. 2021):

Stato vaccinale reale vs. dichiarato

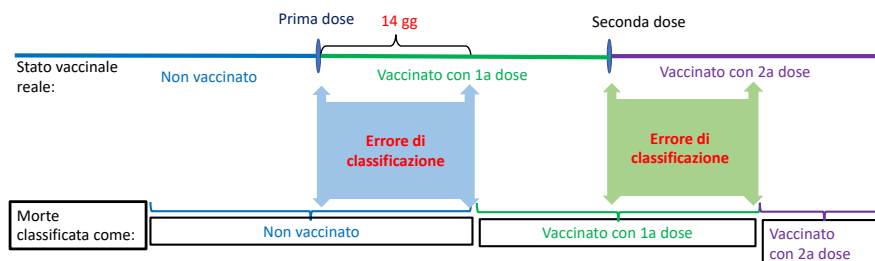


Fig. 1.5: Errore di classificazione dei soggetti vaccinati con una o due dosi. Fonte: Neil et al. 2021 (modificata).

2. Diversamente dagli anni precedenti all'epidemia COVID, in cui i picchi di mortalità complessiva (“all-cause-mortality”) si verificavano contemporaneamente per tutte le fasce di età (ad esempio in corrispondenza delle epidemie influenzali), nel 2021 si sono verificati a scaglioni distinti per ciascuna fascia d'età; ciascun picco si è verificato successivamente allo scaglione della campagna vaccinale per quella fascia d'età. La corrispondenza tra scaglioni di vaccinazione per fasce d'età e

⁵ Lo studio è in preprint a dicembre 2021. È stato elaborato dagli autori in collaborazione con “senior clinicians and other researchers who remain anonymous to protect their careers”: davvero desolante leggere ripetutamente questo tipo di disclaimer nelle pubblicazioni scientifiche dedicate ai temi COVID-19.

⁶ I dati sono quelli forniti dall'Office for National Statistics (ONS).

- successivi picchi di mortalità ha coinvolto in egual modo anche i “non vaccinati” (che includono i vaccinati con una dose entro i 14 gg dalla somministrazione del vaccino);
3. Anche i picchi per mortalità-non-COVID (ovvero, la mortalità complessiva *sottratta quella per COVID*) si distribuiscono per ciascuna fascia d'età a ridosso degli scaglioni di vaccinazione per quella fascia d'età. Questo fenomeno “would be inevitable if the deaths of people who die shortly after vaccination are miscategorised as unvaccinated” (Neil et al. 2021: p. 10);
 4. La mortalità-non-COVID, che dovrebbe essere uguale per vaccinati e no, è invece più bassa tra i vaccinati. Questo contrasta con il fatto che in genere la popolazione dei vaccinati è composta per lo più da persone affette da comobirdità (quali diabete) o fattori di rischio (obesità), che ne aumentano il rischio di decesso non solo per COVID-19, ma in generale. Inoltre, ci si attenderebbe che per via degli inevitabili effetti collaterali, nonostante un'attesa minore mortalità per COVID, la popolazione di vaccinati abbia almeno la stessa probabilità di decesso per altre cause, se non maggiore, per via di possibili danni iatrogeni;
 5. Anche confrontando la media della mortalità non-COVID con la media storica risulta un sistematico eccesso di mortalità tra i non vaccinati ed una diminuzione di mortalità tra i vaccinati.

Age Group	Unvaccinated	Vaccinated	Lifetable
60-69	28 (15; 56)	12 (8;15)	18
70-79	83 (42;187)	34 (17;43)	46
80+	344 (173; 168)	145 (47;180)	214

Tab.1.2: Confronto della media (min; max) della mortalità non-COVID (ossia “all-cause-mortality” sottratta la mortalità per COVID) tra vaccinati e non, calcolata sulle settimane 1-38 del 2021, e media storica attuariale ponderata per la proporzione delle fasce d'età nella popolazione (“population pyramid proportion”). Fonte: Neil et al. 2021, sulla base dei dati forniti dall'Office for National Statistics (ONS), UK.

Se facessimo corrispondere la media dei decessi dei vaccinati alle serie storiche, questi andrebbero categorizzati in fasce d'età più giovani di quasi 10 anni. È molto implausibile che questo effetto possa essere prodotto dal vaccino. D'altro canto, i non-vaccinati subiscono un aumento notevole della loro mortalità-non-COVID, che si evidenzia sistematicamente a ridosso dello scaglionamento della vaccinazione. Le uniche spiegazioni potrebbero essere che 1) il vaccino ha un'efficacia a breve termine nel ridurre la mortalità complessiva (COVID e non); 2) Molte morti COVID dei vaccinati vengono classificate come non-COVID. Ma in questo secondo caso resterebbe da capire come mai si concentrino nelle fasi successive alla vaccinazione per la fascia d'età interessata.

In conclusione, rianalizzando dati che almeno *prima facie* sono favorevoli ai vaccini, emerge che questo risultato è frutto di un'illusione statistica generata da un errore di categorizzazione.⁷ Tenendo conto di tale errore, risulta che i vaccini non solo non riducono la mortalità complessiva, ma, al contrario producono dei picchi di mortalità a ridosso degli scaglioni di somministrazione.

L'onere della prova nello spiegare altrimenti i dati è a carico di chi nega che queste spiegazioni possano darne conto in maniera plausibile. Potendo escludere altre possibili spiegazioni come bias di auto-selezione (di tipo socio-etnografico o clinico), nello spiegare i pattern sistematici visti sopra, Neil et al. concedono comunque che questi pattern possano essere spiegati non solo da una particolare iatrogenicità del vaccino, ma anche tenendo conto del particolare stato di immuno-depressione che intercorre tra la prima e la seconda dose, che pone il vaccinato ad un maggiore rischio di soccombere ad agenti esterni (virus o batteri) e/o di far precipitare un quadro clinico già compromesso. Rifacendosi

⁷ Quello che per l'analisi della sicurezza dei vaccini va considerato come un errore di categorizzazione, non lo è invece relativamente all'analisi della sua efficacia, in quanto lo sviluppo di una risposta immunitaria da parte del vaccinato richiede del tempo, generalmente dalle due alle tre settimane. Tuttavia, proprio per questo motivo, l'analisi dei dati andrebbe effettuata tenendo conto del tipo di *endpoint* che si ha in mente e della plausibilità clinica della loro categorizzazione relativamente ad esso.

alla metafora della trincea e del bunker⁸, Neil et al. illustrano questo processo come quello in cui 1) il non vaccinato si trova in trincea; 2) il vaccinato con seconda dose si trova al sicuro nel bunker; 3) il percorso dalla trincea al bunker è un campo minato. Dal momento in cui viene somministrata la prima dose fino al momento in cui non si sviluppa un'adeguata risposta immunitaria (almeno dopo 14-21 gg dalla prima dose e meglio ancora dopo la seconda dose), il soggetto è particolarmente a rischio, più di quanto non lo fosse in trincea (da non vaccinato).

Il lavoro certosino di “data intelligence” prodotto da Martin Neil e i suoi colleghi evidenzia la “polisemicità” dei dati scientifici e l'importanza della loro accurata contestualizzazione per una loro corretta interpretazione. Tali “illusioni statistiche” possono verificarsi anche nell'analisi della mortalità complessiva dei dati italiani, in quanto seguono lo stesso metodo di categorizzazione.

Un riscontro suggestivo dei risultati ottenuti dalle analisi di Neil et al. Può essere evinto da un incrocio di dati messi a disposizione dall'OMS sull'andamento dei decessi COVID-19 e dal repository CSSEGISandData per l'inizio delle campagne vaccinali. Da tale riscontro incrociato emerge un pattern sistematico di incremento dei decessi COVID-19 in seguito all'inizio della vaccinazione di massa. Di seguito alcuni casi esemplificativi (**Figura 1.6**).

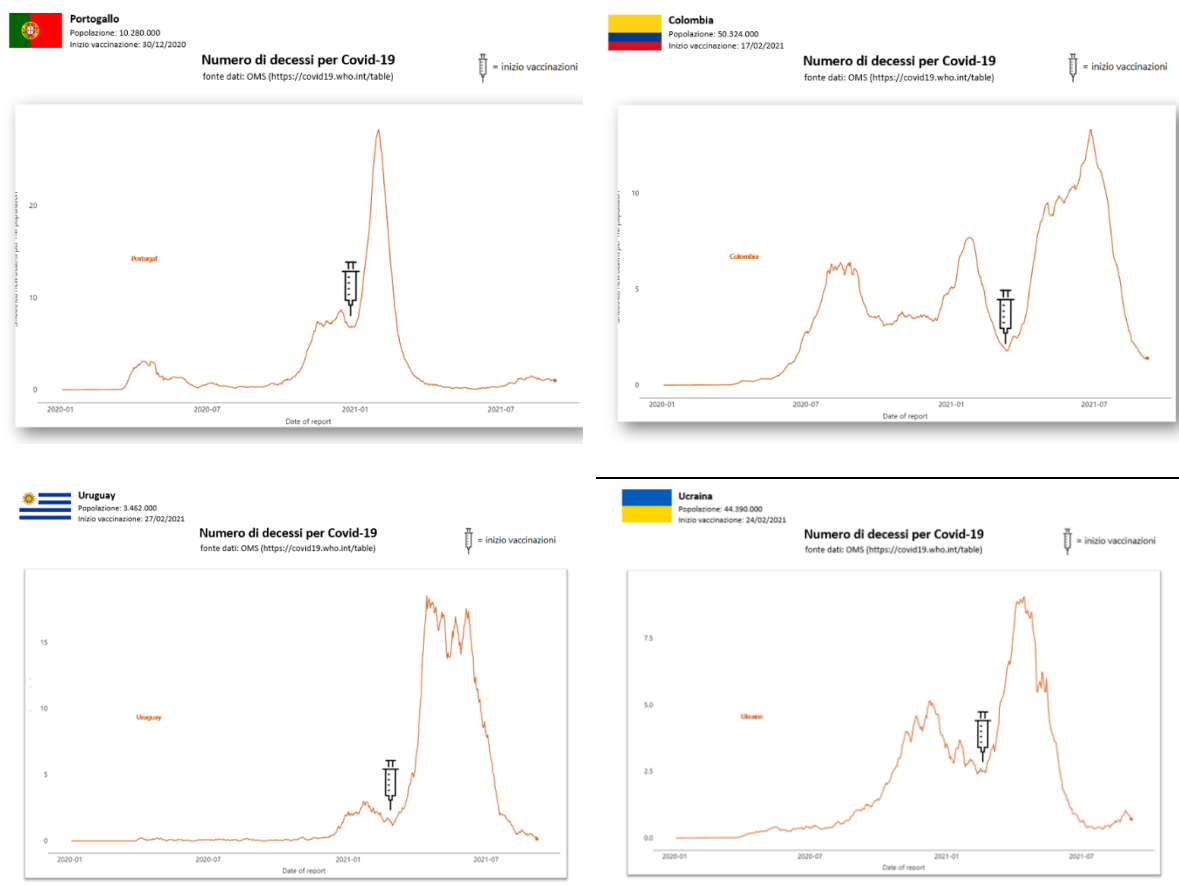
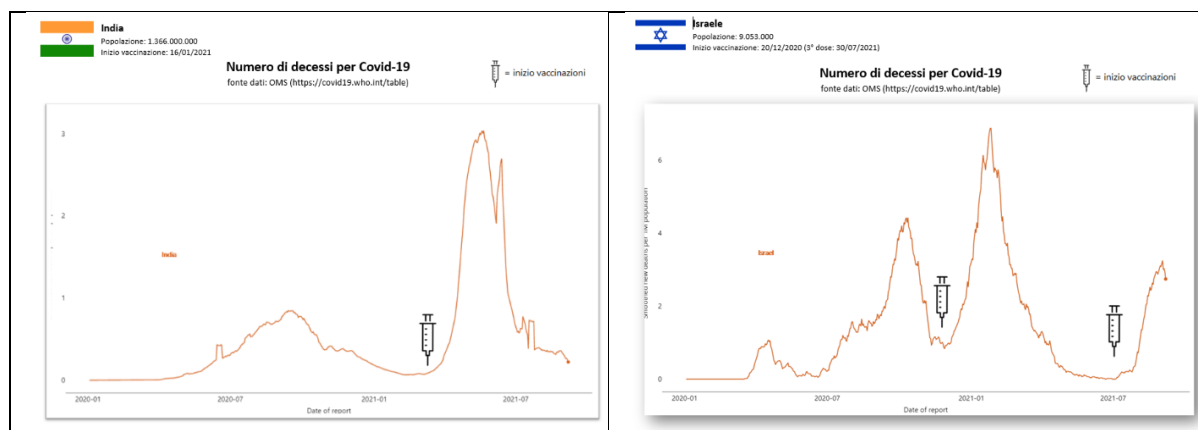


Fig 1.6: Sopra: Relazione tra incremento decessi Covid-19 e inizio campagna vaccinale in Portogallo, Colombia, Uruguay, Ucraina. **Sotto:** India e Israele (fonte: <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19/> - <https://covid19.who.int/table>).

⁸ V. anche il seguente post da un blog di data-analysis: <https://boriquagato.substack.com/p/why-vaccinated-covid-deathshospitalizations>.



Tali dati non consentono ovviamente di identificare un nesso causale o il contributo specifico della vaccinazione al tasso di mortalità COVID. Tra gli altri fattori che possono contribuire a spiegare tale fenomeno, oltre alla nota dinamica della pressione selettiva (v. Appendice B), si possono prendere in considerazione: il contributo di modifiche comportamentali nei vaccinati, la creazione di focolai nei centri vaccinali, una risorgenza di forme latenti, o un indebolimento del sistema immunitario dovuto proprio alla vaccinazione. Approfondiremo la prima ipotesi in Appendice B, mentre l'Appendice A offrirà una panoramica sulla sottostima del rischio da vaccino anti-COVID-19, dovuta a sottosegnalazione ("underreporting").

4.1.4 Eccesso di mortalità complessiva 2021 nella fascia giovanile

Nell'anno 2021 si è assistito ad un aumento dell'eccesso di mortalità insolito sia per le sue dimensioni (circa un 5% di variazione annua rispetto al 2020 in Italia), sia per la sua estensione a gran parte del territorio europeo. Il sito EUROMOMO ci permette di illustrare tale fenomeno:⁹

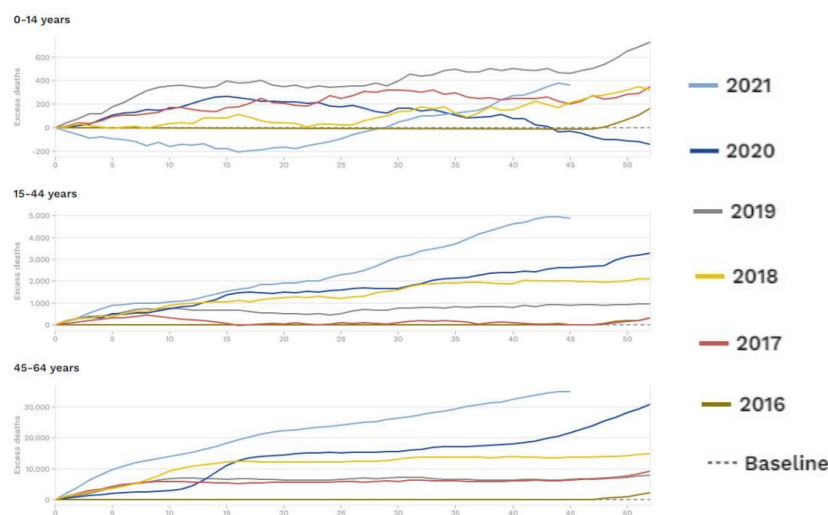


Fig.1.7: Eccesso di mortalità negli anni 2016-2021 per le fasce d'età: 0-14, 15-44 e 45-64 in Europa. Fonte: EUROMOMO: <https://www.euromomo.eu/graphs-and-maps>. I dati Euromomo comprendono una serie di paesi Europei ed ExtraEuropei con

⁹ I paesi inclusi nella statistica sono indicati qui: <https://www.euromomo.eu/how-it-works/background-data/>

Per ulteriori dettagli cfr. Di Palmo (2021) COVID19- Analisi incidenza sulla mortalità giovanile. Una nota metodologica relativa all'algoritmo EUROMOMO per la stima del livello di mortalità attesa (Baseline) è consultabile qui: <https://www.euromomo.eu/how-it-works/methods>.

particolari criteri di selezione (esempio sono compresi Israele e l'Ucraina, ma sono esclusi la Polonia e l'Ungheria, l'Italia è rappresentata solo per il 14% della popolazione).

Come evidente dai grafici, l'eccesso di mortalità nella fascia 0-14 anni si mantiene nel 2021 al di sotto degli altri anni, con oscillazioni non particolarmente sospette. L'eccesso di mortalità nella fascia 15-44 e 45-61 è invece sensibilmente più elevata di tutti gli anni precedenti. In particolare, l'incremento risulta evidente per la fascia 15-39 a partire dalla settimana 20 (settimana del 10-16 maggio 2021). Analizzando i dati italiani pubblicati in data 18.11.2021 dall'ISTAT, riferiti ai decessi al 30.09.2021 in fascia 15-39 anni, emergono elementi degni d'interesse.

Dopo una decennale decrescita della mortalità complessiva in questa fascia d'età, legata anche alla decrescita della natalità italiana, si assiste ad una vera e propria impennata della mortalità complessiva nella fascia 15-44, con una variazione percentuale rispetto al 2020 del 5,5% come mostra la **Tabella 1.3**:

Decessi Totali - 15-39 anni Gennaio / Settembre

Anno	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Totale	6085	5763	5483	4994	5050	4660	4534	4541	4298	4057	4294
Variazione		-322	-280	-489	56	-390	-126	7	-243	-241	237
Variazione %		-5,6	-5,1	-9,8	1,1	-8,4	-2,8	0,2	-5,7	-5,9	5,5

Tab. 1.3: Decessi totali per la fascia d'età 15-39 anni in Italia (Dati ISTAT: <https://www.istat.it/it/archivio/240401>) nel decennio 2011-2021 con variazione annuale assoluta e percentuale.

Il grafico sotto riportato indica la percentuale di variazione annuale, negli ultimi 10 anni, da cui si evince un incremento del 5.5% nel 2021, rispetto ad un decennale decremento: solo in due anni vi è stato un incremento, comunque di dimensioni molto più contenute: nel 2018 dello 0.2% e nel 2015 del 1.1% (**Figura 1.8**).

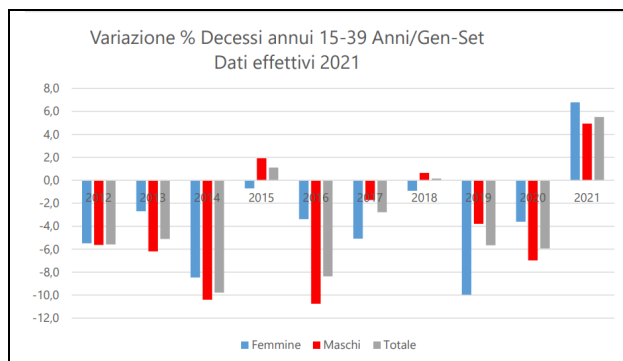


Fig. 1.8: Variazione percentuale annuale dei decessi totali nel periodo 2012-2021 per la fascia d'età 15-39 anni (dati ISTAT).

L'andamento temporale dei decessi totali settimanali tra il 2020 e il 2021 consente di stimare la distribuzione temporale di questo eccesso di mortalità nel periodo gennaio-settembre. Come evidente dalla **Figura 1.9**, l'eccesso di mortalità inizia ad accumularsi dalla settimana 17-18 in poi (cioè, a partire da fine aprile 2021):



Fig. 1.9: Differenza dell'andamento temporale dei decessi nel periodo gennaio-settembre 2020 vs. 2021.

I dati sopra indicati consentono di affermare con un certo grado di sicurezza quanto segue:

- 1) Il rilevamento di una tendenza europea ad incremento della mortalità per le fasce giovanili risulta confermata dai dati di mortalità in Italia.
- 2) L'eccesso di mortalità si accumula a partire dalle settimane n. 17-20 in poi, sia in Italia che in tutta Europa.

È evidente che vi debba essere un qualche macro-fenomeno alla base di questo andamento. Dato il periodo di osservazione relativamente limitato, ed in assenza di ulteriori dati, possiamo formulare solo ipotesi circa le probabili cause e fornire indicazioni circa le ulteriori indagini che sarebbe opportuno promuovere da parte degli organismi competenti. Tale fenomeno deve rispondere ai seguenti requisiti:

1. essersi verificato nel 2021 in modalità differenti rispetto a tutti gli altri anni, 2020 compreso;
2. avere un sensibile incidenza sulla mortalità giovanile sia maschile che femminile;
3. avere estensione europea.

Possiamo in prima istanza avanzare delle ipotesi tra cui:

1. l'impatto della mortalità COVID nella mortalità totale;
2. incidenti stradali;
3. infortuni sul lavoro;
4. aumento suicidi;
5. eventi avversi da vaccino.

Le prime quattro ipotesi non sono in grado di spiegare tale eccesso di mortalità né individualmente, né congiuntamente.

Nel primo caso si rilevano 91 decessi COVID in eccesso per il periodo gennaio-settembre 2021 rispetto al 2020, ovviamente insufficienti a rendere conto dell'eccesso di mortalità che stiamo cercando di spiegare. Considerazioni simili valgono per il possibile contributo della mortalità per incidenti stradali: calcolando un 30% sul totale annuale per la differenza di mortalità tra 2020 e 2021 nella fascia d'età 15-39 (n=85), questi si attesterebbero sui 18 decessi, un numero ben lontano dallo scarto di 237 decessi effettivi tra 2020 e 2021. Si dovrebbe inoltre tener conto del fatto che l'incremento di mortalità totale è relativamente omogeneo tra sessi, mentre la mortalità per infortunio stradale incide sulla mortalità maschile, rispetto a quella femminile, con un rapporto di cinque a uno.

Per quanto riguarda la casistica degli infortuni sul lavoro, questa ha visto addirittura un decremento di 17 unità nel periodo gennaio-settembre 2021, rispetto allo stesso periodo del 2020.

Non sono disponibili dati sui suicidi, ma sembra improbabile che questo fenomeno possa avere una tale incidenza sulla variazione di mortalità totale nella fascia d'età considerata, soprattutto considerato che uno dei fenomeni che potrebbe averne causato gli aumenti su vasta scala nel continente europeo, come il *lockdown* prolungato, è stato attuato fin dal 2020.

Resta da considerare il ruolo dei possibili eventi avversi dei vaccini nello spiegare, al netto dei loro benefici in termini di prevenzione della mortalità COVID, l'aumento di mortalità complessiva nella fascia 15-39 anni. Il prossimo capitolo sarà dedicato ad esaminare dati ed evidenze relative a questa

tematica, oltre che ad una valutazione più ampia dei benefici e dei rischi dei vaccini in termini clinici ed epidemiologici.

In particolare, considereremo i seguenti punti:

1. *definizione dei vaccini anti-COVID*

Rispetto a vaccini classici o convenzionali presentano identità funzionale, ma diversità strutturale (farmacocinetica/dinamica).

Diversamente dai vaccini tradizionali, i vaccini anti-COVID a RNA o DNA attualmente in uso non inseriscono nell'organismo ospite un antigene proteico esogeno, bensì iniettano un pezzetto di istruzione genetica per la sintesi di un antigene "endogeno", in risposta al quale il sistema immunitario genera i relativi anticorpi. Per via di molteplici meccanismi (spiegati oltre), questo processo è associato in letteratura con vari tipi di reazione avversa (quali ad es-. *Antibody Dependent Enhancement* – ADE, priming patogenico, malattie infiammatorie multisistemiche, malattie autoimmunitarie, trombocitopenia, attivazione dell'herpes zoster latente, malattie neurodegenerative come la malattia di Creutzfeldt-Jakob, possibili effetti carcinogenici e teratogenici; v. sezione 8 del capitolo 2).

2. **rilevanza e attendibilità dell'evidenza** (accertamento tecnico)

Vari fattori minano fortemente il valore evidenziale della sperimentazione in corso, tra cui:

- a) *il protocollo è stato modificato in itinere (disegno adattativo);*
- b) *non c'è più un controllo sperimentale.*

Il disegno adattativo è contemplato nella sperimentazione per l'approvazione dei farmaci in particolari circostanze e gode di crescente consenso, in quanto ottimizza il guadagno cognitivo del trial in relazione ai costi finanziari e ai rischi medici. Tuttavia, nel caso dei vaccini COVID, tale disegno ha condotto in maniera ingiustificata per le incognite in gioco alla quasi scomparsa di un braccio di controllo.

Va ricordato che nei sistemi di valutazione della qualità dell'evidenza, gli studi senza controllo occupano i gradini più bassi della gerarchia (Concato et al. 2000, Burns et al. 2011). Gli studi senza controllo possono solo generare/esplorare ipotesi, non possono testarle, perché non forniscono il controfattuale di confronto (Wagenmakers et al. 2012). Questo è un fatto così basilare della metodologia scientifica e, particolarmente, biomedica, da dare adito a sospetti di volontà di "ostruzione delle indagini", mediante cancellazione delle prove. Inoltre, l'incentivo alla vaccinazione mediante il cosiddetto "Green Pass" rischia di eliminare anche il controllo naturale rappresentato dai non-vaccinati.

3. **Istruttoria**

La raccolta di evidenza sul profilo di beneficio-rischio del vaccino è molto ambigua:

- a) *Il beneficio* in termini di riduzione del rischio di contrazione della patologia e di contagiosità dell'epidemia è praticamente nullo se non negativo (per via di fattori comportamentali che inducono i vaccinati ad „abbassare la guardia“);
- b) *La sotto-segnalazione* ("under-reporting") *sistematica degli eventi avversi* pone seri problemi dal punto di vista della sicurezza: la vigilanza passiva è del tutto inadeguata in questo contesto; è assolutamente necessaria una vigilanza attiva su vasta scala (v. Appendice A);
- c) *Rischi a medio-lungo termine*: l'esistenza stessa dell'istituto di farmacovigilanza attesta la consapevolezza del rischio ignoto relativo a qualsiasi farmaco immesso nel mercato. I rischi di medio-lungo termine sono per definizione conoscibili solo nel medio-lungo periodo. L'ampliamento della dimensione del campione può aumentare le probabilità di conoscere rischi rari, non quella di identificare le implicazioni di medio-lungo termine. In combinazione con il meccanismo d'azione del vaccino del tutto nuovo e trattandosi di un meccanismo che interferisce con equilibri biologici molto delicati, la breve durata della sperimentazione non permette un'adeguata valutazione di tali rischi e della loro importanza. In questo tipo di circostanze, inoltre, va tenuto conto di una sorta di *eteroschedasticità del profilo di rischio*, nel senso che più si va avanti nel tempo e più aumenta l'incertezza sui possibili eventi avversi a medio-lungo termine, ad es. generati da una rottura dell'equilibrio del sistema immunitario;
- d) *Stratificazione del rischio*: per il decisore politico è importante non tanto una stima universale del rischio-beneficio, quanto una stratificazione per sottogruppi (età, patologie pregresse e in atto, profili clinici e subclinici, terapie in atto, ecc.). Di tutto questo non c'è sufficiente informazione

nell'evidenza fornita finora dal produttore, né dalla raccolta dati degli istituti deputati alla sorveglianza (italiani o esteri);

- e) *Decisione profilattica*: in medicina non esiste alcuna soluzione “*one size fits all*”. Ciascun individuo è un vettore di fattori clinici e *subclinici* che, additivamente o in sinergia, possono contribuire ad effetti completamente idiosincratici relativamente all'assunzione di un qualsiasi trattamento, nel breve, medio e lungo periodo. La medicina non è scienza nomotetica, bensì idiotetica; mira cioè, sulla base di regolarità stabilite in base a conoscenze generali di tipo biochimico, pato-fisiologico, anatomico ecc. a identificare la diagnosi più appropriata per il quadro sintomatico dell'individuo da trattare. La valutazione del rischio-beneficio nella decisione individuale di sottoporsi a vaccinazione è perciò razionale nella misura in cui tiene conto di tutti questi fattori nella stima dell'efficacia, in termini di riduzione del rischio di contrarre la patologia in forma grave per l'individuo in questione e della potenzialità di effetti avversi, soprattutto gravi o irreversibili (quando non letali) della vaccinazione, nel breve, medio e lungo periodo.

Il lettore potrebbe obiettare che alcuni degli articoli che citiamo (un'esigua minoranza per altro) sono ancora in preprint e quindi non ufficialmente sottoposti a referaggio. Tuttavia, tutti i lavori citati in questa *meta-review* utilizzano dati di dominio pubblico, o resi disponibili in *open access* (quindi facilmente verificabili). Le analisi sono del tutto trasparenti e relativamente semplici da ripercorrere. Il fatto che non siano ancora pubblicati è dovuto fondamentalmente a due motivi: a) la tempistica necessaria al complesso processo editoriale in ambito scientifico, che in casi estremi può richiedere anni; 2) la riluttanza di molte riviste e gruppi editoriali a pubblicare articoli che scalfiscano la reputazione dei vaccini (vuoi per non incrementare la cosiddetta “esitanza vaccinale”, vuoi per motivi finanziari legati alle sponsorizzazioni dei gruppi editoriali da parte delle stesse case farmaceutiche produttrici dei vaccini, v. Cap. IV).

Riteniamo che l'urgenza dei problemi straordinari che ci troviamo ad affrontare non consenta purtroppo di attendere i tempi di referaggio giustamente richiesti nell'ordinario processo di revisione scientifica. Inoltre, riteniamo fondamentale l'ascolto di tutte le voci di esperti, che incontrano difficoltà spesso insormontabili a trovare accoglienza nelle riviste più accreditate, per il forte influsso del lobbismo scientifico non solo sui media *ufficiali*, ma anche e soprattutto nelle società mediche e nelle riviste di settore (v. Cap. IV).

Ove necessario citeremo quindi anche pubblicazioni in preprint, purché siano attendibili e solide, nella consapevolezza che ogni conquista scientifica, sia essa pubblicata su The Lancet o su ArXiv.org, necessita di attento vaglio ed è suscettibile di emendamento, precisazione, rettifica o ritrattazione. Tale consapevolezza, lungi dal paralizzarci, ci induce ad un esame critico di *tutta l'evidenza disponibile*, mediante l'adozione di strumenti metodologici ed epistemologici che siano in grado di valutarne la forza probante nella sua interezza.

Capitolo 2

La vaccinazione COVID-19

1. Requisiti di messa in circolazione dei vaccini

Considerando l'incompleta sperimentazione dei vaccini anti-COVID-19 attualmente in uso in Italia, le agenzie del farmaco europea (EMA) e nazionale (AIFA) ne hanno approvato l'uso con procedura di emergenza in base al presupposto che non esista alcuna terapia efficace per la malattia COVID-19.

Il Comitato per i medicinali per uso umano dell'EMA può infatti rilasciare un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata (*conditional marketing authorization: CMA*), di un medicinale se ritiene che siano soddisfatti tutti i seguenti criteri:

1. il rapporto beneficio/rischio del medicinale è positivo;
2. è probabile che il richiedente sarà in grado di fornire dati completi dopo l'autorizzazione;
3. il medicinale soddisfa un'esigenza medica insoddisfatta;
4. il beneficio della disponibilità immediata del medicinale per i pazienti è maggiore del rischio inerente al fatto che sono ancora necessari dati aggiuntivi.

(Commission Regulation (EC) No 507/2006 of 29 March 2006)

Il comma (c) fa riferimento a “unmet medical needs” che dovrebbero essere soddisfatti dal prodotto in via di approvazione condizionata. Viene di seguito precisato che per “unmet medical needs” si intende:

“a condition for which there exists no satisfactory method of diagnosis, prevention or treatment authorised in the Community or, even if such a method exists, in relation to which the medicinal product concerned will be of major therapeutic advantage to those affected”.

Ci sono almeno vari aspetti, contenuti nella definizione, che concedono margini di discrezionalità al decisore:

1. il metodo deve essere soddisfacente (*satisfactory*), il che lascia ampi margini di discussione in merito ai benefici assoluti e in relazione ai rischi che il metodo dovrebbe possedere. Che efficacia e che rapporto rischi-benefici dovrebbe avere per essere soddisfacente? Se cura il 90% dei casi è soddisfacente? E se ne cura solo il 60%? Se cura i casi lievi ma non i gravi? O viceversa? E così via.
2. il prodotto oggetto di CMA deve essere di *major therapeutic advantage* rispetto a eventuali altri. Nel caso dei vaccini, non si parla tecnicamente di “terapia”, bensì di profilassi: vale a dire di prevenzione/riduzione del rischio di una patologia (in termini di probabilità di contrarla e/o di attenuazione della gravità di eventuali effetti dannosi) su persone *sane*. La valutazione rischio-beneficio deve quindi fare i conti in tal caso con il vantaggio terapeutico che il vaccino offrirebbe a persone altrimenti sane, rispetto ai rischi ad esso associati. In questi casi il rischio della tecnologia preventiva (ad es. il vaccino) va valutato a fronte del rischio di contrarre la patologia in forma altrettanto grave per la persona che si sottopone all'immunizzazione (Greenberg et al, 2015). Come noto, nel caso della COVID-19 tale rischio è fortemente variabile in funzione dell'età, comorbidità, esposizione al virus.

Le agenzie si sono basate sui risultati degli studi realizzati dalle aziende farmaceutiche produttrici, i quali, al di là di alcuni seri limiti procedurali e metodologici che ne inficiano i risultati (Thacker 2021,

Doshi 2020, 2021a,b,c)¹⁰, non forniscono adeguate rassicurazioni relativamente al profilo di rischio, quanto meno per quanto riguarda gli effetti collaterali a medio-lungo termine, considerata la breve durata della sperimentazione.

Ciò avrebbe dovuto suggerire di limitare l'uso di tali vaccini a selezionati gruppi di popolazione che ne potessero trarre vantaggio sufficientemente probabile, in tal modo contenendo, per quanto possibile, gli effetti negativi a lungo termine. Non solo il rischio noto e ignoto è stato caricato su tutta la popolazione, ma questa ha dovuto anche assorbire l'esternalità, per così dire, di tale operazione, esimendo decisori politici e aziende farmaceutiche dall'assumersi la responsabilità dei danni iatrogeni causati dal vaccino. Inoltre, vista l'esiguità di studi in vitro e in vivo, le autorità regolatorie avrebbero almeno dovuto integrare i dati provvisori forniti dagli sponsor mediante un supplemento di indagine del profilo di beneficio e di rischio dei vaccini attualmente in uso.

Il legislatore si sta invece assumendo la responsabilità di indurre alla vaccinazione soggetti con un *rischio-beneficio individuale potenzialmente negativo*, sulla base di dati non sufficientemente solidi.

Anche in termini puramente decisionali, oltretutto giuridici, l'esistenza di terapie che possano curare la patologia ed impedirne l'aggravamento, riducono fortemente l'urgenza e l'impellenza della vaccinazione di massa, specie per una patologia la cui letalità dipende fortemente dalla tempestività delle cure. Purtroppo, nonostante l'affermarsi, con crescente evidenza scientifica, e con il consolidarsi dell'esperienza di migliaia di medici, di diverse opzioni terapeutiche, il legislatore le ha incomprensibilmente ignorate in modo sistematico, ostacolandone persino l'esplorazione investigativa (v. cap. 3 e 4).

Una volta rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, il titolare dell'autorizzazione deve adempiere a obblighi specifici entro termini definiti. Questi obblighi includono il completamento di studi in corso o nuovi o la raccolta di dati aggiuntivi per confermare che il rapporto beneficio-rischio del medicinale rimanga positivo; questi aspetti menzionati richiedono da parte degli enti regolatori governativi un monitoraggio addizionale di questi farmaci durante e dopo la somministrazione.

Lo stato di *monitoraggio aggiuntivo* viene sempre applicato a un medicinale nei seguenti casi (Regolamento UE 1235/2010).

- contiene una nuova sostanza attiva autorizzata nell'UE dopo il 1° gennaio 2011;
- è un medicinale biologico, come un vaccino o un medicinale derivato dal plasma (sangue), autorizzato nell'UE dopo il 1° gennaio 2011;
- è stata data un'approvazione condizionata (AIC) (dove l'azienda che commercializza il medicinale deve fornire più dati a riguardo) o approvata in circostanze eccezionali (laddove vi siano ragioni specifiche per cui l'azienda non può fornire una serie completa di dati).

I vaccini a mRNA rientrano in tutte e tre le precedenti categorie e sono autorizzati con specifici obblighi sulla registrazione di sospette reazioni avverse al farmaco. A tutt'oggi purtroppo la sorveglianza sugli effetti avversi da vaccino si è basata per lo più sulla segnalazione volontaria (*spontaneous reporting system*), un approccio notoriamente distorto verso la sottostima del rischio (v. Appendice A).

2. Vaccini per COVID-19: vaccini o terapie geniche?

Le tipologie di vaccini disponibili per fronteggiare la COVID-19 sono di almeno tre tipi:

1. tipo tradizionale (virus inattivato);
2. vaccini proteici, in cui l'antigene (proteina o sua sub-unità) viene inoculato direttamente come immunogeno per attivare la risposta immunitaria;
3. vaccini basati su utilizzo di DNA o RNA che codificano nelle cellule ospiti gli antigeni che dovrebbero indurre la risposta immunitaria (Forchette et al, 2021).

¹⁰ D'altronde la Pfizer non è nuova a violazioni, anche molto gravi, della buona pratica clinica: <https://violationtracker.goodjobsfirst.org/prog.php?parent=pfizer>; v. anche: Contrì, A. La Verità, 28 novembre 2021.

Prima dell'introduzione degli attuali prodotti vaccinali per COVID-19, era comunemente definito "vaccino" qualsiasi metodo di immunizzazione ottenuta grazie all'introduzione nel corpo di un agente patogeno attenuato/ucciso o di un suo frammento. Per questi vaccini, che definiremo di qui in poi "convenzionali", l'inserimento può avvenire in vari modi (sotto la cute, intramuscolo, per bocca). Il materiale è inserito in quantità minima e a concentrazione nota, inoltre la sua diffusione nel resto dell'organismo è nulla o comunque irrilevante. Il meccanismo d'azione dei diversi vaccini convenzionali è sostanzialmente il medesimo, con sottili variazioni di poco conto: il materiale introdotto è riconosciuto come estraneo dal sistema immunitario che "impara" in tal modo a eliminarlo in maniera efficiente.

I prodotti vaccinali per COVID-19 impiegati a oggi in Europa sono invece dei farmaci a tutti gli effetti, ovvero sono prodotti che contengono un principio attivo (mRNA per Pfizer e Moderna, DNA per AZ e J&J e anche per il russo Sputnik V), con degli eccipienti (nanoparticelle lipidiche in un caso, vettori virali nell'altro caso), che dopo la somministrazione - esattamente come qualsiasi altro farmaco - hanno una fase di assorbimento che li porta nella circolazione sistemica, tramite la quale si distribuiscono nell'organismo, localizzandosi potenzialmente in qualsiasi organo e tessuto, forse anche nel sistema nervoso centrale, e dopo un certo tempo vengono eliminati. I "principi attivi" vengono a un certo punto liberati nei tessuti e organi dove agiscono, inducendo le cellule di quei tessuti e organi a produrre la proteina virale che, dopo rilascio e persistenza in circolo, sarà poi riconosciuta dal sistema immunitario, innescando i processi di produzione di anticorpi.

Consideriamo che, analogamente a quanto accade con le "pro-drug", nel caso specifico l'effetto desiderato (induzione della risposta immunitaria) si ottiene dopo che il 'principio attivo' (mRNA o DNA) è stato trasformato nel prodotto effettivo (la proteina), e questo passaggio introduce variabilità in termini di efficienza e conseguentemente anche della gravità di potenziali effetti indesiderati. I prodotti vaccinali contro la COVID-19 attualmente disponibili in Europa costituiscono dunque una nuova categoria di vaccini, mai usati prima in forma sistematica negli esseri umani. Il loro meccanismo è radicalmente differente dai vaccini convenzionali.

Inoltre, Il punto 2.1, allegato I, parte IV, della direttiva 2001/83/CE recita:

“Per medicinale di terapia genica si intende un medicinale di origine biologica con le seguenti caratteristiche:

- a) contiene una sostanza attiva che a sua volta racchiude (o consiste di) un acido nucleico ricombinante usato sugli esseri umani o ad essi somministrato al fine di: regolare, riparare, sostituire, aggiungere o eliminare una sequenza genetica;*
- b) il suo effetto terapeutico, profilattico o diagnostico, è direttamente collegato alla sequenza di acido nucleico ricombinante in esso contenuta o al prodotto dell'espressione genetica di tale sequenza.*

I medicinali di terapia genica non comprendono i vaccini contro le malattie infettive; tuttavia, non è ad oggi reperibile alcun razionale medico-scientifico che giustifichi una distinzione tra le due categorie.

EMA ha istituito il *Committee for Advanced Therapies* (CAT) proprio con la finalità di valutare la classificazione delle terapie avanzate (incluse, quindi, le terapie geniche) secondo il documento procedurale EMA/CAT/99623/2009 Rev.2 del 5 novembre 2021. Applicando tale procedura di classificazione, CAT pubblica su base trimestrale il risultato delle proprie attività.

Di seguito (**figura 2.1**), è riportato uno screenshot del documento EMA/140033/2021 del 26 ottobre 2021 che raccoglie le più recenti determinazioni.

Nei box evidenziati, si descrive un medicinale di terapia avanzata, dalle seguenti caratteristiche:

- è a base di mRNA (*“contains an active substance which consists of a recombinant nucleic acid administered to human beings with a view to adding a genetic sequence”*);
- codifica per la produzione di una proteina (*Its therapeutic effect relates directly to the product of genetic expression of this sequence*)

Sulla base di queste caratteristiche il CAT conclude che il prodotto può essere classificato come terapia genica (*the EMA/CAT considers that the Product falls within the definition of a gene therapy medicinal product*)

 EUROPEAN MEDICINES AGENCY SCIENCE MEDICINES HEALTH				
Official address: Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands Address for visits and deliveries: Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us Send us a question: Go to www.ema.europa.eu/contact Telephone: +31 (0)88 781 6000				
26 October 2021 EMA/140033/2021 Human Medicines Division				
Scientific recommendations on classification of advanced therapy medicinal products				
Public description of Active substance	Indication (public)	Classification conclusion	Outcome of classification	Date of CAT recommendation
Autologous anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cells	Treatment of CD19-expressing B-cell malignancies	On the basis that the product: - contains an active substance which contains a recombinant nucleic acid administered to human beings with a view to adding a genetic sequence; - Its therapeutic effect relates directly to the product of genetic expression of this sequence, The EMA/CAT considers that the Product falls within the definition of a gene therapy medicinal product	GTMP	22/01/2021
Messenger Ribonucleic acid (mRNA) encoding the human glucose debranching enzyme	Treatment of glycogen storage disease III	On the basis that the product: - contains an active substance which consists of a recombinant nucleic acid administered to human beings with a view to adding a genetic sequence; - Its therapeutic effect relates directly to the product of genetic expression of this sequence, the EMA/CAT considers that the Product falls within the definition of a gene therapy medicinal product	GTMP	22/01/2021

Fig. 2.1: Esempio di autorizzazione al commercio di terapie geniche avanzate (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/advanced-therapies/advanced-therapy-classification/scientific-recommendations-classification-advanced-therapy-medicinal-products>, consultato il 08/12/2021)

Quindi, data la completa sovrapposizione meccanicistica e farmacologica dell'esempio citato con gli attuali prodotti vaccinali, risulta alquanto curioso ed opinabile che questi ultimi non rientrino nella definizione di “*advanced therapy medicinal product*”. Che questi prodotti siano meglio inquadrabili come “(pro-)farmaci terapeutici per la prevenzione” della malattia (non del contagio) deriva anche dal fatto che la loro efficacia, pur limitata ad alcuni ceppi virali, è subordinata alla somministrazione periodica (ogni quattro mesi circa).

2.1 Vantaggi e incognite della tecnologia mRNA

Rispetto alle piattaforme tradizionali, il vaccino a mRNA offre alcuni vantaggi.

1) Il primo riguarda la facilità e la velocità di produzione. La sintesi dell'mRNA, infatti, può essere eseguita immediatamente, sulla stessa piattaforma, non appena si renda disponibile la sequenza che codifica la proteina o antigene “bersaglio” immunogeno, e il processo può essere facilmente realizzato anche perché non ha bisogno di sistemi cellulari; esso richiede una minima modifica della piattaforma durante la formulazione e la produzione dell'mRNA (Crommelin et al, 2020). Il principio fondamentale dei vaccini a mRNA è quello di fornire una trascrizione che codifica un antigene bersaglio o immunogeno.

2) Il secondo vantaggio è che il vaccino a mRNA esprime la proteina bersaglio (antigene) attraverso una rapida traduzione del messaggero dopo la sua trasfezione; inoltre, l'mRNA sembra possedere una biosicurezza più elevata rispetto ai vaccini a base di DNA perché trasporta una breve sequenza da tradurre, è una molecola transitoria e non dovrebbe interagire con il genoma ospite. Tuttavia, anche questa affermazione che potrebbe infondere sicurezza, è stata messa in dubbio da una recente ricerca che dimostra la possibilità che l'RNAm virale del SARS-CoV2 può essere retrotrascritto e integrarsi nel DNA cellulare (Zhang L. et al. 2021), ed è possibile che, con lo stesso meccanismo, anche il frammento di mRNA vaccinale codificante per la proteina Spike sia retrotrascritto e si integri nel DNA genomico; tale integrazione nel genoma cellulare è possibile anche per il DNA dei vaccini a DNA, veicolati con adenovirus (Doerfler 2021).

3) In terzo luogo, mentre i vaccini a base di antigeni proteici utilizzano proteine ricombinanti prodotte da batteri, nei vaccini a mRNA l'antigene è prodotto direttamente dal meccanismo di traduzione dell'ospite; essi, quindi, originano un antigene che mima la struttura della proteina espressa dal genoma virale, comprese le modifiche post-traduzionali.

Questi vantaggi agiscono da forti incentivi per uno sviluppo accelerato di queste tecnologie, che promettono enormi sviluppi non solo per fronteggiare altri virus oltre al SARS-CoV-2, ma anche per le terapie del cancro (Moderna 2020b). Allo stato attuale della ricerca scientifica tali tecnologie non possono, però, definirsi mature al punto di avallarne la loro somministrazione di massa incontrollata. Proprio per la sua forte innovatività, la tecnologia a mRNA come prodotto terapeutico avrebbe necessitato di almeno altri 10 anni di sperimentazione tra studi *in vitro*, *in vivo* e clinici, prima della loro messa in circolazione su un così grande numero di persone e in modo indiscriminato.

Dal punto di vista della ricerca e sviluppo i vaccini sono stati distinti in tre categorie (Young et al. 2018):

- 1) semplici (*simple*),
- 2) complessi (*complex*),
- 3) senza precedenti (*unprecedented*).

Il tempo medio di sviluppo di tali vaccini va dai 7 anni per la prima categoria, ai 9 anni per le altre due. Se è vero che l'emergenza COVID-19 ha accelerato le tempistiche di sviluppo (allargando il campione dei soggetti trattati e sovrapponendo parzialmente le varie fasi di studio, anziché eseguirle in stretta successione), è altrettanto vero che, pur allargando la dimensione del campione, che permette di registrare effetti rari con più alta probabilità, è intrinsecamente impossibile conoscere gli effetti che possono svilupparsi nel medio-lungo periodo, ovvero quali reazioni sistemiche dell'organismo si producono (gradualmente) nel tempo.

In effetti, nello studio citato, il cosiddetto "attrition rate" (il tasso di fallimento per l'immissione nel mercato) aumenta esponenzialmente dalla categoria 1 alla 3, come mostrato in **tabella 2.1**:

	Probabilità di passare alla fase successiva			
Tecnologia	Fase preclinica	Fase I	Fase II	Fase III
semplice	41.0	68.0	46.0	71.0
complessa	41.0	50.0	22.0	64.0
senza precedenti	41.0	50.0	5.0	40.0

Tabella 2.1: Fasi di sviluppo del vaccino e probabilità di passare alla fase successiva, una volta superata la precedente (Fonte: Young et al. 2018, Tabella 2). Ad esempio, per i vaccini a tecnologia semplice la probabilità di superare la fase preclinica è del 41%, dopodiché, avendo superato la prima fase, la probabilità di superare la seconda è del 61% e via di seguito.

Mentre nella fase preclinica e fase I i tassi di successo sono simili, la probabilità per un vaccino senza precedenti di superare le fasi II e III è significativamente più bassa. Una volta superata la fase I, la probabilità di superare *la fase tre* per ciascuna tipologia (semplice, complessa, senza precedenti) è del 32% per la prima (46% $\times$ 71%), del 14% (22% $\times$ 64%) per la seconda, e del 2% (5% $\times$ 40%) per la terza.

Se si considera che i vaccini sviluppati per la COVID-19 sono del tutto innovativi e che la compressione delle tempistiche ne ha abbattuto i normali tempi di sviluppo di almeno tre volte, è altamente improbabile che ci si trovi di fronte a prodotti che possano essere considerati maturi per l'immissione in commercio e la loro sicura somministrazione, soprattutto su soggetti sani, per i quali va valutato attentamente e individualmente il profilo di rischio di contrazione della patologia in forma grave. Ronald N. Kostoff del Georgia Institute of Technology ha fatto notare già ad Ottobre 2020 che in base alle precedenti esperienze con SARS e MERS, dove più di un decennio di ricerca è stato necessario per raggiungere un vaccino, l'idea di comprimere in un solo anno le fasi di sviluppo, test e distribuzione per il vaccino COVID-19 non può essere considerata ragionevole (Kostoff elenca poi 16 possibili

meccanismi biologici con possibili conseguenze negative a lungo termine (Kostoff et al, 2020). L'immissione in commercio di prodotti totalmente innovativi, e di cui si conosce solo una minima percentuale delle loro caratteristiche funzionali, richiederebbe almeno altri 10 anni di studio sistematico e coordinato sulle molteplici vie metaboliche di azione.

Inoltre, anche concedendo che tali tecnologie offrano il 95% di riduzione del rischio *relativo* di contrarre la patologia COVID-19 (fatto fortemente contestato ad es. da Peter Doshi sul British Medical Journal: Doshi 2021), va tenuto presente che tale misura è fortemente fuorviante in quanto non tiene conto del denominatore. Ad esempio, se su un gruppo di trattamento di 100 persone vaccinate se ne infetta solo una, mentre se ne infettano due nel gruppo di controllo, la riduzione del rischio relativo sarà del 50%. Basandosi sugli stessi dati forniti dai produttori all'FDA, Brown et al. (2021) stimano una riduzione del rischio assoluto dell'1,1% ($p = 0.004$) per il vaccino Moderna e dello 0,7% per il Pfizer ($p = 0.000$; v. anche Appendice D).

Trattandosi di una riduzione del rischio che è soggetta a diminuire ulteriormente con il passare dei mesi (Mahose 2021; Goldberg et al, 2021), si vede bene come tale beneficio transitorio faccia fatica a controbilanciare i rischi noti e ignoti. Inoltre, i vaccini finora autorizzati in via emergenziale non impediscono (se non in misura minima) la trasmissibilità del virus e hanno contribuito alla selezione delle nuove varianti (Bleier et al, 2021; Olliaro et al, 2021; Moore 2021).¹¹

Ciò vale a maggior ragione per i vaccini imperfetti cosiddetti 'non-sterilizzanti' (Gandon et al, 2001), come è il caso di quelli attualmente in uso per la COVID-19 (Kyei-Barffour et al, 2021). Per ulteriori dettagli rimandiamo all'Appendice B.

Ovviamente il tema delle varianti è molto complesso e multifattoriale e non implica soltanto la diversità genetica del virus, ma anche quella umana. Non ci sono comunque dubbi sul fatto che i vaccini rappresentino un forcing evolutivo per i virus e che quindi una politica vaccinale che lasci spazi di trasmissione/moltiplicazione del virus, a partire dai vaccinati stessi, renda utopistica l'idea che il vaccino, utilizzato come arma esclusiva, possa mettere la parola fine alla battaglia contro la pandemia (Luo et al, 2021).

3. Criteri per la valutazione rischi-benefici in ambito medico

La decisione medica, come ogni altro tipo di decisione, si avvale da tempo della strumentazione teorica offerta dalla Teoria della Decisione. Questa individua tre dimensioni fondamentali della razionalità pratica:

1. lo stato delle cose (e relativa incertezza intorno ad esse),
2. le opzioni disponibili,
3. desiderabilità dei risultati possibili derivanti dalla combinazione di stati di cose e opzioni adottate, in base al sistema di valori/preferenze dei decisori.

Un'attenta valutazione dell'attendibilità e della forza dell'evidenza disponibile relativamente ai rischi e ai benefici delle opzioni disponibili è dunque un passo preliminare ineludibile per la giustificazione di qualsiasi decisione medica e di policy. Tanto più necessaria, quanto più importanti sono i beni in gioco. A questo primo passo dovrebbe seguire un'attenta stima del rischio-beneficio associato ai possibili esiti delle azioni contemplate; passaggio essenziale per valutare la proporzionalità delle misure prese in considerazione e quindi per definirne la legittimità.

Nelle attuali circostanze, le dimensioni decisionali possono essere tradotte in termini di: gravità e contagiosità del virus per diverse fasce di popolazione (in termini anagrafici, clinici e socio-demografici in genere), opzioni disponibili (profilassi, terapia, misure non-farmacologiche e di contenimento), benefici e rischi (percepiti) associati alle varie opzioni disponibili.

¹¹ L'ipotesi del pericolo "selezione varianti" con una vaccinazione "imperfetta" è suffragata da precedenti studi. Si prenda in esame un lavoro del 2015 (Read et al, 2015) realizzato in UK su allevamenti di polli. L'esperimento dimostra che l'adozione di coperture vaccinali che mitigano il quadro clinico dei soggetti trattati, allungandone la sopravvivenza come soggetti infettati ed infettanti, possono creare condizioni che favoriscono l'emergenza di varianti più aggressive e letali a carico soprattutto della popolazione non immunizzata.

Le opzioni disponibili per fronteggiare un'epidemia sono: 1) vaccini (profilassi), 2) terapie; 3) misure di contenimento non farmacologico come ad esempio lavaggio delle mani, distanziamento fisico, confinamento ("lockdown"), uso di presidi medici come le mascherine e il disinfettante, ma anche, incomprensibilmente ignorati, strumenti come l'uso di filtri a raggi UV ad uso di abitazioni civili (dove avvengono la maggior parte dei contagi), l'emissione di ozono o raggi UV in luoghi pubblici o particolarmente affollati. Tali opzioni non si escludono mutuamente, piuttosto si rinforzano sinergicamente.

Ci si concentrerà in questo documento sull'opzione vaccinale, in quanto *de facto* privilegiata dal legislatore sia mediante una forte campagna di comunicazione, sia in sede di stesura di vari decreti legge in rapida successione, a partire dal decreto-legge 23 luglio 2021, n. 105, convertito nella legge 16 settembre 2021, n.126, recante "misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19 e per l'esercizio in sicurezza di attività sociali ed economiche".

4. Rischi e benefici di una campagna vaccinale

Per valutare la razionalità di una campagna vaccinale e della vaccinazione individuale si dovranno valutare:

1. il rischio posto in essere dal patogeno in circolo in termini di gravità dei danni per coloro che vi si espongono e di probabilità di contrarlo;
2. l'efficacia del presidio profilattico nel ridurre la portata;
3. i rischi associati allo stesso strumento profilattico.

Si tratta insomma di un'analisi rischio-rischio (v. Arlegui et al, 2020). Per ogni presidio medico, il beneficio consiste nel prevenire una patologia o attenuarne i sintomi. Nel caso di malattie infettive, si aggiunge l'esigenza di interromperne il contagio.

Per quanto riguarda il rischio posto in essere dalla patologia ci basti qui accennare al fatto che, in data 23 dicembre 2021 il tasso di occupazione in terapia intensiva si attesta al 10,7% (rilevazione giornaliera Ministero della Salute). Dunque, una situazione fortunatamente sotto controllo, almeno per il momento. La distribuzione di tamponi rapidi salivari (a costo calmierato) per il monitoraggio in tutti i luoghi pubblici potrebbe costituire un utile ausilio nello scongiurare eventuali recrudescenze dell'epidemia (v. sezione 3 del Cap. 1). Ad ogni modo il rischio di contrarre la patologia e i danni potenziali che ne scaturiscono non giustificano alcun ricorso a misure coercitive.

Inoltre tali misure devono tener conto del profilo rischio-beneficio individuale di ciascun cittadino, che varia sostanzialmente in funzione di fattori clinici e subclinici, variabili anagrafiche e socio-demografiche.

Il beneficio del vaccino per l'individuo e per la collettività andrà quindi valutato in termini di:

1. interruzione della catena di trasmissione del contagio (immunità sterilizzante, o effetto gregge) o riduzione della stessa;
2. prevenzione della patologia (in termini di sintomatologia: a beneficio dell'individuo),
3. riduzione del tasso di ospedalizzazione e dell'occupazione delle terapie intensive (a beneficio dell'individuo e della collettività).

In termini di salute pubblica, il solo punto rilevante è il punto 3; mentre il punto 2 lo è per la ponderazione individuale del rischio-beneficio di sottoporsi a vaccinazione.

Il punto 1 è rilevante solo nella misura in cui si correla al punto 3, cioè se l'incidenza dei contagi si correla in modo robusto all'incremento del tasso di ospedalizzazione e ricovero in terapie intensive.

5. Benefici della vaccinazione

I benefici della vaccinazione possono essere determinati nei seguenti termini:

1. *prevalenza (numero di casi) e incidenza (andamento del numero di casi in un determinato periodo di tempo) della patologia nella popolazione e interruzione della catena infettiva (tasso di contagio);*

2. *prevenzione della sintomatologia della patologia;*
3. *riduzione delle ospedalizzazioni e dell'occupazione di unità di terapia intensiva;*
4. *tasso di mortalità COVID e complessiva.*

Per quanto concerne i trial clinici su cui si basa la suddetta AIC del vaccino Comirnaty (NCT04368728 e NCT04380701), che termineranno rispettivamente il 02/05/2023 e 04/2023, non è superfluo ricordare che gli studi non hanno potenza sufficiente per provare benefici in termini di salute pubblica (riduzione del tasso di mortalità o occupazione delle terapie intensive, ovvero tasso di contagiosità), bensì esclusivamente un beneficio in termini di salute individuale (attenuazione della sintomatologia COVID-19) (v. Appendice A e D, cfr. anche Doshi 2020).

Gli altri endpoint sono stati rilevati solo indirettamente e, anche qui, con gravi lacune metodologiche, da dati epidemiologici reperiti dagli istituti nazionali di controllo delle malattie infettive (ISS in Italia, CDC negli Stati Uniti, ecc.). Focalizzandosi sui dati della campagna vaccinale, esaminiamo i dati relativi alla prevalenza di casi, ospedalizzazioni, ricoveri in terapia intensiva e decessi nella popolazione vaccinata e non (compresi i vaccinati a ciclo incompleto). Sebbene, come già rilevato, i dati ISS siano spuri, in quanto raggruppano nel gruppo dei vaccinati con doppia dose anche i guariti da COVID-19 vaccinati con una dose, i quali godono di immunità naturale oltre che indotta, nel loro insieme tali dati possono comunque fornire una stima approssimativa del fenomeno epidemico e aiutare a dare una valutazione del contributo della vaccinazione nel ridurre la portata.

Sulla base dei dati divulgati dall'ISS con il bollettino del 10 novembre 2021, tabella 3, pag. 17: si può calcolare il tasso di

1. infezione col virus;
2. ospedalizzazione;
3. ricovero in terapia intensiva (TI);
4. decesso per COVID;

per le fasce di età: 12-39; 40-59; 60-79 e 80+, nell'arco di tempo all'incirca di *un mese*, a seconda dello stato vaccinale.

Fino al mese di novembre 2021 le tabelle ISS hanno però accompagnato i numeri assoluti con la percentuale opposta, cioè la proporzione di vaccinati, o meno, tra gli ospedalizzati/ricoverati in TI ecc. di una certa fascia d'età (**tabella 2.2**).

Status vaccinale	Non vaccinati	1 dose	2 dosi (> 6 mesi)	2 dosi (< 6 mesi)	3 dose ("booster")
n	991	31	50	202	1
%	77%	2,4%	3,9%	15,8%	0,07%

Tab. 2.2: Esempio di calcolo delle percentuali nelle tabelle ISS fino a novembre 2021. Il denominatore della percentuale non è il numero di tutte le persone vaccinate o meno, bensì il numero delle persone contagiate ovvero ospedalizzate ecc.: la percentuale è calcolata come il numero di persone in un determinato stato vaccinale e condizione clinica, su tutte le persone nella stessa condizione clinica. L'informazione che ci si aspetta sarebbe invece una stima della probabilità di ricadere in una determinata condizione clinica a seconda dello stato vaccinale; probabilità che può essere stimata a partire dalla proporzione di persone in quello stato vaccinale e condizione clinica sul numero di tutte le persone nello stesso stato vaccinale.

Queste percentuali rispondono alla domanda: "Quanto è probabile che una persona di età compresa tra i 40 e i 59 anni ospedalizzata per COVID-19 sia (non) vaccinata a ciclo (in)completo?"

Ma la stima rilevante è quella inversa: Quant'è la probabilità che l'individuo *x*, appartenente ad una certa categoria di età, ha di andare in ospedale se (non) si vaccina?

Oltretutto le percentuali della **Tabella 2.2** perdono un'informazione molto preziosa, cioè la diversa proporzione di persone che si vaccinano o meno nelle diverse classi di età, per cui il confronto dei diversi tassi di ospedalizzazione a seconda dello status vaccinale per età diverse non può essere fatto direttamente in base a queste percentuali.

Il tasso di rischio si misura invece mettendo a rapporto il numero di soggetti che manifestano un certo endpoint clinico (ad esempio: "ospedalizzazione") in una certa fascia d'età e stato vaccinale (ad esempio: "non vaccinati") e il numero dei soggetti *totali* incluso in quella fascia d'età nello stesso stato vaccinale.

Nel nostro caso, volendo misurare ad esempio il tasso di ospedalizzazione dei non vaccinati nella fascia d'età giovanile, si dovrà calcolare il rapporto tra 475 (il numero degli ospedalizzati non vaccinati in questa fascia di età) e tutti i non vaccinati in questa stessa fascia d'età: 3.642.047. Questo rapporto

equivale all'1,3‰ e può essere utilizzato come una stima della probabilità per un non vaccinato di quell'età di finire in ospedale per COVID-19, cioè all'incirca una probabilità su mille (in mancanza di altre informazioni circa eventuali fattori di rischio aggiuntivo: diabete, sovrappeso ecc.).

Casi positivi suddivisi per gruppo	Fascia d'età	Non vaccinati	Tasso evento per non vaccinati	Vaccinati ciclo incompleto	Tasso evento per vaccinati a ciclo incompleto	Vaccinati ciclo completo >6	Tasso evento per vaccinati a ciclo completo (>6 mesi)	Vaccinati ciclo completo <6	Tasso evento per vaccinati a ciclo completo (<6 mesi)	Vaccinati ciclo completo +	Tasso evento per vaccinati con terza dose
Popolazione (23/10/2021)											
	12 — 39	3649047		1281842		620294		11871919		12453	
	40 — 59	3102638		873639		991158		13421801		48269	
	60 — 79	1318627		288838		496394		11377414		91506	
	80+	232553		94295		1776980		2317784		142491	
	Tot	8302865		2538614		3884826		38988918		294719	
Diagnosi di Sars-CoV-2 (08/10/2021 - 07/11/2021)											
	12 — 39	18568	0,0051	1513	0,0012	1535	0,0025	11624	0,0010	21	0,0017
	40 — 59	15027	0,0048	1284	0,0015	2604	0,0026	17003	0,0013	48	0,0010
	60 — 79	5364	0,0041	551	0,0019	1202	0,0024	12680	0,0011	77	0,0008
	80+	1223	0,0053	118	0,0013	2747	0,0015	2621	0,0011	140	0,0010
	Tot	40182		3466		8088		43928		286	
Ospedalizzazioni (01/10/2021 - 31/10/2021)											
	12 — 39	475	0,0001	22	0,0000	18	0,0000	78	0,0000	1	0,0001
	40 — 59	991	0,0003	31	0,0000	50	0,0001	202	0,0000	1	0,0000
	60 — 79	985	0,0007	56	0,0002	63	0,0001	830	0,0001	9	0,0001
	80+	439	0,0019	35	0,0004	487	0,0003	664	0,0003	6	0,0000
	Tot	2890		144		618		1774		17	
Ricoveri in terapia intensiva (01/10/2021 - 31/10/2021)											
	12 — 39	30	0,0000	1	0,0000	0	0,0000	0	0,0000	0	0,0000
	40 — 59	106	0,0000	2	0,0000	1	0,0000	16	0,0000	0	0,0000
	60 — 79	208	0,0002	6	0,0000	7	0,0000	92	0,0000	0	0,0000
	80+	26	0,0001	0	0,0000	21	0,0000	40	0,0000	1	0,0000
	Tot	370		9		29		148		1	
Decessi (17/09/2021 - 17/10/2021)											
	12 — 39	3	0,0000	2	0,0000	0	0,0000	2	0,0000	0	0,0000
	40 — 59	47	0,0000	3	0,0000	1	0,0000	8	0,0000	0	0,0000
	60 — 79	149	0,0001	9	0,0000	8	0,0000	75	0,0000	0	0,0000
	80+	162	0,0007	13	0,0001	76	0,0000	214	0,0001	0	0,0000
	Tot	361		27		85		299		0	

Tabella 2.3: Numero di casi, ospedalizzazioni, ricoveri in terapia intensiva, decessi, suddivisi per fasce d'età e stato vaccinazione. Fonte: Bollettino ISS, 10 novembre 2021, tabella 3, pag. 17.

Osservando la **tabella 2.3**, si evince che il rischio di diagnosi COVID-19, ospedalizzazione, ricovero in terapia intensiva e decesso varia a seconda dello stato vaccinale dei soggetti, ma rimane nei margini di simili patologie influenzali ed è decisamente basso se si rapporta alle pesanti misure attivate per contrastare l'epidemia, soprattutto considerando il rischio di sovraffollamento degli ospedali regolarmente sperimentato durante le ondate influenzali del passato.

Il tasso di infezione dal virus SARS-CoV-2 varia a seconda dello stato vaccinale e dell'età, ma si attesta sempre al di sotto dello 0,5% (eccezion fatta per i non vaccinati compresi tra i 12 e i 39 anni e gli ultraottuagenari, che si attestano appena al di sopra di tale soglia). Va anche detto che tale tasso è piuttosto rumoroso, perché dipende dal numero di tamponi diagnostici effettuati in diverse tipologie di popolazioni; motivo per cui gli endpoint "hard", come tasso di ospedalizzazione, ricovero in terapia intensiva e numero di decessi possono dare stime relativamente più affidabili.

Riguardo al tasso di ospedalizzazione le cifre si assestano su un intervallo compreso tra il 0,1‰ per i giovani tra i 12 e i 39 anni vaccinati con una dose e lo 0,1‰ degli ultraottuagenari non vaccinati — come si vede il tasso di ospedalizzazione non diminuisce monotonicamente con la somministrazione ripetuta del vaccino.

Il tasso di ricoveri in terapia intensiva si aggira tra lo 0‰ dei vaccinati con terza dose e lo 0,1‰ per gli ultraottuagenari non vaccinati. Per il tasso di decessi l'intervallo si estende dallo 0‰ per i vaccinati con terza dose e lo 0,6‰ per gli ultraottuagenari non vaccinati (il numero dei vaccinati con terza dose è ancora troppo esiguo per fornire statistiche relativamente affidabili).

I dati non consentono di stratificare il rischio per stato clinico (co-morbilità e fattori di rischio), tuttavia forniscono un'immagine certamente meno allarmante di quanto la stampa non specializzata si sforzi di veicolare.

Per dare un'idea dell'entità del fenomeno, e per illustrare il ruolo giocato dall'età e dalla vaccinazione nel mitigare la suscettibilità alle conseguenze cliniche dell'infezione da SARS-CoV-2, presentiamo qui

quattro tabelle in cui le statistiche attinenti a diversi endpoint (tasso di diagnosi COVID-19, ospedalizzazione, ricovero in terapia intensiva e decesso), sono di volta in volta suddivise per stato vaccinale e fasce d'età (figura 2.2).

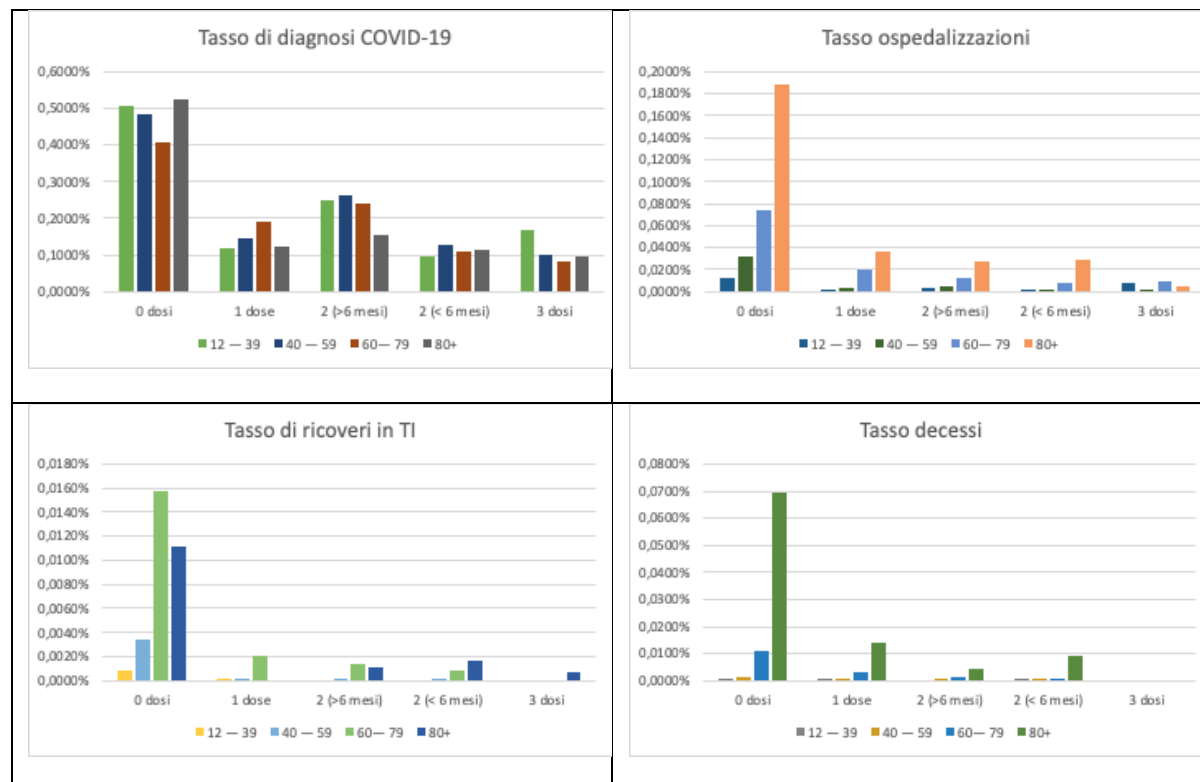


Fig. 2.2: Tasso mensile di diagnosi COVID-19, ospedalizzazione, ricovero in TI e decesso a seconda dello stato vaccinale, suddiviso per fasce d'età. I tassi sono espressi in percentuali, che si attestano al di sotto dello 0,6% per la diagnosi COVID-19, dello 0,2% per l'ospedalizzazione, dello 0,16% per il ricovero in TI e dello 0,7% per il decesso. In ogni caso le fasce nettamente più colpite sono le popolazioni più anziane.

Lo stato vaccinale comprende i non vaccinati (0 dosi); vaccinati a ciclo incompleto (1 dose); vaccinati a ciclo completo (comprendono anche i guariti da COVID-19 vaccinati con una dose per ottenere il green pass), a loro volta distinti in coloro che hanno ricevuto la seconda dose entro i 6 mesi dalla rilevazione del dato (2 < 6 mesi) e coloro che l'hanno ricevuta ormai da più di 6 mesi (2 > 6 mesi), infine i vaccinati con terza dose (cosiddetto: "booster").

Pur con tutti i *caveat* dovuti alla mancanza di un trend lineare tra tassi di eventi e somministrazione del vaccino, appare incontestabile una certa efficacia della vaccinazione. Tuttavia, in termini assoluti, la riduzione del rischio è piuttosto modesta. La seguente tabella (**tabella 2.4**) offre una stima dell'efficacia del vaccino in termini di riduzione assoluta del rischio (RAR), Number-Needed-to-Treat (NNT) e riduzione relativa del rischio (RRR).

Casi positivi suddivisi per gruppo	Fascia d'età	3 vs. 0			2 (<6) vs. 0			2 (>6) vs. 0			1 vs. 0		
		RAR	NNT	RRR	RAR	NNT	RRR	RAR	NNT	RRR	RAR	NNT	RRR
Diagnosi di Sars-CoV-2	12 — 39	0,34%	294	66,86%	0,41%	243	80,76%	0,26%	383	51,37%	0,39%	256	76,80%
	40 — 59	0,38%	260	79,47%	0,36%	280	73,84%	0,22%	451	45,76%	0,34%	296	69,65%
	60 — 79	0,32%	310	79,31%	0,30%	339	72,60%	0,16%	607	40,47%	0,22%	463	53,10%
	80+	0,43%	234	81,32%	0,41%	242	78,50%	0,37%	269	70,61%	0,40%	250	76,20%
Ospedalizzazioni (01/	12 — 39	0,00%	20053	38,31%	0,01%	8091	94,95%	0,01%	9886	77,71%	0,01%	8849	86,82%
	40 — 59	0,03%	3348	93,51%	0,03%	3286	95,29%	0,03%	3718	84,21%	0,03%	3522	88,89%
	60 — 79	0,06%	1542	86,83%	0,07%	1484	90,23%	0,06%	1613	83,01%	0,06%	1808	74,05%
	80+	0,18%	542	97,77%	0,16%	625	84,82%	0,16%	620	85,48%	0,15%	659	80,34%
Ricoveri in terapia inte	12 — 39	0,00%	121635	100,00%	0,00%	121635	100,00%	0,00%	121635	100,00%	0,00%	134387	90,51%
	40 — 59	0,00%	29270	100,00%	0,00%	30328	96,51%	0,00%	30161	97,05%	0,00%	31372	93,30%
	60 — 79	0,02%	6340	100,00%	0,01%	6682	94,87%	0,01%	6962	91,06%	0,01%	7301	86,83%
	80+	0,01%	9543	93,72%	0,01%	10577	84,56%	0,01%	10002	89,43%	0,01%	8944	100,00%
Decessi (17/09/2021 -	12 — 39	0,00%	1216350	100,00%	0,00%	1529831	79,51%	0,00%	1216350	100,00%	0,00%	-1354797	-89,78%
	40 — 59	0,00%	66014	100,00%	0,00%	68717	96,07%	0,00%	70724	93,34%	0,00%	85364	77,33%
	60 — 79	0,01%	8850	100,00%	0,01%	9398	94,17%	0,01%	10322	85,74%	0,01%	12219	72,42%
	80+	0,07%	1436	100,00%	0,06%	1655	86,75%	0,07%	1529	93,86%	0,06%	1790	80,21%

Tab. 2.4: Riduzione assoluta del rischio (RAR), Number needed to treat (NNT) e riduzione relativa del rischio (RRR) tra non vaccinati e vaccinati con 3, 2 dosi (da meno e oltre i 6 mesi) e con una sola dose.

Legenda: “3 vs. 0” si riferisce al confronto tra non vaccinati e vaccinati con tre dosi; “2 (<6) vs. 0” si riferisce al confronto tra non vaccinati e vaccinati con due dosi (con l’ultima dose somministrata entro i sei mesi dalla rilevazione del dato); “2 (>6) vs. 0” si riferisce al confronto tra non vaccinati e vaccinati con due dosi (con l’ultima dose somministrata da più di sei mesi dalla rilevazione del dato); “1 vs. 0” si riferisce al confronto tra non vaccinati e vaccinati con una dose.

Sia RAR che RRR sono troncati al secondo decimale; per l’NNT la tabella non fornisce i decimali.

RAR (la riduzione assoluta del rischio) è calcolata sottraendo il tasso di eventi/esposti nel gruppo di trattamento vs. controllo. Ad esempio: numero di ospedalizzati non vaccinati su totale non vaccinati (per una certa fascia d’età) meno il numero di ospedalizzati tra vaccinati con una dose (per la stessa fascia d’età). Nel nostro caso, ad esempio, nella fascia d’età 12-39 anni abbiamo 475 ospedalizzati non vaccinati su un totale di 3.649.047 non vaccinati, il che equivale ad un tasso di ospedalizzazione per questa fascia di: 0,000130171 (0,1‰). Per la stessa fascia d’età gli ospedalizzati con terza dose di vaccino sono 1 su 12.453: 0,00008030 (0,08‰). La differenza tra questi due tassi di rischio equivale dunque a 0,000050, cioè una riduzione assoluta del rischio dello 0,05‰.

L’NNT (Number-Needed-to-Treat) è il numero di soggetti che è necessario sottoporre ad un trattamento per salvarne uno dall’evento dannoso e si calcola come $1/RAR$. Nel nostro caso *il numero di soggetti tra i 12 e i 39 anni che è necessario trattare con tre dosi di vaccino per salvarne uno dall’ospedalizzazione ammonta a 20.053*. Tradotto in termini concreti questo significa che senza la vaccinazione *uno* di questi 20.053 trattati sarebbe effettivamente finito in ospedale per COVID-19, mentre tutti gli altri 20.052 soggetti non sarebbero stati comunque ospedalizzati. Vaccinarli significherebbe dunque esporli ad un rischio iatrogeno senza la contropartita di alcun beneficio.

L’RRR (la riduzione relativa del rischio) si calcola come quoziente tra RAR e numero di soggetti nel gruppo di controllo (qui, i non vaccinati); per la stessa fascia d’età compresa tra i 12 e i 39 anni, la riduzione del rischio relativo è pari al 38% circa.

Come si può notare confrontando l’RAR dello 0,05‰ con l’RRR del 38% attribuibile alla stessa classe di rischio, l’utilizzo della misura relativa della riduzione del rischio amplifica notevolmente la percezione dell’efficacia dei vaccini, fornendone una stima fuorviante in quanto non tiene conto dell’informazione relativa al tasso di base della prevalenza della patologia nella popolazione (e quindi della probabilità di contrarla).

Il vantaggio conferito dalla vaccinazione è fortemente dipendente dall’età: ad esempio, nel caso di rischio di decessi la riduzione del rischio assoluta è dello 0,001‰ (è necessario somministrare *tre* dosi di vaccino a 1.216.350 giovani tra i 12 e i 39 anni per risparmiarne uno dalla morte per COVID-19, mentre gli altri non avrebbero comunque avuto alcun esito fatale) e diventa addirittura negativo nel confronto tra una dose di vaccino e zero dose (-0,001‰), mentre il RAR di decesso per gli ultraottuagenari non vaccinati vs. vaccinati con terza dose è quasi dello 0,7‰ (per evitare un decesso per Covid da parte di un ultraottuagenario, bisogna trattarne 1.436, che non ne avrebbero bisogno per evitarlo, con ciclo completo più terza dose).

In considerazione dei dati sopra esposti, ad una prima valutazione generale, il beneficio della vaccinazione in termini di riduzione del rischio di contrazione del virus, ospedalizzazione, ricovero in

TI e fatalità sembra fortemente dipendente dalla variabile anagrafica. Ovviamente, all'interno della stessa fascia di età, sarebbe da considerare lo stato di salute individuale e la presenza di altre malattie gravi, variabili che hanno un peso notevole sulla stima del rischio.

Come vedremo in seguito, considerando i rischi noti e potenziali associati alla vaccinazione COVID-19, la dipendenza degli effetti dalla variabile anagrafica fa sì che, *ceteris paribus*, *proprio coloro che meno beneficiano dalla vaccinazione (le fasce giovanili), siano anche coloro che rischiano di più esponendovisi*: mentre l'interazione tra età e efficacia è di segno positivo, quella relativa agli effetti collaterali è di segno opposto.

Va anche sottolineato che i dati non mostrano un pattern di dose-response tra vaccinazione e diminuzione del rischio, il quale in alcuni casi, per alcuni endpoint e per alcune fasce di età, sembra aumentare dopo la seconda dose. Ciò supporterebbe un atteggiamento di cautela verso la *somministrazione ripetuta di vaccini COVID-19*, raccomandata anche da EMA-ECDC (2021b); v. anche l'Interim Technical Report dell'ECDC (ECDC 2021c). Tale valutazione andrà inoltre corredata da dati sull'eccesso totale di mortalità nel periodo della campagna vaccinale e negli anni successivi ad essa, anche in rapporto agli anni precedenti (v. sez. 4.1 del Cap. 1 e sez. 6 del presente capitolo).

In generale, il rischio di manifestazione dei vari endpoint, seppur condizionato dallo stato vaccinale, oscilla su stime piuttosto basse rispetto all'entità delle misure draconiane disposte per contrastarlo, soprattutto considerando altre patologie altrettanto debilitanti, gli effetti collaterali a breve/medio/lungo termine a cui il vaccino può essere associato e le alternative disponibili, tra cui le terapie farmacologiche e l'immunità conferita dall'infezione stessa: immunità naturale. Discutiamo le molteplici virtù dell'immunità naturale (v. anche Wei et al, 2021) e delle opzioni terapeutiche alternative alla profilassi vaccinale in Appendice B e C, rispettivamente.

Quanto all'attendibilità delle varie misure di efficacia della vaccinazione che abbiamo sin qui fornito, Rifkin e Bouwer (2007), tra gli altri, segnalano il consenso della comunità scientifica relativamente alla preferibilità dell'RAR rispetto all'RRR (salvo eccezioni legate a contesti specifici); la letteratura metodologica è effettivamente unanime su questo punto (v. Rifkin and Bower 2007; Hembroff et al. 2004; Gordon-Lubitz, 2003; Moynihan et al, 2000; Edwards et al, 2001). Riportiamo qui la citazione dai due autori:

“There is general agreement in the scientific community that the exclusive use of relative risks distorts and often grossly exaggerates the significance of health risks and benefits. Absolute risk values provide information essential to physicians and patients alike. For example, hypothetically, an absolute risk analysis could show that 2 individuals out of 10,000 with the variant get heart disease and 1 individual without the variant gets heart disease. In this case, the absolute risk reduction would be 0.01%, 10,000 people would have to be treated to observe 1 benefit, and 99.99% of people with the variant would not benefit from intervention. The increased relative risk for individuals with the variant, in this hypothetical example, would be 100%, a much more impressive number”.

Rifkin and Bouwer, “Characterizing health risks”, Science, 2007.

Oggi sembra che il “general agreement in the scientific community” evocato da Rifkin e Bouwer sia stato dimenticato, visto che il valore dell'efficacia dei vaccini, ampiamente diffuso sia sulla stampa generalista che su quella specialistica, è generalmente riferito alla elusiva riduzione del rischio relativo e non al valore oggettivo della riduzione del rischio assoluto.

In realtà tutte le misure possono essere utilizzate in maniera più o meno opportuna a seconda della domanda a cui rispondono; l'ideale è tenere conto di tutte nel valutare un rischio in quanto riflettono diverse dimensioni del problema (Hoefler e Krauss 2021). Se è vero che la misura del rischio relativo perde informazione in relazione al tasso di base del rischio (base rate), essa fornisce però una proiezione di quanto l'adozione di una determinata misura profilattica possa diminuire (o aumentare) il rischio di evento avverso, rispetto alla non adozione. È importante tenere conto di tutte queste informazioni e saperle ponderare nel formulare una valutazione di merito della tecnologia che si sta considerando.

5.1 Tassi di contagio per stato vaccinale in UK e riduzione della protezione immunologica nel tempo

Dai primi di settembre, nei rapporti settimanali di sorveglianza dei vaccini per COVID-19 elaborati dalla [UK Health Security Agency](#), sono riportati, oltre ai numeri assoluti, anche i tassi di contagio tra persone vaccinate e non per 100.000 soggetti. Nel rapporto di sorveglianza relativo alla settimana 36 (COVID-19 vaccine surveillance report Week 36) del 9 settembre tali tassi sono riportati nella tabella 4 denominati rispettivamente “Rate among person vaccinated with 2 doses (per 100.000)” e “Rate among person not vaccinated (per 100.000)”. Si osserva come i tassi di contagio per i vaccinati risultino essere addirittura maggiori di quelli dei non vaccinati, per le fasce di età che vanno dai 40 ai 79 anni (tabella 2.5).

COVID-19 vaccine surveillance report – week 36

Table 4. COVID-19 cases by vaccination status between week 32 and week 35 2021

Cases reported by week of specimen date between week 32 and week 35 2021	Total	Unlinked*	Not vaccinated	Received one dose (1-20 days before specimen date)	Received one dose, ≥21 days before specimen date	Second dose ≥14 days before specimen date	Rates among persons vaccinated with 2 doses (per 100,000)	Rates among persons not vaccinated (per 100,000)
Under 18	167,832	15,901	141,676	8,132	1,366	757	476.0	1,192.9
18-29	176,392	19,529	53,187	4,598	66,545	32,533	711.1	1,520.8
30-39	113,373	12,452	33,986	1,497	22,434	43,004	782.2	1,143.9
40-49	97,881	8,930	15,106	496	6,000	67,349	1,116.2	880.4
50-59	84,488	6,868	7,552	168	2,248	67,652	962.0	729.7
60-69	45,252	3,657	2,650	54	772	38,119	672.3	487.5
70-79	25,499	2,034	910	12	273	22,270	480.5	367.5
80+	12,011	1,124	545	9	246	10,087	391.1	427.4

Tabella 2.5: COVID-19 vaccine surveillance report Week 36: tassi di contagio tra persone vaccinate non vaccinate dalla settimana 32 alla 35 in UK. Si osserva come i tassi di contagio per i vaccinati risultino essere addirittura maggiori di quelli dei non vaccinati, per le fasce di età comprese fra 40 e 79 anni. Fonte: [rapporto di sorveglianza vaccinale UK relativo alla settimana 36](#) (Tab. 4).

Nelle settimane successive i tassi di contagio dei soggetti vaccinati hanno manifestato la tendenza a crescere stabilmente fino a raggiungere i valori riportati nella tabella 2 del rapporto di sorveglianza relativo alla settimana 42 (COVID-19 vaccine surveillance report Week 42), dai quali si evince come i tassi di contagio per i vaccinati siano considerevolmente maggiori di quelli dei non vaccinati per tutte le fasce di età dai 30 anni in poi.

COVID-19 vaccine surveillance report – week 42

Table 2. COVID-19 cases by vaccination status between week 38 and week 41 2021

Cases reported by specimen date between week 38 and week 41 2021	Total	Unlinked*	Not vaccinated	Received one dose (1-20 days before specimen date)	Received one dose, ≥21 days before specimen date	Second dose ≥14 days before specimen date	Rates among persons vaccinated with 2 doses (per 100,000)	Rates among persons not vaccinated (per 100,000)
Under 18	397,882	24,292	351,148	10,698	11,001	743	314.1	3,013.6
18-29	62,885	7,512	20,902	758	8,404	25,309	462.1	615.4
30-39	92,257	7,346	21,726	636	6,545	56,004	956.7	751.1
40-49	130,904	7,297	13,022	293	3,800	106,492	1,731.3	772.9
50-59	88,020	4,790	5,399	80	1,632	76,119	1,075.3	528.6
60-69	45,155	2,614	1,872	24	617	40,028	704.1	347.1
70-79	27,360	1,559	658	12	215	24,916	537.9	267.6
≥80	11,907	854	382	7	215	10,449	406.8	304.1

Tabella 2.6: COVID-19 vaccine surveillance report Week 42: tassi di contagio tra persone vaccinate non vaccinate in UK dalla settimana 38 alla 41 in UK. Si osserva come i tassi di contagio per i vaccinati siano considerevolmente maggiori di quelli dei non vaccinati per tutte le fasce di età dai 30 anni in poi. Fonte: [rapporto di sorveglianza vaccinale UK relativo alla settimana 42](#) (Tab. 2).

Questi dati sui casi di contagio per stato vaccinale pubblicati nei rapporti sulla sorveglianza COVID-19 in UK dalla settimana 36 alla 45 sono riassunti nella seguente **Figura 2.3**:

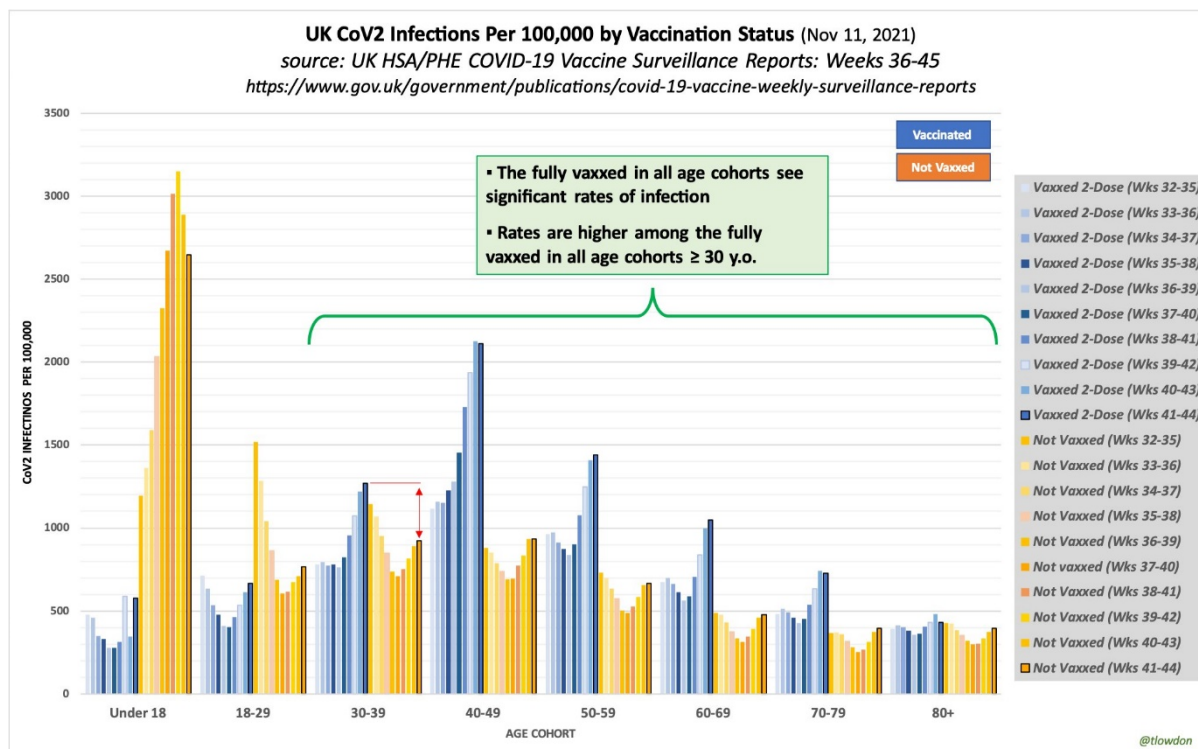


Fig. 2.3: Rappresentazione grafica dell'andamento dei tassi di contagio per fasce d'età e stato vaccinale dalla settimana 36 alla 45): le persone completamente vaccinate presentano un tasso di infezione significativo in tutte le fasce di età. In particolare, i tassi di contagio sono più elevati tra le persone vaccinate in tutte le fasce di età con età uguale o superiore ai 30 anni. Fonte: rapporti di sorveglianza vaccinale UK dalla settimana 36 alla 45.

Alla luce del fatto che tali valori sono rapportati ad un comune denominatore di 100.000 soggetti (non tamponi), che in UK non vi è alcuna forma di discriminazione tra vaccinati e non (che potrebbe alterare i pattern di testing) e che un vaccinato con 2 dosi è definito tale dopo 14 giorni dalla inoculazione (evitando così il picco di positività dei primi giorni), non è chiaro come questi dati si possano conciliare con la presunta efficacia dei vaccini nel ridurre i contagi, che è alla base dell'adozione del Green Pass in Italia e negli altri paesi che lo hanno adottato. Tali dati sembrerebbero, anzi, rappresentare una forte evidenza a favore non solo dell'inefficacia ma anche della pericolosità di questo strumento che, dando una falsa sensazione di sicurezza, potrebbe indurre nei vaccinati comportamenti a più alto rischio (quello che gli economisti chiamano il fenomeno del "moral hazard").

I dati precedenti sui contagi per vaccinati e non, sembrerebbero invece coerenti con un'analisi svedese di [Nordström et al, 2021](#) recentemente apparsa come pre-print *Lancet* il 25 ottobre svolta su un campione di più di 1,6 milioni di soggetti (v. **Figura 2.4**):

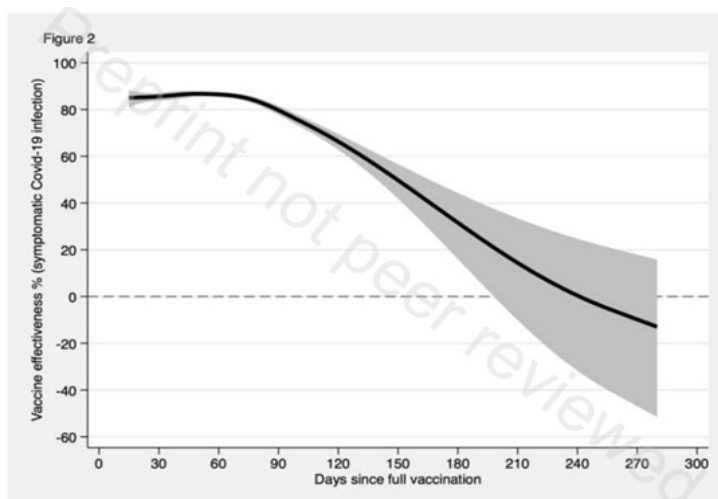


Fig. 2.4: Efficacia vaccinale contro infezione Covid sintomatica tra 842.974 individui vaccinati abbinati ad un uguale numero di individui non vaccinati nell'arco di 9 mesi di follow-up. Il grafico mostra come l'efficacia della protezione vaccinale decada rapidamente e diventi statisticamente indistinguibile da zero dopo circa 6-7 mesi, fino a divenire addirittura tendenzialmente negativa per intervalli di tempo superiori. Fonte: [Nordström et al, 2021](#) pre-print *Lancet* il 25 ottobre (Figura 2).

Lo studio mostra come l'efficacia della protezione vaccinale decada rapidamente e diventi statisticamente indistinguibile da zero dopo circa 6-7 mesi, fino a divenire addirittura tendenzialmente negativa per intervalli di tempo superiori (**Figura 2.4**).

La transitorietà della risposta immunitaria conferita dal vaccino è ormai nota (Goldberg et al, 2021; Lopez et al, 2021; Bruxvoort et al, 2021, Puranik et al, 2021; Chemaitelly, Tang et al, 2021; Chemaitelly, Yassine et al, 2021; Tartof et al, 2021). Riportiamo qui, a titolo illustrativo i dati di uno studio su veterani USA recentemente pubblicato su Science (Cohn et al, 2021). Il grafico sotto riportato illustra plasticamente la diminuzione di immunità nei vaccinati nel tempo.

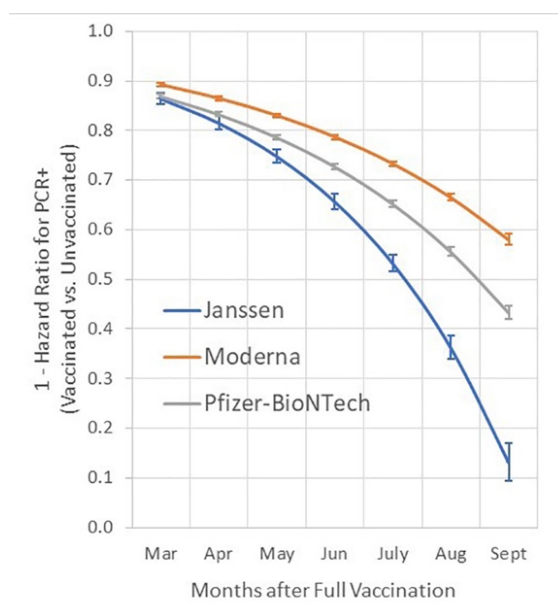


Fig. 2.5: Riduzione della protezione immunitaria in una popolazione di veterani statunitensi (costituenti il 2,7% della popolazione USA). Fonte: Cohn et al. 2021 (fig. 1).

La breve durata dell'immunizzazione conferita dai vaccini è dovuta alla generazione di varianti prodotte dalla pressione selettiva esercitata dal vaccino sul virus (Read et al, 2015; Gandon et al, 2001).. L'immunità del vaccino, già di per sé transitoria (in quanto trattasi di virus stagionale), diviene in tal modo ancora più fragile.

5.2 Pressione selettiva e produzione di varianti

In combinazione con l'alta trasmissibilità e mutabilità del virus (Wang, Chen et al, 2021; Eyre et al, 2021, Niesen et al, 2021) e l'uguale presenza di carica virale nei vaccinati e nei non vaccinati (Pouwels et al, 2021) la vaccinazione a singhiozzo è un perfetto strumento per la perpetuazione della pandemia (v. Appendice B per approfondimenti).

Il virus può moltiplicarsi e trasmettersi solo in coloro che gli sopravvivono, mentre muore insieme a colui che uccide. Di conseguenza, trattandosi di un virus che, nel riprodursi, tende a mutare con frequenza, avranno più probabilità di sopravvivere e moltiplicarsi tutte quelle versioni del virus che hanno la propensione a riprodursi in un organismo senza ucciderlo.

Pertanto, i vaccinati che respingono il virus prima ancora che questi si riproduca (ove quindi il vaccino ha funzionato) non costituiscono terreno fertile, così come quelli protetti da immunizzazione naturale e, ovviamente, coloro che muoiono a causa (o per concausa) del virus. Rimane tutto il resto della popolazione, inclusi i vaccinati in cui l'immunizzazione non previene efficacemente la replicazione virale. In particolare, questi ultimi promuovono un "genetic drift" del virus in direzione contraria a quella degli anticorpi prodotti dal vaccino: i virus che hanno più probabilità di replicarsi sono quelli che non vengono riconosciuti dal sistema immunitario del vaccinato. Con successive mutazioni, in cui i virus progenie che hanno più probabilità di replicarsi sono appunto quelli capaci di eludere gli anticorpi prodotti dal vaccino, le successive generazioni si allontanano sempre più dal virus originario. Questo

tipo di dinamica produce le cosiddette varianti, che “bucano” il vaccino, divenuto ormai “obsoleto” nei riguardi del virus attualmente in circolo.

Quindi, replicandosi, il virus muta sia nel vaccinato che nel non vaccinato che contraggano l’infezione. La differenza è che i virus che riescono a infettare i vaccinati sono quelli più lontani, in termini di costituzione genetica, dagli anticorpi prodotti dal virus. Una popolazione di vaccinati tenderà pertanto ad accelerare la spinta verso mutazioni in una direzione precisa (opposta a quella degli anticorpi indotti dal vaccino), mentre in una popolazione di non vaccinati, queste saranno casuali (“random”).

La recente comparsa della variante “Omicron”, sviluppata in soggetti pienamente vaccinati per ammissione delle autorità dei Paesi africani non fa che confermare queste vedute (v. Appendice B).

Una strategia per ovviare a questa dinamica sarebbe quella di vaccinare contemporaneamente tutta la popolazione esposta (e quindi tutto il mondo, trattandosi di una pandemia) e mettere tutti i vaccinati in quarantena nello stesso momento, fino allo sviluppo della risposta immunitaria, per poi ritornare alla vita di prima. Oltre a ovvi problemi logistici, questo tipo di procedura si scontra anche con problemi clinico-etici (impossibilità di vaccinare i soggetti per cui la vaccinazione non è raccomandata) e con il fatto stesso di trovarsi di fronte ad un coronavirus, per cui l’immunità acquisita con la vaccinazione non può essere permanente.

L’alternativa proposta dalle case farmaceutiche è quella di somministrare “booster” con scadenza periodica. Questa soluzione, alquanto grottesca, si scontra con il fatto che il vaccino sarà sempre comunque “non aggiornato” rispetto al virus in circolo (insomma le case farmaceutiche vogliono venderci un prodotto che è costantemente arretrato).

L’alternativa più razionale invece sarebbe quella di vaccinare il ristrettissimo gruppo di coloro che ne traggono beneficio (anziani non affetti da particolari patologie) e attivare protocolli di **cura tempestiva** per coloro che si infettano (vaccinati e non; v. cap. 3 e Appendice C). È giunto il momento di abbandonare una strategia esclusivamente vaccino profilattica, e affidarsi ad una combinazione di strumenti, innanzitutto quello terapeutico (v. Cap. 3 e Appendice C), a cui del resto stanno finalmente guardando anche i maggiori produttori di vaccini, segno eloquente della loro lungimiranza.

Purtroppo, di fronte agli accorati appelli di immunologi illustri, che hanno avvisato ripetutamente circa le controindicazioni di una campagna vaccinale in piena pandemia, il legislatore ha preferito ascoltare (in tutto il mondo, si deve purtroppo ammettere) le consulenze di esperti o “tecnici”, i quali, se non meno competenti, sono certamente meno liberi da conflitti di interessi e *bias* cognitivi, in quanto regolarmente finanziati e “in-formati” dai colossi farmaceutici (v. Cap. 4).

6. Rischi associati alla vaccinazione COVID-19

Nell’euforia propagandistica che caratterizza l’informazione sui vaccini anti COVID-19, si dimentica spesso di avvertire il pubblico che, a fronte della protezione (parziale e transitoria) che si può ottenere nei confronti della malattia, chi si vaccina si espone a una *probabilità non nota* di andare incontro a reazioni avverse anche gravi. In termini decisionali, si tratta di una decisione affetta da “ambiguità” o “incertezza radicale”. Oltre alla mancanza di una stima probabilistica degli eventi avversi già associati a tali tecnologie (stratificata per fasce di età), è ancora notevole il peso di quello che viene definito come ‘unknown-unknown’, ovvero il rischio latente potenzialmente associato ai vaccini adottati per contrastare l’epidemia SARS-CoV-2. *Ai problemi di erronea classificazione di cui abbiamo discusso sopra (sez. 4 del capitolo 1), che riducono la capacità di identificare le reazioni avverse indotte dal vaccino entro i 14 gg. dalla somministrazione e alla ridotta dimensione del campione degli studi clinici in relazione alla prevalenza della patologia, che ne inficia la capacità di identificare gli effetti meno frequenti,¹² si aggiunge infatti la totale mancanza di evidenza sulla sicurezza del vaccino a medio-lungo*

¹² Una regola empirica recita che per osservare un evento avverso che ha una frequenza $\geq 1/3000$ con una probabilità del 95%, occorre un campione di 10.000 soggetti trattati. In pratica per osservare un evento avverso con la probabilità del 95%, dovremmo avere campioni che ne manifestano tre in media. Se la frequenza attesa di un evento è invece di 1 su 5.000, sarà necessario arruolare almeno 15.000 persone nel braccio di trattamento per avere il 95% di probabilità di osservare quell’evento almeno una volta (v. Pal et al. 2013, WHO 2008, 2009). Minore è la frequenza dell’evento avverso nella popolazione da cui il campione viene estratto, minore

termine, dovuta alla brevità dei tempi di sperimentazione, alla mancanza di studi di safety osservazionali controllati longitudinali e all'estrema scarsità di studi preclinici specifici.

I Riassunti delle Caratteristiche dei Prodotti al momento approvati da EMA recitano chiaramente come manchino informazioni su molteplici categorie, tra cui donne in gravidanza e in allattamento, soggetti immunocompromessi, come pure manchino informazioni su eventuali interazioni con farmaci.

Le seguenti sezioni sono dedicate ad una revisione della letteratura epidemiologica e di base dedicata ai possibili effetti avversi associati alla tecnologia mRNA e alla proteina spike, e più in generale a tutti gli effetti avversi plausibilmente legati alla somministrazione dei vaccini COVID-19.

6.1. Dati su eccesso di mortalità in US, EU e Italia

Uno studio in preprint (Pantazatos and Seligmann, 2021) ha analizzato le associazioni tra aumenti percentuali settimanali di vaccinazioni e successivo aumento della mortalità totale su database indipendenti¹³:

- mortalità totale:
per i paesi europei: euromomo.eu¹⁴,
per gli Stati Uniti: US Census Bureau e CDC (Center for Disease Control)¹⁵
- tasso di vaccinazione:
incremento settimanale di vaccinazioni nei paesi europei: “Our World in Data”: Coronavirus (COVID-19) Vaccinations: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>.
numero vaccinazioni negli Stati Uniti: CDC dataset su vaccinazioni COVID per giurisdizione (CDC, 2021f).

Sia i dati europei che quelli statunitensi evidenziano una correlazione tra vaccinazione e mortalità successiva (che varia a seconda della fascia d'età), in interazione con il lasso temporale intercorso tra vaccinazione e decesso.¹⁶ Il modello di regressione lineare multipla basato sui dati statunitensi stima un tasso di mortalità totale attribuibile a vaccinazione dello 0,04%: 20 volte maggiore di quello ipotizzabile sulla base della farmacovigilanza passiva (dati VAERS: Vaccines Adverse events Reporting System), che attesta la proporzione di decessi attribuibili a vaccinazione al 0,002%. Sommando tutte le percentuali mensili di mortalità attribuibile alla vaccinazione si possono calcolare dai 130K ai 180K decessi dovuti al vaccino. Oltre a giovare di una conferma incrociata sulla base di due dataset indipendenti, tali stime corrispondono a quelle di studi indipendenti effettuate su dati VAERS; al netto del tasso di sottostima tipico dei sistemi di sorveglianza passiva (v. appendice A): Rose and Crawford, (2021).

I dati europei sull'aumento settimanale della mortalità totale consistono di z-scores e quindi non si adattano all'utilizzo di analisi di regressione multipla; tuttavia, esaminandone la variazione in funzione dell'incremento (o decremento) di vaccinazioni emergono pattern sistematici, riassunti nella seguente **figura 2.6**.

è la probabilità di rilevarlo, e di conseguenza maggiore sarà la dimensione del campione necessaria a rilevarlo. Quindi è certo che gli studi autorizzativi non ci hanno potuto dire nulla dei possibili effetti avversi dei vaccini COVID-19 che si verificano con una frequenza inferiore a 1 caso su qualche migliaio, cioè non solo di quelli molto rari ($< 1/10.000$), ma anche di quelli rari (compresi tra $1/10.000$ e $1/1000$).

¹³ La granularità temporale dei dati sulla vaccinazione è diversa per i due setting: settimanale per i dati europei, mensile per quelli statunitensi. Dati e codici sono disponibili su *github* al seguente indirizzo: <https://github.com/spiropan/CoVFR>.

¹⁴ Per la precisione sono estratti dati sulla mortalità totale per varie fasce d'età da inizio 2021 fino alla 28a settimana dell'anno per 22 paesi europei (Austria, Belgio, Cipro, Danimarca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Irlanda Italia, Lussemburgo, Malta, Norvegia, Olanda, Portogallo, Regno Unito, Slovenia, Spagna, Svezia, Svizzera, Ungheria) e Israele. I dati consistono di z-scores per 6 classi di età: 0-14, 15-44, 45-64, 65-74, 75-84 e 80+.

¹⁵ CDC (2021h,i,j); US Census Bureau (2020).

¹⁶ I risultati sono corretti per mortalità COVID, polmonite/influenza e tengono conto degli effetti della stagionalità in quanto includono la covariata “mortalità per lo stesso mese nel 2020”.

Table 1. Summary of results of Pearson correlation coefficients r analyses between weekly increase in percent vaccinated and weekly mortality in 23 European countries. Top header row: lag=weeks between mortality and injection, n=number of correlations summarized. Middle matrix (%) shows the percentage of positive correlations for that lag among n correlation. *= $P < 0.05$ corrected, sign test. Bottom matrix ($P < 0.05$) shows the number of negative and positive correlation r 's with $P < 0.05$ uncorrected. Blue: overall protective effect (more injections->lower mortality); yellow: overall adverse effect (more injections->lower mortality).

Lag	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
n	33	32	31	30	29	28	27	26	25	24	23	22	21	20	19	18	17	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5
%																													
0-14	52	53	55	53	59	46	63	54	48	54	61	64	67	50	68	89*	65*	81*	67	57	54	42	55	50	44	38	29	33	40
15-44	61	47	42	47	45	50	44*	38*	28*	29*	26*	23*	29	45	32	39	41	56	67	71	46	67*	82*	70*	78*	88*	71*	67*	80*
45-64	67*	69*	55*	60	52	43	37	42	36	46	30	36	38	40	42	39	47	56	60	57	69	50	64	50	56	63	71	67	60
65-74	70*	66*	61*	53	62	46	41	31	44	25*	30*	27*	24*	30*	26*	33*	29*	25*	13*	21*	38*	25	36	40	56	38	29	33	40
75-84	73*	63*	58*	50	55	43	37*	42*	32*	33*	26*	14*	24*	20*	26*	17*	18*	31*	13*	14*	38*	33	27	40	44	38	43	67	60
85+	67*	72*	61*	63*	62*	64*	48	54	52	54	39	27*	14*	25*	26*	28*	41*	31*	27*	29*	31*	33	36	40	56	50	57	67	80
$P < 0.05$																													
0-14, -	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-14, +	1	2	2	3	1	1	0	2	1	1	2	1	1	1	2	1	0	3	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0
15-44, -	1	1	1	0	1	0	2	0	0	1	1	0	0	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1
15-44, +	2	3	2	1	2	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
45-64, -	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
45-64, +	3	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
65-74, -	0	0	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
65-74, +	2	2	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
75-84, -	0	0	0	0	0	0	2	2	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
75-84, +	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
85+, -	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
85+, +	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

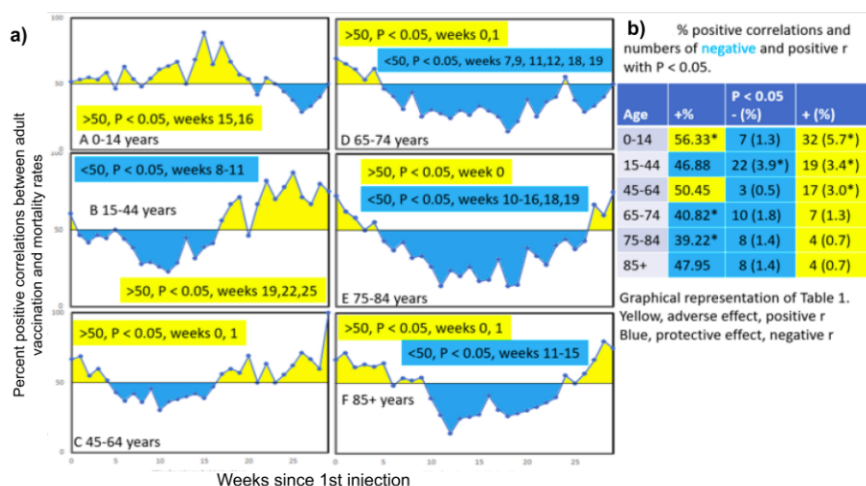


Fig. 2.6: Sopra: Lista delle correlazioni significative tra incremento della vaccinazione e successivo aumento della mortalità totale nei paesi europei dalla settimana 0 alla 28 del 2021. **Sotto:** rappresentazione grafica delle correlazioni significative (positive in giallo e negative in azzurro).

In analogia ai dati statunitensi, anche dai dati europei emerge l'effetto bidirezionale del vaccino sulla mortalità totale: la mortalità tende ad aumentare (colore giallo) nelle prime settimane a ridosso della somministrazione del vaccino, per poi diminuire (colore azzurro) e di nuovo aumentare a partire dalla 17-20a settimana (presumibilmente quando il suo effetto protettivo svanisce — v. sez. 5.1 — ovvero per effetti collaterali di medio termine come l'ADE, v. sez. 7). Considerando le stime sulla mortalità COVID per diverse fasce d'età, situazione clinica ed esposizione al rischio di infezione e la labilità della protezione della vaccinazione dal SARS-CoV-2, Pantazatos e Seligmann concludono che la valutazione beneficio-rischio del vaccino anti-COVID-19 sia positivo solo per alcuni sottogruppi molto specifici della popolazione, come anziani non affetti da patologie cardiache o altri fattori di rischio per effetti collaterali già associati a questo tipo di vaccini, mentre è negativo per tutte le altre persone in condizioni sane di tutte le altre fasce d'età (compresi i molto anziani), specie se non sono esposti al rischio per motivi professionali e/o hanno già contratto l'infezione.

Infine, lo studio di Pantazatos e Seligmann rileva anche un'associazione tra aumento della mortalità infantile, specie nei bambini al di sotto di un anno e precedente aumento del tasso di vaccinazione negli adulti (tra cui anche donne gravide), rilevata sia nei dati CDC che Euromomo. Torneremo sulla questione del rischio vaccinazione in pediatria nella sezione 9.1.

I dati italiani comparati sui decessi totali e COVID nella stagione estiva 2020 (prima della campagna vaccinale) e 2021 (successivamente alla campagna vaccinale) supportano quanto rilevato da Pantazatos e Seligmann.

Assumiamo come periodo di riferimento quello usato dall'ISS nei Bollettini per i decessi: 2 luglio-3 ottobre (epicentro.iss.it > aggiornamenti). Riferiamoci ai soli numeri assoluti: in questi tre mesi ci sono stati 3474 deceduti nel 2021, contro 1026 (JHU CSSE COVID-19 Data) nello stesso periodo del 2020 (+239% nel 2021). Più in dettaglio, se si considerano i soli morti vaccinati, questi sono stati 1253 (1111 se ci si limita ai vaccinati con ciclo completo): tali decessi superano da soli il numero totale di deceduti nel medesimo periodo del 2020 (che sono stati 1026) (**Tabella 2.6**).¹⁷

Periodo: 2 lug. - 3 ott.	# decessi COVID-19	% aumento
Estate 2020	1026	
Estate 2021	3474	239%
Vaccinati ciclo completo	1111	
Vaccinati ciclo incompleto	142	
Tot decessi tra vaccinati	1253	

Tab. 2.6: Numero di decessi nell'estate 2021 vs. 2020 (suddivisi per stato vaccinale). Fonte: Bollettino di sorveglianza integrata ISS dei mesi di agosto, settembre e ottobre 2020 e 2021.

Questo notevole incremento dei morti da COVID-19 dell'estate 2021 rispetto alla precedente è stato riscontrato da diversi commentatori e su di esso sono state fornite numerose ipotesi interpretative. Nessuna indagine sistematica, tuttavia, è stata ancora avviata. Presentiamo di seguito i meccanismi patofisiologici che possono dare conto di eventuali eventi avversi legati alla vaccinazione anti-COVID-19.

7. Meccanismi legati agli eventi avversi

Gli eventi avversi della vaccinazione per COVID-19 sono in parte diretti, dovuti al principio attivo (proteina S o suoi precursori a DNA o mRNA), oppure indiretti, legati alla reazione immunitaria scatenata dagli stessi o dagli adiuvanti vaccinali. Ad esempio c'è la sindrome ASIA scatenata dagli adiuvanti e proposta come uno dei meccanismi per le tiroiditi, alcune patologie neurologiche, oculari (v. sezioni successive per ulteriori dettagli). A scatenare reazioni allergiche potrebbero contribuire anche le **nanoparticelle di polietilenglicole** che avvolgono l'mRna, in particolare l'ALC-0315 e l'ALC-0159 come infatti al vaglio del National Institute of Allergy and Infectious Diseases e della Food

¹⁷ Occorre altresì notare che tale cifra di vaccinati deceduti è per difetto, dato che un paio delle tabelle n.3 consultate nei Bollettini ISS citati in didascalia presentano un buco di dati di 4 giorni (2-5 agosto). In quei giorni si registrano 95 morti: se ad agosto la percentuale dei morti vaccinati sul totale era del 39,2% dovremmo dedurre che almeno una trentina di questi 95 decessi possano riguardare persone vaccinate. Riassumendo, si può affermare che il numero di vaccinati deceduti nell'estate del 2021 ecceda il numero totale di deceduti nell'estate 2020 di circa il 20%. Inoltre i Bollettini di sorveglianza integrata prodotti da ISS non analizzano l'intera platea disponibile: nei tre documenti utilizzati per questa statistica, il totale dei decessi differisce di ben 485 unità in difetto.

ISS giustifica questa differenza con una nota a piè tabella, che cita "Il numero di eventi riportati in questa tabella potrebbe non essere allineato con il numero di eventi riportato nel bollettino quotidiano COVID-19 prodotto dal Ministero della Salute/Protezione Civile (Mds/PC). Le differenze si devono, principalmente, a due fattori: a) gli eventi riportati da Mds/PC sono per data di notifica, mentre questa tabella usa la data di prelievo/diagnosi e b) ritardi di notifica nel flusso ISS, più complesso ed articolato".

Questo significa che, volendo rapportare il numero di vaccinati al numero reale di decessi in modo proporzionale, nel periodo esaminato i deceduti per COVID vaccinati a ciclo completo diventano 1293 (ciclo completo) e 1459 (inclusendo i parzialmente vaccinati), corrispondenti al 42% dei decessi totali.

and Drug Administration (vedi sezioni successive). Inoltre, nei meccanismi di autoimmunità la “quantità” di principio attivo diventa irrilevante, a differenza dei meccanismi di citotossicità diretta. Una volta innescata la cross-reattività anche con minime quantità di proteina S, la reazione autoimmunitaria procede autonomamente in base alle quantità di proteina self endogena.

Relativamente alla concentrazione di mRNA indotta dalla vaccinazione, per Pfizer sono 30 microgrammi (μg) che, per la lunghezza dell'mRNA del vaccino di 4.283 nucleotidi (Vogel AB et al, 2020), sono equivalenti a circa 12.000 miliardi di molecole alla concentrazione di circa 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, come si deduce dal volume di 0,3 mL in cui è somministrato il vaccino (AIFA, 2021b). Si tenga presente, per confronto, che la concentrazione virale nel tessuto polmonare (quello che contiene la più alta densità virale), è stata stimata nell'uomo tra un milione e 100 milioni di copie genomiche per grammo (Sender et al, 2021). Si capisce come l'avvento di queste concentrazioni di mRNA dall'esterno della cellula possano essere fuori da qualsiasi eventualità naturale.¹⁸

Nel vaccino Moderna la quantità di mRNA raggiunge i 100 μg totali e 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$, circa 3 volte tanto rispetto al vaccino Pfizer. Quanto mRNA entri nelle cellule non è dato sapere con precisione. Ne consegue che le perplessità sollevate sulla sicurezza del vaccino Pfizer, valgono a maggior ragione per quello di Moderna.

Il vettore è stato studiato per favorire l'*escape* del mRNA nel citoplasma dalle vescicole endocitiche mediante le quali è entrato (Delehedde et al, 2021) e nei confronti delle quali si presume che l'evoluzione non abbia prodotto adeguate difese, visto che in natura difficilmente una cellula normalmente viene esposta a queste quantità di RNA stabilizzato, mono-sequenza. Si tenga presente che le copie di uno specifico mRNA per cellula sono intorno a una media di 17, per un intervallo che va da 1-10.000 molecole per mRNA specifico, e con un rapporto “molecole di proteine”/“molecole di mRNA” di circa 2.800 (Schwanhäusser et al, 2011). Dai calcoli effettuati in vari studi risulta che la concentrazione di RNA totale all'interno della cellula, in termini di massa, è molto più alta di quella vaccinale (intorno ai 10 mg/mL contro 100-200 $\mu\text{g}/\text{mL}$) mentre è simile in termini di messaggero totale (100-500 $\mu\text{g}/\text{mL}$), e molto più bassa per quanto riguarda i messaggeri non codificanti regolativi (circa 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ al massimo) (Milo et al, 2010; Palazzo, et al, 2015; Sender et al, 2016). Quindi la formulazione di mRNA vaccinale è a una concentrazione circa pari a tutto l'mRNA della cellula, che si compone invece di più specie diverse e superiore a quella dei ncRNA regolativi. Presumibilmente la quantità dell'mRNA vaccinale che entrerà nella cellula sarà ad una concentrazione di molto inferiore. Tuttavia, potrebbe entrare a concentrazioni relative eccessive e in stati fisiologici della cellula in cui potrebbe non essere gestito da essa in modo regolato come invece accade per i messaggeri endogeni.

Quale sia l'emivita esatta dell'mRNA vaccinale non è noto, ma si sa che, come per gli mRNA endogeni, essa dipende dal contesto in cui si viene a trovare all'interno della cellula e dall'interazione con il complesso enzimatico deputato alla sua degradazione, costituito da mRNA binding protein, altre proteine, e porzioni non codificanti della molecola, oltre a porzioni inserite allo scopo di stabilizzarlo. Al fine di allungare la vita della molecola sono state sostituite tutte le uridine con pseudouridine, perché queste modificano il folding degli mRNA e quindi la loro emivita (Nance et al, 2021). Si può quindi presumere che la sua permanenza all'interno della cellula non sia particolarmente breve.¹⁹

¹⁸ Inoltre Schlaeger et al. (2015) usano 1,2 μg di RNA per 50.000 cellule in piastra. Gli autori non forniscono informazioni sul formato delle piastre, ma per un tale numero di cellule si può pensare ad un volume di terreno di coltura sicuramente non inferiore a 100 μL e plausibilmente non superiore a 2,5 mL. Quindi, quale che sia il volume, la concentrazione della soluzione sarà al massimo di 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ma probabilmente anche molto più diluita, fino a un formato di multiwell da sei pozzetti dove per una quantità di 2,5 mL di terreno si avrebbe una concentrazione di 0,48 $\mu\text{g}/\text{mL}$. La concentrazione di 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ del vaccino può quindi essere a maggior ragione genotossica. Inoltre, il setting sperimentale è molto diverso dalla procedura vaccinale in atto (gli autori ritrasfettano con quella dose per 16 giorni ogni giorno sull'assunto che l'mRNA si degradi velocemente), mentre anche se il vaccino in teoria dovrebbe diluirsi nel tessuto, il dato non è ignorabile e può sollevare delle perplessità sulla sicurezza dei vaccini a mRNA.

¹⁹ Il tempo di degradazione dell'mRNA all'interno della cellula non può essere accuratamente calcolato su basi teoriche ed è soggetto a notevole variabilità; comunque possiamo affermare che l'emivita di una molecola di mRNA varia dai pochi minuti a 30 ore (Schwanhäusser B. et al. 2011), mentre nei tessuti l'mRNA vaccinale Comirnaty può restare per alcuni giorni (Anand P., 2021). Se si considera che il ciclo cellulare di una cellula di mammifero che prolifera rapidamente è di 24h, con una fase G2 di 4 ore e una fase mitotica di 1 ora, con ampie

7.1 Implicazioni legate all'uso degli eccipienti e dell'mRNA geneticamente modificato

Diversamente dal DNA, che è a doppio filamento, l'RNA messaggero (mRNA) è molto instabile (Ho et al, 2021), e per questo ha bisogno di essere mantenuto a temperature molto basse in modo che non degradi dal momento della produzione al momento della somministrazione (Pushparajah et al, 2021). Inoltre, l'mRNA è noto per la sua capacità di provocare forti reazioni immunitarie, che ne impediscono in prima istanza la trascrizione nella proteina bersaglio, mediante una clearance molto rapida dell'mRNA.

Per risolvere tali problematiche si è ricorsi a tre linee d'azione:

1. una di tipo “logistico” (il trasporto a temperature molto basse: Crommelin et al, 2020, Krammer, 2020, Reichmuth et al, 2016);
2. un'altra di tipo galenico: l'inserimento dell'mRNA in un vettore di nanoparticelle lipidiche (Wadhwa et al, 2020, Xu et al, 2020), che sembrano efficienti anche come adiuvanti (Norling et al, 2019);
3. un'altra ancora di tipo farmacogenetico: sintesi di mRNA modificato, con sostituzione di tutti i nucleotidi uridina con N-methyl-pseudouridina (Corbett et al, 2020; Karikò et al, 2008; Liu, 2019) e l'aggiunta di un capo e una coda (“cap” and “tail”: Schlake et al, 2012; Gallie, 1991), per incrementare la stabilità dell'mRNA.

Se il primo tipo di soluzione porta con sé problemi esclusivamente tecnico-pratici ed economici (che non mancano tuttavia di riversarsi sulla qualità del prodotto), l'utilizzo di nanoparticelle lipidiche (che consentono temperature più alte di trasporto e mantenimento del prodotto) e la modificazione genetica dell'mRNA non sono affatto privi di incognite.

Da rilevare che, proprio per stabilizzare le nanoparticelle lipidiche, le formulazioni di Comirnaty e Spikevax (Moderna), contengono “novel excipients”, cioè eccipienti mai utilizzati fino ad ora – e quindi non descritti in nessuna farmacopea ufficiale; la formulazione di eccipienti è inoltre proprietà intellettuale delle aziende produttrici.

A titolo di esempio, nella prima versione dell'EPAR (European Public Assessment Report) che ha portato al parere favorevole per la concessione della CMA per Comirnaty (Pfizer/BioNtech), EMA ha rilevato una serie di mancanze nel controllo della qualità chimico-fisica dei nuovi eccipienti: la **Figura 2.7** seguente ne riporta il riassunto.

Specific Obligation to complete post-authorisation measures for the conditional marketing authorisation

This being a conditional marketing authorisation and pursuant to Article 14-a of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall complete, within the stated timeframe, the following measures:

Description	Due date
In order to complete the characterisation of the active substance and finished product, the MAH should provide additional data.	July 2021 . Interim reports: 31 March 2021
In order to ensure consistent product quality , the MAH should provide additional information to enhance the control strategy, including the active substance and finished product specifications.	July 2021 . Interim reports: March 2021
In order to confirm the consistency of the finished product manufacturing process , the MAH should provide additional validation data.	March 2021
In order to confirm the purity profile and ensure comprehensive quality control and batch-to-batch consistency throughout the lifecycle of the finished product, the MAH should provide additional information about the synthetic process and control strategy for the excipient ALC-0315 .	July 2021 . Interim reports: January 2021, April 2021.
In order to confirm the purity profile and ensure comprehensive quality control and batch-to-batch consistency throughout the lifecycle of the finished product, the MAH should provide additional information about the synthetic process and control strategy for the excipient ALC-0159 .	July 2021 . Interim reports: January 2021, April 2021.
In order to confirm the efficacy and safety of Comirnaty, the MAH should submit the final Clinical Study Report for the randomized, placebo-controlled, observer-blind study C4591001.	December 2023

Fig. 2.7: Check list dell'EPAR (*European Public Assessment Report*), relativamente alla qualità degli eccipienti utilizzati nei vaccini Comirnaty (Pfizer/BioNtech), Fonte:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/comirnaty-h-c-5735-r-0046-epar-assessment-report-renewal_en.pdf

variazioni in più e in meno (Cooper, 2000), la molecola potrebbe avere tutto il tempo di interferire con gli eventi nucleari nella fase mitotica e pre-mitotica.

Come si può notare, le deadlines per colmare tali deficienze (luglio 2021) sono incompatibili con la campagna di somministrazione di massa: quali garanzie di sicurezza (safety) possono mai venire da un formulato che non è sotto controllo da un punto di vista qualitativo? Tale modo di procedere viola le vigenti linee guida in materia. Le stesse considerazioni valgono, *a fortiori*, per il principio attivo.

7.2 Anafilassi

I casi di shock anafilattico in reazione a vaccino prima dell'avvento dei vaccini COVID si attestava sui 2 casi su un milione (McNeil et al, 2016), mentre il tasso che la CDC registra in relazione ai vaccini COVID-19 è già a gennaio 2021 di cinque volte superiore (più di 11 casi su un milione: CDC Covid Response Team 2021). A questo si aggiunga il calcolo di uno studio prospettico effettuato su 64.900 sanitari, in cui le reazioni avverse ai vaccini sono state attentamente monitorate, che ha registrato addirittura un 2,1% di reazioni allergiche acute e 247 casi di anafilassi su un milione (Blumenthal et al, 2021). Questi valori, con cifre 20 volte superiori rispetto ai dati CDC sopra citati sottolineano una volta di più, se necessario, i forti limiti della farmacovigilanza passiva (v. Appendice A).

Una possibile spiegazione di tali reazioni allergiche può essere ricercata nel fatto che i vaccini a mRNA sviluppati da Pfizer-BioNtech e da Moderna utilizzano un sistema di trasporto di nanoparticelle a base di lipidi, stabilizzato dal polietilene glicole (PEG) 2000 che fornisce uno strato idrofilo, prolungando l'emivita dell'mRNA. Tale sistema impedisce la rapida degradazione enzimatica dell'mRNA e ne facilita il trasporto in vivo (Pardi et al, 2018; Polack et al, 2020; Jackson LA, et al, 2020).

Sebbene la tecnologia alla base dei vaccini a mRNA non sia nuova, fino ad ora non abbiamo avuto vaccini a mRNA autorizzati dalle Autorità Regolatorie, e i vaccini Pfizer-BioNtech e Moderna sono i primi a ricevere una Emergency Use Authorization (EUA) negli Stati Uniti e una autorizzazione all'immissione in commercio "subordinata a condizioni" valida in tutta l'UE.

Non esiste alcuna esperienza precedente che possa informare sulla probabilità di reazioni avverse, in particolare di reazioni allergiche, o che possa spiegare il meccanismo delle reazioni associate ai vaccini a mRNA. È possibile, dunque, che alcune popolazioni siano a più alto rischio di attivazione dei mastociti non IgE-mediata o dell'attivazione del complemento correlata ai componenti. Tanto per fare un confronto: una formulazione nota come la doxorubicina liposomiale "pegilata" è associata a reazioni durante l'infusione fino al 40% dei riceventi ed è stato riportato che queste reazioni possono essere causate dall'attivazione del complemento alla prima infusione in assenza di una precedente esposizione al farmaco (Chanan-Khan et al, 2003; v. anche Ganson et al, 2016; Hamad et al, 2018; Hong et al, 2020; Kozma et al, 2019; Lee et al, 2015; Lila et al, 2018; Mohamed et al, 2019; Povsic et al, 2016; Sellaturay et al, 2020; Wylon et al, 2016; Yang and Lai 2015; Zhou et al, 2020); sembra anche che la risposta infiammatoria del sistema linfatico (Lindsay et al, 2019; Ndeupen et al, 2021) possa giocare un ruolo determinante in questo tipo di reazioni (Mehta et al, 2021). In effetti, l'adenopatia linfatica è contemplata tra gli effetti collaterali del vaccino Pfizer (US Food and Drug Administration, 2021).

Il PEG (polietilenglicole) è un composto utilizzato come eccipiente nei farmaci ed è stato implicato raramente come causa di "pericolo nascosto" di reazioni IgE-mediate e anafilassi ricorrenti (Stone et al, 2019). Ad oggi, tuttavia, non è stato utilizzato nessun altro vaccino con PEG. La presenza del lipide PEG 2000 nei vaccini a mRNA solleva dunque preoccupazioni sulla possibilità che questo componente possa essere implicato nell'anafilassi. Così come pressoché sconosciute sono anche le implicazioni per l'uso dei vaccini SARS-CoV-2 contenenti un vettore di adenovirus e una subunità proteica comunemente formulati con polisorbato 80, un tensioattivo ed emulsionante non ionico che ha una struttura simile al PEG (Stone et al, 2019; Krammer, 2020). Secondo le raccomandazioni del CDC Covid Response Team (2021), tutte le persone con una storia di reazione anafilattica a qualsiasi componente dei vaccini mRNA SARS-CoV-2 dovrebbero evitarne la somministrazione *e tale raccomandazione escluderebbe attualmente i pazienti con una storia di reazioni immediate associate al PEG* (v. anche Dooling 2020). Fino a quando non verranno eseguite ulteriori indagini e non saranno disponibili più informazioni, tali pazienti dovrebbero evitare tutti i vaccini a mRNA formulati con lipide PEG 2000 e, in generale, tutti quelli che contengono PEG e polisorbato 80 iniettabile.

In risposta a tali incertezze, solo un approccio sistematico o comunque un approccio di farmacovigilanza attiva, almeno nei confronti dei casi di ipersensibilità esistenti, potrà garantire il mantenimento della

sicurezza non solo per questi vaccini ma anche per i futuri vaccini a mRNA SARS-CoV-2 con componenti condivisi o simili (Stone et al, 2019).

La Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) del Regno Unito è stata la prima Autorità Regolatoria ad autorizzare l'uso in emergenza del vaccino a mRNA Pfizer-BioNTech. L'8 dicembre 2020, entro 24 ore dall'inizio del programma di vaccinazione di massa degli operatori sanitari e degli anziani del Regno Unito, sono stati segnalati due casi di anafilassi in due donne, di 40 e 49 anni, che avevano avuto precedenti episodi di allergie a cibo e farmaci e avevano con sé adrenalina autoiniettabile. L'11 dicembre la Food and Drug Administration (FDA) ha autorizzato l'uso in emergenza per il vaccino mRNA Pfizer-BioNTech e lunedì 14 dicembre è stata avviata la vaccinazione generale degli operatori sanitari. Il 15 dicembre, una operatrice sanitaria di 32 anni in Alaska, senza storia clinica di allergie, ha avuto una reazione anafilattica entro 10 minuti dopo aver ricevuto la prima dose del vaccino. Sulla base della loro storia clinica, questi tre soggetti non sarebbero stati esclusi dagli studi clinici sul vaccino a mRNA (Polack et al, 2020; Jackson et al, 2020). Dal caso indice in Alaska, negli Stati Uniti sono stati segnalati diversi casi di anafilassi associati al vaccino a mRNA Pfizer dopo la vaccinazione di quasi 2 milioni di operatori sanitari: l'incidenza di anafilassi associata al vaccino Pfizer SARS-CoV-2 mRNA sembra essere circa 10 volte superiore all'incidenza riportata con tutti i vaccini precedenti: circa 1 su 100.000 rispetto a 1 su 1.000.000, incidenza nota e stabile di anafilassi associata ad altri vaccini (Castells et al, 2020).

Alla luce di quanto riportato, restano in sospeso molte domande. Quali altre componenti del vaccino possono essere responsabili delle reazioni allergiche? Alcuni vaccini hanno meno probabilità di altri di causare reazioni IgE e non IgE-mediate? Se una persona ha una reazione a un vaccino SARS-CoV-2, è sicuro usare un diverso vaccino SARS-CoV-2? Occorre anche chiedersi quali possano essere i problemi di sicurezza che possono precludere del tutto la futura vaccinazione. In effetti, i vaccini a mRNA sono una nuova tecnologia, certamente promettente, ma è necessaria una dimostrazione inoppugnabile della loro sicurezza, prima che se ne avvii lo sviluppo per altri virus di importanza globale e per diversi tumori (Pardi et al, 2018). Certamente questi nuovi vaccini possono segnare l'inizio di un'era di vaccinologia personalizzata in cui potremmo agire con maggiore precisione sia a livello individuale che di popolazione (Poland et al, 2018), ma proprio per questo la vera sfida futura è rappresentata da un rigoroso programma di sorveglianza attiva con chiara documentazione post-vaccinazione. Soprattutto nelle attuali condizioni di “autorizzazione in emergenza” e “autorizzazione condizionata”, i sistemi di segnalazioni individuali dovrebbero pro-agire, adottando un approccio che tenga traccia dello specifico vaccino SARS-CoV-2 ricevuto da ciascun soggetto e ne monitori potenziali eventi avversi a breve, medio e lungo termine.

7.3 Eventi avversi diretti dovuti al principio attivo

I prodotti vaccinali per il momento disponibili in Europa sono basati su piattaforme biotecnologiche talmente innovative da aver prodotto fino a oggi applicazioni cliniche nulle o estremamente limitate. La tecnologia del DNA/vettore in particolare è stata fino a oggi sperimentata, con risultati generalmente limitati, per la cura di tumori e malattie genetiche (da cui la definizione di “terapia genica”, comunque impropria se applicata a questi vaccini).

Non che non siano stati fatti tentativi per sviluppare vaccini con queste piattaforme: ALVAC-HIV ad esempio è un vaccino basato sulla tecnologia dei vettori virali, contenente tre geni dell'HIV e sviluppato per prevenire la trasmissione di questo virus. Purtroppo, malgrado i numerosi tentativi (Leavy, 2009), fino al più recente, appena pubblicato sulla autorevole rivista NEJM (Gray et al, 2021), questo tipo di vaccino, pur inducendo anticorpi neutralizzanti ad alti livelli, non riesce a prevenire la trasmissione dell'HIV. Ad oggi i vaccini a DNA/vettore di maggiore successo prima degli attuali contro il SARS-CoV-2 rimangono i suoi precursori contro altre malattie da coronavirus quali SARS e MERS (tuttavia mai largamente impiegati) (Li et al, 2020) e il vaccino contro l'Ebola virus, sviluppato dal Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology di Mosca, che grazie a questa esperienza ha messo oggi a punto lo Sputnik V contro il SARS-CoV-2 (Logunov et al, 2020).

La tecnologia del mRNA, dal canto suo, non ha prodotto ad oggi alcuna applicazione²⁰ tanto meno in ambito vaccinale, a eccezione di un vaccino contro il virus della rabbia, lungamente sperimentato con successo in vari modelli animali, ma sostanzialmente fallimentare una volta sperimentato in clinica: somministrato ad un gruppo limitato di 101 volontari diede risposte anticorpali incostanti, effetti avversi locali e sistemici e si associò ad almeno una reazione grave (una paralisi del nervo faciale, fortunatamente risoltasi dopo qualche tempo) (Alberer et al, 2017).

Gli studi relativi ai processi farmacocinetici e farmacodinamici dei vaccini a mRNA sono pressoché inesistenti, eccezion fatta per uno studio nel topo in cui si esamina il destino di un generico mRNA, da cui risulta che il luogo in cui si sedimenta e per quanto tempo vi rimane attivo dipende da come è stato somministrato; inoltre, ne emerge che finisce in alcuni organi (tra questi, soprattutto fegato e polmone), dove, per un certo tempo induce la produzione della proteina che codifica, in una quantità dipendente dalla dose di mRNA, con notevole variabilità individuale e per tempi altrettanto variabili anche in relazione alla via di somministrazione (Pardi et al, 2015).

Che qualcosa del genere possa accadere con gli attuali prodotti vaccinali a mRNA e a DNA/vettore era stato ipotizzato da gruppi italiani di ricerca nello scorso maggio (Cosentino et al, 2021) e confermato nelle settimane successive, dapprima per i prodotti a mRNA e poco dopo per i prodotti a DNA/vettore. Per quanto riguarda i prodotti a mRNA, uno studio su 13 persone vaccinate con Moderna ha mostrato la presenza di proteina spike (S) e in particolare della subunità S1, nella circolazione sanguigna, con ampia variabilità interindividuale (Ogata et al, 2021). Pochi giorni dopo, una ricerca svolta in Germania produceva risultati sostanzialmente analoghi per i prodotti a DNA/vettore (Kowarz et al, 2021).

La scelta di puntare sulla proteina spike (S) per immunizzare contro SARS-CoV-2 deriva dal ruolo centrale di questa proteina, che il virus utilizza per attaccare i tessuti mediante legame con una proteina posizionata sulla membrana delle nostre cellule, chiamata ACE2 (enzima di conversione dell'angiotensina II) (Zhang et al, 2021). Il legame proteina S-ACE2 è tuttavia anche alla base delle maggiori manifestazioni patologiche indotte da SARS-CoV-2. Tra i primi a ipotizzare questa possibilità, in particolar modo in relazione alle complicanze tromboemboliche, tra le maggiori cause di morte per COVID-19, furono alcuni ricercatori della Northeastern University di Boston, che suggerirono il legame proteina S-ACE2 sull'endotelio vasale come meccanismo alla base di tali complicanze (Makowski, 2021; v. anche: Bellavite et al, 2021). La malattia COVID-19 colpisce i polmoni ma anche il sistema cardiovascolare, soprattutto perché la proteina S utilizza l'ACE2 presente sulla membrana di molte specie cellulari come recettore (Bellavite, 2021). Questo legame ha conseguenze sul sistema renina-angiotensina, sulla pressione arteriosa e sulla coagulazione. Lo squilibrio del controllo della pressione sanguigna e del sistema chinine che si verifica nella malattia naturale può dunque verificarsi anche con la proteina Spike prodotta a seguito della vaccinazione anti-COVID-19. La conoscenza di questi meccanismi potrebbe aiutare a identificare i soggetti più a rischio di complicanze e ad effettuare correttamente la valutazione di causalità degli eventi avversi.

Angeli et al, (2021) e Gundry (2021) hanno fatto il punto sulla fisiopatologia della proteina S e sul suo possibile ruolo nell'indurre alterazioni della funzione endoteliale e della aggregabilità piastrinica, correlabili al rischio tromboembolico in corso di COVID-19 così come post-vaccino.

Le evidenze fin qui discusse dimostrano che sia i vaccini a mRNA (Pfizer, Moderna) che quelli a DNA/vettore virale (Astrazeneca, J&J, Sputnik V) inducono produzione e rilascio di proteina S nei tessuti del ricevente: una parte degli effetti avversi post-vaccino può quindi essere ricondotto agli effetti patogeni della proteina S espressa dall'mRNA vaccinale. La possibilità va probabilmente molto oltre gli incidenti tromboembolici, per includere ad esempio le miocarditi post-vaccinali ormai ampiamente documentate (Diaz et al, 2021), in accordo con l'ipotesi alquanto solida che il danno cardiaco da COVID-19 sia legato alla capacità della proteina S di aggredire i recettori ACE2 presenti in grandi quantità nel cuore (Chen et al, 2020).

In base a questa ipotesi, le vittime di effetti avversi quali tromboembolie, miocarditi e altre manifestazioni infiammatorie gravi riconducibili all'azione della proteina S potrebbero essere proprio coloro nei quali, per ragioni a oggi non note (ma verosimilmente riconducibili a cause in parte genetiche,

²⁰ Eccezion fatta per un farmaco "orfano", sviluppato per il trattamento dell'amiloidosi ereditaria: "Onpattro (patisiran)" (v. qui per il "summary of product characteristics": https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/onpattro-epar-medicine-overview_it.pdf).

in parte per condizioni fisiopatologiche concomitanti ivi inclusi eventuali farmaci assunti), si ritroverebbero a subire le conseguenze di una produzione di proteina S eccessiva:

- per quantità assoluta;
- per durata nel tempo;
- per sede di produzione (in organi particolarmente vulnerabili come vasi, miocardio, ecc.).

Un altro fattore che potrebbe influire sulla casuale disseminazione e/o produzione in cellule vulnerabili della proteina S è rappresentato dalla via e modalità di inoculazione del vaccino. Le nanoparticelle liposomiche, infatti, possono fondersi con la membrana di qualsiasi cellula con cui vengono a contatto, e non soltanto con le fibrocellule del muscolo deltoide.

La proteina S del vaccino “assomiglia” a quella del virus ed è per questo che può avere la stessa funzione biologica e patologica. Di conseguenza, tutta la teoria si arricchisce di un nuovo concetto: quando la cellula è “infettata” dalle particelle lipidiche si comporta più o meno come una cellula infettata da virus nella produzione della Spike stessa. Ne seguono quindi delle reazioni patologiche di vario tipo dovute alle proprietà della proteina attiva, come trombosi, piastrinopenia, ipo/ipertensione ecc., come illustrato nella seguente **Figura 2.8**:

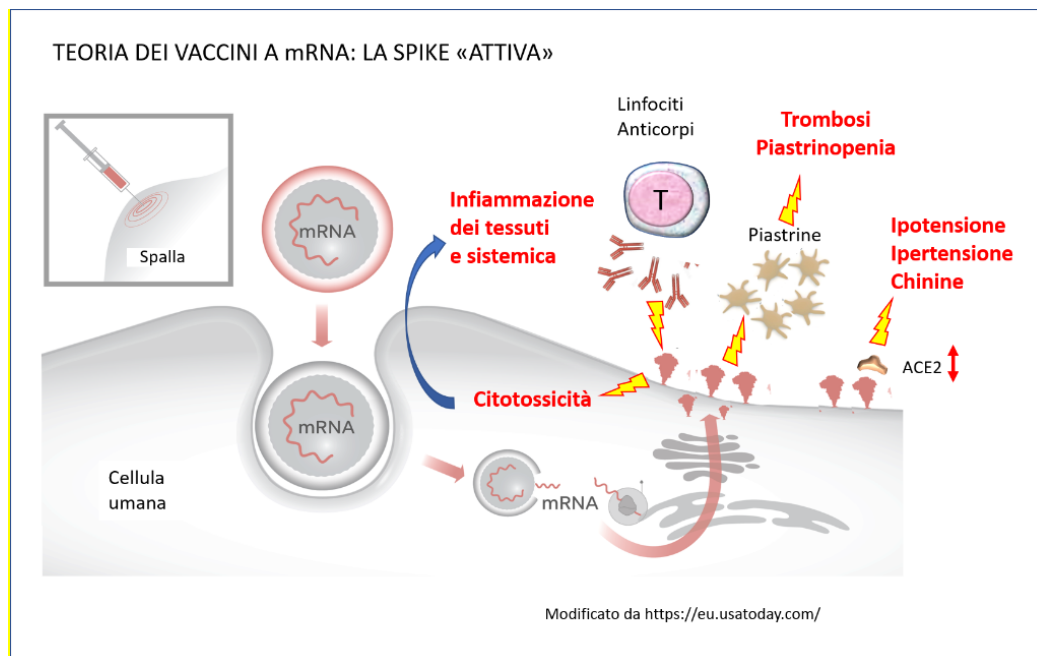


Fig. 2.8: Effetti della produzione della proteina S da parte dell'mRNA vaccinale. Fonte: eu.usatoday.com (modificato).

La proteina S del virus esposta sulla membrana delle cellule infettate può provocare la fusione di cellule vicine (formazione di sincizi) che esprimono ACE2 (Bruchrieser et al. 2020), con conseguenti effetti citopatici. È stato anche dimostrato che la proteina S riduce i livelli di espressione di ACE2 (inducendone la degradazione) sulle cellule endoteliali, alterandone quindi la funzione, un effetto, peraltro, contrastato dalla NAC (N-Acetil-Cisteina), un antiossidante (Lei et al, 2021). Più recentemente è stato dimostrato che la proteina S interferisce con il sistema di riparazione del danno del DNA e con i meccanismi di ricombinazione genica alla base della formazione degli anticorpi (Jiang et al, 2021). La proteina S inoltre è in grado di attivare le cascate di segnali intracellulari (Suzuki and Gychka, 2021) e di indurre disfunzione endoteliale, soprattutto tramite interazione con il recettore ACE 2 (Lei et al, 2021).²¹

Questi effetti citopatici e molecolari provocati dalla proteina S possono verosimilmente verificarsi quale che ne sia l'origine virale o vaccinale. È quindi possibile che un vaccino di questo tipo possa causare

²¹ Infatti la proteina S induce l'espressione di marcatori cellulari di senescenza sulle cellule endoteliali, responsabili di una maggiore adesione leucocitaria all'endotelio (Meyer et al, 2021), e uno stato di ipercoagulabilità con formazione di microtrombi, a seguito dell'induzione di formazione di fibrinogeno resistente alla fibrinolisi (Grobelaar et al, 2021).

danni ben maggiori dei vaccini convenzionali. In generale l'infezione da parte del virus è più dannosa per la cellula rispetto allo stimolo prodotto da un vaccino, perché il virus può anche moltiplicarsi e diffondersi ulteriormente man mano che la malattia si aggrava. Ma tale paragone non regge per i vaccini a mRNA, per via della notevole variazione di produzione di proteina Spike da parte dell'mRNA iniettato, per cui può darsi il caso che, almeno paragonato alla fase iniziale dell'infezione da virus, questo produca una "carica" ben maggiore.²²

7.4 Eventi avversi indiretti: ADE (Antibody-Dependent Enhancement), Trombocitopenia, tromboembolia e trombosi, Cardiopatie, Attivazione dell'Herpes Zoster latente, Malattie neurodegenerative, Malattie neurologiche ed epatiche di origine autoimmune, Malattie oculari, Malattie tiroidee, Fertilità e gravidanza, Teratogenicità

Gli eventi avversi indiretti possono essere dovuti a iperattivazione immunitaria (tempesta citochinica) o autoimmunità indotta dalla proteina Spike o dall'mRNA del vaccino. Il mimetismo molecolare è uno dei possibili meccanismi alla base dell'autoimmunità, innescato prevalentemente da infezioni sia virali che batteriche; se la proteina esogena presenta una o più sequenze simili ad alcune proteine endogene, la reazione immunitaria scatenata contro di essa può dirigersi, per analogia, anche contro le proteine "self" del nostro corpo (Cusick et al, 2012; Rojas et al, 2018). Tale meccanismo sembra coinvolto anche nell'insorgere di autoimmunità dopo infezione da SARS-CoV-2, e dopo somministrazione dei relativi vaccini contro la COVID-19.

Mediante una comparazione dei database SVMTriP e p-BLAST database, Lyons-Weiler (2020) ha evidenziato la potenziale autoimmunogenicità dell'esposizione alla proteina Spike e altri epitopi antigenici diffusi sulla superficie del virus SARS-CoV-2, coniando il termine di "pathogenic priming". Tale potenziale è sostanzialmente dalla forte omologia di tali epitopi e della proteina Spike con proteine endogene: delle 29 proteine del virus con regioni antigeniche, tra le 37 analizzate, tutte tranne una hanno omologhi in proteine endogene (con 6 omologhi la proteina Spike e la NS3 sono le più autoreattive del gruppo; Lyons-Weiler 2020). Dopo aver scoperto una lunga sequenza di peptidi perfettamente sovrapponibile nelle proteine endogene e nella proteina Spike, Ehrenfeld et al, (2020) esprimono forte preoccupazione per il possibile sviluppo di patologie autoimmuni plurime connesse all'esposizione alla proteina Spike. Studi in vivo (Vojdani and Kharrazian 2020) e in vitro (Vojdani et al, 2021) sostanziano ulteriori perplessità. Gli auto-anticorpi generati dalla proteina Spike si trovano nel fegato, sistema digestivo e nervoso, pancreas e altri tessuti. Carter et al. (2020) hanno rilevato 17 casi di previa esposizione SARS-CoV-2 in 23 bambini affetti da sindrome infiammatoria multisistemica e ipotizzano un meccanismo di priming immunologico; Galeotti e Bayry (2020) registrano casi di trombocitopenia purpurea, sindrome di Guillain-Barré e anemia emolitica autoimmune; Zamani et al. (2021) descrivono tre casi di lupus. Auto-anticorpi sono stati rilevati in varie proporzioni nei pazienti COVID-19 (Vlachoyannopoulos et al, 2020; Franke et al, 2021; Bertin et al, 2020; Zuo et al, 2020; Wallukat et al, 2021). Le prospettive di una vaccinazione di massa da questo punto di vista sono piuttosto allarmanti (Gao et al, 2021). Nei soggetti con un sistema immunitario più forte, il virus può essere neutralizzato direttamente da macrofagi e neutrofili, senza alcun bisogno di creare anticorpi. In questi individui, che contrarrebbero la COVID-19 in forma lieve o addirittura asintomatica (in una percentuale piuttosto consistente), il vaccino, che bypassa completamente il sistema immunitario delle mucose, può indurre, per via di una produzione eccessiva di anticorpi (Carsetti, 2020), patologie autoimmuni.

Almeno per questi individui, che costituiscono la maggior parte della popolazione, la valutazione rischio-beneficio sull'opportunità di vaccinarsi è essenzialmente a sfavore del vaccino. Questo vale a fortiori per individui predisposti geneticamente e/o clinicamente a reazioni autoimmuni.

Con un meccanismo alternativo, l'mRNA del vaccino potrebbe interagire con i recettori toll-like, recettori dell'immunità innata sensibili agli acidi nucleici e responsabili di una complessa attività di

²² Comunque, sia le proteine Spike prodotte dal virus, che quelle prodotte dal "vaccino" vengono esposte non solo al sistema immunitario, ma anche a tutti i sistemi di "riconoscimento" della proteina Spike esistenti nell'organismo umano. Per questo, molti fenomeni patologici di origine infiammatoria caratteristici della COVID-19 si presentano anche nel caso dei vaccini, sebbene, nella maggior parte dei casi, in forma minore.

rimodulazione immunitaria alla base di una serie di patologie immuno-mediate (Pelka et al, 2016, Talotta, 2021, Fohse et al, 2021).

A prescindere dall'innesco o meno di autoimmunità, un'eccessiva stimolazione del sistema immunitario può innescare una “tempesta citochinica”, ovvero un massiccio rilascio in circolo di mediatori dell'infiammazione che può arrivare a comportare gravi danni d'organo (Chen and Quach, 2021). Questa evenienza è stata descritta soprattutto nei casi di grave malattia COVID-19 (Chen and Quach, 2021, Ryabkova et al, 2021), tuttavia è stato proposto che possa manifestarsi anche dopo vaccinazione per COVID-19, causando principalmente effetti avversi sul sistema nervoso centrale (Baldelli et al, 2021).

Infine, come ultimo meccanismo indiretto, bisogna citare quello della sindrome autoimmune o infiammatoria indotta dagli adiuvanti contenuti nel vaccino. Le sostanze adiuvanti contenute nei vaccini o varie altre sostanze iniettive (ad esempio silicone o oli minerali) hanno il ruolo di potenziare la risposta immunitaria sia innata che adattativa antigene-specifica tramite interazione con i recettori toll-like e induzione del rilascio di citochine (Vera-Lastra et al, 2013). Purtroppo tali sostanze adiuvanti possono provocare una serie di manifestazioni cliniche indesiderate derivanti dall'eccessiva stimolazione del sistema immunitario, che spaziano da forme molto lievi a situazioni molto gravi, fino all'exitus del paziente; tali condizioni vengono definite come “sindrome ASIA” (autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants) o “sindrome di Shoenfeld” (Watad et al, 2019). I vaccini associati più di frequente a questa sindrome sono quello per il papillomavirus umano (HPV) e quello contro l'influenza (Jara et al, 2017). Anche la vaccinazione per COVID-19 è stata associata all'insorgenza di vari tipi di complicanze attribuibili alla sindrome ASIA, come ad esempio la tiroidite subacuta (Das et al, 2021) e la polimialgia reumatica (Vanni et al, 2021).

In estrema sintesi, i capitoli della “patologia generale” del vaccino sono quattro:

1) *Citotossicità diretta*: le nostre difese biologiche attaccano le cellule che producono le Spike e le uccidono (citotossicità); questo innesca difetti funzionali negli organi colpiti e conseguente infiammazione locale e sistemica. Tale fenomeno è analogo a quanto si è visto per i vaccini “convenzionali”, ma è aggravato dal fatto che le Spike possono entrare in tante cellule diverse, oltre che nelle cellule del sistema immunitario.

2) *Citotossicità indiretta, eccessiva risposta immunitaria e autoimmunità*: a causa delle “omologie” tra la proteina Spike e le proteine umane — come avviene per altri virus e batteri — possono instaurarsi dei meccanismi di iperattivazione immunitaria e autoimmunità contro proteine endogene con conseguente danno d'organo. Inoltre, questo meccanismo può essere innescato non solo dalla proteina S ma anche dagli stessi adiuvanti del vaccino (sindrome ASIA).

3) *Trombosi e infiammazione*: le proteine Spike interagiscono con recettori di altre cellule (piastrine e cellule dell'immunità innata) e attivano i sistemi di trasduzione del segnale (**Figura 2.8**) stimolando le risposte funzionali di tali cellule, tra cui l'aggregazione delle piastrine, la trombosi e la risposta iperinfiammatoria (associata alla cosiddetta ‘tempesta citochinica’ dovuta al massivo rilascio di TNF α , IL-1, IL-6, IL-8).

4) *Disturbi vascolari e della pressione arteriosa*: le proteine Spike attaccano i recettori ACE2 (che si trovano sulle cellule ma anche nel plasma), che hanno anche una attività enzimatica importantissima perché regola la pressione del sangue, oltre al sistema delle chinine (mediatori del dolore e della essudazione).

La principale obiezione a queste preoccupazioni si fonda sulla constatazione che le concentrazioni di proteina S nel plasma sono molto basse, minori di quelle necessarie per legarsi ai recettori ACE2 e innescare i vari effetti deleteri. L'obiezione è facilmente confutabile perché la proteina Spike è anche espressa sulla membrana delle cellule “trasfettate” con mRNA e quindi può agire anche in quella posizione innescando fenomeni patologici diretti o conseguenti a reazioni autoimmuni. Vale anche la pena rimarcare che le nostre preoccupazioni hanno tale rilevanza tra gli addetti ai lavori che già

qualcuno si sta preoccupando di modificare i vaccini a mRNA cercando di fare in modo che, con eccipienti differenti, si fermino al sito di inoculazione (Yang R. et al. 2021).

Tuttavia, gli eventi avversi immuno-mediati, soprattutto quelli di natura autoimmune, non dipendono dalla quantità della proteina S. Una volta che si è innescata la reazione di immunità crociata tra il principio attivo del vaccino e le proteine endogene — anche con una piccola dose del principio attivo — la reazione autoimmune procederà in maniera indipendente, disponendo di grandi quantità di proteine *self* a cui attingere.

I possibili eventi avversi riconducibili direttamente o indirettamente al principio attivo (proteina Spike) o ad altre componenti della vaccinazione COVID-19 (ad esempio adiuvanti), sulla base della letteratura scientifica *in silico*, *in vitro*, *in vivo*, oltre che di tipo clinico ed epidemiologico, sono di vario tipo. Si citano qui solo quelli al momento più noti:

1. ADE (Antibody-Dependent Enhancement);
2. Trombocitopenia, tromboembolia e trombosi
3. Cardiopatie
4. Attivazione dell'Herpes Zoster latente
5. Malattie neurodegenerative
6. Malattie neurologiche ed epatiche di origine autoimmune
7. Malattie oculari
8. Malattie tiroidee
9. Fertilità e gravidanza
10. Teratogenicità

Inoltre, vanno rilevati possibili effetti genotossici/cancerogeni non valutati in fase di sperimentazione (v. sezione 7.5) e potenziali attivazioni della risposta immunitaria da parte dell'mRNA esogeno dovute a impurezze dei vaccini (v. sezione 7.6).

ADE

Il fenomeno dell'ADE (Morens et al, 1994; Lee et al, 2020), scoperto da Hawkes et al. (1964) denota un effetto paradossale che vede gli anticorpi facilitare l'ingresso del virus nella cellula e incrementarne l'infettività, anziché neutralizzarne l'azione. Tale effetto si verifica qualora gli anticorpi, pur presenti, non siano in grado di neutralizzare il virus (Wan et al, 2020).

Il fenomeno dell'ADE è stato collegato alle infezioni da Ebola (Takada et al, 2003), da Zika (Bardina et al, 2017) e da altri flavivirus (Campos et al, 2018), e gioca un ruolo importante nello spiegare i casi in cui la patologia virale attacca più aggressivamente soggetti precedentemente vaccinati (Shukla et al, 2020; Liu et al, 2019). Eroshenko et al. (2020) offrono una ricca revisione dedicata al fenomeno dell'ADE in connessione alla vaccinazione per SARS-CoV2.

È preoccupante sapere che l'esposizione ripetuta delle popolazioni più anziane ai coronavirus (influenzali) degli anni passati, mediante infezione e/o vaccinazione potrebbe predisporre quelle popolazioni all'ADE una volta che entrino in contatto con il SARS-CoV-2 (Peron and Nakaya, 2020). Dati sperimentali in modelli murini vaccinati per SARS-CoV-1 suggeriscono cautela sulla base di reazioni di ipersensibilità immunopatologiche emerse in seguito a esposizione al virus (Tseng C-T et al, 2012; v. anche Appendice B).

Sulla base di questi dati si possono temere simili reazioni anche nelle popolazioni più giovani sottoposte a somministrazioni ripetute del vaccino per un lasso di tempo molto più esteso. È importante notare che, per via del suo meccanismo d'azione, *è attualmente impossibile distinguere mediante esami clinici o test diagnostici (titoli anticorpali, cellule T o risposte intrinseche dell'ospite) una infezione virale grave da una immune-enhanced disease; pertanto, non è mai possibile escludere il vaccino come causa prossima di una reinfezione grave* (Arvin et al, 2020; Liu et al, 2019).

Trombocitopenia, Tromboembolia e Trombosi

L'Agenzia europea del farmaco (EMA) al termine dell'ultima riunione del Comitato di farmacovigilanza (PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), 30 agosto-2 settembre 2021, ha comunicato che sta rivedendo i dati sui casi di tromboembolia venosa a seguito di vaccinazione con l'anti-COVID monodose di Janssen (J&J). L'EMA ha peraltro precisato che si tratta di un problema di sicurezza distinto dall'effetto collaterale molto raro della trombosi con sindrome da trombocitopenia. L'inserimento del tromboembolismo venoso nel piano di gestione del rischio per il vaccino Janssen come problema di sicurezza da indagare si basa sull'osservazione di una percentuale più elevata di casi all'interno del gruppo vaccinato rispetto al gruppo placebo nei primi studi clinici analizzati per autorizzare questo vaccino. Per determinare l'eventuale associazione della condizione al vaccino, il PRAC si è riservato di valutare ulteriori dati che la J&J, dovrà presentare ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio (EMA 2021c)

Diversi casi di trombocitopenia acuta sono stati registrati nei sistemi di sorveglianza, a partire da quelli segnalati nelle cronache già nella prima fase di vaccinazione (Grady, 2021). Tale effetto avverso può essere dovuto alla biodistribuzione dell'mRNA, che, almeno in altri vaccini a mRNA, è stato visto concentrarsi per lo più nel sistema linfatico, milza e fegato (oltre che nel cervello: Bahl et al, 2017; EMA 2021b; Firdessa-Fite and Creusot, 2020; Stokes et al, 2020).

Si sono verificati anche casi di trombocitopenia immune in seguito alla somministrazione del vaccino, spesso dopo la remissione completa dalla COVID-19 (Bhattacharjee and Banerjee, 2020; Chen et al, 2020). Sembra che la compromissione del processo dell'autofagia cellulare (compromissione associata alla patogenesi di molti virus che attaccano le vie respiratorie: Limanaqi et al, 2020), possa giocare un ruolo determinante nello sviluppo della trombocitopenia immune, mediante la riduzione della clearance delle proteine Spike prodotte dai macrofagi dal vaccino mRNA (Wang et al, 2019). Va anche sottolineato che le modifiche genetiche dell'mRNA, necessitate dalla sua forte instabilità e per il suo assorbimento da parte dell'organismo, inducono una concentrazione significativamente maggiore nella milza dell'mRNA e della proteina codificata rispetto a quanto succeda con l'mRNA non modificato geneticamente (a 1, 4 e 24 h dall'inoculazione: Karikó et al, 2008).²³

Cardiopatie

La miocardite è comunemente definita come un processo infiammatorio del miocardio. Le infezioni virali sono la causa più frequente della miocardite. Altre cause meno frequenti sono: cardite reumatica, malattia di Chagas o complicazioni legate all'HIV/AIDS avanzato e miocardite nel contesto di malattie sistemiche autoimmuni. L'incidenza della miocardite nella popolazione generale è di circa 1,5 milioni di casi all'anno in tutto il mondo. L'incidenza è stimata tra i 10 e i 20 casi per 100.000 persone. L'incidenza complessiva è sconosciuta e probabilmente sottovalutata in quanto alcuni casi si possono sviluppare in assenza di sintomi o con sintomi lievi e quindi possono essere, come da letteratura scientifica ormai nota, trascurati e non diagnosticati (Michael, 2021; Friman G. et al, 1995).

La miocardite è stata segnalata come possibile complicanza della malattia confermata da COVID-19 e come effetto collaterale della somministrazione dei vaccini anti-SARS- Cov-2, Bnt162b2 mRNA-Pfizer-Biontech (Comirnaty) e mRNA-1273-Moderna (Spikevax); v. Siripanthong, et al. (2020) e Bozkurt, et al. (2021).²⁴

Basandosi sui dati VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System), comunque sottostimati (v. appendice A), il CDC (2021e) calcola il tasso di miocardite/pericardite sui 12,6 casi per milione di dosi di vaccino a mRNA (comprensivi di inoculazione di seconda dose), tra individui di età compresa tra 12

²³ Anche il fenomeno della cosiddetta NETosi è stato considerato come eziologicamente rilevante nello spiegare l'associazione tra trombocitopenia immune e virus influenzali (Koupenova et al, 2019; Jansen et al, 2020). Specie in concomitanza di un processo autofagico compromesso, la proteina S1 Spike, strutturalmente simile alla neuraminidasi espressa dal virus influenzale (Zhang et al, 2004), può legarsi alle glicoproteine nelle membrane piastriniche (Baker, Richards et al, 2020) e quindi generare una cascata infiammatoria, anche in assenza di infezione virale, con produzione di auto-anticorpi che colpiscono e distruggono le piastrine.

²⁴ Il tasso di prevalenza della miocardite correlata alla COVID-19 non è chiara perché mancano precisi criteri diagnostici specifici per valutare l'eventuale presenza di miocardite come esito di tale malattia (Siripanthong et al, 2020).

e 39 anni. I rapporti di miocardite/pericardite osservati ed associati alla vaccinazione COVID-19 sono risultati più alti del previsto per i maschi rispetto alle femmine, e più alti in età più giovane rispetto ai soggetti di età più avanzata, in particolare nella popolazione di età compresa tra 12 e 17 anni. Considerando l'inoculazione di 2.189.726 dosi di vaccini somministrati nelle femmine, e di 2.039.871 di dosi di vaccini somministrati nei maschi, sono stati diagnosticati rispettivamente 19 e 128 casi di miocardite/pericardite dopo la seconda dose di vaccini a mRNA COVID-19. Nella popolazione di età compresa tra 18 e 24 anni, considerando l'inoculazione di 5.237.262 dosi di vaccini somministrati nelle femmine, e di 4.337.287 dosi somministrate nei maschi, sono stati diagnosticati rispettivamente 23 e 219 casi di miocardite/pericardite dopo la seconda dose di vaccini a mRNA COVID-19.

Gli studi che hanno esaminato la correlazione tra vaccini anti-COVID-19 e pericardio-miocarditi si sono per lo più basati su dati VAERS (Kerneis et al, 2021; Deb et al, 2021; Muthukumar et al, 2021; CDC 2021e). Tuttavia, il "bias" intrinseco in termini di sotto-segnalazione ("under-reporting", v. sezione appendice A) del VAERS ne inficia la solidità.

Il VAERS si basa infatti su quella che tecnicamente viene definita farmacovigilanza passiva. Come esposto in maniera più dettagliata in appendice (A), il tasso stimato di sotto-segnalazione delle reazioni avverse ai sistemi di segnalazione spontanea varia dal 6% al 100% (Mei R et al. 2018, Hazell L et al. 2006, Miller E et al, 2020). Analoghe considerazioni valgono per Eudravigilance (EV), il sistema di farmacovigilanza passiva sviluppato per raccogliere, gestire e analizzare le segnalazioni sospette di reazioni avverse per i medicinali approvati nell'UE, gestito dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA): i rapporti sugli eventi avversi (adverse drug reaction, ADR) sono simili quando si confrontano i dati derivati dal VAERS.

Per quanto riguarda la farmacovigilanza attiva, nel mese di agosto 2021 CDC ha pubblicato un rapporto chiamato "v-safe" con l'inclusione di 129.059 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni dopo la prima e la seconda dose di vaccinazione COVID-19 con Pfizer-Biontech, utilizzando applicazioni di segnalazione per smartphone mobile indicate ai partecipanti allo studio per segnalare e monitorare eventuali reazioni avverse. I risultati sono illustrati in **Tabella 2.7**:

<i>Evento avverso</i>	<i>% popolazione vaccinata</i>
<i>qualsiasi reazione sistemica*</i>	63,4% dei partecipanti di età 12-15
	69,9% dei partecipanti di età 16 - 17
<i>qualsiasi impatto sulla salute**</i>	25,4% dei partecipanti di età 12 - 15
	28,6% dei partecipanti di età 16-17

Tabella 2.7: Rilevazione eventi avversi nelle fasce giovanili U.S. mediante applicazione smartphone per lo studio „v-safe“ Center for Disease Control. Fonte: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafe.html#:~:text=v%2Dsafe%20Overview,getting%20a%20COVID%2D19%20vaccine>.

*reazione sistemica = dolore addominale, mialgia, brividi, diarrea, fatica, febbre, mal di testa, dolore articolare, nausea, rash, vomito

**impatto sulla salute = incapacità di svolgere le normali attività quotidiane, incapacità di lavorare o frequentare la scuola, necessarie cure mediche, clinica, visita del pronto soccorso, ospedalizzazione.

Se estrapolassimo ed estendessimo ipoteticamente questi dati a tutta la popolazione adolescente italiana, per esempio, dovremmo affrontare un'impressionante insorgenza in ADR nei giovani di età compresa tra 12 e 17 anni, indipendentemente da dati specifici già segnalati sulla miocardite/pericardite. Se si somministrasse una doppia dose di un vaccino a mRNA a tutte le persone di età compresa tra 12 e 17 anni in Italia (circa 3.400.000 abitanti secondo l'ufficio del censimento ISTAT) si avrebbero reazioni avverse gravi (che richiedono ospedalizzazione) in circa 1 ogni 1800 adolescenti.

Questi numeri dovrebbero essere presi seriamente in considerazione *prima di affermare che la vaccinazione COVID-19 è assolutamente sicura ed efficace nella popolazione giovane*. Considerato il bassissimo tasso di ospedalizzazione per COVID in soggetti appartenenti a questa fascia d'età (v. sez. 5), risulterebbe più congruo un *atteggiamento di estrema cautela* prima di affermare che "il beneficio della vaccinazione mRNA COVID-19 nella popolazione giovane supera chiaramente i rischi". I dati raccolti finora devono essere attentamente valutati anche in considerazione della mancanza di dati epidemiologici sugli effetti a medio e lungo termine dei nuovi vaccini a mRNA per COVID-19 in questa fascia d'età e in generale.

Attivazione dell'Herpes Zoster latente

I casi di herpes zoster, segnalati in numero significativo nel database VAERS (DATI) e in uno studio prospettico effettuato presso il Tel Aviv Medical Center e il Carmel Medical Center di Haifa su pazienti affetti da patologie reumatiche autoimmuni sottoposti a vaccinazione Pfizer (Furer 2021) segnalano un possibile effetto immunosoppressore del vaccino a mRNA sul sistema immune innato. Ricordiamo che l'herpes zoster si manifesta generalmente su pazienti affetti da deficienza immunitaria (innata o acquisita: Ansari et al, 2021). Va anche tenuto conto del cross-talk (con relativa soppressione reciproca: Paluchka et al, 2005) tra TNF-alpha e interferone di tipo I nelle patologie autoimmuni (Ku et al, 2016); inoltre la modulazione positiva (up-regulation) del TNF-alpha a seguito di una risposta infiammatoria (osservata anche negli stati di artrite reumatoide: Matsuno et al, 2002), è compatibile con lo stato infiammatorio acuto indotto dall'inoculazione di nanoparticelle lipidiche — tale modulazione positiva interagisce negativamente con l'azione di controllo esercitata sull'herpes zoster latente dalle cellule dendritiche INF-alpha (v. Schönrich, 2015).

Malattie neurodegenerative

Il SARS-CoV-2 è associato ad alterazione dei tessuti vascolari (Suzuki et al, 2020). Tali alterazioni sono dovute all'attivazione della via metabolica di segnalazione che promuove la crescita cellulare (MEK/ERK/MAPK), indotta dalla proteina Spike S1 legandosi all'ACE2 (Suzuki et al, 2020; Suzuki et al, 2021; Suzuki e Gychka, 2021). Tale fenomeno può concernere i vasi endoteliali polmonari, cardiaci e cerebrali (Suzuki e Gychka, 2021), anche in assenza di infezione virale, in quanto la proteina Spike è in grado da sola di innescare tale processo (Lei et al, 2021; Suzuki et al, 2021) e di attraversare la barriera ematoencefalica (Rhea et al, 2021).

Effetti neurodegenerativi possono essere indotti dal vaccino anche per via del misfolding proteico potenzialmente indotto dalla proteina Spike (Classen, 2021). Il fenomeno del misfolding proteico è notoriamente alla base delle cosiddette malattie prioniche (Prusiner, 1982) ed è caratterizzato dalla presenza di pattern specifici di aminoacidi (in questo caso la sequenza GxxxG, il cosiddetto: glycine zipper motif: Mueller et al, 2014); ad esempio nei pazienti affetti da Alzheimer, tale sequenza è presente quattro volte nell'APP (*amyloid precursor protein*, proteina da cui deriva la beta-amiloide, il maggiore costituente delle placche senili tipiche delle lesioni di questa malattia): Decock et al. (2016). Se si considera che la proteina Spike ne contiene cinque ed è stata progettata per rimanere nel suo stato aperto ed impedirle di fondersi con la cellula, non è del tutto improbabile che agisca come un prione (Idrees and Kumar, 2021). Non va nemmeno trascurato il potenziale prionico associato alla presenza, attestata dal report EMA sul vaccino Pfizer (EMA 2020b), di frammenti di mRNA, che genererebbero delle proteine Spike incomplete e quindi potenzialmente dannose al funzionamento cellulare. Nonostante le obiezioni dell'EMA su questo punto (EMA 2020b), a tutt'oggi non sono stati presentati dati che escludano il potenziale tossico di tali frammenti, al di fuori della formulazione di una presunzione di bassa probabilità che esprimano residui proteici, a sua volta basata sull'assunzione della rapida degradazione dell'mRNA.

Malattie neurologiche ed epatiche autoimmuni

Come anticipato nella sezione sulla patogenesi degli effetti avversi da vaccinazione COVID-19, l'autoimmunità ha sicuramente un ruolo importante e co-partecipa allo sviluppo di molti degli effetti avversi qui elencati, come ad esempio la trombocitopenia e le malattie autoimmuni della tiroide. Similmente, sono state descritte patologie autoimmuni a carico di altri organi, ad esempio il sistema nervoso e il fegato. La sindrome di Guillain-Barré è stata descritta in alcuni pazienti a seguito di vaccinazione per COVID-19 (Oslowicki et al. 2021, Woo et al. 2021), così come episodi acuti di demielinizzazione in pazienti con storia di sclerosi multipla (Khayat-Khoei et al, 2021), esordio *ex novo* di sclerosi multipla (Havla et al, 2021) e di mielite trasversa (Singh Malhotra et al. 2021, Finsterer 2021). Sono state riportate anche encefalopatie acute verosimilmente dovute a tempesta citochinica post

vaccino (Baldelli et al, 2021). A carico del fegato sono stati riportati dei casi di epatite autoimmune insorti dopo vaccinazione per COVID-19 (Tan et al. 2021, Tun et al. 2021).

Essendo mancato un sistema di sorveglianza attiva è difficile stabilire l'effettiva prevalenza di queste manifestazioni. È molto probabile che tale frequenza sia sottostimata a causa della introduzione recente di questi preparati, della difficoltà nell'identificare e pubblicare questi casi, e del timore di compromettere la campagna vaccinale (Finsterer and Scorza 2021, Finsterer 2021).

L'elenco degli organi e dei sistemi affetti da eventi avversi di origine autoimmune è verosimilmente ben esteso oltre il sistema nervoso centrale e il fegato.

Manifestazioni oculari

La vaccinazione per COVID-19 è stata posta in relazione alla comparsa di numerose tipologie di eventi avversi oculari, isolati o compresi nell'ambito di patologie più sfaccettate, quali la paralisi di Bell, la paralisi del nervo abducente, adrenomieloneuropatia (AMN), trombosi della vena oftalmica superiore, rigetto dell'innesto corneale, uveite, corioretinopatia sierosa centrale e riattivazione della malattia Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) (Ng et al, 2021).

Lo scorso Ottobre 2021 uno studio ha riportato una serie di eventi avversi insorti entro 16 giorni dalla vaccinazione per COVID-19 in 7 pazienti, comprendenti episclerite, sclerite anteriore, neuroretinopatia maculare acuta, maculopatia media acuta paracentrale e fluido sottoretinico (Pichi et al, 2021).

Una recente *systematic review* pubblicata lo scorso Novembre 2021 ha raccolto le evidenze di 31 studi che hanno riportato gli effetti avversi oculari più disparati a seguito della somministrazione di vaccini per COVID-19 a carico delle palpebre (gonfiore, lesioni purpuriche, Herpes Zoster oftalmico), cornea (rigetto dell'innesto corneale), retina e uvea (neuroretinopatia maculare acuta, retinopatia sierosa centrale, distacco di retina, uveite, uveite acuta anteriore, panuveite, coroidite multifocale, retinopatia esterna nascosta zonale acuta, riattivazione della malattia VKH), affezioni al nervo ottico (neurite ottica, neuropatia ottica ischemica anteriore arteritica, paralisi del nervo abducente) e trombosi vascolari (vena superiore oftalmica, seno venoso cerebrale, arteria media cerebrale associata a trombocitopenia e ictus ischemico acuto) (Lee and Huang, 2021).

I meccanismi alla base di queste complicanze possono essere molteplici, ad esempio l'aumento della permeabilità delle cellule endoteliali causata dall'mRNA dei vaccini con conseguenti perdite coriocapillari, oppure l'attivazione della cascata del complemento da parte della PEG contenuta nei vaccini (Fowler et al, 2021). Per i vaccini a vettore adenovirale invece sono state proposte delle varianti solubili di proteina spike che, dopo essersi legate alle cellule endoteliali tramite ACE2, inducono eventi trombotici tramite un meccanismo mediato da anticorpi (Heinz and Stiasny, 2021). Ci sono poi gli effetti indiretti post-vaccino dovuti all'eccessivo rilascio di citochine infiammatorie (Phylactou et al, 2021), oppure al mimetismo molecolare tra i peptidi vaccinali e quelli self, soprattutto uveali (Cunningham et al, 2019; Renisi et al, 2021). Si aggiungono infine meccanismi di microangiopatia, vasculite localizzata e demielinizzazione, responsabili soprattutto della porpora palpebrale e della paralisi del nervo abducente (Mazzatenta et al, 2021; Reyes-Capo et al, 2021).

È fondamentale quindi essere consapevoli che a seguito di vaccinazione per COVID-19 possono insorgere complicanze oculari anche molto gravi e con rischio concreto di cecità (Lee and Huang, 2021).

Malattie tiroidee

A seguito della vaccinazione per COVID-19 sono stati descritti due principali tipi di effetti avversi tiroidei: tiroiditi subacute e malattie autoimmuni della tiroide (Pujol et al, 2021).

In particolare, sono stati descritti casi di tiroidite subacuta insorti dopo ogni tipo di vaccino per COVID-19, sia mRNA Pfizer/BioNTech (Franquemont et al, 2021) sia ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) (Ratnayake et al, 2021; Oyibo, 2021; Das et al, 2021), sia vaccino SARS-CoV-2 inattivato (CoronaVac®) (Iremli et al, 2021; Saygili and Karakilic, 2021).

Sono stati descritti anche alcuni casi di morbo di Basedow/Graves (ipertiroidismo autoimmune), esorditi pochi giorni dopo la somministrazione di vaccino per COVID-19 ad mRNA Pfizer/BioNTech (Vera-Lastra et al, 2021; Pujol et al, 2021).

Gravidanza e fertilità

La gravidanza è da sempre considerata una fase estremamente delicata e solitamente vige la massima cautela nella somministrazione di qualsiasi farmaco, prevalentemente a causa del suo passaggio transplacentare e della estrema suscettibilità del feto ai vari principi attivi chimici, soprattutto durante il primo trimestre. Colpisce quindi, o meglio preoccupa, la facilità con la quale i vaccini per la COVID-19 non solo siano stati frettolosamente dichiarati sicuri in gravidanza, incluso il delicato primo trimestre, ma addirittura siano stati consigliati alle donne gravide in quanto ritenute dei soggetti fragili. Tale raccomandazione si è basata su dati raccolti dal Center for Disease Control and Prevention (CDC) che hanno evidenziato un rischio maggiore per le donne gravide infettate da SARS-CoV-2 di essere ricoverate in terapia intensiva e di ricevere ventilazione invasiva o ossigenazione extracorporea a membrana, e addirittura di exitus, rispetto alle donne infettate da SARS-CoV-2 non gravide (Zambrano et al, 2020). Conclusioni simili venivano raggiunte in una revisione e meta-analisi sistematica della letteratura, in aggiunta ad un maggiore rischio di parto pre-termine e di ricovero neonatale nelle donne gravide con malattia COVID-19, rispetto a quelle senza (Allotey et al, 2020).

Uno dei primi studi a sostegno della raccomandazione della vaccinazione per COVID-19 in gravidanza è stato il lavoro di Shimabukuro et al, pubblicato lo scorso giugno 2021 sul New England Journal of Medicine (Shimabukuro et al, 2021). Tuttavia Sun H. (2021) ha fatto subito notare vari problemi metodologici: in 700 su 827 (84.6%) gravidanze a termine la prima dose di vaccino era stata somministrata nel terzo trimestre di gravidanza e pertanto tali donne dovevano essere escluse dall'analisi dell'incidenza di aborto spontaneo, che per definizione avviene entro le prime 20 settimane di gravidanza. Di conseguenza, la percentuale dei 140 aborti spontanei osservati tra le donne vaccinate nel primo trimestre di gravidanza saliva addirittura all'82%. Shimabukuro et al. hanno dovuto aggiornare i loro calcoli in una successiva correzione del lavoro.

Anche altri studi usciti a supporto della sicurezza del vaccino mRNA in gravidanza (Kharabanda et al. 2021, Kachikis et al. 2021, Zauche et al. 2021) sono di qualità discutibile (v. Cap. 4), in quanto basati su registri auto-compilati dai pazienti o interviste telefoniche piuttosto che su pazienti reclutati di persona, su un sistema di sorveglianza passiva e non attiva, con gruppi di controllo inesistenti o non ideali (storici, basati sui dati presenti nella letteratura pre-COVID-19). Kharabanda et al. si sono avvalsi di un disegno caso-controllo, tuttavia hanno scelto di confrontare la prevalenza di vaccinazione tra gravidanze a termine e aborti spontanei, invece di confrontare l'incidenza di aborto spontaneo tra donne vaccinate e non (calcolando la probabilità inversa rispetto a quella di reale interesse, v. sez. 5). Questo fatto spiega il proliferare di commenti e critiche a tali lavori, e sottolinea quanto sarebbe fondamentale uno studio osservazionale, meglio se prospettico, che segua le donne gravide per tutta la durata della gestazione e che confronti minuziosamente il braccio di donne vaccinate con quello di donne non vaccinate, riportando i dati di tutti gli *outcomes* di gravidanza più importanti, ovviamente corretti per i vari fattori confondenti. Inoltre, in aggiunta all'analisi di possibili effetti avversi della vaccinazione in gravidanza, sarebbe utile realizzare degli studi dove effettivamente si valuti l'efficacia vaccinale in donne gravide affette da SARS-CoV-2, confrontando quelle vaccinate con quelle non vaccinate.

Di fatto, le donne che hanno acconsentito e stanno acconsentendo alla vaccinazione finora, lo stanno facendo senza un'adeguata informazione sui rischi e i benefici reali di tale profilassi.

Un recente studio ha evidenziato un'incidenza di varie complicanze della gravidanza durante la pandemia COVID-19 non superiore a quella dell'epoca pre-COVID-19, con un tasso equiparabile tra donne positive e negative per SARS-CoV-2 (Son et al, 2021).

Teratogenicità

Nessuno studio è ancora in grado di rispondere ad un quesito fondamentale: i vaccini per COVID-19, specialmente se somministrati nel primo trimestre di gravidanza, hanno effetti avversi sulla prole, evidenziabili sia nel post-partum che nel medio-lungo termine? La storia della medicina purtroppo insegna che ci vogliono anni per evidenziare suddetti effetti, come nella triste e nota vicenda della cancerogenicità del Dietilstilbestrolo (DES) o della teratogenicità della Talidomide (Contergan) con esiti disastrosi (v. ad es. Kim and Scialli, 2011). La sentenza Contergan (Landesgericht (LG) Aachen, 18. 12. 1970 – 4 KMs 1/68, 15 – 115/67: Juristische Zeitung: 516) ha introdotto la responsabilità oggettiva e il principio di precauzione in ambito farmaceutico (Osimani, 2013). Successivamente è stato introdotto l'obbligo di sperimentare ogni nuovo farmaco in animali gravidi prima di stabilirne l'uso sicuro in gravidanza, e di realizzare degli studi controllati nelle donne gravide prima di procedere alla fase di post-marketing nella popolazione generale. Non risulta che per i vaccini COVID-19 siano stati effettuati studi di teratogenicità *in vivo* (cioè su animali) o clinici.

Per rendere l'idea della complessità della rilevazione dei rischi di teratogenicità dei farmaci, anche anni dopo la messa in circolazione della molecola, valga l'esempio di uno degli analgesici più usati negli ultimi decenni. Il paracetamolo, uno dei pochissimi farmaci il cui uso da decenni era ritenuto sicuro in gravidanza, è stato messo in relazione con possibili effetti avversi di vario genere sulla prole, soprattutto a medio-lungo termine e quindi evidenziabili solo dopo molti anni di osservazione (Bauer et al, 2021). Non dimentichiamo inoltre, che in questa valutazione rischio-beneficio, già sfavorevole alla vaccinazione in base a quanto appena detto, va tenuto conto del fatto che gli attuali vaccini per COVID-19 non sono sterilizzanti e sembrano avere un'efficacia di breve durata. Pertanto, a fronte di un beneficio incerto e transitorio, si esporrebbe la donna e la prole ai rischi considerevoli potenzialmente associati alla vaccinazione.

Sono state sollevate perplessità sui possibili effetti dei vaccini per COVID-19 anche sulla fertilità. Nella pratica clinica quotidiana molte donne hanno riferito alterazioni dei cicli mestruali a seguito della vaccinazione per COVID-19, per lo più transitorie. Per questo motivo sono in corso degli studi per valutare possibili correlazioni reali e meccanismi patogenetici (NIH, 2021).

Similmente alla gravidanza, data l'assenza di tali dati e il decorso sostanzialmente benigno dell'infezione con SARS-CoV-2 e della malattia COVID-19 nella stragrande maggioranza di donne in età fertile, prima di imporre la vaccinazione per COVID-19 a giovani donne, adolescenti o bambine (obbligo vaccinale o green pass, a seconda delle categorie lavorative e all'età) sarebbe auspicabile attendere la conclusione di tali studi.

È ormai noto che la proteina spike è dotata di attività biologica intrinseca, che viene espletata in larga parte attraverso l'interazione con il suo recettore ACE2. Tale recettore è espresso ubiquitariamente nel corpo umano, a livello medio-elevato nelle ovaie e a livello molto elevato nei testicoli (Li et al, 2020; Lazartigues et al, 2020), pertanto prima di definire questi vaccini sicuri per giovani individui in età fertile (di ambo i sessi) andrebbero attentamente indagati i potenziali effetti d'organo dovuti all'interazione della proteina spike con tale recettore.

A conferma dei possibili rischi sulla gravidanza e teratogenicità di questi vaccini, valgano i criteri di inclusione e esclusione per il clinical trial MOSAIC (identifier NCT04894435), che intende valutare la sicurezza e l'efficacia di immunizzazione dei protocolli di vaccinazione mista (con vaccini Pfizer, Moderna e Astrazeneca) e con combinazioni e tempistiche di somministrazione variate. In questo studio sono ammesse donne e uomini fertili che adotteranno misure anticoncezionali nei 30 giorni precedenti e nei tre mesi successivi alle iniezioni, mentre sono escluse le donne in gravidanza, che allattano o che intendano avere una gravidanza entro tre mesi dall'ultima vaccinazione. Ciò suggerisce che gli autori del clinical trial hanno timori su possibili effetti avversi a carico del feto.

7.5 Genotossicità/cancerogenicità dei Vaccini a mRNA

La scheda prodotto del vaccino Pfizer riporta che *non* sono stati effettuati studi di genotossicità o cancerogenicità (Comirnaty, INN-COVID-19 mRNA Vaccine. par. “5.3 Preclinical safety data”, pag. 10). Il motivo di ciò può essere rintracciato nel documento sulla gestione del rischio (COVID-19 mRNA VACCINE RISK MANAGEMENT PLAN), sempre su sito EMA, alla sezione: “Module SII. Non-Clinical Part of the Safety Specification”, che recita:

“Safety pharmacology, genotoxicity and carcinogenicity studies have not been conducted, in accordance with the 2005 WHO vaccine guideline”.

Se si consultano però le suddette linee guida per la valutazione dei vaccini a livello pre-clinico (*Annex 1, WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines, 2005*) si trova allo specifico sotto-paragrafo: §4.2.3 (Genotoxicity and carcinogenicity studies):

“Genotoxicity studies are normally not needed for the final vaccine formulation. However, they may be required for particular vaccine components such as novel adjuvants and additives. If needed, the in vitro tests for mutations and chromosomal damage should be done prior to first human exposure. The full battery of tests for genotoxicity may be performed in parallel with clinical trials (28). 6952 ECE TEXT 50 8/21/05, 10:57 51 E. Carcinogenicity studies are not required for vaccine antigens. However, they may be required for particular vaccine components such as novel adjuvants and additives”.

Siccome le nanoparticelle lipidiche vettrici, nonché l'mRNA, sono innovativi per i vaccini e non costituiscono l'antigene (o perlomeno l'antigene contro il quale una reazione immunitaria è desiderata) tali studi sono stati a nostro avviso inopportuno e illegittimamente omessi.

La scheda prodotto dell'EMA relativa al vaccino Pfizer Comirnaty (Comirnaty, INN-COVID-19 mRNA Vaccine, par. “5.3 Preclinical safety data”, pag. 10), alla voce Genotoxicity/Carcinogenicity, riporta testualmente: “Neither genotoxicity nor carcinogenicity studies were performed. The components of the vaccine (lipids and mRNA) are not expected to have genotoxic potential.” Questa affermazione non è avvalorata da alcun riferimento di letteratura.

Per contro, la stessa Biontech pare avere dubbi sulla potenziale genotossicità e cancerogenità di questa tecnologia basata sul trasferimento genico di mRNA a mezzo liposomi. Infatti, nei clinical trials in corso relativamente alla dose, tollerabilità e sicurezza del vaccino BNT111 per la cura del melanoma (clinical trial identifier: NCT02410733; NCT04526899), nei criteri di esclusione, tra gli altri, sono compresi le donne gravide o che intendano avere figli, le donne che allattano, e pazienti con altre neoplasie primarie o a rischio di metastasi e progressione; mentre i criteri di inclusione prevedono che le donne e i maschi fertili siano disposti a utilizzare metodi anticoncezionali fino a 4 settimane dal termine del ciclo vaccinale. Il medesimo criterio di inclusione, in termini di contraccezione, è stato introdotto anche nel Trial NCT04894435 che mette a confronto alcune combinazioni di vaccini diversi (Immunogenicity and Adverse Events Following Immunization With Alternate Schedules of Authorized COVID-19 Vaccines in Canada: MOSAIC Study (Mix and Match of the Second cOvid-19 Vaccine Dose for SAfety and ImmunogeniCity)).

A sua volta Moderna ha aggiornato la scheda tecnica includendo alcuni esperimenti in vitro e in animali per valutare la genotossicità (01/03/2021: documento EU Risk Management Plan for COVID-19 mRNA vaccine - revision 1.1). Gli autori del documento riportano che le nanoparticelle lipidiche (il veicolo) non determinano genotossicità *in vitro* e che il vaccino invece si rivela debolmente ma significativamente genotossico *in vivo*, e tuttavia escludono tali possibili effetti nella specie umana tenuto conto della ridotta esposizione sistemica.

I modelli sperimentali e le metodologie usati appaiono inadeguati, e l'interpretazione dei dati è alquanto speculativa. Senza entrare nel merito dei meccanismi, ci preme qui sottolineare i motivi per cui riteniamo indispensabile uno studio accurato e sul lungo termine del potenziale genotossico/cancerogeno dei vaccini basati su tecnologie di trasferimento genico.

A tutt'oggi, la possibile tossicità dell'mRNA non è stata considerata in virtù dell'ipotesi che, trattandosi di un acido nucleico a singolo filamento, facilmente degradabile e non importabile nel nucleo, non possa in alcun modo integrarsi nel DNA o interferire con le funzioni cellulari. Tuttavia non si possono escludere le seguenti eventualità:

1. In condizioni di particolare stress cellulare (come per esempio durante la mitosi) l'mRNA, una volta entrato nel nucleo, potrebbe interferire per complementarità di sequenza con i non-coding RNA, o sviluppare altri tipi di interazioni, sia con il genoma che con i meccanismi di ripartizione dei cromosomi, rispettivamente in cellule interfasiche e mitotiche, causando aneuploidia.

2. Interferenza dell'acido nucleico vaccinale con le sofisticate regolazioni citoplasmatiche orchestrate da RNA non codificanti quali, per esempio, miRNA, siRNA, ceRNA, antisense RNA, Circ- e Lnc-sponging RNA, 5'UTR dei messaggeri stessi (Mattick 2005; Di Gesualdo et al, 2014; Quinodoz et al, 2021; Wei et al, 2017). Queste regolazioni possono avere un impatto epigenetico sulla espressione di geni implicati nel cancro (vedasi la gran quantità di micro RNA associati alla progressione neoplastica detti perciò oncomiRNA e tumor suppressor miRNA; Divisato et al. 2021; Peng and Croce, 2016).

3. Possibili integrazioni dell'mRNA da parte di attività retrotrascrittasiche endogene o esogene. La comunità scientifica dibatte sulla possibilità che attività retrotrascrittasiche endogene (telomerasi, polimerasi theta, retrotrasposoni) o esogene (retrovirus) possano provocare l'integrazione di un mRNA esogeno. Recentemente, è stato dimostrato che sequenze di mRNA di SARS-CoV2 possono ritrovarsi integrate nel genoma dopo retrotrascrizione (Zhang et al, 2021), e non si può escludere che ciò accada anche per l'mRNA vaccinale. Parimenti, non si possono escludere eventuali fenomeni di integrazione da adenovirus (Doerfler, 2021).

Non si vede come il giusto dibattito sulla genotossicità per tecnologie che saranno utilizzate per la cura di patologie gravi, in cui il rapporto rischio/beneficio può comportarne l'eventuale accettazione, non riguardi l'utilizzo della stessa tecnologia per trattamenti su *soggetti sani*.

Ciò è tanto più rilevante in relazione alle popolazioni più giovani, con un'aspettativa di vita maggiore e quindi anche con una più alta probabilità di dover sopportare gli effetti nocivi di lungo termine eventualmente associati a tali trattamenti ripetuti enne volte. A supporto di quanto sopra e della necessità di approfondire questi aspetti, si riporta un recentissimo 'case report' in cui si descrive la comparsa di linfoma a cellule T angioimmunoblastico al IV stadio sei mesi dopo il ciclo completo di vaccinazione e con rapida progressione a pochi giorni dalla somministrazione booster (terza dose) di vaccino a mRNA Pfizer (Goldman et al., 2021).

7.6 Impurezze nei vaccini e potenziale attivazione della risposta immunitaria da parte di mRNA esogeno

Come per altri farmaci, anche per i vaccini si osserva che il grado di integrità della molecola raggiunge raramente il 100%. L'EMA afferma: "It was demonstrated that the predominant form of the 5' terminus is the full-length nucleotide sequence with the 5'-Cap" e che "ulteriore caratterizzazione è attesa" (EMA Assessment report EMA/707383/2020, pag. 20. 19 February 2021). La produzione avviene per trascrizione acellulare. Oltre che in fase di produzione, il grado di integrità della molecola dipende da tanti fattori post-produzione, quali stoccaggio e distribuzione. Si può quasi sicuramente affermare che una quota più o meno grande del vaccino sarà totalmente o parzialmente degradata e quindi è lecito temere che frammenti di RNA possano, ancor più del mRNA *full-length*, interferire con i meccanismi su menzionati. Infatti, mentre per un mRNA integro si può ipotizzare che non attraversi l'envelope nucleare in interfase, non si può dire altrettanto per frammenti simil-microRNA, per i quali la bidirezionalità tra nucleo e citoplasma è stata accertata (Christiaan e Erkeland, 2019; Wei et al, 2014). A differenza di altri antigeni ottenuti da patogeni, come la flagellina o il lipopolisaccaride (LPS), gli mRNA sono comuni sia all'ospite che ai patogeni e quindi il sistema cellulare dovrà discriminare l'mRNA *non-self* dall'mRNA *self*. Gli mRNA introdotti esogenamente sono intrinsecamente immunostimolanti (Pardi et al, 2018); pertanto, la distinzione tra mRNA *non-self* dal *self* si basa per lo più sulla distinzione strutturale, sulla localizzazione subcellulare e sulla disponibilità dell'mRNA.²⁵

Le impurezze dell'RNA durante la trascrizione in vitro (In Vitro Transcription, IVT) dei vaccini mRNA innescano potenzialmente la risposta immunitaria innata, principalmente attivando geni pro-infiammatori e IFN di tipo I.²⁶ Inoltre, l'incorporazione di nucleosidi chimicamente modificati come la

²⁵ Ad esempio, RNA 3'-trifosfato, RNA parzialmente degradati o danneggiati, rappresentano le "firme" strutturali per l'mRNA non autonomo e queste caratteristiche attivano la risposta immunitaria innata tramite i recettori di riconoscimento del pattern (Pattern Recognition Receptors, PRRs: Bartok E et al, 2020).

²⁶ In particolare, molecole di RNA e DNA-RNA, generate come sottoprodotti delle reazioni IVT, interagiscono in modo differente con componenti specifici di Pattern Recognition Receptor (PRR) e inducono risposte

pseudouridina e l'1-metilpseudouridina consente alle molecole di mRNA di sfuggire al riconoscimento da parte di TLR7 e -8 e di altri sensori immunitari innati (Karikò K et al, 2005).²⁷

8. Dati dalla farmacovigilanza passiva

Da dati resi pubblici dall'FDA (Pfizer's Documents: <https://phmpt.org/pfizers-documents/>) in seguito a una causa legale avviata da parte dell'associazione no profit "Public Health and Medical Professionals for Transparency", con istanza di rendere pubblica la documentazione che ha portato all'approvazione in via emergenziale del vaccino anti-COVID prodotto da Pfizer, emerge che a due mesi e mezzo dall'approvazione in via emergenziale, sono stati segnalati alla Pfizer 42.086 casi, per un totale di 158.893 effetti avversi. I decessi corrispondono a 1.223, il 2,6% dei casi totali. La maggior parte di questi casi si sono verificati negli Stati Uniti e hanno colpito prevalentemente donne: 29.914 casi, contro i 9.182 verificati in soggetti di sesso maschile. La fascia d'età più colpita è quella tra 31 e 50 anni. Il dato classificato come "disturbi del sistema nervoso centrale" ha colpito 25.957 dei casi; mancano i dati per 2.990 persone.²⁸

Anche Eudravigilance e OMS cominciano a fornire dati preliminari che possono contribuire ad una prima stima dell'incidenza di eventi avversi da vaccino. Consultando Eudravigilance è possibile quantificare il numero di eventi avversi per tipologia di vaccino, fascia di età e sesso (**Figure 2.9, 2.10, 2.11, 2.12**):

immunitarie associate ai PRR. La fonte primaria della molecola potenzialmente immunostimolante sembra essere il dsRNA, derivato dalla reazione IVT, in cui la polimerasi T7 trascrive l'RNA antisense dal modello di DNA senza promotore, formando dsRNA tramite l'accoppiamento di basi con il filamento senso (Mu et al, 2018). Indipendentemente dalla risposta immunitaria cellulare innata contro l'mRNA virale ed esogeno (Linares-Fernandez et al, 2020), il dsRNA innesca anche l'attivazione della proteina chinasi PKR dsRNA-dipendente, che, a sua volta, fosforila eIF2 α , riducendo la sintesi proteica (Vattem et al, 2001). Un'adeguata purificazione dell'mRNA sintetizzato da IVT è dunque fondamentale per evitare la risposta immunitaria cellulare contro l'mRNA esogeno e massimizzare la resa proteica. La potenziale risposta immunitaria innata può essere ridotta mediante la purificazione post-IVT che è stata implementata tramite la cromatografia liquida ad alta pressione (HPLC) e la cromatografia liquida rapida delle proteine (FPLC) (Karikò K et al, 2011), tuttavia rimangono molte incognite aperte relative ai possibili effetti autoimmuni e alla genotossicità di tali molecole (v. sezione 7.5).

²⁷ V. anche Karikò et al, 2008 sulla traduzione dell'mRNA modificato con pseudouridina nelle cellule dendritiche primarie con conseguente elusione della sorveglianza immunitaria innata.

²⁸ I dati non sono che una piccola parte dell'intera documentazione (91 pagine su 329000 dell'intero dossier). La mole di dati è il pretesto addotto dall'FDA per rimandare la pubblicazione della documentazione completa al 2076, ovvero tra 55 anni. (<https://www.reuters.com/legal/government/wait-what-fda-wants-55-years-process-foia-request-over-vaccine-data-2021-11-18/>). Dallo stesso documento emerge che Pfizer dichiara di aver preso contromisure per alleviare l'elevato numero di segnalazioni, incluso l'aumento di personale destinato all'elaborazione delle richieste.

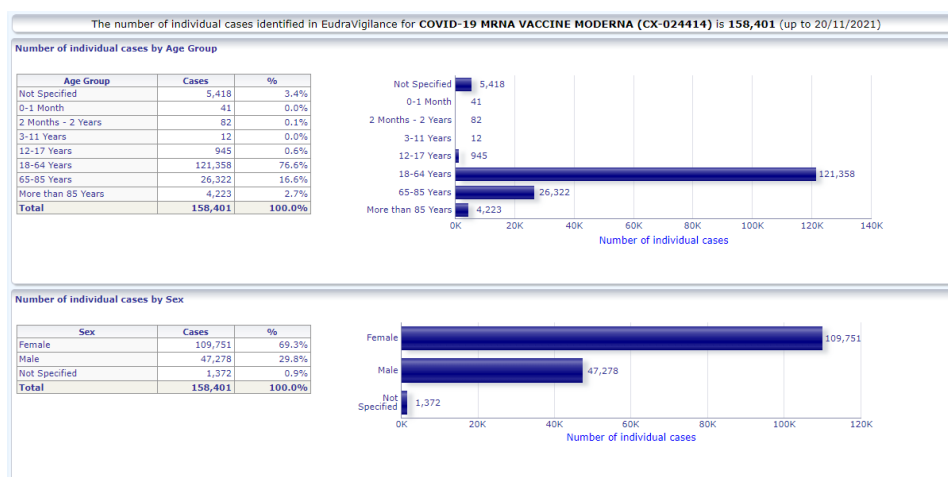


Fig. 2.9: Eventi avversi del vaccino Moderna (Fonte: <https://www.adrreports.eu>).

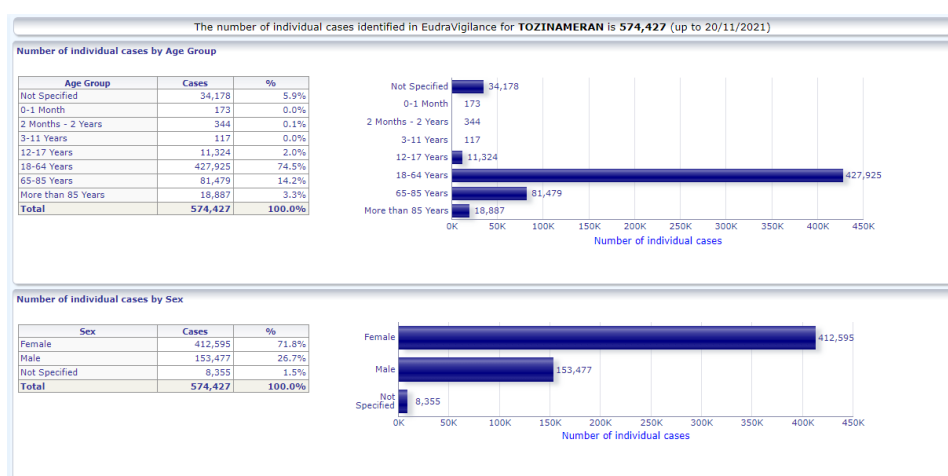


Fig. 2.10: Eventi avversi del vaccino Pfizer (Fonte: <https://www.adrreports.eu>).

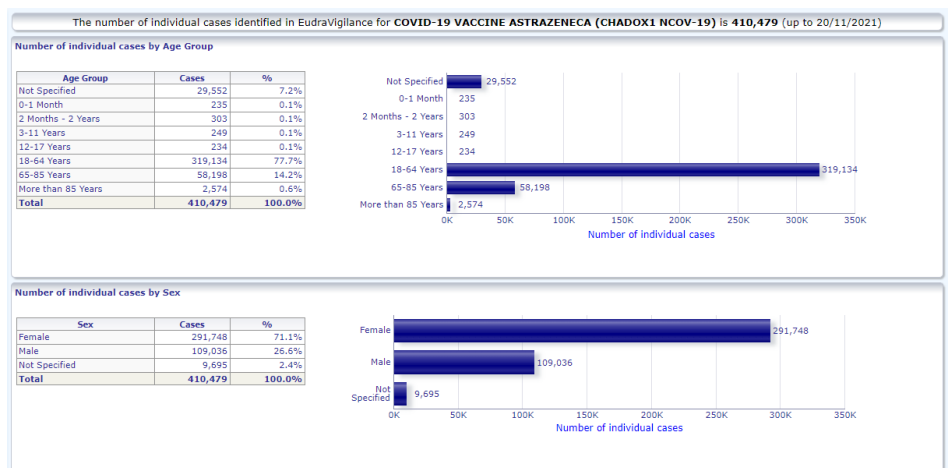


Fig. 2.11: Eventi avversi del vaccino AstraZeneca (Fonte: <https://www.adrreports.eu>).

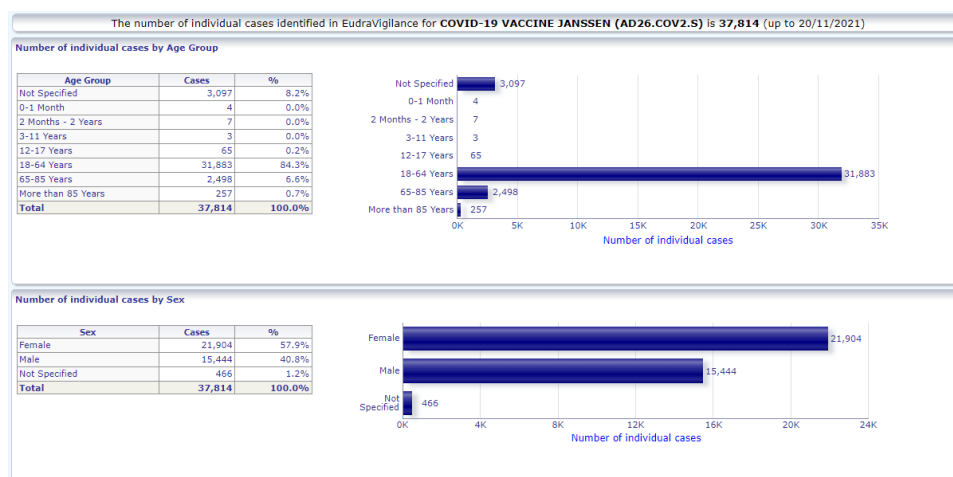


Fig. 2.12: Eventi avversi del vaccino Janssen (Fonte: <https://www.adrreports.eu>).

Il totale complessivo di eventi avversi, aggiornato al 20 novembre 2021, è di 1.181.121, come riportato nella seguente **Tabella 2.8**:

Moderna	158.401,00
Pfizer	574.427,00
Astrazeneca	410.479,00
Janssen	37.814,00
TOTALE	1.181.121,00

Tab. 2.8: Totale eventi avversi vaccini anti-COVID19 in Europa al 20/11/2021 (Fonte: <https://www.adrreports.eu>).

Nel database dell'Uppsala Monitoring Center, è possibile ricavare il totale degli eventi avversi di tutto il mondo, riscontrando anche una certa corrispondenza con quelli di EudraVigilance per quanto riguarda il continente europeo (1.258.782 vs 1.181.121) (**figura 2.13**):

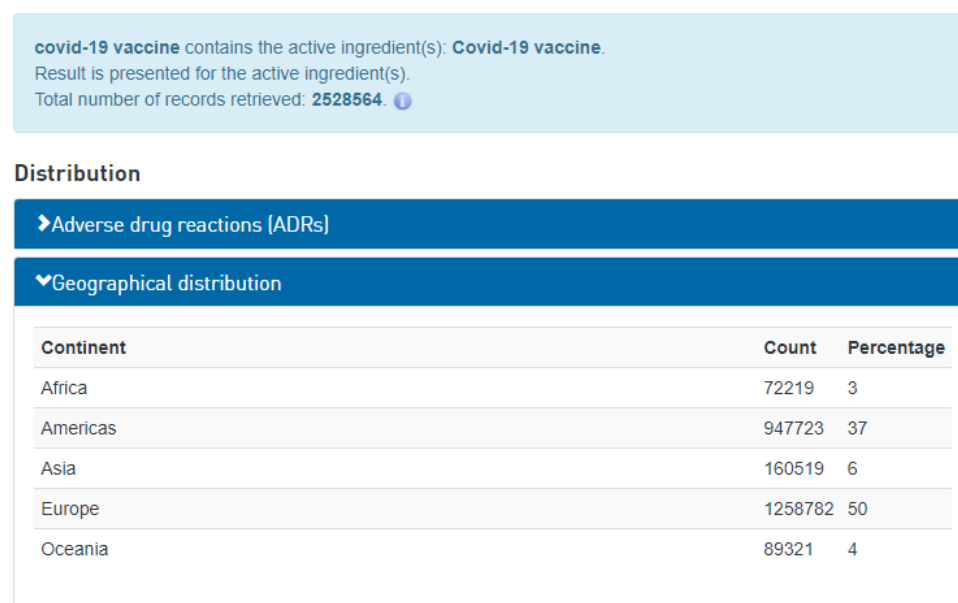


Fig. 2.13: Totale eventi avversi vaccini anti-COVID-19 nel mondo (Fonte: <http://www.vigiaccess.org>).

Da questa tabella si evince che il totale eventi avversi registrati in un solo anno è pari a 2.528.564. Il secondo vaccino per numero di eventi avversi è quello dell'influenza stagionale, che dal 1968 ad oggi ha raccolto 272.694 eventi avversi, circa **un decimo di quelli causati dai vaccini anti-COVID-19 in un solo anno** (Figura 2.14).

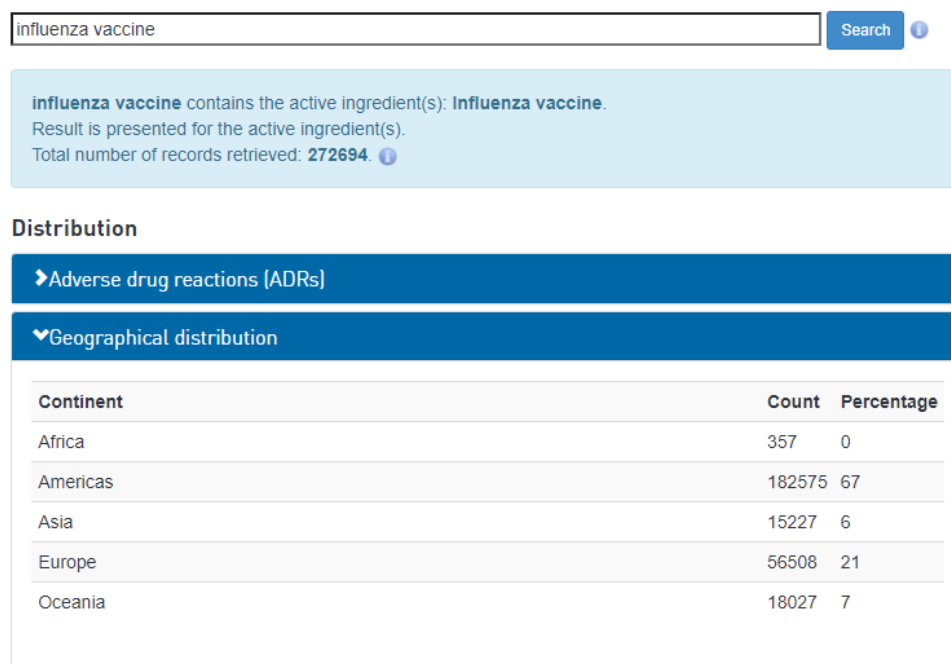


Fig. 2.14: Totale eventi avversi vaccini anti-influenzali nel mondo (Fonte: <http://www.vigiaccess.org>).

9. Stratificazione del rischio

Gli studi autorizzativi di tutti i prodotti oggi in uso in UE non sono stati progettati per una valutazione di specifiche fasce di età, né per altri co-fattori di rischio. I successivi studi condotti sui minori per ottenere l'autorizzazione anche nella fascia dai 12 anni in su sono seriamente limitati dalla durata ridotta e dal basso numero di soggetti inclusi.

Vi sono tuttavia almeno due fasce di popolazione per cui è possibile sostenere in maniera documentata l'inutilità e/o la pericolosità degli attuali vaccini: i minori in salute e gli anziani fragili.

Riguardo ai **giovani, in particolare minorenni**, va ricordato che secondo l'ISS i decessi dall'inizio dell'epidemia sono stati poche decine e solo in persone con patologie croniche che le rendevano a rischio elevato. Riportiamo a tal proposito uno stralcio di un appello inteso ad affermare pubblicamente l'inutilità della vaccinazione per queste categorie (Gandini et al. 31/05/2021):

„Data la bassa incidenza, la bassa gravità della malattia nelle fasce pediatriche e il fatto che le scuole non hanno un ruolo rilevante nella trasmissione del SARS-CoV-2, anche con le nuove varianti, e quindi i limitati benefici che i vaccini potrebbero avere per la collettività, al momento non si vede l'urgenza di vaccinare i giovani [...]. Inoltre, seppur questi dati siano preliminari, nei Paesi dove si è raggiunta un'alta copertura vaccinale (UK, Israele) la curva dei contagi è stata abbattuta anche senza la vaccinazione degli under 16. [...]. La vigilanza post-marketing delle vaccinazioni è iniziata da poco; le informazioni su eventi rari ma pericolosi si potrebbero presentare nel corso degli anni. L'approvazione per uso emergenziale di FDA è basata su circa 1000 bambini fra i 12-15 anni e quindi le informazioni di sicurezza che se ne possono dedurre non possono escludere eventi avversi rari, con un'incidenza inferiore a 1/500“.

Dopo la pubblicazione dell'appello, si sono susseguite segnalazioni di eventi avversi post-vaccino, e, in particolare per la fascia dei giovani, è emerso prepotentemente il tema delle miocarditi e pericarditi

post-vaccinali, la cui incidenza – ancora oggi oggetto di discussione – è comunque preoccupante (Diaz et al, 2021; Dionne et al, 2021; Verma et al, 2021).²⁹

Gli **anziani fragili** sono apparentemente una categoria per la quale la vaccinazione COVID-19 è considerata prioritaria proprio in ragione della loro condizione di fragilità. Dubbi sul rapporto tra benefici e rischi in questa categoria sono tuttavia stati sollevati fin dal gennaio 2021, a fronte delle notizie di cronaca su varie decine di decessi osservati in Norvegia in residenze per anziani tra gli ultrasessantacinquenni che avevano ricevuto i vaccini. La commissione di esperti nominata dal governo norvegese per indagare sulla questione ha pubblicato nel maggio scorso il proprio rapporto finale (Wyller et al, 2021), concludendo che, sui 100 decessi segnalati tra i 29.400 anziani norvegesi ricoverati e che avevano ricevuto il vaccino tra il 27 Dicembre 2020 e il 15 Febbraio 2021, un rapporto causale tra decessi e vaccini era probabile in 10 casi e possibile in 26, e ha quindi raccomandato di valutare con attenzione i benefici in relazione ai rischi negli anziani, in particolare quelli più fragili e con aspettativa di vita non lunga, nei quali anche i comuni effetti avversi dei vaccini, quali la loro tendenza a dare reazioni infiammatorie e febbrili, potrebbe aggravare anche in modo serio condizioni preesistenti. L'autorevole BMJ, commentando la notizia, ricorda che la Norvegia ha sospeso l'uso del prodotto AstraZeneca dopo aver valutato il rischio di trombi come superiore ai benefici attesi, anche considerando il numero limitato di decessi COVID-19 (Torjesen, 2021).

Da sottolineare, inoltre, che la demografica dei clinical trials di fase 3 evidenzia una sottorappresentazione della fascia over 75. A titolo di esempio si riporta in figura quanto dichiarato per Comirnaty nel relativo EPAR di EMA: meno del 10% dei soggetti arruolati nello studio primario pre-autorizzazione è compreso nella fascia d'età "anziani fragili", rendendo quasi del tutto irrilevante, dal punto di vista statistico, gli outcome osservati in questa fascia e le relative proiezioni di efficacia (tabella 2.9).

Overall, demographic characteristics were well balanced between study groups.

Demographics (population for the primary efficacy endpoint)^a

	Comirnaty (N=18,242) n (%)	Placebo (N=18,379) n (%)
Sex		
Male	9318 (51.1)	9225 (50.2)
Female	8924 (48.9)	9154 (49.8)
Age (years)		
Mean (SD)	50.6 (15.70)	50.4 (15.81)
Median	52.0	52.0
Min, max	(12, 89)	(12, 91)
Age group		
≥12 through 15 years	46 (0.3)	42 (0.2)
≥16 through 17 years	66 (0.4)	68 (0.4)
≥16 through 64 years	14,216 (77.9)	14,299 (77.8)
≥65 through 74 years	3176 (17.4)	3226 (17.6)
≥75 years	804 (4.4)	812 (4.4)
75 through 85 years	799 (4.4)	807 (4.4)
>85 years	5 (0.0)	5 (0.0)
Race		
White	15,110 (82.8)	15,301 (83.3)
Black or African American	1617 (8.9)	1617 (8.8)
American Indian or Alaska Native	118 (0.6)	106 (0.6)
Asian	815 (4.5)	810 (4.4)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	48 (0.3)	29 (0.2)
Other ^b	534 (2.9)	516 (2.8)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	4886 (26.8)	4857 (26.4)
Not Hispanic or Latino	13,253 (72.7)	13,412 (73.0)
Not reported	103 (0.6)	110 (0.6)
Comorbidities ^c		
Yes	8432 (46.2)	8450 (46.0)
No	9810 (53.8)	9929 (54.0)

a. All eligible randomised participants who receive all vaccination(s) as randomised within the predefined window, have no other important protocol deviations as determined by the clinician, and have no evidence of SARS-CoV-2 infection prior to 7 days after Dose 2.

b. Includes multiracial and not reported.

Tabella 2.9: Valutazione EPAR (European Public Assessment Report), relativamente al bilanciamento di possibili covariate nei due gruppi del trial per l'approvazione emergenziale dei vaccini Comirnaty (Pfizer/BioNtech), Fonte: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/comirnaty-h-c-5735-r-0046-epar-assessment-report-renewal_en.pdf

²⁹ Il Ministero della Salute di Singapore ha recentemente risarcito con una cifra di 225.000 US\$ un sedicenne per le conseguenze di un arresto cardiaco post-vaccino COVID-19 di Pfizer (Ministry of Health 31/08/2021). Ci è stato riferito da colleghi singaporiani che il Governo di Singapore ha stipulato un'assicurazione proprio per risarcire le vittime di affetti avversi.

Almeno per i più giovani in salute e per i più anziani in condizioni di particolare fragilità vi sono dunque motivi documentati per dubitare dell'opportunità di proporre in maniera acritica i vaccini COVID-19. Altri categorie di rischio rilevanti per la vaccinazione Covid-19, sono tutti i soggetti con predisposizione più o meno conclamata al rischio di patologie (auto)immuni.

Considerando che le donne sono in assoluto i soggetti più colpiti da questa classe di patologie (Yuen, 2020), il calcolo del rapporto rischio-beneficio prima della somministrazione dei vaccini per COVID-19 dovrebbe sicuramente tenere conto di fattori quali il genere e l'età, visto anche che ormai è un dato consolidato il fatto che le donne, soprattutto se giovani, sono colpite dalla malattia COVID-19 in modo più lieve rispetto agli uomini. Al contrario, il rischio di sviluppare una patologia autoimmune è molto più elevato nelle donne rispetto agli uomini, e aumenta ancora più significativamente in presenza di altre malattie autoimmuni già presenti o di una familiarità per autoimmunità. Pertanto, in questi soggetti i rischi e i benefici derivanti dalla vaccinazione con tali preparati di nuova concezione e ad alto potere immunogenico dovrebbe essere ponderato molto attentamente (Talotta, 2021).

In assoluto contrasto rispetto alle conoscenze immunologiche sopra esposte, vengono annoverati nella lista dei soggetti fragili, a cui dare la precedenza nella somministrazione del vaccino, proprio i soggetti con disordini del sistema immunitario e autoimmunità, senza distinzioni di genere o età. *Sarebbe invece doveroso realizzare un'attenta valutazione del rapporto rischi/benefici individuale prima di somministrare il vaccino, soprattutto con ripetute dosi di richiamo, dato che al momento non esistono dati sufficienti sulla loro sicurezza (Reddy, 2021).*

9.1 La vaccinazione in età pediatrica e adolescenziale: questioni metodologiche ed etiche

La popolazione pediatrica è eterogenea e clinicamente molto diversa da quella adulta, con caratteri fisiologici distinti anche nelle varie fasce d'età. I bambini sono più suscettibili degli adulti a effetti avversi dei farmaci, reagiscono in modo molto diverso a seconda dell'età. L'aggiunta di nuove vaccinazioni nei calendari vaccinali potrebbe fare insorgere interazioni con le vaccinazioni di routine con esito non prevedibile.

Il trial clinico NCT04816643 (studio di fase 1/2/3 per valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'immunogenicità di un vaccino RNA contro COVID-19 in bambini sani e giovani adulti) terminerà il 18 giugno 2024. Si tratta di uno studio a 19 bracci, non randomizzato, che arruolerà circa 7.922 partecipanti (417 partecipanti per braccio).³⁰

Una recente revisione sistematica pubblicata sulla rivista Vaccines (Lv et al. 2021) evidenzia che, sebbene la maggior parte degli eventi avversi osservati negli studi esaminati sia stato lieve, sono stati tuttavia identificati casi di miocardite e pericardite tra i bambini e adolescenti vaccinati. I dati inerenti all'incidenza di miocardite e pericardite sono in continua crescita (Visclosky et al, 2021; Perez et al, 2021). Nella situazione attuale, in cui gli studi randomizzati controllati (RCT) sono ancora limitati, è importante includere tutte le evidenze disponibili, anche da singoli case report, nelle revisioni sistematiche (Lv et al. 2021).

Alcuni concetti ben conosciuti di immunologia continuano a non essere presi in considerazione e contestualizzati, come ad esempio l'immunità naturale acquisita; riteniamo importante sottolineare questi concetti in quanto giocano ruoli primari nell'omeostasi immunologica delle persone ed in particolare degli adolescenti e dei bambini. Poiché nella maggior parte della popolazione pediatrica/adolescenziale l'infezione da SARS-CoV 2 non presenta sintomi o presenta sintomi di lieve entità, con tutta probabilità i bambini e gli adolescenti avranno, almeno in gran maggioranza, acquisito l'immunità naturale grazie ad inevitabili quanto incontrollabili contatti con il virus e successiva infezione asintomatica (v. Appendice B per approfondimenti sulle basi immunologiche ineludibili per un approccio razionale al contrasto della pandemia).

³⁰ Per i non addetti ai lavori specifichiamo che l'avvenuta registrazione del trial nella piattaforma ClinicalTrials.gov non significa che questo sia stato valutato dal governo federale degli Stati Uniti. Rammentiamo inoltre che la sicurezza e la validità scientifica degli studi sono responsabilità dello sponsor dello studio (BioNTech SE) e dei ricercatori.

Le argomentazioni addotte per la vaccinazione COVID-19 in fascia pediatrica sono fondamentalmente di tre tipi:

1. autoprotezione di bambini e adolescenti nei confronti del virus;
2. interruzione/riduzione della trasmissione del virus, al fine di diminuire la probabilità di contagio di individui “fragili”;
3. raggiungimento dell’immunità collettiva.

Ne esaminiamo la solidità nei tre paragrafi che seguono.

9.1.1 Autoprotezione di bambini e adolescenti nei confronti dal virus

Se la vaccinazione comportasse solo benefici, seppur quantitativamente modesti, per via del basso rischio di contrazione e letalità della patologia in questa fascia d’età, non ci sarebbero ragioni per sollevare interrogativi sulla vaccinazione in fascia pediatrica e giovanile. Purtroppo, come ogni tecnologia (medica), anche i vaccini hanno un carattere bifronte: oltre a produrre gli attesi benefici, possono indurre effetti collaterali di varia entità, molti dei quali vengono identificati solo anni dopo l’immissione in circolazione del prodotto. Il rapporto rischi-benefici del vaccino anti-COVID-19 in termini di autoprotezione in fascia pediatrica è radicalmente negativo.³¹

Benefici in termini di prevenzione del rischio Covid

Dal report dell’Istituto Superiore di Sanità del 27 ottobre 2021 si rileva che in Italia, nella fascia di età 0-5 anni, il numero complessivo di casi COVID-19 è pari a 139.510, con una percentuale di decessi dello 0,00008% rispetto al numero di casi; per la fascia di età 6-10 anni il numero di positivi è 182.150 con una percentuale di decessi dello 0,00003% rispetto al numero di casi. Considerando l’intera popolazione 0-19 anni, essa è pari a circa 10.600.000 bambini/ragazzi (dati ISTAT) e i casi positivi rilevati fino al 27 ottobre 2021 sono circa 770.000, con 35 decessi da inizio pandemia (20 mesi). Normalizzando tali dati sul periodo annuale di 12 mesi, si può stimare un rischio annuale di decesso per COVID-19 in questa fascia d’età attorno a 27 su un milione. Analogamente, la probabilità in assoluto di morire di COVID-19 per bambini e ragazzi nell’età compresa tra 0 e 19 anni è di 2 su un milione l’anno. Per contestualizzare questi dati è bene considerare che la probabilità media di morte per qualsiasi causa per la fascia 0-19 è di 112 per milione. Da notare inoltre che i decessi nei bambini positivi per il SARS-CoV-2 sono concomitanti con gravissime patologie pregresse (Ledford, 2021).

Un recente articolo in attesa di revisione paritaria (Sorg et al, 2021) mette in evidenza come il tasso complessivo di ospedalizzazione associato all’infezione da SARS-CoV-2 sia stato di 35,9 per 10.000 bambini, il tasso di ricovero in terapia intensiva di 1,7 per 10.000 e la mortalità di 0,09 per 10.000. È stato riscontrato che i bambini senza comorbidità hanno una probabilità significativamente inferiore di soffrire di un decorso grave o fatale. Il rischio più basso è stato osservato nei bambini di età compresa tra 5 e 11 anni senza comorbidità. In questo gruppo, il tasso di ricovero in terapia intensiva era di 0,2 per 10.000 e la mortalità non poteva essere calcolata, a causa dell’assenza di casi.³²

Rischi associati alla vaccinazione

³¹ La considerazione rischio/beneficio può essere diversa nei bambini a rischio relativamente più alto di malattia grave, come quelli che sono obesi o immunocompromessi.

³² Per quanto concerne la sindrome di infiammazione multisistemica pediatrica potenzialmente correlata a SARS-CoV2 (PIMS-TS, detta anche MIS-C), questa è rara in base ai dati statunitensi: 3,16 su 10.000 bambini infettati con SARS-CoV2 negli USA, dove colpisce in modo del tutto sproporzionato bambini neri, ispanici e asiatici rispetto ai bianchi, e molto rara in Germania: 1,7 su 10.000 casi positivi. L’associazione di tale sindrome con SARS-CoV2 è tuttavia incerta e non è chiarito in quale misura le vaccinazioni la evitino. Quindi, considerata la già bassa incidenza dell’infezione nelle popolazioni pediatriche, il rischio per tale popolazione di essere colpiti da MIS-C è trascurabile. Tuttavia, diversamente da quanto succede per la sintomatologia COVID-19, la cui gravità è funzione della presenza di comorbidità, la MIS-C colpisce con maggiore incidenza bambini sani piuttosto che bambini affetti da varie patologie. Sorg et al. (2021) stimano un caso su 4.000 infezioni da SARS-CoV-2, con la maggior parte bambini non affetta da comorbidità. Anche questo fenomeno solleva quesiti sull’esatta patofisiologia che lega la COVID-19 alla MIS-C in età pediatrica.

I rischi a lungo termine dei nuovi vaccini COVID-19 su una popolazione di milioni di bambini sono al momento sconosciuti, dato che le sperimentazioni cliniche hanno coinvolto poche migliaia di soggetti e per pochi mesi. Semplicemente, non sono disponibili dati epidemiologici che supportino una stima affidabile del rapporto rischio/beneficio associato alla somministrazione dei vaccini in età pediatrica/adolescenziale. Esistono tuttavia numerosi studi *in silico*, *in vitro* e anche *in vivo*, che attestano la tossicità multi-organo sia della proteina Spike che del vettore di nano-particelle lipidiche utilizzato per veicolare l'mRNA nelle cellule (per una prima introduzione a tale letteratura consigliamo: Kostoff, 2021; Seneff and Nigh, 2021; v. anche sez. 7 in questo capitolo).

Per quanto riguarda i bambini 0-5 anni, il report su cui è basata la decisione della FDA non fornisce dati circa l'efficacia e la sicurezza dei vaccini. Notoriamente, assenza di evidenza non equivale ad evidenza di assenza di rischi (per via di possibili falsi negativi). Inoltre, i vaccini anti COVID-19 quando usati su ampia scala nel mondo reale hanno mostrato molti più effetti collaterali che nella sperimentazione del trial clinico, con effetti avversi maggiori per la fascia dei giovani, come dimostrato da diversi studi (vedi ad esempio, Alghamdi et al, 2021 o anche Cari et al, 2021), al punto di non essere più raccomandati o addirittura sconsigliati in questa fascia.

Per quanto riguarda i bambini 5-11 anni e la sicurezza del vaccino, se osserviamo i dati effettivamente disponibili, constatiamo che non ci sono a tutt'oggi specifiche pubblicazioni scientifiche a riguardo. I dati che la FDA (2021c) ha utilizzato per giustificare la vaccinazione dei bambini dai 5 agli 11 anni (circa 4.600 volontari tra cui 3.100 hanno ricevuto il vaccino) sono riassunti e consultabili qui <https://www.fda.gov/media/153447/download>. Relativamente ad uno degli effetti collaterali più noti, la miocardite, i dati recenti ci indicano un rapporto rischi/benefici negativo (Wise, 2021). Per i bambini maschi di età 5-11 anni, il rischio di ricovero in terapia intensiva a causa di miocardite post vaccinazione è dello stesso ordine dei presunti ricoveri in terapia intensiva a causa COVID-19 che il vaccino eviterebbe. I produttori del vaccino Pfizer-Biontech, Comirnaty hanno dichiarato, in data 26 ottobre 2021, che il numero di partecipanti di età compresa tra 5 e 12 anni nell'attuale programma di sviluppo clinico è troppo piccolo al fine di poter rilevare qualsiasi potenziale rischio di miocardite associato alla vaccinazione e che la sicurezza a lungo termine del "vaccino" per COVID-19 nei partecipanti di età compresa tra 5 e 12 anni sarà studiata in 5 studi sulla sicurezza post-autorizzazione, incluso uno studio di follow-up di 5 anni per valutare sequele di miocardite/pericardite post-vaccinazione a lungo termine (v. anche Pfizer 2021).

Vanno aggiunte le seguenti considerazioni:

- a) Un campione di circa 3000 bambini non è evidentemente sufficiente a valutare un rischio di miocardite stimato in 1 su 10.000. Inoltre, poiché è dimostrato che i bambini di sesso maschile sono a rischio significativamente maggiore di miocardite rispetto alle femmine, il campione sensibile si ridurrebbe a circa 1500 bambini. I bambini sani hanno una bassissima probabilità di prendere il virus e, anche qualora ciò accadesse, hanno un'altissima probabilità di guarire e sviluppare, o aver già sviluppato, un'immunità naturale più efficace di quella da vaccino (Gazit et al. 2021; Wei et al. 2021, v. anche Appendice B).
- b) Il rischio di miocardite stimato per la fascia di età 5-11 (1 su 10.000, con un terzo che richiede cure intensive) è stato ottenuto per estrapolazione da dati riferiti a adolescenti 12-17 anni. Qualsiasi professionista della salute sa che l'evoluzione del sistema immunitario è estremamente dinamica nelle varie fasi di sviluppo (età infantile, preadolescenziale, adolescenziale), pertanto gli effetti della vaccinazione possono variare notevolmente a seconda dell'età, in considerazione dell'elevata "plasticità", soprattutto nelle fasi più precoci dello sviluppo. Valutare i vaccini anti COVID-19 nei più piccoli richiederebbe quindi una strategia specifica.
- c) I bambini sottoposti ai test clinici sono stati monitorati solo nel breve termine (circa due mesi). La FDA stessa dichiara:

"Information is not yet available about potential long-term sequelae and outcomes in affected individuals, or whether the vaccine might be associated initially with subclinical myocarditis (and if so, what are the long-term sequelae)". (FDA 2021, CBER Assessment, Review Memorandum)

A tale proposito, come chiarisce un'analisi di cardiologi tedeschi, a dispetto della risoluzione benigna a brevissimo termine, la prognosi per la miocardite virale è generalmente piuttosto sfavorevole: quasi il

40% dei pazienti affetti è morto entro i successivi dieci anni, la maggior parte per cause cardiache, e uno su dieci ha sofferto di infarto con esito fatale (Schlimpert, 2020). È sulla base di considerazioni analoghe che a settembre un panel di esperti del Regno Unito ha *fortemente sconsigliato* la vaccinazione COVID-19 negli adolescenti (Smout A. 2021)

9.1.2 Vaccinazione pediatrica allo scopo di interrompere/ridurre la trasmissione del virus e diminuire la probabilità di contagio di individui fragili

Riguardo alla necessità di vaccinare i bambini per interrompere/ridurre la trasmissione del virus, e quindi diminuire la probabilità di contagio di individui fragili, questo tipo di motivazione è eticamente indifendibile. La salute e in generale i diritti di una categoria di individui, oltretutto incapaci di riconoscere i propri interessi e di difenderli, non possono essere subordinati alla sicurezza di un'altra categoria. Tuttavia, ammessa e non concessa un'argomentazione simile, in tal caso, oltre al requisito di una stima del rapporto rischio/beneficio almeno non-negativa (altrimenti si tratterebbe di chiedere ai bambini e ai ragazzi di sacrificarsi per i soggetti più fragili, in età più o meno avanzata), si dovrebbe dimostrare anche l'efficacia del vaccino nell'interrompere l'infezione o almeno nel ridurre la trasmissione del virus. Altrimenti si tratterebbe di un sacrificio inutile.

Ad oggi, nessuno studio preclinico ha valutato l'effetto della vaccinazione nel prevenire la trasmissione, e gli end-point degli studi clinici sui vaccini COVID-19 si concentrano sull'induzione dell'immunità e sulla protezione individuale contro la malattia. Inoltre, gli studi clinici per l'approvazione dei vaccini non includono, purtroppo, la misurazione delle cariche virali come end-point secondario, né della trasmissione virale come end-point esplorativo.

Sfortunatamente l'immunità conferita dai vaccini anti COVID-19 attualmente disponibili è transitoria (3-6 mesi) e non-sterilizzante: pur riducendo la probabilità di contrazione della patologia in forma grave nei vaccinati, non ne riduce la contagiosità:

“gli individui completamente vaccinati che hanno preso l'infezione hanno una carica virale di picco simile ai casi non vaccinati e possono trasmettere efficacemente l'infezione...” (Singanayagam et al, 2021).

Ciò significa che in realtà non c'è alcun beneficio collettivo a compensare il possibile danno individuale causato ai bambini attraverso la vaccinazione, a maggior ragione se la vaccinazione dovesse essere effettuata in massa e su base regolare (per via del rapido decadimento della protezione conferita), aggravando ulteriormente i potenziali rischi di effetti avversi (Gibilini et al, 2021).

9.1.3 Raggiungimento dell'immunità collettiva

Ci rincresce dover sottolineare che è impossibile ottenere l'immunità di gregge con le vaccinazioni in uso a causa:

- della rapida diminuzione della protezione indotta dal vaccino, che a 6-7 mesi o 9 mesi può diventare persino negativa (v. sez. 5.1 e 5.2 e [Cohn BA et al, 2021](#)). A tutt'oggi è stabilita la necessità di dosi di richiamo per mantenere l'immunità, restando sconosciuto l'effetto a medio-lungo di richiami periodici;
- dell'incapacità di prevenire la trasmissione di SARS-CoV-2 a distanza del completamento del ciclo vaccinale. Nell'ultimo mese il tasso di infezioni su 100.000 è stato di circa 800 casi tra i non vaccinati e 400 tra i vaccinati (con ciclo completato da pochi mesi, quando la protezione è massima). Dunque, se anche si vaccinasse il 100% della popolazione, il 50% resterebbe suscettibile di infettarsi/infettare;
- della presenza di un gran numero già identificato di serbatoi animali, anche domestici;
- le nuove varianti, con probabile resistenza ai vaccini, si diffondono velocemente con i movimenti delle popolazioni. Alti tassi di immunizzazione con vaccini imperfetti, come quelli attuali, potrebbero creare pressioni selettive con vantaggi per varianti più virulente, che potrebbero prolungare l'epidemia (Read et al, 2015);

- le campagne vaccinali procedono a ritmi diversi nei diversi paesi e nelle regioni, e comunque i problemi per vaccinare/rivaccinare otto miliardi di persone non sono gestibili dal punto di vista logistico.

Al di là delle questioni pratiche e tecniche, è imperativo prendere in considerazione le istanze etiche relative alla vaccinazione dell'infanzia contro la COVID-19. Come sottolineato tra gli altri da Giubilini et al. (2021), considerati i dati epidemiologici sul tasso di infezione e letalità della COVID-19 in età pediatrica, vaccinare i bambini equivale a trattarli come mezzi per servire interessi altrui, o per perseguire una qualche forma di bene collettivo. Purtroppo, mancando anche i presupposti per una riduzione dei contagi basata sull'estensione della vaccinazione alla popolazione pediatrica, cade qualsiasi motivazione scientifica per perseguire un fine che non è comunque giustificabile dal punto di vista etico.

Considerando il basso tasso di infezione da SARS-COV2 e soprattutto di aggravamento e letalità della patologia nella popolazione pediatrica, ulteriormente ridotto qualora si tengano conto del ruolo delle terapie disponibili se adottate tempestivamente (v. Cap. 3 e Appendice C), la lievissima entità dei sintomi del "Long Covid" in questa popolazione, specie nei casi in cui la patologia è tempestivamente trattata con gli opportuni farmaci, sono urgentemente necessarie linee guida basate sull'evidenza per informare i medici, i bambini, gli adolescenti, i loro genitori e tutori sui benefici e sui rischi della vaccinazione COVID-19 (Lv et al, 2021). È altresì necessario che le agenzie responsabili valutino con molta attenzione che i quattro criteri per l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata (riportati in sez. 1) siano pienamente soddisfatti anche per la popolazione pediatrica/adolescenziale.

Capitolo 3

Ostracismo verso le opzioni terapeutiche

1. Introduzione

Nonostante il focus dell'armamentario utilizzato contro l'epidemia SARS-CoV-2 si sia concentrato sulla profilassi vaccinale, ci preme ricordare qui (e più estesamente in Appendice C), la disponibilità di varie opzioni terapeutiche che hanno registrato notevole successo nella pratica clinica. Prima tra tutte, la terapia con plasma iperimmune o con anticorpi monoclonali (basati sullo stesso principio clinico) e qui va la nostra gratitudine e il nostro ricordo al professor Giuseppe De Donno. Ci sono poi i corticosteroidi, e farmaci di nuovissima generazione (come, per esempio, l'antivirale molnupiravir) o di consolidata esperienza, come l'idrossiclorochina e l'ivermectina, entrambe ingiustamente sottovalutate sulla base di studi poi rivelatisi inattendibili (alcuni addirittura ritirati dalla rivista scientifica che li aveva dapprima pubblicati).

Fin dall'inizio dell'epidemia, quando l'armamentario terapeutico (plasma iperimmune, comuni farmaci antivirali e antinfiammatori) era circoscritto all'ambito ospedaliero e i vaccini erano di là da venire, medici stimati (il Prof. Luigi Cavanna a Piacenza, il Prof. Alessandro Capucci a Piacenza, la Dottoressa Paola Varese a Ovadia e molti altri) hanno verificato l'efficacia di vari protocolli di cura domiciliare della COVID-19 basati su comuni antivirali, antinfiammatori e antibiotici (oltre a immunomodulatori come la vitamina D). Tali protocolli si sono consolidati anche livello internazionale (v. anche: Procter et al, 2021, Alexander et al. 2021), ma sono stati sistematicamente ignorati, quando non ostracizzati dalle autorità, giungendo ad ostacolarne non solo l'utilizzo, ma anche l'investigazione (ad esempio in Italia accentrando l'approvazione degli studi clinici presso un unico Comitato di Bioetica).

L'OMS e le Agenzie nazionali responsabili della salute pubblica dovrebbero essere particolarmente attenta a tali opzioni in considerazione di almeno tre principi (che rappresentano per l'OMS dei veri e propri vincoli di mandato): 1) promuovere e supportare la disponibilità di interventi basati sulla propria lista di farmaci essenziali; 2) supportare approcci terapeutici in linea con la strategia delle cure primarie per la salute (*Primary Health Care*); 3) garantire il principio di priorità delle cure domiciliari e di sanità territoriale. L'OMS ha mostrato invece scarsa attenzione se non esplicita avversione verso queste opzioni terapeutiche e ancora fino ad agosto 2021 dichiarava nelle sue linee guida:

“... che i pazienti con COVID-19 ricevano un trattamento per i loro sintomi, come antipiretici per la febbre e il dolore (secondo le indicazioni dei produttori) così come una nutrizione adeguata e una reidratazione appropriata” (WHO 13/08/2021)

Sempre nelle stesse linee-guida l'uso di antibiotici veniva riservato ai soli casi di COVID-19 in cui esista “il sospetto clinico di una infezione batterica”. Da quelle raccomandazioni non si sono discostate per molto tempo le nostre linee guida ministeriali,³³ splendidamente sintetizzate nell'ormai nota raccomandazione: “paracetamolo e vigile attesa”.

È bene notare che il paracetamolo possiede solo proprietà antipiretiche e antidolorifiche, e che la febbre gioca un ruolo fondamentale nella messa in atto delle difese naturali contro le infezioni. In aggiunta, è noto che il paracetamolo è un inibitore del glutathione (GSH), un potente antiossidante fisiologico essenziale nella lotta contro le infezioni (Khanfar e Al Qaroot 2000, Sestili et al. 2020); quindi il suo uso dovrebbe essere francamente sconsigliato.

³³ https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=null&id=5449.

Semmai dovrebbe essere raccomandato l'uso a tempo debito di antinfiammatori non steroidei, per i quali quantomeno l'OMS riconosce che "non ci sono prove che indichino l'esistenza di gravi eventi avversi nei pazienti con COVID-19" (WHO 13/08/2021). Ma se non ci sono effetti avversi e le conoscenze fin qui acquisite circa la patogenesi della COVID-19 indicano che l'aggravarsi della malattia risulta dalla reazione infiammatoria, perché non raccomandarne, anziché impedirne l'uso?

Anche ora che i vaccini sono disponibili, ma non danno un'immunità sterilizzante e non impediscono la re-infezione del vaccinato (oltre ad essere associati a rischio noto ed ignoto, v. Cap.II e Appendice A), le terapie domiciliari, la cui efficacia è indipendente dal ceppo virale, dovrebbero assolutamente essere promosse (Appleby, 2021; Ford, 2021, Appendice C).

Oltre all'imperativo etico e deontologico di prendere in carico il paziente e fornirgli una cura tempestiva fin dalle prime fasi della patologia, non è superfluo ricordarne i molteplici vantaggi *diretti* in termini di prevenzione di ospedalizzazioni e decessi (Suter et al. 2021) e di controllo della diffusione dell'epidemia — notoriamente favorita da focolai nei luoghi di cura — oltre che *indiretti*, quali la riduzione dei decessi dovuti ad altre patologie non adeguatamente curate per via degli intasamenti negli ospedali (v. Knapton 2021). In Italia esami diagnostici e attività di screening sono stati differiti per timore del contagio (lo screening oncologico nel 2020 ha visto una diminuzione di 1.400.000 test), mentre il tasso di mortalità per cancro al colon e per malattie cardiocircolatorie è aumentato dell'11,9% e 60% rispettivamente (Notiziario Aiom, 24 settembre 2020). Hamilton et al. (2020) avevano facilmente già previsto dalla prima ondata un notevole aumento della mortalità per ritardi nelle diagnosi dovute alla riduzione dei servizi sanitari per patologie non-COVID.

Una promozione sistematica delle terapie COVID avrebbe anche ridotto, se non del tutto evitato, la necessità di misure fortemente compromissorie delle libertà individuali e sociali, come i cosiddetti lockdown e "coprifuoco", con le relative conseguenze socio-psicologiche (Bendavid et al. 2020).

Il tasso di mortalità della COVID-19 è significativamente diverso nel setting domiciliare (< 1%) rispetto a quello ospedaliero (>>10%) (Arshad et al. 2020; Axfors et al. 2020); questa variabilità è certamente dovuta in parte a bias di selezione — in questo caso dovuta alla differenza sistematica della popolazione curata in ospedale rispetto a quella curata a casa — oltre all'incidenza di superinfezioni batteriche relativamente prevalenti nei nosocomi (Falcone et al. 2021). È però plausibile che se si fosse evitato di lasciar aggravare i pazienti fino al punto di non avere altra scelta se non il ricovero ospedaliero, si sarebbero certamente salvate molte vite, non da ultimo perché lo stesso sovraccarico di ricoveri e la pressione su un sistema sanitario saturo incrementa la mortalità ospedaliera in modo quantificabile (Soria et al. 2021).

Di fronte alla gravità della patologia, specialmente nei soggetti più suscettibili (scopriamo ora, anche vaccinati, v. Cap. 2), le cure domiciliari, rappresentano un'opzione che non può essere scartata e che anzi va implementata sistematicamente.

Nessun approccio, che sia vaccino o trattamento, è disponibile ed efficace per tutti i casi e per tutte le varianti di questo Coronavirus: per questo tutte le armi a nostra disposizione andrebbero utilizzate. Chi ostacola l'uso di trattamenti disponibili con sufficienti evidenze di un rapporto favorevole tra benefici e rischi condivide la responsabilità di un aumentato rischio di mortalità, morbosità ed effetti avversi della COVID-19.

In appendice illustriamo alcuni dei farmaci che hanno formato parte dei protocolli di maggior successo in base a quanto rilevato in letteratura e nell'esperienza collettiva di moltissimi medici in Italia e all'estero. Qui presentiamo il dibattito sull'idrossiclorochina come caso studio per il fenomeno della cosiddetta "cattura del regolatore" (v. Cap. 4).

2. Il caso idrossiclorochina

L'uso emergenziale (off-label) dell'idrossiclorochina (d'ora in poi HCQ per convenienza) è stato dapprima raccomandato e poi sconsigliato da FDA, OMS e EMA. Tale decisione si è basata su studi poi rivelatisi fraudolenti (Mehra et al. 2020 a, b) e ritirati appena una settimana dopo essere stati pubblicati (The Guardian, 2020; Baker et al. 2020). Tuttavia, nessuna delle agenzie intergovernative è ritornata sui suoi passi, e le agenzie nazionali hanno accolto il loro parere negativo, proibendo o

circoscrivendo l'uso di tale farmaco al setting sperimentale, sulla base di ulteriori studi fallaci (e.g. Boulware et al. 2020; Skipper et al. 2020). Tale restrizione ha di fatto non solo privato i malati COVID-19 di una possibile opzione terapeutica, per di più in un momento in cui non esistevano molte alternative se non sperare nelle proprie difese immunitarie, ma ha anche ridotto drasticamente la possibilità di raccogliere “real-world evidence”, l'evidenza più rilevante, proprio nel momento in cui se ne aveva più bisogno.

In Italia il tentativo di circoscrivere l'utilizzo di HCQ al setting sperimentale è stato impedito dalla coraggiosa iniziativa di un gruppo di medici che hanno presentato ricorso al TAR contestando la decisione dell'AIFA, con esito favorevole (11 dicembre 2020) (<https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato7506782.pdf>), poi impugnato di nuovo pervicacemente dall'Agenzia ed infine rigettato (http://www.quotidianosanita.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo_id=94935).

La relazione scientifica su cui si basava tale ricorso sottolineava che la raccomandazione dell'AIFA non si giustificava

- né sulla base di considerazioni di opportunità decisionale (analisi costi-benefici del trattamento in rapporto alle alternative disponibili e al decorso della malattia);
- né di conoscenze della farmacodinamica del farmaco e della sua storia clinica. Infatti, HCQ è un antimalarico e antinfiammatorio ben noto per la sua relativa sicurezza in uso cronico.

Appare evidente che la decisione circa l'adozione di un farmaco non può fondarsi su una lettura acritica dell'evidenza primaria, senza considerare elementi di distorsione opportunistica di tale evidenza.

Pur rispondendo ad alcuni indicatori formali di qualità, come la randomizzazione e la presenza di un controllo, gli studi su cui FDA, EMA e AIFA hanno fondato le loro decisioni nascondono lacune sostanziali. Alcuni non hanno potenza sufficiente a rilevare l'effetto studiato a causa di un campionamento incompleto rispetto a quello prestabilito (Abd Elsalam et al. 2020, Borba et al. 2020, Chang et al. 2020, Chen et al. 2020a, b, Gentry et al. 2020, Ulrich et al. 2020 – TEACH study), o all'interruzione dello studio per mancato raggiungimento del numero stimato di eventi clinici (Johnston et al. 2021, Abella et al. 2020, Rajasingham et al. 2020). Altri studi hanno un braccio di controllo con placebo a fronte di un braccio di trattamento con dosaggio eccessivo, facendo così risaltare maggiormente eventuali eventi avversi (Geleris 2020, Horby et al. 2020, SOLIDARITY trial, Abella et al. 2020, Cavalcanti et al. 2020, Sanofi trial, 2020). Altri studi ancora hanno un controllo attivo, con somministrazione di più farmaci (antivirali, antinfiammatori, antibiotici, cortisonici) riducendo così la probabilità di osservare un possibile effetto positivo di HCQ nel gruppo di trattamento, rispetto al gruppo di controllo (Cavalcanti et al. 2020, Paccoud et al. 2020).

Alcuni trial randomizzati sono condotti a distanza, reclutando i soggetti (sani) su piattaforma digitale (Boulware et al. 2020, Skipper et al. 2020, Rajasingham et al. 2020), quindi sono ben poco rappresentativo dell'uso di HCQ in malati COVID curati individualmente. Nonostante ciò, questi studi hanno avuto un impatto considerevole sulla decisione del regolatore di restringere l'utilizzo di HCQ agli studi sperimentali.

2.1 Doppi standard nella valutazione della qualità dell'evidenza

La relazione scientifica dei medici che hanno fatto ricorso all'AIFA rileva che il report dell'Agenzia ha utilizzato doppi standard nel valutare l'evidenza disponibile, prendendo come buoni *prima facie* tutti gli studi che ne rilevavano l'inefficacia o la mancanza di sicurezza, obiettando invece agli altri delle lacune metodologiche, a volte in modo ingiustificato. Ad esempio, lo studio di Yu et al. 2020 è stato considerato dall'AIFA come difficilmente interpretabile per la presenza di varie *bias*, non specificate. Questo giudizio sorprende per via del fatto che lo sbilanciamento dei gruppi (baseline imbalance) è stato esplicitamente controllato dagli autori e rilevato solo per la variabile di assunzione di interferone. Allo studio di Catteau e colleghi (2020) è stata riservata una sorte simile. Lo studio registra un minore tasso di mortalità nel gruppo HCQ (17,7%) rispetto al controllo (21,1%), con un adjusted hazard ratio di 0.684 (95% CI: 0.617-0.758), che equivale ad una riduzione della mortalità del 30% per il gruppo HCQ. Lo studio inoltre mostra un'interazione tra la variabile di efficacia del farmaco e la variabile di tempo di inizio della terapia: per il sottogruppo di pazienti che hanno cominciato la terapia entro i 5 gg dall'esordio della patologia le percentuali migliorano ulteriormente. Il report dell'AIFA (2020)

qualificava questi risultati come difficilmente interpretabili perché i due gruppi (HCQ e controllo), sarebbero stati diversi al “baseline”, cioè all’inizio dello studio. Ma la misura utilizzata dagli autori ne ha tenuto conto, utilizzando un propensity-weighted score.

Relativamente ad uno studio multicentrico retrospettivo su 2541 pazienti (Arshad et al. 2020) che riporta un beneficio significativo in termini di sopravvivenza dei pazienti sottoposti a trattamento con HCQ (o HCQ e azitromicina), rispetto alla „standard care“ ($p < 0.0001$), AIFA enfatizza la possibilità di confondimento per via di “allocation bias”, un tipo di bias che riguarda gli studi sperimentali, non quelli osservazionali (più suscettibili di soffrire invece di self-selection bias).

Il fatto che l’evidenza proveniente da studi con conflitti di interesse dichiarati non sia stata sottoposta ad alcun setaccio critico dovrebbe far riflettere. Perché esigere la dichiarazione di possibili conflitti di interesse nelle pubblicazioni scientifiche, se poi non se ne tiene conto nel valutare l’affidabilità dei risultati presentati? A maggior ragione questi aspetti dovrebbero essere tenuti in considerazione quando si prendono decisioni importantissime per la collettività e il sistema sanitario sulla base di informazioni fornite per lo più da soggetti portatori di interessi.

Va infine rilevato che nel caso di HCQ si è assistito ad una vera e propria tempesta di studi nulli. Questo è un dato significativo di per sé in un ecosistema scientifico che è noto per essere sbilanciato verso la pubblicazione di studi che raggiungono significatività statistica (cosiddetto “publication bias”) (Grimes et al. 2018, Button et al. 2013, Ioannidis 2005, 2018, Matthews et al. 2017, Munafò 2017, Prinz et al. 2011, Simmons et al. 2011, Young et al. 2008, Wasserstein and Lazar 2016, Egger 1998, Dickersin 1993). Ciò spinge a chiedersi quale movente possa indurre équipe intere di scienziati a riservare risorse e tempo per confermare l’inefficacia di un farmaco off-label.

Il prossimo capitolo è dedicato ad affrontare queste tematiche.

Capitolo 4

Science lobbyism, conflitti di interesse e cattura del regolatore

1. Introduzione

L'emergenza COVID-19 ha rivelato i molteplici modi in cui l'incertezza scientifica può essere minimizzata, enfatizzata, o utilizzata opportunisticamente per motivi strategici più o meno espliciti. Ne risulta un ecosistema di segnalazione dei dati e di interpretazione delle evidenze piuttosto "rumoroso", con una conseguente drastica compromissione dell'efficienza dei processi decisionali (Biagioli 2016, Abbasi 2020).

In medicina, che, ricordiamo, non è una scienza esatta, dibattiti anche molto accesi, sono il pane quotidiano (Coccheri 2017, Prasad & Cifu 2019, Boniolo et al. 2019, Andersen et al. 2019). Tuttavia, quando lo scontro tra diversi approcci terapeutici è verosimilmente alimentato da interessi divergenti (Diggle et al. 2020, Abbasi 2020; Saltelli et al. 2020, Lohse et al. 2020) è bene analizzarne le dinamiche e gli esiti.

In quanto scienza idiotetica piuttosto che nomotetica, cioè volta alla diagnosi e cura del singolo, la medicina non mira tanto alla scoperta di leggi generali, quanto allo studio della combinazione di fattori, clinici, subclinici, epidemiologici o di altro tipo, che contribuiscono in una categoria di soggetti (o in un soggetto specifico) all'emergere di certi fenomeni piuttosto che altri, basandosi su leggi o regolarità generali (biologiche, patofisiologiche, genetiche ecc.). Il focus sui fattori che sono alla base di certi esiti, e del loro effetto sinergico, è testimoniato anche dalla crescita esponenziale di metodologie volte a rilevare effetti di interazione, mediazione e moderazione (Nisson et al. 2021) e delle branche della "precise" e "personalized" medicine.

Tuttavia, le gerarchie dell'evidenza sviluppate nell'ambito del paradigma EBM (Evidence Based Medicine), favoriscono una visione galileiana della medicina, in cui lo studio è volto ad isolare la relazione causale di interesse da eventuali interferenze. La strumentazione standard più usata, soprattutto in clinica, mira a minimizzare l'errore casuale e l'errore sistematico, o, detto altrimenti, a massimizzare l'accuratezza e la validità interna (garanzia che l'effetto osservato sia dovuto solo e soltanto al trattamento investigato). La precedenza garantita agli studi sperimentali su quelli osservazionali è dettata da questo requisito, ma trascura l'importanza della validità esterna degli studi, cioè la garanzia che l'effetto osservato in uno studio possa essere estrapolato a popolazioni o individui con caratteristiche diverse sotto diversi punti di vista (CEBM, 2020; Guyatt et al. 2011, Howick, 2011, Boon et al. 2021, Alonso-Coello et al. 2016, Moberg et al. 2018, Schünemann et al. 2016, Andrews et al. 2013). Questo approccio è fortemente limitato in quanto:

"it is a long way from establishing efficacy of a given treatment in a given sample from assessing its effectiveness in a different population" (Cartwright 2011).

Purtroppo, la "real-world evidence", cioè quella con più alta validità esterna, è proprio quella che ha minori possibilità di passare attraverso il filtro delle meta-analisi, per i loro stringenti criteri di inclusione. Questo compromette ulteriormente la generalizzabilità e l'attendibilità di queste procedure di aggregazione dei dati (Stegenga 2011).

Prendendo ad esempio il caso dell'HCQ, si nota come l'accento posto tradizionalmente sulla massimizzazione della validità interna a discapito di quella esterna ha oscurato il fatto che molti degli

studi su cui hanno fatto più affidamento le Agenzie del farmaco per prevenire decisioni in merito, perché randomizzati, utilizzavano però endpoint “rumorosi”, come la durata della degenza ospedaliera o la viral clearance, o inadeguati alla valutazione di una terapia in fase precoce, come il tasso di mortalità (e.g. Chen C-P. et al. 2020, Hraiech et al. 2020, Molina et al. 2020, Lyngbakken et al. 2020, Omrani et al. 2020, Taramasso et al. 2020), anziché avvalersi di endpoint pertinenti come il tasso di ospedalizzazione o decorso della patologia, utilizzati invece dagli studi osservazionali. Come rilevato da diversi autori, anche studi osservazionali possono fornire una garanzia ragionevole che l'effetto osservato sia dovuto solo al fattore investigato, qualora eventuali confonditori o effetti casuali non ne possano spiegare l'entità (Glasziou et al. 2007, Aronson and Hauben 2006, Hauben and Aronson 2007, Howick 2011). Tuttavia questi sono stati sistematicamente sottovalutati nella valutazione dell'efficacia e della sicurezza del farmaco.

Come abbiamo potuto ampiamente mostrare nelle sezioni dedicate all'evidenza relativa all'efficacia e al rischio dei vaccini, il regolatore non ha mosso lo stesso tipo di obiezioni metodologiche nei confronti di dati sperimentali praticamente privi di controllo e di una farmacovigilanza assolutamente inadeguata per la rilevazione attendibile dei rischi a medio-lungo termine associati ai vaccini.

Gli esperti di fondamenti del metodo scientifico insistono da tempo anche sul fatto che le implicazioni epistemiche di un dato scientifico debbano essere considerate nel contesto dell'intero corpus di evidenze e delle teorie disponibili. L'approccio ipotetico-deduttivo che soggiace alla metodologia del test dell'ipotesi fisheriana (ovvero à la Neyman-Pearson) non è l'unico strumento disponibile e, in un contesto di emergenza, nemmeno il più adeguato. Occorrono strumenti che tengano conto dell'incertezza e la incorporino in una valutazione del supporto alle ipotesi in gioco fornito dalle evidenze disponibili, alla luce di tutte le spiegazioni plausibili (Reiss 2015, Landes et al. 2018) e delle opzioni disponibili in termini decisionali.

Quel che conta analizzando il dato è valutare quali tra le possibili spiegazioni plausibili in gioco, contribuisca di più alla spiegazione del dato: presenza di un effetto reale, errore casuale, confonditore, bias di vario tipo ecc.

Banalmente, riprendendo il caso di HCQ, ci si sarebbe dovuti chiedere: è possibile spiegare i dati positivi riscontrati dai medici sul campo in termini di casualità o di effetto placebo? L'andamento repentino dell'infezione da SARS-CoV-2 rende implausibile questa spiegazione. Quali altre spiegazioni possono essere addotte? Un bias dei medici curanti è ugualmente da escludere in quanto in situazioni di emergenza quali quella della prima ondata, si poteva temere rumore dei dati, piuttosto che distorsione sistematica (tanto più trattandosi di evidenza raccolta sul campo, da medici senza alcun coinvolgimento finanziario con le ditte produttrici del farmaco). L'evidenza è anche abbastanza robusta in quanto rileva statistiche simili, ad esempio relativamente al tasso di ospedalizzazione, in contesti molto diversi (pazienti oncologici, soggetti con più comorbidità o nessuna, curati da medici di base, ospedalieri, specialisti ecc. in varie zone geografiche).

2. Science lobbyism

Un ulteriore fattore fondamentale nella valutazione dell'evidenza, specie in contesti caratterizzati da forti conflitti di interesse, è ovviamente la dimensione strategica insita nella raccolta, analisi, valutazione e comunicazione dell'evidenza.

La ricerca scientifica non è prodotta esclusivamente per puro desiderio di verità. Gli enormi sforzi profusi nel sottolineare l'importanza di dichiarare i propri conflitti di interesse e le riforme in corso nei suoi vari settori testimoniano la consapevolezza condivisa che forze esogene svolgono un ruolo determinante nella ricerca scientifica. In quanto pratiche sociali, le attività di ricerca sono caratterizzate da una complessa rete di incentivi e vincoli personali, sociali e finanziari. Le dimensioni strategiche nella produzione, selezione e divulgazione delle evidenze sono infatti oggetto di diversi filoni di ricerca. Gli incentivi alla distorsione dell'evidenza in ambito biomedico e farmaceutico sono particolarmente forti. A partire dal caso Contergan, sono innumerevoli i casi di prodotti farmaceutici tenuti in commercio grazie a spericolate manovre di occultamento/distorsione delle evidenze che ne attestavano la pericolosità per la salute (ad esempio Croniassal, Cordichin, DES, Vioxx, Tamiflu, tanto per citarne alcuni).

È interessante ricordare qui lo sfogo del Direttore del Center for Evidence Based Medicine di Oxford, Carl Heneghan, il quale alla conferenza annuale dell'EBM, "Evidence Live" del 2018, ha dichiarato nel discorso inaugurale: "all things considered, medical evidence was better before the emergence of the EBM paradigm than now" (Evidence Live Event, Oxford, 18-20 June 2018, Opening Address). Questo stato di cose non sorprende se si considerano i potenti incentivi finanziari che configurano la ricerca biomedica.

Utilizzando le riviste scientifiche, i media e le piattaforme *social* integrate, i colossi farmaceutici hanno costruito una formidabile macchina di persuasione della comunità scientifica, dei decisori politici, dei trend-setter (Goldacre 2014; Abeyasinghe 2017)³⁴ In questo meccanismo, i trial randomizzati vengono considerati come la "currency" dello *science lobbyism* (Foucart et al. 2020).

In questi contesti, il regolatore fa affidamento su indicatori formali di qualità (randomizzazione, doppio-cieco ecc.), ma è proprio nella consapevolezza di tale strategia, che l'agente portatore di interessi se ne serve opportunisticamente. Ad esempio, il corpus di evidenze relative al farmaco HCQ è popolato da una proporzione del tutto inusuale di studi randomizzati con risultato significativamente nullo. La cosa stupisce vista la notoria propensione delle riviste a pubblicare studi il cui risultato raggiunge la significatività statistica ("publication bias": Olson et al. 2002; De Vito & Goldacre 2019; Begg. 1994). Ci si chiede cosa possa motivare così tanti ricercatori e istituti di ricerca ad allocare risorse e tempo alla corroborazione di un'ipotesi nulla, oltretutto relativamente ad un farmaco ormai fuori brevetto da anni. Visto che le risorse sono limitate per tutti, perché dovrebbero essere consumate al fine di eliminare un'opzione anziché nel tentare di scoprire alternative migliori?

È ovvio a questo punto che la pubblicazione di un insieme inverosimile di studi privi di significatività statistica in relazione ad HCQ è stata probabilmente funzionale all'eliminazione di una potenziale alternativa a farmaci più lucrativi, sia creando una base evidenziale negativa per il regolatore che ne dovrà tener conto, sia alimentando una narrativa mediatica, che influenzi l'opinione pubblica in senso sfavorevole (v. anche Berry et al. 2021). Una prova inequivocabile di manipolazione del decisore pubblico esercitata con successo è ad esempio il mancato ripristino dell'approvazione emergenziale di HCQ, ritirata ad esempio dall'FDA il 15 giugno 2020, sulla base di studi fraudolenti, poi velocemente ritratti (Mehra et al. 2020, 2020a). Anche la restrizione dell'uso di HCQ al setting sperimentale è stata giustificata sulla base di studi discutibili (Boulware et al. 2020, Skipper et al. 2020, Al-Kofani et al. 2020, Rajansingham et al. 2020). Si tratta di trial randomizzati su individui sani o asintomatici, reclutati via internet che basano le loro conclusioni su una sorta di reverse p-hacking (campionamento insufficiente, suddivisione ad hoc in sottogruppi, scelta arbitraria della misura dell'effetto (v. anche Watanabe 2020, Yang et al. 2020, Cohen 2020). Carenze analoghe vengono riscontrate in altri studi alla base della decisione del regolatore relativamente ad HCQ (e.g. Mahévas et al. 2020, Paccoud et al. 2020). Nel caso dell'H1N1, invece in seno al Consiglio d'Europa si denunciarono tattiche manipolatorie dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, che sembravano finalizzate a montare una pandemia inesistente (Abeyasinghe, 2017).

La dimensione strategica della ricerca e della comunicazione scientifica è ormai un dato assodato in letteratura (Cain et al. 2005, Edwards and Roy 2017, Engel 2015, Fanelli 2009, Doshi 2014, Horton 2004). Ne andrebbe dunque tenuto conto ogni qual volta si valuta evidenza scientifica, specialmente se proveniente da una fonte afflitta da conflitti di interessi. Altrimenti, perché insistere nel renderli espliciti?

L'attendibilità degli studi scientifici può venir meno per la presenza dolosa di *bias* nella raccolta e rappresentazione dei dati, dell'uso di metodologie "ad hoc" formalmente corrette ma sostanzialmente fuorvianti, fino a veri e propri casi di manipolazione o falsificazione di dati. Queste prassi di lobbismo scientifico, cattiva condotta³⁵ e di uso strategico e selettivo dell'evidenza, sono state ampiamente documentate in letteratura (Longino 1990; Henry 2009; Di Tillio et al 2017; Vazire 2017; Stegenga 2018; Henry & Ottaviani 2019; Ioannidis, 2019; Adda et al 2020). Esse, oltre che creare rumore di fondo nell'ecosistema scientifico ed artificiose polarizzazioni di teorie ed evidenze empiriche, causano il cortocircuito della funzione regolatoria, in quanto inquinano il successivo processo decisionale

³⁴ La Pfizer non è certo disavveza a tali strategie: <https://www.justice.gov/opa/pr/justice-department-announces-largest-health-care-fraud-settlement-its-history?fbclid=>

³⁵ Per un'ampia rassegna di esempi, si veda la pagina:

https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_scientific_misconduct_incidents

pubblico ed il perseguimento di decisioni basate sulle migliori evidenze (cosiddetto *evidence-based policy-making*). L'uso paradigmatico di queste strategie è stato ben documentato a proposito del fenomeno del "negazionismo scientifico" nell'industria dell'energia e del tabacco, le quali negli Stati Uniti hanno finanziato a lungo la produzione di evidenze scientifiche partigiane o contraffatte, tese a minimizzare l'entità di danni ed esternalità prodotti dai loro rispettivi mercati, in modo da contrastare decisioni pubbliche e regolatorie che avrebbero ridotto la profittabilità dei rispettivi campi di attività (Oreskes e Conway 2010; Oreskes et al 2018).

Un aspetto particolarmente preoccupante, evidenziato implicitamente nella stessa carrellata dei riferimenti bibliografici sopra citati, è la crescente mole di studi che rilevano l'aumento dell'incidenza di questi fenomeni proprio nella ricerca bio-medica, con una frequenza che è aumentata di pari passo con l'auspicato dibattito che la stessa ricerca biomedica ha avviato su sé stessa, e sul suo paradigma chiave, quello della "evidence-based medicine" (Every-Palmer and Howick 2014). Un tema chiave è stato il riscontro del fatto che il finanziamento e/o la sponsorizzazione della ricerca bio-medica da parte dell'industria tende ad influenzare i risultati dei trial clinici beneficiari (Kjaergard and Als-Nielsen 2002; Lexchin et al. 2003; Bero et al. 2007; Sismondo 2008), rispetto al controfattuale. Di certo, la riflessione sull'esperienza statunitense è iniziata prima che altrove (Field 2009), ma la mancanza di norme cogenti sulla trasparenza dei rapporti finanziari tra industria e mondo della ricerca scientifica, e quindi di dati di sufficiente rappresentatività, hanno impedito di condurre studi sistematici e comparativi per ambiti clinici e paesi, lasciando le evidenze episodiche e parziali. Purtroppo, ad oggi in tutto il mondo vi sono solo due casi di paesi in cui è obbligatoria per legge la pubblicazione dei dati sui finanziamenti ricevuti dai ricercatori bio-medici, e più in generale da medici: gli Stati Uniti e la Francia (cfr. rispettivamente sito "\$ for Docs", a cura di Pro Publica, e "€ for Docs").

3. Conflitti di interesse

Il tema del conflitto di interessi (COI) e il suo impatto sull'integrità della ricerca scientifica e la pratica clinica ha registrato uno sviluppo significativo nelle scienze bio-mediche da pochi decenni. Alla fine del secolo scorso gli studi sul tema si sono moltiplicati, mentre all'inizio del nuovo Millennio la pubblicazione negli Stati Uniti del rapporto "Conflict of Interest in Medical Research, Education and Practice" (IOM, 2009) ha costituito, oltre che una prima revisione sistematica di una letteratura ormai vastissima, una tappa importante di riflessione sulle soluzioni per fronteggiare le sfide poste dal conflitto d'interessi e dalla crescente presenza dell'industria nella ricerca e nella pratica clinica. Questi fenomeni ciclicamente originano casi di abuso della fiducia del pubblico nella scienza e nella medicina, spreco di fondi pubblici e privati, frodi scientifiche, scandali politici e danni alla salute (tra i tanti best-sellers sul tema, ricordiamo i più noti: Angell, 2004; Kassirer, 2005; Rost, 2007; Gøtzsche, 2013; O'Mahony, 2019). Ad esempio, García (2019) stima che il 10-25% della spesa sanitaria nel mondo sia assorbita dalla corruzione.

Nonostante il clamore che questi fenomeni suscitano periodicamente nell'opinione pubblica, preoccupa il fatto che, anche negli stati più sviluppati e democratici occidentali, raramente si passa dalla denuncia alle necessarie riforme e misure di prevenzione. Ad esempio, come si esporrà *infra*, attualmente solo due paesi al mondo – Stati Uniti e Francia – hanno un sistema affidabile di trasparenza obbligatoria sui finanziamenti dell'industria privata al mondo clinico. Questo potrebbe significare che, il giornalismo d'inchiesta, la giustizia e la ricerca scientifica - seppur molto importanti - non riescano da soli ad incidere sui problemi di fondo dell'ecosistema sanitario, se poi difetta la volontà di riforma e l'integrità della classe politica nazionale ed internazionale.

Un'importante premessa è che discutere di conflitto d'interessi, frodi nella sanità, fallimenti e cattura del decisore pubblico, e delle strategie di condizionamento da parte dell'industria è particolarmente urgente in Italia. Qui il percorso curriculare universitario e specialistico nelle scienze-biomediche manca di insegnamenti interdisciplinari che rendano i futuri professionisti delle scienze bio-mediche consapevoli dei forti rischi di condizionamento e di corruzione della scienza, della clinica e dei suoi attori. Al contrario, la consapevolezza su questi stessi temi è maggiore nelle scienze sociali (come tra gli economisti, sociologici, giuristi e scienziati politici), nelle quali da molti decenni si studiano le strategie orientate al profitto di grandi conglomerati industriali (che possono includere "Big Pharma", ma anche altri giganti high-tech della Internet economy, a motivo delle partecipazioni azionarie

incrociate). Queste strategie di dominanza del mercato, studiate tipicamente nella teoria dell'antitrust e della regolazione, possono costituire una grande minaccia per l'integrità scientifica e la pratica clinica, sviandole subdolamente dai loro interessi primari orientati al benessere della collettività. Ulteriormente l'Italia è un paese da decenni in coda alla classifica dei ranking internazionali per forza della legge e stato di diritto (cosiddetta "rule of law" – ad es. gli indicatori Worldwide Governance della World Bank), ma anche noto per la persistenza dei fenomeni corruttivi (Della Porta e Vannucci, 2007), l'inefficienza comparata della Pubblica Amministrazione (Melis, 1996; Cerase, 2017) e la mancanza di norme efficaci per la trasparenza e la disciplina dei legami industria-sanità. Pertanto, un tale contesto istituzionale cronicamente 'debole' rende l'Italia un paese particolarmente vulnerabile ai fenomeni di conflitto d'interessi, cattura del regolatore e cattiva condotta scientifica, specie nel clima di eccezionalità che caratterizza le emergenze sanitarie, in cui tradizionalmente la sensibilità per il controllo democratico sulle istituzioni si affievolisce.

4. Asimmetrie informative

Pur ricordando che il conflitto d'interessi può risultare in *bias* (inteso come pregiudizio che mina l'obiettività) e che il *bias* può compromettere la capacità di giudizio e professionale, Stead (2017) sottolinea come questa alterazione della capacità di giudizio legata al conflitto d'interessi non presuppone necessariamente il dolo di procurare inganno o di commettere una frode da parte del soggetto agente: in altre parole, il conflitto d'interessi da solo è così potente che può fungere da condizione sufficiente per distorcere la capacità di giudizio, anche quando il comportamento dello scienziato o del decisore pubblico sia improntato – almeno nelle intenzioni – ad onestà ed integrità scientifica. Riteniamo che questa qualificazione sia importante, poiché collega i risultati della letteratura conflitto d'interessi in medicina con quelli della teoria della regolazione più recente, dell'epistemologia e delle scienze cognitive, che insistono sui *bias* involontari e sui limiti della razionalità deliberativa.

Un fatto assodato è che il conflitto d'interessi rappresenta sempre una condizione di rischio, ma esso in ambito sanitario può diventare molto pericoloso, più che nel resto dell'economia e della società. Il motivo fondamentale è che una serie di caratteri e fattori intrinseci alla conoscenza scientifica, alla mente umana (tipicamente avversa al rischio di salute e di morte) e alle istituzioni della società capitalistica rendono gli ambiti conoscitivi e decisionali tipici della sanità simili a contesti modellizzabili come in una relazione "principale-agente" (Jensen e Meckling, 1976), e soggetti ad "asimmetria informativa"³⁶.

Come noto, l'unione delle due condizioni rende particolarmente difficile formulare una decisione appropriata da parte del "principale" (quale è il paziente o il regolatore in ambito sanitario), che è afflitto da un gap di informazione e conoscenza rispetto all'"agente" (il clinico, o lo sperimentatore – specie quando quest'ultimo è un privato orientato al profitto). Alla luce del gap conoscitivo, il principale deve comunque attuare una delega di potere decisionale all'agente, in quanto soggetto più informato e competente, cercando però di minimizzare i rischi di "azzardo morale" che l'agente potrebbe compiere a causa del conflitto di interessi in cui si trova. Tipicamente, il principale non ha a disposizione strumenti cogenti di controllo e sanzione dell'azione dell'agente (come avviene nella delega connessa a beni di esperienza e di fiducia come la salute), ma può solo predisporre uno schema di incentivi e controlli sull'agente, che però sono di imperfetta efficacia. Nel prosieguo, vedremo che in questi contesti scientifici e regolatori, la soluzione dei dilemmi originati dal conflitto d'interessi nella sanità richiedono la presenza di solidi presidi istituzionali (un giornalismo e una giustizia efficaci, la trasparenza e l'accesso civico ai dati – cosiddetto Freedom of Information Act, la limitazione del fenomeno delle porte girevoli - "revolving doors", ecc.) e, nei casi di debolezza istituzionale, anche un ruolo coraggioso di supplenza della società civile e del suo capitale sociale (si pensi al ruolo dei *whistleblower*).

³⁶ Per questa ultima, si rimanda ai lavori di economisti e premi Nobel quali George Akerlof, Michael Spence, e Joseph Stiglitz. L'asimmetria informativa in sanità viene causata da diversi fenomeni: la maggiore R&S e l'esperienza operativa acquisita dall'industria regolamentata rispetto al regolatore (dovuta al "learning by doing" e ai segnali di mercato), la imperfetta e complessa misurabilità degli input informativi per il processo decisionale pubblico (es: i risultati della ricerca e pratica clinica), le imperfezioni di funzionamento della pubblicistica scientifica, la carenza di risorse operative del regolatore, ecc.

5. Potere di mercato (Market Power”)

L’emergere del conflitto d’interessi è connesso all’esistenza di interessi contrapposti in capo ad uno o più soggetti economici (ad es., il clinico o lo sperimentatore), che dovrebbero perseguire un interesse primario della collettività (rispettivamente, la cura della salute pubblica o l’integrità della scienza), ma sono anche attirati da un interesse secondario privato (reddito, carriera o altri benefit). In altri termini, il conflitto d’interessi non è un comportamento, ma uno stato di valori, interessi ed incentivi ad esso preliminare, che può facilmente condizionare lo stesso comportamento, sviandolo dai fini primari e/o subordinandoli a quelli secondari. Il conflitto d’interessi può essere indotto da condizioni strutturali del settore o da specifici atti di altri agenti, e tipicamente coinvolge più soggetti, portatori di interessi contrapposti o comunque disallineati. Come sopra anticipato, spesso, la condizione di conflitto d’interessi si associa a contesti “principale-agente” e di asimmetria informativa. Nella teoria economica è assodato che l’asimmetria informativa sia una tipica situazione causa di fallimenti del mercato, ossia di una situazione in cui il sistema economico non riesce più a garantire un equilibrio di prezzi e prodotto socialmente ottimale o comunque “accettabile”. Lo stesso dicasi per l’ulteriore circostanza in cui nel mercato vi sia un rilevante potere (appunto, “market power”) in capo ad uno o più grandi e potenti soggetti economici. Purtroppo, entrambe le cause di fallimento ricorrono nel mercato della sanità, dove vi sono, oltre che attività scientifiche ed innovative complesse (fonti di asimmetria informativa), anche contesti oligopolistici concentrati o addirittura monopoli (anche legali, si pensi a quello conferito dai brevetti). Ulteriormente, va ricordato che per la teoria economica più recente entrambe le cause di fallimento del mercato – asimmetrie informative e potere di mercato – possono essere compresenti e rinforzarsi mutualmente fino a vanificare l’efficacia dello stesso intervento pubblico, laddove lo stesso interviene proprio per risolvere i fallimenti del mercato, sostituendosi ai suoi meccanismi. In tal caso, le “market failures” vengono rimpiazzate dalle “Government failures”: un caso emblematico è quello della cattura del regolatore.

6. Cattura del regolatore

La sezione dedicata alla dichiarazione dei conflitti di interesse del primo e pluricitato studio sui dati dei trial clinici per l’approvazione emergenziale dei vaccini mRNA (Baden et al. 2020) recita:

“Dr. Baden reports being funded by the NIH to conduct clinical trials in collaboration with **Crucell/Janssen and Moderna**; Dr. Roupael, receiving grant support from **Pfizer, Merck, Sanofi–Pasteur, Eli Lilly, and Quidel**; Dr. Creech, receiving grant support from **Merck**, consulting fees from **Horizon Pharma and GSK**, and fees for serving on a data and safety monitoring board from **Astellas**; Dr. Neuzil, receiving grant support from **Pfizer**; Dr. Graham, holding **pending patent WO/2018/081318 on prefusion coronavirus spike proteins and their use and pending patent 62/972,886 on 2019-nCoV vaccine**; Dr. Bennett, being **employed by and owning stock and stock options in Moderna**; Dr. Pajon, being **employed by and owning stock in Moderna**; Dr. Knightly, being employed by and **owning stock and stock options in Moderna**; Drs. Leav, Deng, and Zhou being **employees of Moderna**; Dr. Han, being **employed by and owning stock and stock options in Moderna**; Dr. Ivarsson, being **employed by and owning share options in Moderna**; Dr. Miller, being **employed by and owning stock and stock options in Moderna**; and Dr. Zaks, being **employed by and owning stock options in Moderna**. No other potential conflict of interest relevant to this article was reported”.

L’autorità responsabile ha tenuto adeguatamente conto di tali conflitti nel valutare l’evidenza che le veniva sottoposta?

Una fondamentale categoria analitica, che può venirci in aiuto nel rispondere a questa domanda è quella della cattura del regolatore (ad es. Dal Bò 2006; Carpenter e Moss, 2014; OECD, 2017). Essa avviene a seguito di strategie di soggetti privati tesi a manovrare strategicamente il set di informazioni utilizzato dal decisore politico e/o dal regolatore durante le sue funzioni istituzionali proprie, al fine di spingere

la decisione verso esiti che favoriscono agende private (per lo più nascoste), piuttosto che l'interesse pubblico. Tale fenomeno è stato originariamente stilizzato da Stigler (1971), il quale guardando ai trend di regolazione delle *utility* negli Stati Uniti, osservava pessimisticamente come la regolamentazione finisse paradossalmente per diventare funzionale all'agenda privata del lobbista regolato – proprio il soggetto che la regolazione puntava a disciplinare. Simili le conclusioni per quanto riguarda il *policy-maker* (si veda *infra*, e le rassegne in OECD, 2017). Infatti, molta letteratura sulla cattura si applica, *mutatis mutandis*, oltre che ad authority formalmente indipendenti dal potere politico³⁷, come EMA nell'Unione Europea o ad AIFA in Italia, anche al potere governativo vero e proprio – ad esempio ad un Ministero cruciale e soggetto a forti pressioni esterne come quello della Sanità.

Gli sforzi e le strategie di cattura si basano su informazioni asimmetriche a favore dell'industria, e a sfavore del decisore pubblico. A seconda dei contesti e delle strategie adottate, la cattura regolatoria può assumere forme e gradi di intensità diversi (per una rassegna, Mitnick, 2011; Croley, 2011). Nei casi di cattura forte, che tipicamente passano per atti corruttivi, minacce o vere e proprie agende criminali, l'integrità e la solidità delle decisioni pubbliche sono gravemente compromesse, ed esse finiscono per curare principalmente gli interessi specifici del gruppo di pressione e lobbying, piuttosto che l'interesse generale (collettivo) (Laskai, 2020). Allo stesso modo, i casi di “revolving doors” (porte girevoli, cfr. LaPira e Thomas, 2017), in cui il regolatore a fine mandato va (o torna) a lavorare nel settore privato prima regolato, rappresentano una delle fonti di particolare pericolo di conflitto d'interessi e di commistione di agende, e quindi di origine della cattura forte. La questione è particolarmente cogente, anche perché pochi paesi ed authority al mondo stabiliscono limitazioni e periodi di raffreddamento convincenti: la stessa EMA adotta periodi di limitazione di fatto insufficienti e facilmente scavalcabili, perfino per il suo top management.

Tuttavia, accanto a questa cattura di tipo forte, esistono anche forme di cattura che usano strategie di condizionamento più sottili, ma finiscono per risultare non meno pericolose quanto alla capacità di condizionamento e distorsione degli interessi in gioco. Queste strategie di cattura debole sono basate sul condizionamento e la manipolazione del mondo della scienza e della pubblicistica, e quindi anche del set informativo a disposizione del regolatore, e sono particolarmente efficaci quando le decisioni riguardano “beni di credenza” (o “fiducia”) (Akerlof, 1978), ossia quei beni la cui qualità non può essere valutata dal consumatore prima, e talvolta nemmeno dopo il consumo (Dulleck et al. 2006), caso tipico della tecnologia e dell'evidenza medica.

Il fenomeno della cattura può svilupparsi anche in dinamiche evolutive, che tendono a modellare il tipo di procedure, persone e standard adottati dai regolatori (Holman 2015, Holman & Bruner 2015, 2017). Il risultato è che i decisori pubblici non solo prendono decisioni sulla base di informazioni fornite in modo preponderante da portatori di interessi privati, ma adottano anche (inconsapevolmente) i loro strumenti interpretativi e la forma mentis, finendo per assorbire la loro assiologia (il loro sistema di preferenze). Ovviamente, come implicito nella loro stessa funzione istituzionale, anche i media – vecchi e nuovi – possono aderire a queste campagne di *lobbying* e cooperare alle strategie di cattura, rafforzando così tale influenza in due modi: direttamente, influenzando il dibattito pubblico, e indirettamente, inducendo la società a fare pressione su politici e regolatori nella direzione prevista.

A questi fenomeni di cattura regolatoria si aggiungono infine i fenomeni di condizionamento dei professionisti clinici e delle società scientifiche. Come mostrato da una recente letteratura, il condizionamento dei medici prescrittori (e quindi l'efficacia di tali pratiche) viene rilevato perfino in conseguenza di pratiche di offerta di meri pasti, del valore di pochi dollari, o addirittura dall'offerta di gadget come penne (Lo e Grady 2017; DeJong et al. 2016).

7. Conflitti di interesse e cattura del regolatore: il caso OMS

Conflitti d'interesse e cattura del regolatore sono particolarmente rilevanti quando riguardano le istituzioni internazionali, ed in particolare l'OMS, giacché anche al di fuori degli unici due strumenti vincolanti adottati da quella Organizzazione — gli RSI (Regolamenti di salute internazionale) e la Convenzione quadro per il controllo del tabacco — le sue raccomandazioni di fatto influenzano fortemente le scelte e le politiche nazionali. Se, nel caso in specie, l'OMS pone le vaccinazioni al centro

³⁷ Oggi esse sono il paradigma regolatorio dominante, cfr. Levi-Faur (2005).

della propria strategia di contenimento della pandemia, saranno ben pochi i paesi che sceglieranno una strada alternativa. Se l'OMS nega l'efficacia di alcune terapie, quelle determinazioni avranno un peso non indifferente sulle linee guida nazionali; se l'Oms nega l'utilità delle mascherine per la popolazione generale, molti paesi seguiranno quelle linee guida. Questo è quello che è successo, in buona misura per vaccini, terapie e mascherine.

Purtroppo l'OMS non è esente da pressioni politiche ed economiche, come non sono esenti da conflitti di interesse gli esperti che compongono i diversi comitati consultivi tecnico-scientifici chiamati ad orientarne le decisioni (la cui composizione a volte è stata mantenuta segreta, con la discutibile scusa di non esporre i loro membri a pressioni esterne, come nel caso già menzionato della pandemia dell'influenza suina H1N1, nel 2009: cfr. Flynn 2010). Allora diviene importante comprendere quali fattori e quali interessi potrebbero dare adito ad una cattura del regolatore nel nostro caso specifico.

Innanzitutto, la modalità del finanziamento della OMS. L'organizzazione è finanziata mediante contributi obbligatori degli Stati membri (*Budgetary funds*), che formano il bilancio regolare, e da contributi volontari – fuori bilancio - di Stati membri e altri soggetti pubblici e privati (*Extra-Budgetary Funds*).

Negli anni Settanta i fondi fuori bilancio costituivano il 20 per cento del totale della spesa dell'OMS, provenendo per più della metà da altre organizzazioni dell'ONU. A partire dall'inizio degli anni '80 i maggiori contribuenti (il cosiddetto "Gruppo di Ginevra") imposero una politica di "crescita zero" al bilancio regolare di tutte le organizzazioni dell'ONU. Usando i finanziamenti come strumento di pressione politica, nel 1985, reagendo all'adozione da parte dell'OMS del Programma dei farmaci essenziali, non gradito alle potenti lobby farmaceutiche americane, gli Stati Uniti giunsero a sospendere il loro contributo al bilancio regolare (Godlee 1994).

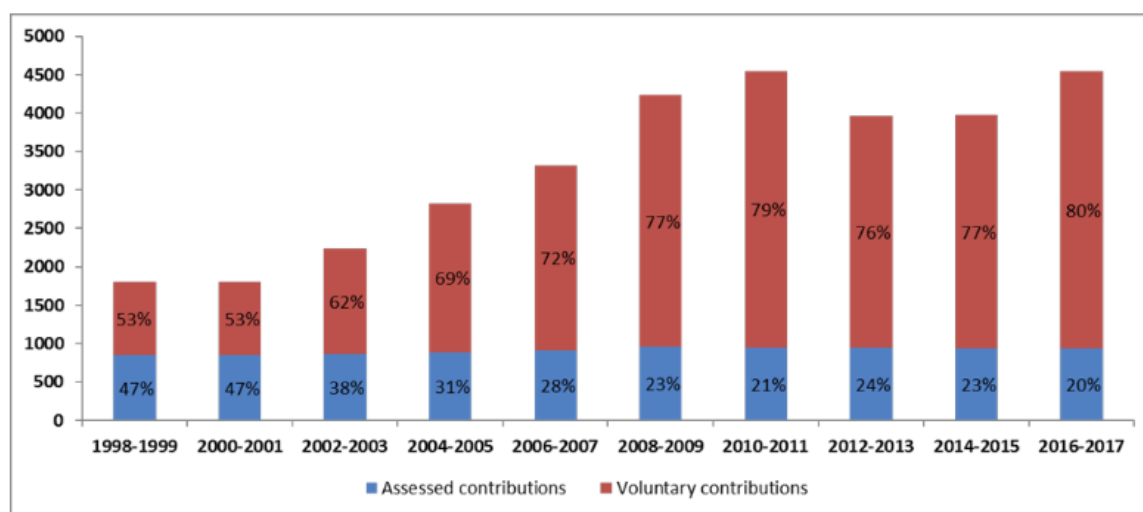


Fig. 4.1: Finanziamenti dell'OMS: Evoluzione dei contributi volontari e obbligatori (*assessed contributions*) 1998–2017 (in milioni US\$) (Fonte: WHO's Financing Dialogue 2016 A proposal for increasing the assessed contribution, <http://www.who.int/about/finances-accountability/funding/financing-dialogue/assessed-contribution.pdf?ua=1>).

Da allora la proporzione dei fondi fuori bilancio sul totale del bilancio dell'OMS è cresciuta progressivamente fino a rappresentare dal 2007, circa l'80 per cento del bilancio totale (83% nel biennio 2018-2019: WHO programme Budget Portal 2021). La destinazione dei fondi fuori bilancio è fortemente condizionata dai donatori, che ne decidono l'assegnazione a specifiche iniziative o capitoli di spesa, limitando l'autonomia decisionale dell'OMS e ponendo non trascurabili questioni di conflitto di interesse (Stuckler et al. 2008).

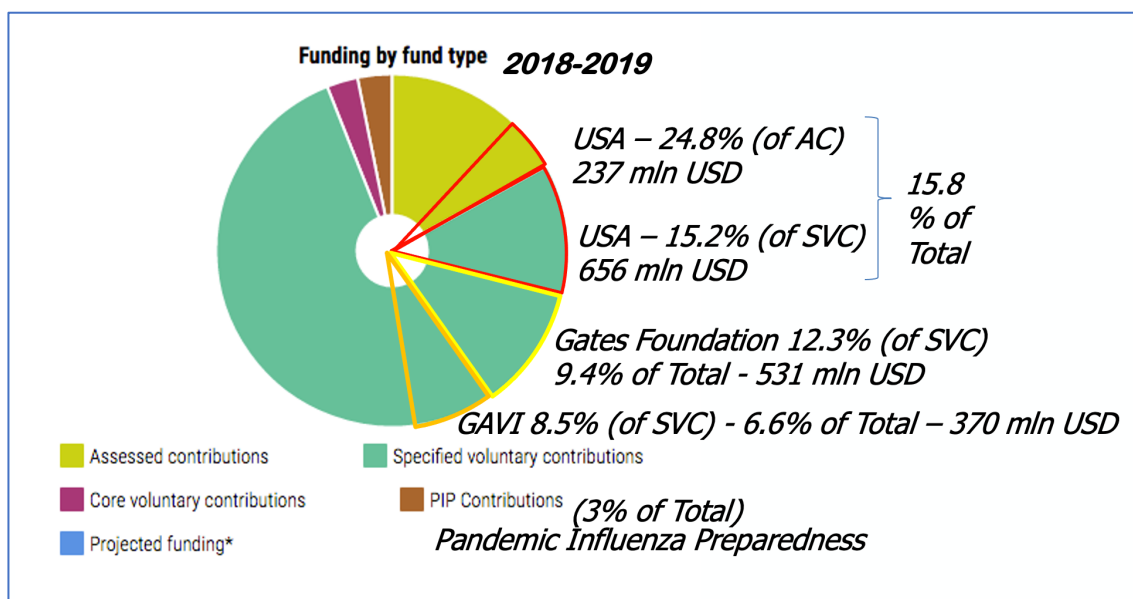


Fig. 4.2: Come si finanzia la OMS. Suddivisione tra contributi obbligatori e altri contributi. Rilevanza dei principali finanziatori (Fonte: WHO <https://open.who.int/2018-19/contributors/contributor>. Modificata dagli autori)

Nel biennio considerato, questi cosiddetti “fondi finalizzati” provenivano per il 50% da solo cinque donatori: il 15,2% vengono dagli Usa, il 12,3% dalla Fondazione Bill & Melinda Gates, l’8,5% dal partenariato pubblico privato per i vaccini Gavi (a sua volta fortemente influenzato dalla Fondazione Gates, che ne è stata l’iniziatrice), il 7,7% dal Regno Unito e il 5,3% dalla Germania (WHO programme Budget Portal 2021).

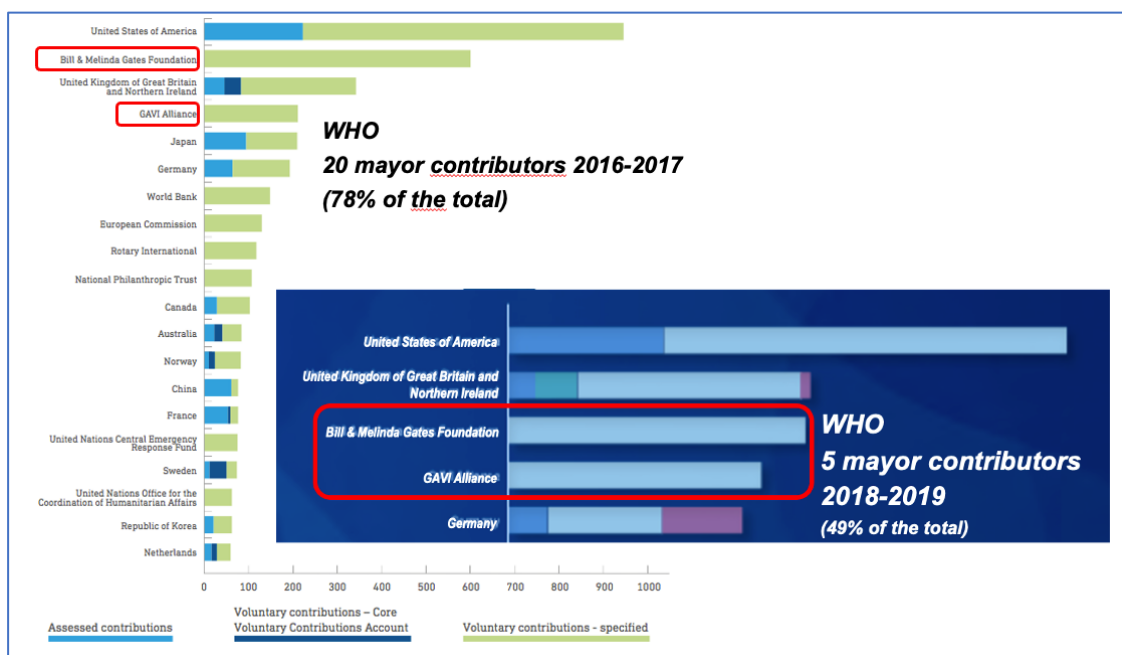


Fig. 4.3: Maggiori contribuenti dell’Oms biennio 2016-2017 e biennio 2018-2019 (Fonte: WHO, Results Report, Programme Budget 2016-2017, A71/28 Seventy-First World Health Assembly; E Ho, The Who Results Report, Programme Budget 2018–2019, A73/24 Seventy-Third World Health Assembly. Modificata dagli autori)

Nel 2020 con l’annunciato ritiro degli Stati Uniti d’America dalla OMS, e il considerevole contributo della Germania ha portato quest’ultima al primo posto nella classifica dei maggiori contribuenti, seguita ancora dalla Fondazione Gates.

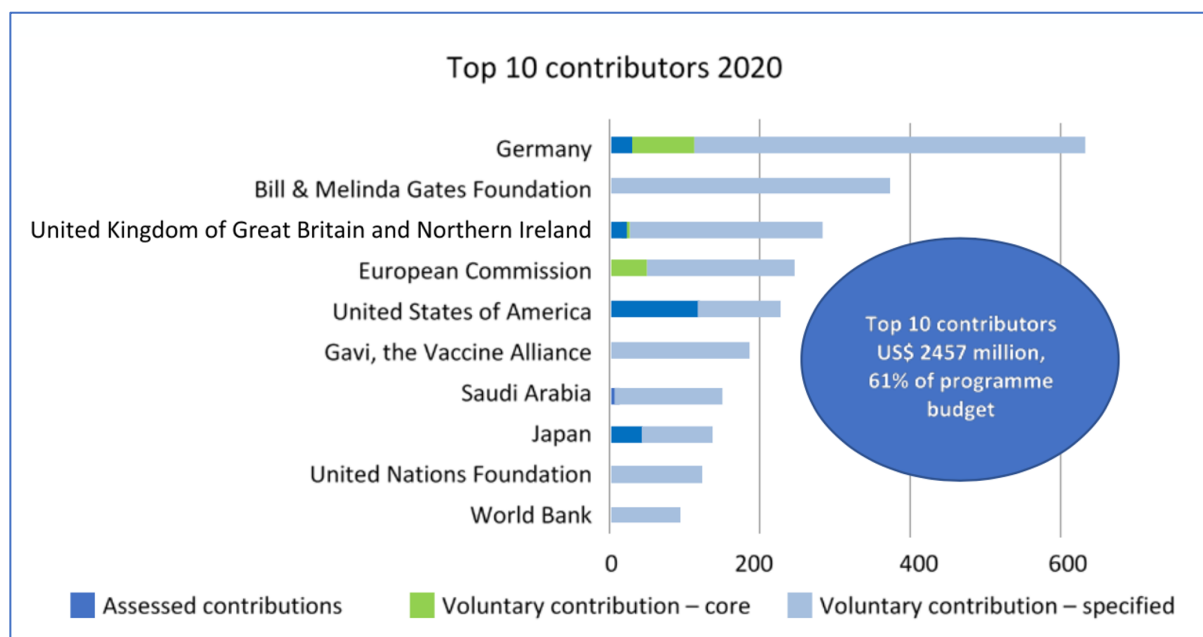


Fig. 4.4: 10 maggiori finanziatori della OMS nel 2020 (Fonte: WHO, Audited Financial Statements for the year ended 31 december 2020, A74/29 Seventy-Fourth World Health Assembly).

Una piccola parte del bilancio (3,17% nel biennio in esame) è costituito da fondi PIP (*Pandemic Influenza Preparedness*) riservati alla preparazione alle pandemie e interamente costituiti da contributi delle imprese farmaceutiche sulla base di un algoritmo che tiene conto della natura e della capacità economica del contribuente. I fondi sono poi utilizzati dall'OMS per promuovere e sostenere i piani pandemici nazionali. In compenso alle imprese è garantito l'uso del sistema di sorveglianza globale della OMS (*WHO Global Influenza Surveillance and Response System*, GISRS) per il tempestivo sviluppo di vaccini ed altri presidi bio-medici (WHO programme Budget Portal 2021).

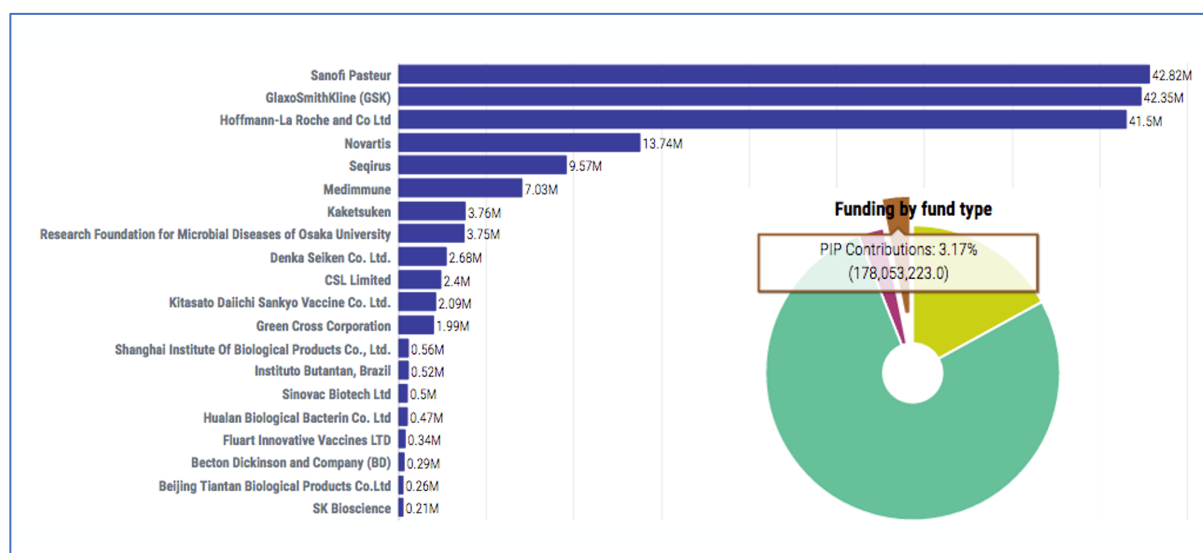


Fig. 4.5: 20 maggiori contribuenti all'iniziativa di preparazione alla pandemia influenzale (PIP), 2018-2019 (Fonte: WHO, <https://open.who.int/2018-19/contributors/contributor>. Modificato dagli autori).

Quanto la dipendenza dai contributi volontari sia determinante, fino a renderne l'OMS succube, emerge da una vecchia dichiarazione di David Nabarro, allora capo di gabinetto del Direttore Generale Gro Harlem Brundtland, e nel 2017 candidato a DG: “Abbiamo assolutamente bisogno dei finanziamenti privati. Da dieci anni, infatti, i governi non ci danno più molti soldi: le maggiori risorse vengono dal

settore privato e dai mercati finanziari. Poiché l'economia americana è la più ricca del mondo, dobbiamo trasformare l'OMS in un sistema capace di sedurre gli Stati Uniti e i mercati finanziari" (Motchane 2002).

Anche il citato meccanismo di "porta girevole" trova una sua applicazione nell'OMS collegando grandi imprese private e società transnazionali di consulenza con consulenti privati che passano dal settore privato alle istituzioni pubbliche, fomentando gli interessi del primo. Lo stesso meccanismo coinvolge tra gli altri la Fondazione Gates, l'alleanza GAVI e il Fondo Globale per la lotta all'HIV/Aids, la tubercolosi e la malaria (GFATM) e la più recente CEPI (*Coalition for Epidemic Preparedness Innovations*) lanciata nel 2017 proprio per sviluppare vaccini per contenere future epidemie.

Pertanto, pur restando l'unica organizzazione con il mandato di "autorità di direzione e coordinamento dell'attività di salute internazionale" (WHO 1946), l'OMS è stata progressivamente spinta nell'angolo dalle organizzazioni transnazionali ibride di partenariato pubblico-privato nelle quali al massimo gioca un ruolo paritario con gli partecipanti (governi, altre istituzioni multilaterali e soggetti privati) e in alcuni casi – come nel ricordato Fondo Globale – non gode nemmeno del diritto di voto.

Nella *governance* della pandemia, governi e istituzioni multilaterali hanno affidato gran parte della gestione della crisi pandemica ai menzionati partenariati pubblico-privato tutti finanziati con il fondamentale contributo della Fondazione Gates che, della risposta "multistakeholder" globale – a partire dall'iniziativa ACT accelerator e il suo più noto pilastro Covax - è il principale regista, mentre l'OMS serve a legittimare operazioni che di fatto non governa (Dentico e Missoni 2021). Pertanto, anche il finanziamento e la gestione di ACT accelerator mostra con chiara evidenza come al centro della strategia multilaterale per il controllo della pandemia di Covid-19 ci siano i vaccini e la gestione sia affidata esclusivamente ai due influenti partenariati pubblico-privati GAVI e CEPI — entrambi fortemente influenzati dalla Fondazione Gates che ne è un "socio di maggioranza".

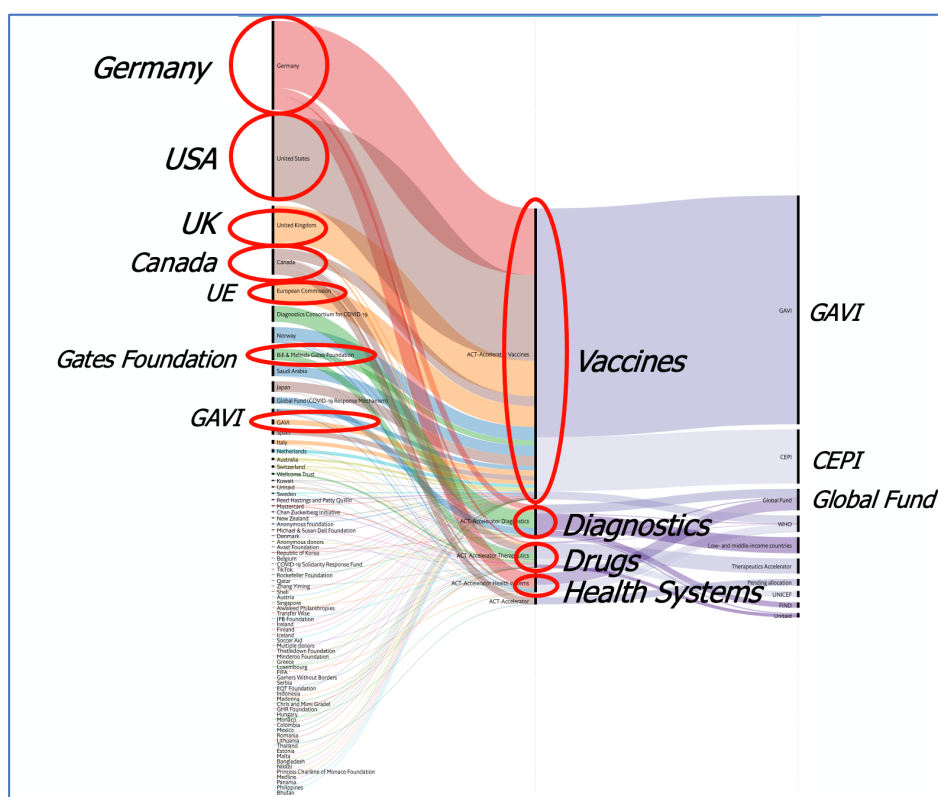


Fig. 4.6: ACT accelerator (Access to Covid Tools): Dove vanno i finanziamenti e chi li gestisce (Fonte: WHO, <https://www.who.int/initiatives/act-accelerator>. Modificata dagli autori).

Al di là del caso dell'OMS, conflitti d'interesse e controllo del regolatore sono fenomeni che toccano anche le grandi agenzie regolatorie. Non abbiamo qui lo spazio per discutere le vicende che hanno

coinvolto ad esempio l’FDA. Tuttavia ci preme segnalare il caso di dimissioni volontarie di due alti dirigenti responsabili della sezione vaccini, Marion Gruber, direttore dell’ufficio vaccini della FDA, da 32 anni all’agenzia, e il suo vice, il dottor Philip Krause (Weiland and LaFraniere 2021, Weiland and Karni 2021). La decisione dei due alti funzionari ha seguito l’annuncio da parte del Presidente Biden, non concordato con l’agenzia, dell’avvio della somministrazione della terza dose. Vicenda poi deplorata anche da vari scienziati con una lettera su Lancet (Krause et al. 2021).

L’opinione pubblica è sempre più consapevole di queste dimensioni strategiche. I politici, gli scienziati, così come i cittadini dovrebbero sviluppare strumenti per contrastare le loro dannose dinamiche (García, 2019, Nature 2018, Saltelli et al. 2020; Benessia et al. 2016, Tallacchini 2018, 2019; Jasanoff 2009; Iannuzzi 2018; Gainotti et al. .2008). Trascurare tali preoccupazioni spinge ulteriormente sul pedale della sfiducia scientifica. Questo non servirà il bene pubblico, né i nostri sistemi sanitari, né il progresso della Medicina.

APPENDICE A: Sottostima dei rischi della vaccinazione

1. Rilevazione dei rischi: farmacovigilanza

La normativa europea in materia di farmacovigilanza è stata standardizzata tra i vari paesi membri con l'adozione nel 2010 del Regolamento UE 1235/2010, la cui applicazione è operativa dal 2 luglio 2012, e della Direttiva 2010/84/UE (v. sito AIFA: Normativa Farmacovigilanza)³⁸.

L'importanza del monitoraggio continuo dei possibili effetti avversi di un qualsiasi farmaco, una volta approvato in via definitiva, risiede in molteplici fattori:

1. *Gli studi clinici registrativi sono progettati per definirne l'efficacia, mentre gli effetti avversi sono rilevati solo in maniera descrittiva e osservazionale* (sia durante la sperimentazione pre-marketing, che, per lo più, nella cosiddetta fase IV, postmarketing);
2. *Trattandosi di effetti ignoti* per definizione (rischio latente), gli studi, anche osservazionali, non possono essere progettati per identificare la connessione di tali effetti con il farmaco investigato in maniera statisticamente significativa (non vi è modo di calcolare a priori la potenza di uno studio per misurare un effetto, di cui non solo la dimensione è ignota, ma che è esso stesso un'incognita);
3. *Gli effetti più rari*, proprio in quanto tali, necessitano di campioni molto ampi per poter essere identificati — il reclutamento di campioni di tali dimensioni renderebbe il processo di approvazione di un farmaco eccessivamente svantaggioso in termini di costo-benefici (ROI);
4. *Gli effetti a medio-lungo termine* sono, in quanto tali, conoscibili solo nel medio-lungo periodo. D'altronde attendere il decorso di vari anni prima di mettere il farmaco a disposizione di chi potrebbe beneficiarne, potrebbe essere altrettanto svantaggioso che affrettarsi a immettere nel mercato un prodotto non adeguatamente vagliato in termini di rischio-beneficio. Per questo motivo il prodotto viene immesso nel mercato non appena si ritiene che l'evidenza disponibile sui rischi e sui benefici sia sufficiente in relazione alla gravità della patologia che il farmaco promette di curare o trattare. Salvo fatta la possibilità di sospendere o ritirare la licenza, o circoscriverne la prescrivibilità a determinati gruppi di pazienti, non appena emergano segnali che possano far rovesciare il profilo rischio-beneficio in senso negativo.
5. Un altro limite fondamentale della sperimentazione pre-registrativa relativamente alla definizione della sicurezza riguarda la selezione dei soggetti. I criteri di inclusione ed esclusione non permettono di identificare molti fattori di rischio; ad esempio età, patologie specifiche, interazioni con altri farmaci. La partecipazione di soggetti affetti da multimorbilità o anziani, di donne in età fertile e in gravidanza è generalmente limitata. Quindi questo tipo di informazioni diventa reperibile solo tramite "real-world evidence".

La sorveglianza post-marketing, attiva e passiva, si avvale di strumenti di monitoraggio e raccolta di tali segnali, al fine di attivare contromisure di allerta e anticipazione del rischio.

2. Farmacovigilanza attiva e passiva

La valutazione del nesso causale nella farmacovigilanza si muove lungo 4 tappe fondamentali (Chandler 2019):

1. *Signal detection: identificazione di possibili relazioni causali* (generazione dell'ipotesi) sulla base di banche dati (ad es. Eudravigilance), mediante l'utilizzo di varie tecniche di analisi dei dati (come ad esempio il Proportional Reporting Ratio: De Mouchel 1999, Szarfman et al. 2002, Evans et al. 2001);
2. *Signal validation: fase di valutazione dell'importanza del segnale* (in termini di gravità e frequenza) al fine di determinare i costi-benefici di ulteriori investigazioni (post-marketing studies);

³⁸ <https://www.aifa.gov.it/normativa-di-riferimento-farmacovigilanza#:~:text=La%20normativa%20europea%20in%20materia,attualmente%20in%20fase%20di%200recepimento.> V. anche: http://www.quotidianosanita.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo_id=29617

3. *Signal assessment*: valutazione del nesso di causalità sulla base dei criteri di Bradford-Hill (entità dell'associazione statistica, curva di risposta al dosaggio, plausibilità del nesso causale, ragionamento analogico, ipotesi alternative ecc.: Landes et al. 2018)
4. *Signal evaluation*: conferma o refutazione dell'ipotesi causale sulla base delle evidenze raccolte (processo sempre in itinere, in quanto nuove evidenze possono sempre mettere in discussione le conoscenze date per acquisite; Loughlin et al. 2012)

In merito all'acquisizione dei segnali (eventi avversi post-somministrazione del farmaco), la farmacovigilanza si divide in *attiva* e *passiva* (v. anche: WHO 2002; EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview>).

Generalmente la prima viene praticata nella fase di immissione nel mercato di nuovi prodotti per un periodo più o meno lungo; la seconda, nelle fasi successive. La farmacovigilanza passiva procede tramite sistemi di segnalazione spontanea (Spontaneous Reporting System: Chen et al. 1994, 2005),

La distinzione metodologica fondamentale tra i due approcci è dovuta al meccanismo di generazione dei segnali: nella farmacovigilanza attiva i segnali vengono registrati dal personale medico per *tutti* i soggetti vaccinati che ne sono colpiti, i quali sono seguiti nel periodo post-vaccinazione. Nel secondo caso la segnalazione viene delegata alla libera iniziativa dei vaccinati (e dei medici vaccinatori o curanti), ed è per questo sistematicamente affetta da sotto-segnalazione (under-reporting), ad esempio per la macchinosità burocratica della procedura, oppure perché molti non ne conoscono l'esistenza o ignorano il dovere di segnalare tali eventi o la sottostima degli eventi stessi (v. anche sezione 2.1).

Utilizzando una tavola a doppia entrata si può confrontare la differenza strutturale tra farmacovigilanza passiva (FP) e attiva (FA) e studi controllati (SC). La farmacovigilanza rileva solo dati pertinenti alla cella in cui è stato somministrato il farmaco ed è avvenuto l'evento avverso, ma mancano i dati di tutte le altre celle, che permetterebbero di valutare il rischio relativo e assoluto di subire effetti collaterali. Tali dati possono essere desunti da dati sulla popolazione generale, ma questa può non essere rappresentata adeguatamente dal campione di vaccinati.

	Evento avverso	
Farmaco	Sì	No
Sì	SC, FA, FP	SC, FA
No	SC	SC

Tab. A1: Tavola a due entrate che mette a rapporto somministrazione del farmaco e comparsa di effetti avversi. La farmacovigilanza attiva (FA) permette di rilevare dati relativamente alle celle superiori della tavola, ciò permette di determinare la proporzione di soggetti affetti da eventi avversi tra coloro che ricevono il trattamento. La farmacovigilanza passiva (FP) si limita invece alla cella in cui sia il farmaco che l'evento sono presenti, ma non rileva quanti tra i soggetti trattati non hanno manifestato eventi avversi. Tuttavia, il problema maggiore della FP è dovuto al fatto che rileva solo un sottoinsieme degli eventi avversi che si verificano effettivamente tra i soggetti trattati. Questo fenomeno è noto con il nome di "underreporting".

Gli studi controllati (SC) rilevano dati relativamente a tutte le celle della tavola.

A fronte di una massiccia campagna di somministrazione di un vaccino basato su una nuova tecnologia sia dal punto di vista "galenico" che farmacocinetico e farmacodinamico, la scelta di praticare una mera sorveglianza passiva è assolutamente inadeguata (v. anche Shrestha et al. 2021) per almeno due motivi:

1. *L'attenzione ai possibili segnali di rischio è proporzionale al differenziale tra stato di salute del soggetto al momento della vaccinazione e rischio che questi corre non vaccinandosi.* Trattandosi di uno strumento profilattico, tale attenzione sarà normalmente elevata. Un analgesico per cui emerga sospetto di cancerogenicità verrà attentamente monitorato in quanto il beneficio apportato dal farmaco è ridotto rispetto al rischio di neoplasie e, oltretutto, esistono molti analgesici in commercio che potrebbero eventualmente sostituirlo. Analogamente, uno strumento di profilassi, come il vaccino, somministrato a *persone sane*, che hanno una probabilità bassa di contrarre il virus in forma grave o disabilitante, dovrà superare una soglia di tollerabilità più severa di quella che si adotta per un chemioterapico (Shimabukuro et al. 2015). Tale risposta adattativa al monitoraggio del rischio in funzione del beneficio atteso non è altro che un'applicazione del principio di precauzione (Osimani e Mignini 2015).

2. Nel caso di nuove tecnologie, è essenziale identificare *qualsiasi segnale (anche apparentemente non grave) che possa essere indicativo di fenomeni patofisiologici* (a breve/medio/lungo termine) attivati dal farmaco – tali segnali normalmente non emergono nella farmacovigilanza passiva, proprio perché generalmente trascurati dai soggetti coinvolti. Generalmente nel caso dei vaccini, il follow-up dei vaccinati durante il trial clinico pre-approvazione deve durare almeno un anno (Shimabukuro et al. 2015) e protrarsi nella fase di post-approvazione al fine di identificare effetti di lungo termine (Chen et al. 2005).

La necessità di rafforzare la farmacovigilanza nelle attuali circostanze è stata in generale ribadita da ricercatori e medici di vari paesi (Shrestha et al. 2021; TIGH 2021). La commissione farmaci (Arzneimittelkommission) dell'ABDA (associazione dei farmacisti tedeschi) ha chiesto trasparenza e farmacovigilanza sin da gennaio 2020 (AMK 2021). Anche il Centro di Monitoraggio di Uppsala ha ricordato l'importanza di una farmacovigilanza rapida e esaustiva relativamente ai vaccini COVID: UMC | COVID-19 (who-umc.org); v. anche Pal et al. 2013).

È dunque importante che si consideri l'opportunità di organizzare sistemi di monitoraggio attivo e intensivo della sicurezza nel corso della campagna vaccinale, ad esempio costruendo reti di centri vaccinali impegnati in una valutazione clinica completa dei vaccinati prima e dopo la vaccinazione, ivi incluse valutazioni di natura laboratoristica.

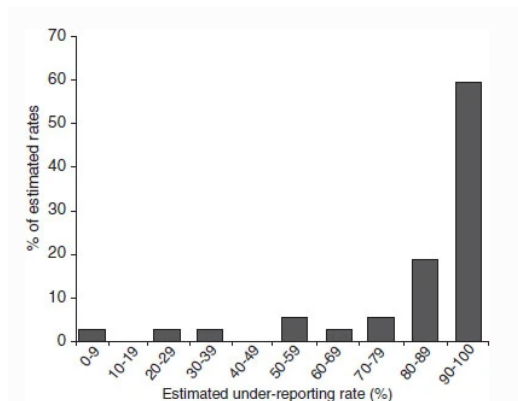
2.1 Under-reporting

La farmacovigilanza passiva soffre notoriamente di “under-reporting” (Biagi et al. 2013, Scurti et al. 2012, Hazell and Shakir 2006, Golder et al. 2016).³⁹

Con il fenomeno dell’under-reporting si denota la fisiologica e sistematica sotto-segnalazione di eventi avversi dovuta a molteplici fattori. Uno studio sul *British Journal of Clinical Pharmacology* (Inácio et al. 2017) riferisce che solo il 6% di ADR sono riportate in caso di segnalazione spontanea. In realtà il grado di sotto-segnalazione varia molto a secondo della gravità di eventi avversi e del trattamento somministrato. Si va dal 68% degli eventi segnalati per casi di poliomielite seguiti a vaccinazioni antipolio (gravi e facilmente identificabili) all’1% per casi di rash cutaneo in seguito a vaccini MMR (Rosenthal and Chen 1995).

In una *systematic review* effettuata su 37 studi dedicati al fenomeno dell’under-reporting, Hazell e Shakir (2006) hanno calcolato una mediana generale del 94% di under-reporting (IQR: 82-98%), con proporzioni molto alte anche per gli effetti gravi.

³⁹ Le ragioni per la persistenza dell’under-reporting sono storicamente riconosciute: sovraccarico lavorativo negli studi ambulatoriali e negli ospedali (con conseguente marginalizzazione del lavoro di segnalazione degli eventi avversi: Belton, 1997; Backstrom et al. 2000), incertezza relativamente alla relazione causale (Backstrom et al. 2000, Eland et al. 1999, Hasford et al. 2002, Williams et al. 1999), timore per alcuni medici di aver commesso errori di prescrizione e quindi di essere eventualmente sottoposti a indagini (Isah et al. 2012), eccessiva burocraticizzazione del processo, mancanza di formulari a disposizione e ignoranza dei percorsi di segnalazione e dei diritti da parte dei pazienti (Belton et al. 1997, Sevene et al. 2008) v. anche: Hartmann-Besche, 1998: 124. Di Fabio, 1993: 116; Rápplé, 1998: 109; Schönhöfer et al. 1998: 111-112). Alcuni medici credono persino che le reazioni gravi al farmaco siano state già documentate una volta immesso in commercio, e che quindi la loro segnalazione abbia un valore di acquisizione epistemica nullo (Herdeiro et al. 2005).



Tab. A2: Distribuzione del tasso di under-reporting nei 37 studi analizzati da Hazell e Shakir (2006). Fonte: Hazell e Shakir (2006).

Il tasso di under-reporting viene in genere calcolato confrontando il numero delle segnalazioni registrate in un dato sistema di segnalazione spontanea (spontaneous reporting system, SRS), in un determinato periodo di tempo, con il numero di eventi avversi identificati mediante:

1. farmacovigilanza attiva (“intense monitoring”) da parte dei medici di medicina generale,
2. “intensive monitoring” in setting ospedaliero;
3. una procedura di controllo incrociato di fonti come certificati di morte, prestazioni sanitarie registrate nelle banche dati delle assicurazioni, note di dimissioni ospedaliere e altri registri sanitari;
4. il confronto con studi clinici o epidemiologici controllati (trial clinici, post-marketing studies ecc.) che rilevano la manifestazione di effetti avversi nel braccio dei trattati e in quello di controllo.

Nove dei 37 studi della *systematic review*, dedicata all’esame dell’under-reporting mediante confronto tra segnalazioni presenti nell’SRS e “intensive monitoring” da parte dei medici di medicina generale, danno un range assoluto di tasso di under-reporting situato tra 36% e >99%, con una mediana del 95% (IQR: 91-99%). Sebbene il tasso di under-reporting sia minore nel caso di eventi gravi, rimane pur sempre altissimo: gli studi che registrano un tasso >99% rilevano ad esempio una segnalazione su 1144 casi per eventi non gravi e una su 605 per eventi gravi (Alvarez et al. 1998) o anche una su 24433 per eventi non gravi vs. una su 6123 per eventi gravi (Moride et al. 1997). In uno studio in cui si esaminavano gli eventi avversi che inducono ospedalizzazione (gravi per definizione) il tasso di under-reporting per questi eventi avversi è del 95% (Lacoste-Roussillon et al. 2001); v. **Tabella A3:**

Study	Country	Study focus	Type of ADR	No. of ADR reports to SRS	No. of ADRs found by GP monitoring	Under-reporting rate (%)
Heeley et al. ^[17]	UK	PEM data (from 15 newly marketed drugs)	All	376	4211	91
Lewis et al. ^[18]	Germany	Paediatric practices monitoring for 3 months	Serious	27	51	47
			Majority non-serious	894 per 100 000 patients	1389 per 100 000 patients	36
Lacoste-Roussillon et al. ^[19]	France	200 GPs monitoring ADRs leading to hospital admission	Serious	328	6236	95
Alvarez et al. ^[20]	Spain	106 GPs monitoring for 3 days	All	1	1144	>99
			Serious	1	605	>99
Martin et al. ^[21]	UK	PEM data (from 10 newly marketed drugs)	All	275	3045	91
			Serious	33	145	77
Moride et al. ^[22]	France	81 GPs monitoring for 3 days	All	1	24 433	>99
			Serious	1	6123	>99
Montastruc et al. ^[23]	France	3 GPs monitoring for 3 months	All	1	2937	>99
			Serious	1	6123	>99
Fletcher ^[24]	UK	Adverse event data from PMS (7 drugs)	All	202	12 093	98
Lumley et al. ^[25]	UK	24 GP practices monitoring for 4 weeks	All	35	576	94
			Severe	2	10	80

a Median under-reporting rate for all ADRs: 95% (IQR 91–99%). Median under-reporting rate for serious or severe ADRs: 80% (IQR 77–99%).

ADR = adverse drug reaction; GP = general practitioner; IQR = interquartile range; PEM = prescription event monitoring; PMS = postmarketing surveillance; SRS = spontaneous reporting system.

Tab. A3: Stime di under-reporting mediante confronto delle segnalazioni in SRS vs. intensive monitoring da parte dei medici di medicina generale (Fonte: tabella I in Hazell e Shakir 2006).

Negli otto studi della review che analizzavano l'under-reporting confrontando dati da SRS con dati da "intensive monitoring" in setting ospedaliero (ove gli eventi sono per definizione gravi), Hazell e Shakir (2006) rilevano un tasso di under-reporting mediano del 96% (IQR: 92-98%); v. **Tabella A4**:

Study	Country	Study focus	Type of ADR	No. of ADR reports to SRS	No. of ADRs found by hospital monitoring	Under-reporting rate (%)
Backstrom et al. ^[26]	Sweden	Serious ADRs in hospitals	Serious	15	107	86
Pouyanne et al. ^[27]	France	ADR-related hospital admissions	Serious	6371	134 159	95
Imbs et al. ^[28]	France	ADR-related hospital admissions	Serious	5973	143 624	96
Smith et al. ^[29]	UK	Hospital ADR monitoring scheme	Vast majority serious	30	477	94
Maistrello et al. ^[30]	Italy	Hospital ADRs meriting SRS report	All	9	22	59
Chan & Critchley ^[31]	Hong Kong	Promotion of ADR reporting in hospital setting	All	0	122	100
Hallas et al. ^[32]	Denmark	ADR-related hospital admissions	Serious	1	157	>99
Classen et al. ^[33]	US	Computerised/enhanced hospital ADR surveillance	All	9	731	>98

a Median under-reporting rate from all ADRs: 96% (IQR 92–98%). Median under-reporting rate for serious or severe ADRs: 95% (IQR 94–96%).

ADR = adverse drug reaction; IQR = interquartile range; SRS = spontaneous reporting system.

Tab. A4: Stime di under-reporting mediante confronto delle segnalazioni in SRS vs. intensive monitoring in setting ospedaliero (Fonte: tabella II. in Hazell e Shakir 2006).

Il tasso di under-reporting rilevato mediante controllo incrociato di dati varia dal 6 al 100% con una mediana dell'83% (IQR: 66-95%); v. **Tabella A5**:

Study	Country	Study focus	Type of ADR	No. of ADR reports to SRS	No. of known or suspected ADRs	Under-reporting rate (%)
Dugue et al. ^[34]	France	Drug-induced muscular ADRs	Serious	2	9	78
Mittman et al. ^[35]	Canada	Drug-induced toxic epidermal necrolysis	Serious	25	674	96
La Grenade et al. ^[36]	US	Phenyl-propanolamine and stroke	Serious	0	27	100
Bagheri et al. ^[37]	France	Drug-induced liver disorders	All	1	13	92
			Serious	1	7	83
Skjeldestad et al. ^[38]	Norway	VTE and oral contraceptives	Serious	3	69	96
Pumphrey & Davis ^[39]	UK	Fatal drug-induced anaphylaxis	Serious	33	67	50
Kimmel et al. ^[40]	US	Serious ADRs attributed to protamine	Serious	3	16	81
Samuelsson et al. ^[41]	Sweden	Thrombosis/PE and hormonal contraception	Serious	0	20	100
Prevots et al. ^[42]	US	Vaccine-associated paralytic poliomyelitis	Serious	92	98	6
Arneborn & Palmblad ^[43]	Sweden	Drug-associated neutropenias	Serious	29	84	65
Bottiger et al. ^[44]	Sweden	Osteitis after BCG vaccination	Serious	89	115	23
Inman ^[45]	UK	Fatal aplastic anaemia with phenylbutazone/oxphenbutazone	Serious	5	44	89
Bottiger & Westerholm ^[46]	Sweden	Drug-induced blood dyscrasias	Serious	Actual no. not provided	Actual no. not provided	~70 (average value)
Inman & Vessey ^[47]	UK	Fatal thromboembolism and oral contraceptives	Serious	8	53	85

a Median under-reporting rate: 83% (IQR 66–95%).

ADR = adverse drug reaction; BCG = Bacillus Calmette-Guerin; IQR = interquartile range; PE = pulmonary embolism; SRS = spontaneous reporting system. VTE = venous thromboembolism.

Tab. A5: Stime di under-reporting mediante confronto delle segnalazioni in SRS ed eventi specifici conosciuti attualmente mediante incrocio di dati da varie fonti (Fonte: tabella III. in Hazell e Shakir 2006).

Il tasso di under-reporting rilevato mediante confronto con *post-marketing studies* e altri studi controllati (clinici o epidemiologici) non scende al di sotto dell'82% e si attesta su una mediana del 92% (IQR: 85-98%); v. **Tabella A6**:

Study	Country	Study focus	Type of ADR	No. of ADR reports to SRS	Expected no. of ADRs	Under-reporting rate (%)
in't Veld et al. ^[48]	Holland	Drug-induced Stevens-Johnson syndrome	Serious	13 (0.1 per 10 ⁶ prescriptions)	1–6 per 10 ⁶ prescriptions	90–98 ^c
		Drug-induced toxic epidermal necrolysis	Serious	14 (0.1 per 10 ⁶ prescriptions)	0.4–1.2 per 10 ⁶ prescriptions	75–90 ^c
Farrington et al. ^[49]	UK	Idiopathic thrombocytopenic purpura with MMR vaccine	Serious	20 (1 in 130 000 doses)	1 in 24 000 doses	82
Begaud et al. ^[50]	France	Study of ACE inhibitor-induced cough in 60 general practices	Non-serious	3	3915	>99
Torello et al. ^[51]	Spain	Incidence of ADRs reported to SRS vs data from previous cross-sectional survey	Serious	Per million of Andalusian population	Per million of Andalusian population	97 (average value)
		GI haemorrhage	Serious	1.07	37.4	97
		Anaphylactic shock	Serious	0.34	13.8	97.5
		Bronchospasm	Serious	0.17	30.9	99.5
		Confusion	Serious	0.68	23.6	97
		Hypotension	Serious	0.80	47.1	98
		Liver disorders	Serious	1.8	28.4	94
		Admissions due to NSAID-induced bleeding peptic ulcers in >65-year-olds	Serious	364	2000–2500 per year	82–85
Rawlins ^[52]	UK					83.5 (average value)
Inman & Adelstein ^[53]	UK	Deaths due to overexposure to bronchodilating aerosols	Serious	12	3500	>99

a Median under-reporting rate: 92% (IQR 85–98%).

b Reference studies include clinical trials and pharmacoepidemiological studies that report the frequency of a specific ADR in a particular population and provide an estimate for the expected number of ADRs occurring in the SRS population.

c The average under-reporting rate for combined analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis was 88.

ADR = adverse drug reaction; GI = gastrointestinal; IQR = interquartile range; MMR = measles-mumps-rubella; SRS = spontaneous reporting system.

Tab. A6: Stime di under-reporting mediante confronto delle segnalazioni in SRS ed eventi specifici conosciuti attualmente mediante confronto con studi controllati (Fonte: tabella IV. in Hazell e Shakir 2006).

La proporzione di sotto-segnalazione varia non solo in funzione della lievità o meno dell'effetto avverso ma anche della sua somiglianza con fenomeni associabili anche ad altri fattori, inclusa la sintomatologia che il trattamento intende curare (Rosenthal and Chen 1995, Verstraeten et al. 2001; v. anche l'iniziativa della Brighton Collaboration: Bonhoeffer et al. 2002). Sebbene la lievità dell'evento avverso sembri giustificare la mancata segnalazione, va tuttavia precisato che molti effetti che appaiono innocui *prima facie* (in quanto temporanei) possono indicare l'insorgere di patologie, ad esempio auto-immuni, la cui manifestazione clinica emergerà a livello fenotipico (clinico) dopo qualche tempo. Se debitamente segnalati, questi casi, una volta aggregati, possono contribuire ad anticipare l'identificazione del nesso causale tra evento avverso e trattamento farmacologico e prendere le dovute contromisure, contribuendo così a ridurre considerevolmente potenziali danni irreversibili. Oltre a proporre soluzioni più proattive (v. Inácio et al. 2017, Biagi et al. 2013, Scurti et al. 2012, Ribeiro-Vaz et al. 2016, Encheva et al. 2016).

I livelli di underreporting che affliggono la segnalazione di eventi avversi da vaccini purtroppo non differiscono, se non per difetto, da quelli rilevati per i farmaci (Miller et al. 2020): quanto vale per l'under-reporting in circostanze ordinarie non può che amplificarsi nelle attuali circostanze di una campagna vaccinale di massa con un prodotto del tutto innovativo.

I sistemi di farmacovigilanza sono ordinariamente strutturati per rilevare e valutare gli eventi avversi potenzialmente associati a farmaci somministrati a gruppi ristretti di popolazione generale, affetti da specifiche patologie. Nelle circostanze verificatesi per via della pandemia e in concomitanza con la campagna vaccinale di massa, molte agenzie nazionali si sono trovate sottodimensionate rispettivamente alla quantità di dati, informazioni e documentazione scientifica da elaborare per un'adeguata considerazione di tutta l'evidenza disponibile relativamente agli effetti noti e ignoti dei vaccini. Senza contare che il sistema previsto dalla nuova legislazione europea ed il suo funzionamento sono piuttosto complessi (GVP: Guidelines on Pharmacovigilance Practice by the Heads of Medicines Agencies: EMA) ed è necessaria una congrua dotazione di personale competente adeguatamente qualificato e addestrato, come specificato anche nel Regolamento di Esecuzione (UE) 520/2012 del 19 giugno 2012.⁴⁰

⁴⁰ V. AIFA, Normativa Farmacovigilanza: <https://www.aifa.gov.it/normativa-di-riferimento-farmacovigilanza#:~:text=La%20normativa%20europea%20in%20materia,attualmente%20in%20fase%20di%20Orecepimento.>

Di conseguenza, la proporzione di under-reporting relativamente ai vaccini anti COVID-19 non sfiora nemmeno le peggiori stime associate alla farmacovigilanza di ordinaria amministrazione. Dunque, nella stima degli eventi avversi (AEFI: adverse event following immunization) deve essere tenuto conto di tale pesante sottostima.

Relativamente agli attuali vaccini, Diaz et al. (2021) calcolano una sottostima del rischio di miocardite nella popolazione giovanile, indotta da vaccino ad mRNA di almeno il 50% dei casi. Nel loro studio retrospettivo si individuano 1 caso di miocardite su 100,000 vaccinati, mentre dalla farmacovigilanza passiva ne emergevano solo 4,8 su un milione (Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, Meier AR, Hutchinson IV, Robicsek A. Myocarditis and Pericarditis After Vaccination for COVID-19. *JAMA*. 2021;326(12):1210–1212. doi:10.1001/jama.2021.13443).

La farmacovigilanza britannica (MHRA), che si basa su un confronto tra database⁴¹, ha indicato livelli di reazioni avverse forti o lievi in 1 vaccinato su 142 ca [[Coronavirus Vaccine - summary of Yellow Card reporting \(publishing.service.gov.uk\)](https://www.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/94444/yellowcard-reporting-summary-2020.pdf)], che equivale a circa lo 0,75% dei casi; di questa percentuale, lo 0,3% si riferisce a reazioni allergiche severe e lo 0,08% a eventi tromboembolitici con concomitante piastrinopenia per individui tra i 18 e 59 anni (Collignon et al. 2010).

Come sottolineato da Chandler (2019) gli attuali sistemi di sorveglianza per i vaccini sono progettati per rilevare eventi avversi abbastanza comuni, ben caratterizzati dal punto di vista nosocomiale, e per fornire una stima del rischio a livello di popolazione. Questo non è sufficiente per valutare tempestivamente il profilo di beneficio-rischio di tecnologie farmaceutiche innovative e quindi imprevedibili, né per delineare i diversi profili di rischio determinati da fattori anagrafici, (sub)clinici, genetici o di altro tipo. Chandler suggerisce un approccio pluridisciplinare orientato all'approfondimento scientifico e investigativo, che si avvalga di tutti gli strumenti disponibili per la rilevazione, analisi e sintesi dei dati, ivi compresi tecniche di machine learning e knowledge retrieval da un lato e di immunologia e vaccinologia sistemica dall'altro (Chandler 2019, Sobolev et al. 2016, Mastelic et al. 2012, Campbell-Tofte et al. 2019) — v. l'iniziativa BIOVACSAFE (Lewis et al. 2015). V. anche: Blumenthal 2021, Lewis et al. 2015, Sobolev et al. 2016, Mastelic et al. 2013, Campbell-Tofte et al. 2019).

Qui di seguito si vuole tuttavia discutere in maggiore dettaglio un aspetto forse meno noto della vigilanza sugli eventi avversi post-vaccino, ovvero la ragione che rende estremamente difficile stabilire formalmente un nesso causale tra eventi avversi e vaccinazioni.

2.2 Valutazione del nesso causale

La valutazione del nesso causale per i medicinali (vaccini esclusi) (OMS)

Nel definire il rapporto tra un evento avverso e l'assunzione di un qualsiasi medicinale, gli algoritmi più noti (il Naranjo e il Lasagna; v. Agbabiaka et al. 2008, Edwards R.I. 2017) evidenziano il ruolo centrale della sequenza temporale e delle spiegazioni alternative nell'attribuire l'evento avverso al farmaco.

L'algoritmo che presiede la definizione di un nesso causale si basa, in sequenza, su:

1. presenza di una *successione temporale* sufficientemente ravvicinata tra somministrazione del farmaco e comparsa dell'evento avverso;
2. *plausibilità di ipotesi alternative*.

Una volta stabilito il nesso temporale, quello di causalità è definito possibile o probabile (quest'ultimo è più forte rispetto a possibile) a seconda della risposta positiva o negativa al punto 2.

I medicinali somministrati per tempi più o meno lunghi (cioè non in singola dose) offrono anche alcuni ulteriori punti di riferimento, dal momento che alla comparsa di segni di sospetta tossicità una delle prime cose da considerare è la sospensione del trattamento (*dechallenge*): se il disturbo scompare con la sospensione del trattamento, la probabilità del nesso causale aumenta.

⁴¹ <https://yellowcard.mhra.gov.uk/idap>

Tale nesso diventa pressoché certo se, riprendendo la somministrazione del farmaco (*rechallenge*), previa valutazione della necessità di assumerlo e dell'accettabilità del rischio rispetto alla patologia in corso, alla ripresa della somministrazione il disturbo ricompare.

Si noti che fin qui non entra in alcun modo in gioco la *plausibilità dell'effetto rispetto al meccanismo farmacologico del medicinale*: l'esperienza insegna infatti che sono moltissimi gli esempi di effetti avversi dovuti a meccanismi diversi da quello principale responsabile dell'effetto terapeutico. Così ha poco senso farsi influenzare pregiudizialmente dall'idea che "questo farmaco non agisce così e dunque non può fare questo".

Il processo di ricerca e sviluppo di una molecola o di una proteina a scopo farmacologico prende di mira innanzitutto l'effetto atteso, che si sviluppa in genere lungo una specifica via metabolica. Gli eventi avversi non sono oggetto di ricerca nella fase di sviluppo del prodotto, ma vengono piuttosto rilevati in un processo analogo a quello della scoperta scientifica. L'attuale enfasi metodologica sugli studi randomizzati, improntati alla validazione di un'ipotesi già consolidata mediante test statistico, tende a sottostimare sistematicamente l'evidenza disponibile sugli eventi avversi dei farmaci in quanto questa tende a presentarsi in prima istanza mediante casi clinici individuali, che poi aggregandosi contribuiscono a formare e rafforzare un "segnale". Attendere la prova incontrovertibile di un trial clinico in doppio-cieco prima di prendere le dovute contromisure (sospensione/ritiro di un farmaco o limitazione della sua prescrivibilità ad un sottogruppo di pazienti), significherebbe il più delle volte esporre la popolazione dei pazienti ad un rischio evitabile. Si dà infatti il caso che molto spesso le agenzie del farmaco si basino su studi osservazionali o anche su semplici serie di casi nelle loro decisioni relative alla circolazione di un farmaco, qualora l'evidenza che essi presentano sia ritenuta sufficiente in relazione ai rischi e ai benefici associati alla tecnologia biomedica in questione.

L'asimmetria metodologica tra valutazione dei benefici e dei rischi è dovuta inoltre alla complessità dei fenomeni biologici innescati dal farmaco in questione. Mentre l'effetto atteso è relativamente conosciuto al momento dell'immissione del farmaco in mercato, gli effetti indesiderati, specie quelli più rari e/o a lungo termine lo sono solo parzialmente o affatto. *Per questo motivo è importantissimo valutare in questo stadio qualsiasi evidenza disponibile, al fine di stimare i possibili effetti collaterali non ancora rilevati negli studi di pre-marketing.*

Gli eventi avversi emergono da tre tipi di fenomeni:

- 1) Lo stesso meccanismo biomolecolare che produce l'effetto atteso è anche responsabile dell'effetto dannoso (ad es. l'inibizione della produzione di prostaglandine dei farmaci antireumatici può indurre al tempo stesso ulcera gastrica, in quanto le prostaglandine proteggono le mucose dello stomaco);
- 2) il farmaco si lega a recettori off-target più o meno ignoti, innescando cascate metaboliche che interferiscono con i meccanismi (sub)cellulari di organi o apparati putativamente non interessati dall'azione farmacologica nota;
- 3) il farmaco genera una risposta sistemica dell'organismo e/o interazioni a diversi livelli dell'organismo.

Questi fenomeni sono legati a diversi processi causali: i.e. meccanismi di feedback positivo o negativo, fenomeni di omeostasi, meccanismi di back-up sostitutivi di quelli che vengono eventualmente inibiti dal farmaco (v. Joffe 2011). Nel contesto di tali complessi sistemi e sotto-sistemi di funzionamento dell'organismo biologico, i farmaci possono avere effetti paradossali (produrre, almeno in alcuni individui, l'esatto contrario di quanto ci si attenderebbe) o bi-direzionali (produrre un effetto e il suo opposto, in individui diversi, o nello stesso individuo in circostanze diverse: Smith et al. 2012, Aronson and Hauben 2006) ed effetti che mimano i sintomi della patologia e che per questo non vengono identificati in quanto tali.

In generale gli effetti nocivi di un farmaco sono altamente variabili da un individuo all'altro e sono caratterizzati da effetti cumulativi e meccanismi di interazione causale.

Escludere la plausibilità di una connessione causale tra farmaco ed effetto collaterale sulla base dei meccanismi noti relativi all'effetto desiderato è procedura metodologicamente infondata.

Tanto meno si può parlare di correlazione nella valutazione del caso individuale di evento avverso. Il termine correlazione è riservato all'associazione statistica tra caratteri o variabili di una popolazione o di un campione, non può quindi riguardare l'accertamento causale del caso individuale, nel quale invece

intervengono ragionamenti di tipo controfattuale e abduttivo: quanta sarebbe stata la probabilità per l'individuo in questione di trovarsi nelle stesse condizioni attuali, se non avesse assunto il farmaco? Ci sono fattori che spiegano l'evento avverso meglio di quanto non lo faccia una spiegazione basata sulla somministrazione del vaccino? Tali inferenze si basano sulle condizioni cliniche e subcliniche del soggetto prima e dopo la somministrazione del farmaco e su nozioni generali di (pato)fisiologia, genetica, immunologia ecc., al fine di identificare la spiegazione più plausibile dell'evento particolare. Nella fase successiva di sorveglianza si procede invece per induzione, valutando eventuali pattern e associazioni tra dati aggregati relativi ai singoli eventi.

Purtroppo, le recenti modifiche decise in sede OMS relativamente agli algoritmi di rilevazione del nesso causale tra vaccini ed eventi avversi sono fortemente deficitari dal punto di vista metodologico e contribuiscono ulteriormente ad incrementare la sottostima degli eventi avversi.

La valutazione del nesso causale per i vaccini (WHO)

Per i vaccini esiste dal 2013 un algoritmo dedicato (v. WHO 2013b, 2019b; Tozzi et al. 2013) che introduce una forte distorsione nella rilevazione del nesso causale tra evento avverso e vaccino, esonerando quest'ultimo da ogni responsabilità salvo prove conclamate. *Insomma il vaccino è sempre innocente fino a prova contraria.*

Diversamente da quanto accade per la procedura relativa ai medicinali, nel caso di attribuzione causale dell'evento avverso al vaccino, si deve, in successione: I) tenere conto di evidenze che puntino a spiegazioni alternative; II) poi si dovrà valutare la plausibilità del nesso causale, *valutando se esiste un'associazione nota tra vaccino ed evento avverso* (in questa fase vanno esclusi difetti di manifattura, errori di conservazione o di somministrazione o reazioni psicosomatiche, e valutata la plausibilità del nesso in base alla sequenza temporale); III) se ogni spiegazione alternativa ai punti I e II può essere esclusa, si dovrà valutare se non esiste forte evidenza *contro* il nesso causale; IV) infine, si dovrà escludere la responsabilità del vaccino sulla base di valutazioni eziologiche di vario tipo (l'evento sarebbe potuto accadere anche indipendentemente dal vaccino, ovvero, è sintomo di un disturbo patologico, indipendente dalla somministrazione del vaccino, o è riconducibile a fattori di rischio (ad es. tossine) cui il soggetto è stato esposto prima di ricevere la dose di vaccino; v. **Tabella A6 e Figura A1.**

	Y	N	UK	NA	Remarks
I. Is there strong evidence for other causes?					
1. In this patient, does the medical history, clinical examination and/or investigations, confirm another cause for the event?	☐	☐	☐	☐	
II. Is there a known causal association with the vaccine or vaccination?					
Vaccine product					
1. Is there evidence in published peer reviewed literature that this vaccine may cause such an event if administered correctly?	☐	☐	☐	☐	
2. Is there a biological plausibility that this vaccine could cause such an event?	☐	☐	☐	☐	
3. In this patient, did a specific test demonstrate the causal role of the vaccine?	☐	☐	☐	☐	
Vaccine quality					
4. Could the vaccine given to this patient have a quality defect or is substandard or falsified?	☐	☐	☐	☐	
Immunization error					
5. In this patient, was there an error in prescribing or non-adherence to recommendations for use of the vaccine (e.g. use beyond the expiry date, wrong recipient etc.)?	☐	☐	☐	☐	
6. In this patient, was the vaccine (or diluent) administered in an unsterile manner?	☐	☐	☐	☐	
7. In this patient, was the vaccine's physical condition (e.g. colour, turbidity, presence of foreign substances etc.) abnormal when administered?	☐	☐	☐	☐	
8. When this patient was vaccinated, was there an error in vaccine constitution/preparation by the vaccinator (e.g. wrong product, wrong diluent, improper mixing, improper syringe filling etc.)?	☐	☐	☐	☐	
9. In this patient, was there an error in vaccine handling (e.g. a break in the cold chain during transport, storage and/or immunization session etc.)?	☐	☐	☐	☐	
10. In this patient, was the vaccine administered incorrectly (e.g. wrong dose, site or route of administration; wrong needle size etc.)?	☐	☐	☐	☐	
Immunization anxiety (Immunization stress related responses - ISRR)					
11. In this patient, could this event be a stress response triggered by immunization (e.g. acute stress response, vasovagal reaction, hyperventilation, dissociative neurological symptom reaction etc.)?	☐	☐	☐	☐	
II (time): Was the event in section II within the time window of increased risk (i.e. "Yes" response to questions from II 1 to II 11 above)					
12. In this patient, did the event occur within a plausible time window after vaccine administration?	☐	☐	☐	☐	
III. Is there strong evidence against a causal association?					
1. Is there a body of published evidence (systematic reviews, GACVS reviews, Cochrane reviews etc.) against a causal association between the vaccine and the event?	☐	☐	☐	☐	
IV. Other qualifying factors for classification					
1. In this patient, did such an event occur in the past after administration of a similar vaccine?	☐	☐	☐	☐	
2. In this patient, did such an event occur in the past independent of vaccination?	☐	☐	☐	☐	
3. Could the current event have occurred in this patient without vaccination (background rate)?	☐	☐	☐	☐	
4. Did this patient have an illness, pre-existing condition or risk factor that could have contributed to the event?	☐	☐	☐	☐	
5. Was this patient taking any medication prior to the vaccination?	☐	☐	☐	☐	
6. Was this patient exposed to a potential factor (other than vaccine) prior to the event (e.g. allergen, drug, herbal product etc.)?	☐	☐	☐	☐	

Note: Y: Yes; N: No; UK: Unknown; NA: Not applicable.

Tab. A6: "Causality assessment checklist" tratta da: WHO (2019).

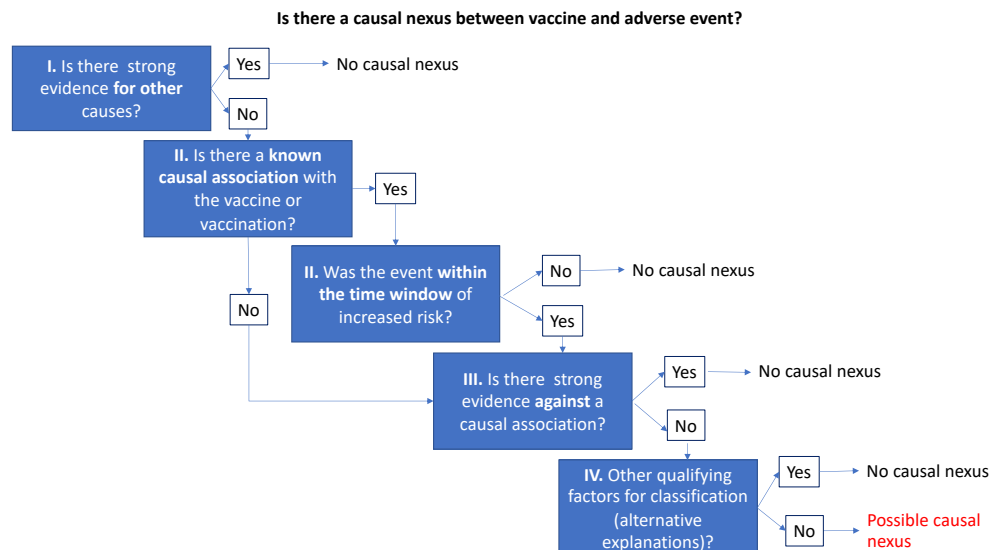


Fig. A1:
 Algoritmo decisionale che risulta dalla checklist dell'OMS (nostra elaborazione).

Tale procedura tende ovviamente ad incrementare il numero di falsi negativi. Uno studio di Loughlin et al. (2012) mostra come utilizzando tali criteri un gruppo di esperti giunge all'attribuzione di un nesso causale tra vaccino ed evento avverso riportato nel sistema VAERS solo nel 3% dei casi, mentre il 20% e il 22% dei casi vengono considerati come probabilmente o possibilmente, rispettivamente, associati al vaccino. La maggioranza assoluta dei casi (53%) viene considerata come non associata o molto improbabilmente associata al vaccino.

Un tale algoritmo tenderà innanzitutto a disconoscere come tali, eventi avversi che non si sono mai presentati prima — una sorta di "comma 22" (Heller J. 1961). Inoltre, la sequenza temporale viene ristretta ad un intervallo di tempo limitato, in base all'assunto, privo di fondamenti scientifici (almeno relativamente alle nuove tecnologie che stiamo discutendo), che gli effetti di un vaccino si manifestino solo nel breve termine. In generale l'algoritmo, così come è strutturato assolve il vaccino sistematicamente, fatti salvi i casi in cui la relazione causale sia conclamata, casi nei quali l'algoritmo è palesemente inutile. Per un'analisi approfondita di questi aspetti paradossali, ivi incluso come, quando e perché si è arrivati a questo controsenso, si raccomanda la lettura di Puliyel e Naik (2018) e Bellavite (2020).

Alla luce di questo schema, è evidente come, al di fuori degli studi clinici, risulti quanto meno non facile collegare un vaccino a un effetto avverso. Al di fuori del contesto sperimentale, mancando "il precedente", si farà riferimento ad un complesso e spesso fumoso confronto tra la frequenza con cui il disturbo si manifesta nei vaccinati e la frequenza attesa nella popolazione generale. Con questo ragionamento in molti, tra cui l'OMS, hanno derubricato le morti che hanno seguito il vaccino in tanti anziani a "eventi attesi" sulla base della loro età avanzata, "in linea con i tassi di mortalità attesi per tutte le cause" (McElhaney et al. 2021; WHO Statement 22/010/2021); la FDA ha escluso un'associazione tra paralisi del nervo facciale e vaccino Pfizer malgrado quattro casi tra i vaccinati e 0 tra i non vaccinati⁴², e infine l'EMA ha escluso, nei modelli animali, problemi di impianto dell'ovulo fecondato, malgrado ciò avvenga con una percentuale doppia negli studi preclinici in ratte vaccinate versus non vaccinate (si vedano i report autorizzativi FDA e EMA per il prodotto Pfizer).

Anche l'AIFA, seguendo questo algoritmo, cade purtroppo nello stesso tipo di errore. Nei rapporti AIFA 2021(2), 2021(3) si legge in un box dedicato:⁴³

⁴² La *Bell's palsy* è stata poi riconosciuta come possibile effetto collaterale, per esempio dalle autorità del Canada già a agosto, si veda: <https://www.cp24.com/news/health-canada-amends-pfizer-vaccine-label-to-list-bell-s-palsy-as-possible-side-effect-1.5537665>

⁴³ <https://www.aifa.gov.it/rapporti-su-sorveglianza-dei-vaccini-covid-19>.

“La valutazione del nesso di causalità di una sospetta reazione avversa valuta la probabilità con cui un vaccino e un evento a esso temporalmente associato siano legati da un rapporto di causalità in base alle prove disponibili. Nell’ambito della vaccinovigilanza, si utilizza un algoritmo specifico, costruito e validato dall’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che si avvale di un metodo sistematico e standardizzato che tiene conto della relazione temporale fra vaccinazione ed evento, della presenza di prove a favore o di possibili spiegazioni alternative dell’associazione, di evidenze di letteratura e farmacovigilanza e della plausibilità biologica.”

Sempre a pag. 16 e seguenti si illustrano i risultati di tale procedura:

“Al 26 marzo 2021, sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza complessivamente *102 segnalazioni con esito “decesso”*, di cui 2 duplicati che sono stati esclusi. (...) Le valutazioni dei casi corredati di informazioni dettagliate e complete suggeriscono l’assenza di responsabilità del vaccino nella maggior parte di questi, in quanto si tratta spesso di soggetti con patologie intercorrenti o pregresse e in politerapia, con fragilità cliniche, quali: malattie cardiovascolari (ipertensione arteriosa, pregressi IMA, scompenso cardiaco, cardiomiopatia), malattie metaboliche (diabete, dislipidemia), malattie oncologiche, malattie autoimmuni, malattie neurodegenerative (malattia di Alzheimer), malattie respiratorie e mediastiniche (BPCO, enfisema), malattie renali, epatiche, pancreatiche, malattie del sistema linfopoietico (piastrinopenia, difetti coagulazione). Al momento della stesura di questo documento, il 64% delle segnalazioni con esito fatale (n. 64) è stato valutato con algoritmo del WHO e il 36% non è stato ancora valutato. Rispetto al totale delle segnalazioni con esito fatale, il nesso di causalità è risultato non correlabile nel 38% dei casi, indeterminato nel 22% e inclassificabile per mancanza di informazioni necessarie all’applicazione dell’algoritmo nel 3%. *Il nesso di causalità risulta correlabile in 1 sola segnalazione.*”

È quindi evidente che nel caso dei decessi dopo il vaccino le patologie “intercorrenti o pregresse” sono considerate come “altre cause” e non correlate al vaccino. Ciò produce una sistematica sottovalutazione dei rischi per le persone che abbiano le condizioni pregresse sopra riportate. Inoltre, va rilevato che le stesse condizioni non escludono invece l’attribuzione del decesso da COVID-19 al virus SARS-CoV-2 in tutti i casi in cui il paziente sia stato trovato positivo al tampone. Tutto ciò genera un *bias* statistico che genera una “asimmetria” di giudizio, in cui la pericolosità del virus viene accentuata, mentre viene sminuita quella del vaccino.

Forse per mettere tutta la situazione in una prospettiva più sensata, converrebbe considerare i vaccini a RNA e a DNA/vettore non dei vaccini (lo sono solo in quanto immunizzano), bensì dei farmaci, dato che di questi ultimi hanno il meccanismo di azione (v. Cap. 2) e valutarne gli effetti avversi come per tutti gli altri farmaci. Si potrebbero così raccogliere dati di sicurezza più precisi e meno controversi.

APPENDICE B: Focus sull'immunità anticorpale indotta da vaccino a discapito dell'immunità naturale cellulo-mediata

0. Immunità anticorpale e immunità cellulo-mediata da immunizzazione naturale e artificiale

A titolo di premessa, per i non addetti ai lavori, precisiamo che il sistema immunitario risponde specificamente agli stimoli antigenici utilizzando un armamentario che comprende gli anticorpi (immunità umorale specifica) e le cellule T citotossiche o linfociti T CD8 (immunità cellulo-mediata), cui si aggiungono altri attori che regolano la risposta immunitaria (es. i linfociti T helper CD4 e i linfociti Treg). Questa risposta immunitaria è detta specifica e adattativa, in quanto riconosce e ricorda l'antigene in modo specifico. Vi è poi la risposta immunitaria innata che in modo aspecifico ci protegge dagli invasori potenzialmente dannosi. L'immunizzazione può avvenire in modo naturale per esposizione al microbo, oppure indotta in via artificiale a mezzo vaccinazione. Vi è poi una risposta immunitaria di tipo passivo mediata dal trasferimento di anticorpi in modo naturale (ad es per via placentare o con l'allattamento) oppure mediante trasfusione di plasma iperimmune o anticorpi purificati.

La focalizzazione sulla profilassi vaccinale contro il SARS-CoV-2 ha enfatizzato l'immunità anticorpale ("umorale"), trascurando quella "cellulo-mediata", più duratura, in quanto legata alla memoria immunitaria, e più efficace per l'uccisione delle cellule infettate. Le implicazioni si manifestano su diversi piani:

1. Durata dell'immunità;
2. Immunizzazione rispetto alle varianti del virus e razionalità della campagna vaccinale (pressione selettiva esercitata dal vaccino), immunità collettiva;
3. Immunizzazione "multistrato" (immunizzazione conferita da precedenti infezioni a virus parzialmente omologhi al SARS-CoV2);
4. Attendibilità dell'evidenza sull'efficacia della vaccinazione, misurata sulla base di vaccinati potenzialmente già immunizzati (per via di infezioni pregresse contratti con virus parzialmente omologhi o perché guariti dalla COVID-19).

L'alto tasso di variabilità del virus e la sua ricorrenza stagionale non ci consentono di sperare nel raggiungimento dell'immunità collettiva ("di gregge") mediante la vaccinazione. Tuttavia, proprio l'ampiezza e la durata dell'immunità cellulo-mediata costituiscono un valido presupposto alla sconfitta della pandemia.

Invece la nuova variante "Omicron"⁴⁴ molto contagiosa, ma meno virulenta delle precedenti (Wolter et al.2021), ci consente di sperare in un possibile raggiungimento dell'immunità collettiva (Keeton et al. 2021). Grazie alle numerose mutazioni, tale variante, ha acquisito maggiore evasione immunitaria rispetto alle precedenti, cioè è parzialmente resistente sia agli anticorpi neutralizzanti vaccinali, che a quelli monoclonali, che a quelli derivati da immunità naturale (Cao et al.2021). Tuttavia, a fronte di una maggiore trasmissibilità, dovuta a maggiore replicazione nelle vie aeree, la variante Omicron è caratterizzata da forte disaccoppiamento tra casi e decessi. Tale fenomeno è riconducibile alla compromissione in questa variante della fusogenicità⁴⁵ della Spike, che porta ad una minore formazione di sincizi⁴⁶ e ad una riduzione della replicazione delle cellule transfette nei tessuti polmonari (HKUMed, 2021, Lazebnik 2021, Meng et al. 2021).

⁴⁴ La variante "Omicron emersa" a partire dall'autunno 2021 e isolata in Sud-Africa il 5 novembre dalle Dottorssa Angelique Coetzee, presidente dell'Associazione Medica Sudafricana, è stata dichiarata come VOC (Variant Of Concern; WHO 2021e, Classification of Omicron) da parte dell'OMS il 26 novembre.

⁴⁵ Proprietà di un agente, spesso una proteina, come ad es. La Spike del SARS-CoV-2 spike, di fondersi con le membrane cellulari. I fusogeni virali fondono l'involucro esterno del virus (capside) con la membrana plasmatica della cellula target e possono fondere tra loro le membrane plasmatiche delle cellule adiacenti.

⁴⁶ I sincizi sono agglomerati di cellule multinucleate prodotte dalla fusione di due o più cellule.

1. Durata dell'immunizzazione naturale vs. quella da vaccino

Come posto in rilievo anche da Joshi et al. (2021), c'è un crescente corpus di letteratura accademica che evidenzia come l'immunità ottenuta per via naturale (da esposizione al virus) sia robusta, duratura e qualitativamente migliore rispetto a quella indotta da molti vaccini attualmente in uso (v. Block 2021 e letteratura ivi citata).

Relativamente all'immunità al SARS-CoV2, i primi studi sull'immunità naturale indicano la permanenza di una memoria immunologica di almeno 8 mesi (Dan et al. 2021); uno studio recentissimo condotto in Italia (Vitale et al., 2021) ha evidenziato bassissimi tassi di re-infezione in soggetti guariti dalla COVID-19 ad un anno di distanza, così come lo studio di coorte retrospettivo svolto da UNIFE per oltre 12 mesi, ha rilevato un tasso di reinfezioni nei guariti di appena lo 0,3% (0% nei minori: Flacco, Manzoli et al, 2021).⁴⁷

Alcuni lavori mettono in evidenza che nei pazienti COVID-19 si osserva una risposta mediata da interferone maggiore rispetto ai soggetti vaccinati (Ivanova et al., 2021) e che sottoporre a vaccinazione i soggetti guariti dalla COVID-19 non porta alcun beneficio sostanziale (Nabin K. et al., 2021).

Di contro, recenti conferme scientifiche da Israele e Qatar, riportano il declino temporale della protezione vaccinale già a partire dal quinto mese dopo la seconda dose, per quanto riguarda l'infezione, e dal sesto mese in poi, per la prevenzione dell'ospedalizzazione e morte (Levin et al., 2021; Chemaitelli et al., 2021, v. sez 6.1 del documento principale).⁴⁸

Vi sono studi scientifici che sostengono l'utilità di una singola dose vaccinale anche nei guariti, dal momento che sembra evidenziarsi un effetto di "amplificazione" della protezione contro le varianti (Stamatos et al., 2021). Tuttavia questi studi presentano dei grossi limiti: mentre i guariti sono selezionati 4-8 mesi dopo l'infezione naturale (in un periodo nel quale è già presumibilmente in atto un calo fisiologico dei livelli anticorpali) l'effetto "boost" sui livelli anticorpali è misurato immediatamente dopo la vaccinazione, senza alcun follow-up, quindi non offrendo dati sul suo declino temporale (v. anche cap. 3 e 4 del documento principale, in cui trattiamo dell'utilizzo di doppi standard nel valutare le opzioni terapeutiche disponibili verso la COVID-19).

Al contrario, studi retrospettivi basati sulla misurazione della produzione di cellule memoria (linfociti B e T nei guariti dimostrano che queste permangono stabilmente e sono in grado di elicitarne ex-novo, dopo riesposizione, boost anticorpali, notoriamente più efficaci nel riconoscimento del virus anche nelle sue varianti in quanto policlonali e diretti verso diversi antigeni virali e non solo verso la proteina S (Lavezzo et al., 2021). Inoltre, vi sono evidenze preoccupanti secondo cui una precedente infezione da COVID-19 risulta essere associata a un aumento del rischio di qualsiasi effetto collaterale della vaccinazione (Mathioudakis et al., 2021; Menni et al, 2021) e di ADE (v. sezione 8.4 del documento principale), soprattutto in presenza di varianti del virus (Yahi et al. 2021).

Mentre i linfociti T helper (CD4) possono attivare la produzione di anticorpi specifici da parte dei linfociti B, i linfociti T citotossici (CD8) non possono neutralizzare il virus direttamente, ma possono eliminare efficacemente le cellule infettate e interrompere la diffusione del virus tra cellule. Il braccio cellulo-mediato del sistema immunitario può perciò impedire lo sviluppo di malattia grave o addirittura interrompere l'infezione subclinica (Shrotri et al., 2021; Steiner et al., 2021).⁴⁹ Peng et al. (2020) hanno

⁴⁷ Anche in uno studio sui macachi è stato osservato che l'infezione naturale da SARSCoV-2 si traduce in una protezione dal re-challenge (Chandrashekar et al. 2020). Più recentemente, in una ampia coorte di soggetti guariti e non vaccinati il rischio di reinfezione era l'1% del rischio di una persona non precedentemente infettata, e comunque anche in caso di reinfezione la sintomatologia era mite (Chemaitelly et al. 2021c).

⁴⁸ Per ulteriori approfondimenti relativamente a studi dedicati al ruolo dell'immunità naturale nella difesa dal SARS-CoV2 rimandiamo anche al seguente repository:
<https://www.eventiavversinews.it/un-elenco-di-106-studi-peer-reviewed-che-affermano-il-potere-dellimmunita-naturale-covid-da-salvare/>

⁴⁹ Un recente studio di Moderbacher et al. ha mostrato che la gravità della COVID-19 è associata a risposte ritardate e/o limitate delle cellule T CD4+ e CD8+ specifiche per SARS-CoV2 (Moderbacher et al., 2020); al contrario, la malattia meno grave è fortemente correlata a una maggiore proporzione di cellule T CD8+ effettrici che possono produrre IFN- γ , un'importante citochina antivirale (Echverria et al., 2021). Tuttavia, sotto questo aspetto, una valutazione longitudinale dell'immunità cellulare T specifica per SARS-CoV2, durante le fasi acute

trovato una relazione tra minore gravità della malattia in presenza di cellule T in relazione con l'“ampiezza” della loro risposta immunitaria (Peng et al. 2020).⁵⁰

Le popolazioni linfocitarie T-helper (CD4) e T-suppressor (citotossiche, CD8) mostrano infatti livelli significativamente ridotti in pazienti in condizioni critiche/severe, diversamente da quelli in condizioni moderate o negli asintomatici. La valutazione rischio-beneficio relativamente alla vaccinazione dei guariti dalla patologia sembra quindi decisamente sfavorevole nel caso del SARS-CoV2, ancor più che per altri virus.

Innanzitutto, sappiamo che i vaccini a mRNA/DNA presentano solo una frazione del codice genetico virale corrispondente alla proteina S, mentre Finkel et al., (2021) riportano che il genoma del SARS-CoV2 codifica per almeno 26 proteine, tutte potenziali antigeni. Con la vaccinazione entrano quindi in gioco meno agenti immunogeni. Non venendo utilizzati epitopi (cioè porzioni specifiche di un antigene riconosciuta dall'anticorpo) altamente immunogenici (regione ORF1), il sistema immunitario recluterà un numero minore di cellule T e, di conseguenza, si potrà avere una risposta immunitaria con uno spettro qualitativo più ristretto (anche nel caso in cui sia quantitativamente più forte).

Come conseguenza, anche il tempo di attivazione immunitaria nei soggetti sottoposti a vaccinazione sarà più lungo. Infatti, un minor numero di epitopi bersaglio avrà come conseguenza un ritardato allertamento del sistema immunitario e questo è un fattore chiave per il successo nella battaglia contro il virus: più ampio è, infatti, il repertorio di epitopi bersaglio, più velocemente avverrà l'incontro tra cellule dendritiche e antigeni identificabili.

C'è, inoltre, da rilevare che la somministrazione per via intramuscolare degli attuali vaccini non mima il meccanismo naturale di penetrazione e propagazione virale. I coronavirus, infatti, non penetrano nell'ospite attraverso il tessuto muscolare ma attraverso le vie respiratorie superiori, spesso infettando da cellula a cellula. Proprio per questo, l'immunizzazione per via naturale è in grado di sviluppare efficacemente cellule della memoria nelle vie d'accesso al virus, specie nelle mucose respiratorie (cosa che i vaccini non sono in grado di produrre), prevenendone l'ingresso nell'organismo.

Per contro, la vaccinazione con BNT162b2 (Pfizer) provoca una risposta immunitaria sistemica con formazione di anticorpi IgG neutralizzanti nel siero, ma non nella saliva (dove anche la concentrazione di IgA specifiche rimane bassa), a indicare che l'immunità della mucosa orale è scarsamente attivata da questa vaccinazione e dunque inefficace a impedire l'ingresso del virus attraverso questa via (Azzi et al., 2021).

Vanno inoltre considerati potenziali effetti iatrogeni del vaccino per via del delicato equilibrio tra le funzioni Th1/Th2, che può essere perturbato e spinto verso la predominanza Th2 sia per effetto diretto del vaccino che per effetto indiretto degli immunoattivatori (es. gli adiuvanti) ad esso associati, esponendo così i soggetti riceventi a forme immunopatologiche di varia entità, possibili cause di danno sistemico.

Il rischio di reazioni iperimmuni (es. ADE) o di insorgenza di patologie autoimmuni per sovrastimolazione (Tsumiyama et al., 2009), va quindi attentamente soppesato, soprattutto in presenza di un substrato (subclinico) autoimmune per una funzione Th2 già predominante. È fondamentale valutare sistematicamente la componente cellulare immunocompetente nei soggetti sintomatici, non sintomatici, esposti ad infezione, malati, guariti, vaccinati, in particolare vaccinati infetti.

e cronica di COVID-19, potrebbe meglio delineare la risposta immunitaria cellulare contro il virus nonché la sua associazione con la gravità della malattia. Ad ogni buon conto, studi su pazienti convalescenti COVID-19 hanno mostrato sia una maggiore attivazione delle cellule T helper CD4+ periferiche, come cellule di memoria effettrici, sia una maggiore frequenza di cellule cTfh di memoria effettrice. Inoltre, nei pazienti convalescenti, un sottoinsieme di cellule cTfh, le cellule CXCR3+ cTfh1, correla positivamente con i titoli IgG e IgM specifici del virus. Ciò è in linea con le osservazioni riscontrate nelle infezioni sostenute dai virus dell'influenza, HIV e ZIKA. Infine, i pazienti convalescenti con pregressa malattia grave hanno mostrato, rispetto ai pazienti convalescenti con pregressa malattia moderata o lieve, livelli maggiori di cellule Tem (T effector memory) e Tfh-em (T follicular helper effector memory) e livelli minori di cellule Tem (T central memory), Tfh-cm (T follicular helper central memory) e Tnaive (Jung et al. 2021; Peng et al. 2020; Ferreras et al. 2021; Jarjour et al. 2021).

⁵⁰ In particolare, gli autori affermano che la risposta T CD8+ aumenta nell'infezione lieve, rispetto a CD4. Tali risultati, anche confermati da altri autori (Kared et al., 2021; Nguyen et al., 2021), concorrono a sostenere il ruolo protettivo delle cellule T CD8+ specifiche nei confronti di SarsCoV-2; un ruolo peraltro evidenziato anche dal fenomeno della espansione clonale di tali cellule a livello polmonare in caso di malattia lieve (Channappanavar et al., 2014).

2. Pressione selettiva, varianti e waning-immunity

È noto come la vaccinazione, specie di massa e se effettuata durante un'epidemia (anziché anticipandola), tenda ad indurre pressione selettiva sulla popolazione dei virus che si riproducono in una determinata popolazione di soggetti infettati. I virus tendono a mutare replicandosi e avranno maggiore probabilità di replicarsi i virus che, per via di tali mutazioni, sono morfologicamente più distanti dall'anticorpo indotto dalla vaccinazione (ISS, 2021a).⁵¹

Allo stato attuale della campagna vaccinale è quindi lecito dare per assodato che le cosiddette “varianti di preoccupazione” (VOC) SARS-CoV2 sono in grado di eludere la protezione esercitata dagli anticorpi neutralizzanti indotta dal vaccino sviluppato per il ceppo originale di Wuhan (D614G) — o mediante terapia monoclonale — e quindi di annullarne o almeno ridurne significativamente gli effetti (Focosi et al. 2021; Quianquian Li et al., 2020; Zhou et al., 2021; v. anche sezione 6.1 del capitolo 2 documento principale).

Parallelamente, è fondamentale volgere la nostra attenzione ai vantaggi conferiti dall'immunità naturale cellulo-mediata (acquisita mediante infezione):

- Tale braccio del sistema immunitario risponde non solo alla proteina Spike, ma anche ad altre proteine strutturali del patogeno: poiché la pressione selettiva agisce sulla proteina espressa dall'mRNA iniettato con il vaccino e favorisce varianti con mutazioni su quest'ultima, il vaccinato “non riconosce” queste varianti, mentre il guarito da COVID-19 ha sviluppato una memoria immunitaria anche contro altre proteine virali (precisamente E, M, N) e quindi in grado di riconoscere facilmente SARS-CoV2 nel caso di nuova esposizione (“re-challenge”), pur se declinato in varianti diverse dal ceppo che aveva causato l'infezione primaria;
- Le cellule T e B della memoria sono in grado di agire in un tempo relativamente rapido garantendo sia la produzione di anticorpi ex-novo, sia l'attività delle cellule T virus-specifiche: gli anticorpi limitano l'infezione mentre le cellule T eliminano le cellule infettate dal virus. Ciò potrà tradursi clinicamente in una infezione lieve o asintomatica che probabilmente non verrà trasmessa ad altri.

Gli studi comparati sul livello di protezione conferito dalla vaccinazione e dall'infezione/guarigione nei confronti della variante Delta hanno dimostrato che l'immunizzazione naturale conferisce una protezione più forte e stabile rispetto alle due dosi del vaccino BNT162b2 (Gazit et al., 2021). Tale risultato conferma gli assunti basati su teoria consolidata. È stato altresì osservato che, sebbene l'entità della risposta cellulare T ad alcune “varianti di preoccupazione” (VOC) sia inferiore rispetto alla risposta nei confronti del virus originario, il declino delle cellule T è alquanto modesto (Kared et al., 2021).⁵²

⁵¹ Alcune di queste varianti hanno mostrato una maggiore trasmissibilità e quindi sono state definite da OMS “varianti di preoccupazione” (VOC). Tali VOC includono alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), delta (B.1.617.2) e gamma (P.1) che hanno avuto origine rispettivamente nel Regno Unito, in Sud Africa, in India e in Brasile. Il *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) ha recentemente declassato la variante epsilon (B.1.427/429), originaria degli Stati Uniti, da VOC a “variante di interesse” (VOI). Le varianti VOC hanno sviluppato mutazioni nelle sequenze della proteina Spike, con il risultato di inibire il riconoscimento di tali proteine da parte degli anticorpi neutralizzanti e di ridurre l'immunità nei confronti di queste varianti dei soggetti vaccinati. Ad esempio, il vaccino AstraZeneca è efficace contro la variante alfa ma mostra una drastica riduzione dell'efficacia contro la variante beta, come dimostrato in studi clinici che coinvolgono tale vaccino (P. Supasa et al., Cell; 2021). Il modo in cui le nuove varianti possono sfuggire agli anticorpi neutralizzanti ha sollevato preoccupazioni sulla capacità dei vaccini di proteggere dalle infezioni attuali e future.

⁵² Sebbene siano state segnalate mutazioni SarsCoV-2 che annullano la possibilità di formare il legame con l'MHC, Tarke et al. hanno recentemente riportato che, nei convalescenti Covid-19, le varianti SarsCov-2 hanno un impatto praticamente insignificante sulle risposte cellulari T CD4+ e CD8+ (A. Tarke et al. 2021). Inoltre, nello stesso studio le risposte T alle varianti B.1.1.7, B.1.351, P.1 e CAL.20C (emerse nella California meridionale) non erano diverse da quelle verso il ceppo “ancestrale” di SarsCoV-2 (Wuhan/D614G). Ciò significa che la maggior parte degli epitopi SarsCoV-2 sono conservati.

Quadeer et al. (2021) hanno scoperto che le diverse caratteristiche degli epitopi (componenti del virus riconoscibili dagli anticorpi) segnalati per SARS-CoV2 rappresentano una classe specifica di epitopi che sembra indurre risposte delle cellule T in più coorti e in una grande frazione di individui testati.⁵³

3. Immunità cellulo-mediata da infezioni precedenti con virus simili o diversi (Cross-reattività e immunità “multistrato”)

L'immunità cellulo-mediata fornisce un'immunità “multistrato” data dalla cosiddetta “cross-reattività”: la capacità di sviluppare una risposta immunitaria contro epitopi parzialmente omologhi (Kundu et al. 2021).

La letteratura scientifica riporta da tempo l'esistenza di una immunità eterologa⁵⁴ verso il SARS-CoV2 da parte di soggetti precedentemente infettati da altri virus reattività crociata delle cellule T tra virus non correlati (R.M. Welsh et al. 2002). Ad esempio, le cellule T che sono specifiche per antigeni del virus dell'influenza A reagiscono in modo incrociato con gli antigeni HCV, HIV-1 ed EBV (S. Urbani et al., 2005; S. Sharma et al., 2014); alcune cellule T che sono specifiche per gli arenavirus LCMV e Pichinde virus (PV) cross-reagiscono con gli antigeni del *vaccinia poxvirus* (K. A. Daniels et al. 2014); alcune cellule T umane specifiche per un epitopo di coronavirus reagiscono in modo incrociato con un epitopo di papillomavirus (R.M. Welsh et al. 2007). Queste cross-reattività potrebbero essere dovute, in molti casi, a un alto livello di omologia della sequenza amminoacidica tra gli epitopi.

Nel contesto della pandemia influenzale H1N1 del 2009 esisteva nella popolazione adulta un'immunità preesistente, a carico delle cellule T, che si concentrava sulle proteine virali influenzali “interne” più conservate, e la presenza di cellule T cross-reattive è risultata correlata con una minore gravità della malattia (A. A. Lehmann et al. 2021). La risposta immunocompetente delle cellule T di memoria cross-reattive potrebbe essere quindi stata un fattore che ha contribuito alla minore gravità della pandemia influenzale H1N1 e H3N2 (K. Scheible et al., 2011; M. L. B. Hillaire et al., 2013). Da queste note emerge chiaramente come l'immunità cross-reattiva tra ceppi influenzali sia un fattore critico nella suscettibilità ai ceppi influenzali emergenti, potenzialmente pandemici.

⁵³ Gli autori riportano anche di aver sintetizzato brevi peptidi che coprono l'intero proteoma di più isolati di SarsCoV-2, incluso il ceppo Wuhan-1 originale e le varianti B.1.1.7, B.1.351, P.1 e CAL.20C, e di aver trovato poche differenze nella capacità delle cellule T di pazienti convalescenti o vaccinati, nel riconoscere i peptidi di questi virus. Questo indebolisce l'ipotesi secondo cui cambiamenti degli aminoacidi nelle varianti possano influire sulla capacità delle cellule T di riconoscere il patogeno ed eliminare l'infezione (v. anche A. Tarke et al., bioRxiv; 2021; A. Tarke et al., Cell Reports Medicine; 2021; WT Harvey et al., Nature; 2021; D. Geers et al., Science; 2021; C.A.M. La Porta et al., Frontiers; 2021).

⁵⁴ Immunità eterologa è un termine usato per descrivere l'immunità parziale (o immunopatologia alterata) che si verifica in risposta a un patogeno se l'ospite è stato precedentemente infettato o immunizzato con un patogeno non correlato. In alcuni casi, l'immunità eterologa è attribuita alle cellule T che reagiscono in modo incrociato con entrambi i patogeni. La cross-reattività delle cellule T è stata documentata tra due epitopi della stessa proteina virale, tra epitopi di proteine diverse dello stesso virus e, cosa più importante, tra epitopi di proteine di virus diversi (M. Lipsitch et al. 2020). Sono stati inoltre documentati molti esempi di cross-reattività delle cellule T tra virus; questa cross-reattività può, forse senza sorprese, verificarsi tra virus geneticamente correlati all'interno di gruppi di virus, come arenavirus, flavivirus (dengue), poliomavirus, hantavirus e orthomyxovirus (influenza A) (J. Wen et al. 2020; A.P.S. Rathore et al. 2020; A.K. Sewell, 2014).

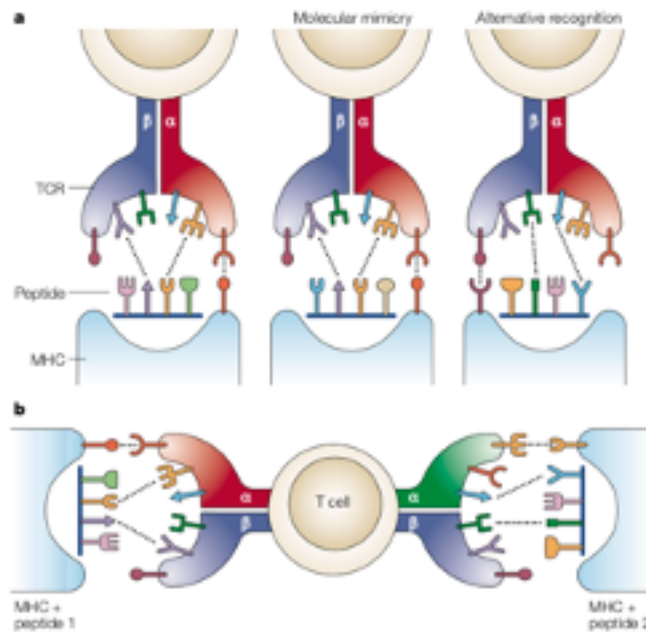


Fig. B1: Potenziali meccanismi di crossreattività dei linfociti T. **a)** Il pannello di sinistra raffigura le catene α di un recettore delle cellule T (TCR) che interagiscono con un peptide presentato da una proteina MHC di classe I. Il pannello centrale mostra un peptide alternativo che ha determinanti simili e interagisce con lo stesso TCR allo stesso modo del primo peptide. Questo è a volte indicato come mimetismo molecolare. Il pannello di destra mostra una situazione in cui diversi determinanti del TCR interagiscono con il peptide presentato. Ci si riferisce a questo come riconoscimento alternativo.

b) Una singola cellula T potrebbe esprimere due catene α del TCR e i due distinti TCR che si formano potrebbero riconoscere antigeni diversi.

Relativamente al SARS-CoV2, un importante studio rilevava una risposta immunocompetente T CD4+ e CD8+ anche nei confronti di SARS-CoV2 in 23 pazienti che avevano contratto l'infezione SARS-CoV1 diciassette anni prima (N Le Bert et al, 2020). Gli autori hanno anche riportato che tali pazienti producevano interferone-gamma (IF- γ) quando esposti alla proteina nucleocapside (N) del virus SARS-CoV2; ciò significa che le cellule T di quei pazienti erano "preparate" alla risposta nei confronti di SARS-CoV2 (G. Echverria et al, 2021). Grifoni et al, (2020) hanno osservato la presenza di cellule T specifiche per SARS-CoV2 in 37 pazienti che *non* avevano una storia di COVID-19 o comunque che *non* avevano avuto precedenti contatti con persone infette da questo virus.⁵⁵ L'immunità cellulare T nei confronti del virus SARS-CoV2 indotta da precedenti infezioni contratte con virus simili o diversi è stata confermata anche da Agrawal et al. (2019); Welsh (2002), Balz et al., (2020) e da un recentissimo studio su soggetti in età pediatrica (Dowell et al. 2021).

In sintesi, tali risposte multi-specifiche delle cellule T sono adatte a fornire una forma di protezione "multistrato", mitigando così anche la cosiddetta fuga virale che può realizzarsi mediante meccanismi di mutazioni o di modifica nella presentazione dell'antigene (A.S. Shomuradova, 2020).

La presenza di cellule T pre-esistenti potrebbe essere un notevole vantaggio nell'ottimizzazione della risposta individuale contro SARS-CoV2. Dal punto di vista epidemiologico, è stato riportato, sulla base di alcuni studi di coorte, che tale "cross-reattività" può oscillare tra il 20% e il 50% dei soggetti (A. Grifoni et al, 2020). Su tali basi, si può prevedere che, rispetto al braccio umorale, le risposte di tipo cellulare siano in grado di sostenere la protezione immunocompetente in un periodo temporale più lungo nonché espandersi dopo il re-challenge (ri-esposizione al virus), come del resto avviene anche per la componente anticorpale.

⁵⁵ Sebbene sia importante identificare le risposte delle cellule T antigene-specifiche riferite ai casi di COVID-19, è anche di grande interesse capire se, in qualche misura, esista un'immunità cross-reattiva almeno tra i coronavirus. Un'acquisizione fondamentale in questo senso è stata generata da studi sulle cellule CD4+ e CD8+T antigene-specifiche nei casi di COVID-19 Vs i controlli sani non esposti, utilizzando gli stessi antigeni. I risultati hanno mostrato che le risposte delle cellule T CD4+ possono essere rilevate nel 40%-60% degli individui non esposti (J. Mateus et al. 2020). Ciò potrebbe riflettere un certo grado di immunità cross-reattiva "preesistente" alla SarsCoV-2, almeno in alcuni soggetti. D'altra parte, gli studi condotti perseguendo questo obiettivo hanno anche utilizzato pool specifici di peptidi per determinare quali proteine SARS-CoV2, specifiche e generate durante la malattia COVID-19, sono in realtà i bersagli predominanti dei linfociti umani T CD4+ e CD8+. In questi studi – è importante sottolinearlo – sono state applicate serie identiche di tecniche sperimentali utilizzando campioni di sangue di donatori sani di controllo (PBMC raccolti nell'intervallo di tempo 2015-2018). I risultati hanno mostrato una sostanziale memoria cellulare T cross-reattiva tra i coronavirus.

4. Attendibilità dell'evidenza sull'efficacia della vaccinazione

Quanto detto relativamente al ruolo dei due bracci del sistema immunitario specifico — il braccio cellulo-mediato (dai linfociti T) e quello “umorale” (anticorpale) — è di estrema rilevanza nell'esaminare tutto il sistema di valutazione dell'evidenza relativa all'efficacia dei vaccini, nonché nell'identificazione di finestre temporali per la somministrazione di cosiddetti “boosters”.

La misura delle difese immunitarie rispetto al SARS-CoV2 viene generalmente stimata in base ai titoli anticorpali (IgG neutralizzanti) e allo stato clinico dei soggetti vaccinati, ma non tiene mai conto dell'eventuale presenza di immunità di memoria mediata dalle cellule T. Oltre a possibili complicanze ed effetti iatrogeni di un trattamento imponente che induca ad una (ulteriore) preponderanza di Th2 in un sistema in delicato equilibrio Th1/Th2 (illustrati nella precedente sezione), questo sbilanciamento verso un solo tipo di risposta immunitaria come indicatore dello stato di immunizzazione del soggetto comporta rilevanti problemi di metodo inerenti alla stima dell'efficacia dei vaccini.

Per via del fatto che la vaccinazione non è normalmente preceduta da un esame della presenza di immunità cellulo-mediata, l'efficacia attribuita ai vaccini in termini di tasso di ospedalizzazione, ricovero in terapia intensiva o letalità potrebbe essere almeno in parte dovuto alla presenza in tale popolazione di soggetti che in precedenza erano stati infettati da virus omologhi e quindi conservano un'immunità cellulo-mediata mediante cross-reattività, oppure sono guariti da COVID e hanno ricevuto una dose di vaccino (inclusi nel gruppo dei “vaccinati con due dosi”).

Ad esempio Carlsson et al. (2021)⁵⁶ hanno evidenziato che il basso tasso di ospedalizzazioni e decessi registrato in Svezia — nonostante una applicazione moderata e condiscendente delle misure di contenimento non farmacologiche (NPI) — potrebbe essere dovuto sia ad una pre-immunità della popolazione, fornita da linfociti T di memoria presenti già in fase pre-pandemica per immunità eterologa (quantificata al 65%), sia all'immunità acquisita dopo la prima ondata (equivalente ad ulteriore 25%). Queste evidenze mettono quindi in primo piano un importante errore di carattere metodologico nella realizzazione dei trials clinici degli attuali vaccini, nei cui gruppi sono stati arruolati, senza distinzione ed esclusione, anche individui già dotati di immunità eterologa nei confronti di SarsCov-2, ponendo seri dubbi sulla validità dei relativi risultati.

La vaccinazione di soggetti dotati di immunità di memoria (acquisita tramite infezioni pregresse da SARS-CoV2 o da altri virus omologhi) può far insorgere anche problematiche relative alla valutazione dell'efficacia dei vaccini perchè l'eventuale induzione di ADE potrebbe essere classificata come un episodio di infezione da COVID e quindi determinare la catalogazione dell'episodio come un caso di inefficacia della vaccinazione, dovuta invece ad una reazione iperimmune.

In generale, alla luce dell'importanza della risposta cellulare di tipo T in relazione al SARS-CoV2, è fondamentale riorientare l'attenzione della comunità scientifica, attualmente concentrata sullo sviluppo della tecnologia mRNA, verso lo studio dell'immunità naturale cellulo-mediata (Zeyu Chen et al. 2020).

⁵⁶ Lo studio è frutto della collaborazione di immunologi, epidemiologi e statistici, eseguito su circa 2 milioni e 400mila abitanti dell'area metropolitana di Stoccolma.

Appendice C: Sottovalutazione dell'efficacia delle terapie disponibili

11. Introduzione

Ogni malattia ha delle caratteristiche fisiopatologiche proprie che possono esprimersi anche in maniera diversa a seconda del soggetto che contrae la malattia; è quindi imperativo adattare e modulare la terapia secondo le condizioni di salute del paziente e della sua anamnesi patologica remota. La terapia va contestualizzata al caso concreto sulla base delle conoscenze più attuali in merito, bilanciando il rapporto rischio beneficio, secondo i canoni della medicina personalizzata. È ormai acclarato, sia dal punto di vista clinico che scientifico, che la malattia Covid-19 presenta diversi stadi che richiedono interventi terapeutici diversi in funzione dello stadio stesso della malattia. Questo aspetto di grande importanza è da tenere presente anche in fase di disegno degli studi prospettici futuri in ambito di terapie, in quanto l'efficacia di un farmaco comprovata in un determinato stadio può non ritrovare riscontro se lo stesso farmaco viene utilizzato in stadi della malattia diversi. Dall'inizio della pandemia sono stati studiati e proposti diversi farmaci e diversi schemi terapeutici, e il dibattito è ancora aperto nella comunità scientifica, soprattutto per quei farmaci sulla cui efficacia le evidenze sono scarse. Viene di seguito stilato un elenco dei farmaci disponibili sul mercato sin dall'inizio della pandemia, e di più recente sviluppo.

12. Ivermectina

L'ivermectina è uno dei meglio conosciuti e più utilizzati antiparassitari al mondo. Nota da molto tempo — è stata scoperta negli anni 70 — è entrata nella pratica medica nel 1981 ed è stata approvata dalla Food and Drug Administration nel 1987. La sua importanza per la cura delle parassitosi a livello mondiale è stata certificata anche dall'assegnazione agli scopritori, Satoshi Ōmura (Kitasato Institute, Tokyo) e William Campbell (Merck & Co), del Premio Nobel per la Fisiologia o Medicina nel 2015 (Laing R et al. 2017). Può essere assunta per via orale o per via topica cutanea ed è attualmente nella lista dei farmaci essenziali dell'OMS, in cui compaiono i medicinali più sicuri ed efficaci di cui i sistemi sanitari dovrebbero disporre (WHO, 2021h).

L'ivermectina è un antelmintico ad ampio spettro, attualmente usato contro scabbia, oncocercosi, strongiloidosi, filariosi linfatica e infestazioni da pidocchi del capo (Crump, 2017). Nell'ultimo decennio alcuni studi hanno mostrato il potenziale antibatterico e antivirale del farmaco. In particolare, si è dimostrata la sua capacità di inibire la replicazione di flavivirus quali quelli dell'encefalite giapponese, dell'encefalite da zecche, della febbre gialla, West Nile fever e dengue. Il farmaco ha inoltre dimostrato di avere attività antivirale verso numerosi altri virus a RNA incluso l'HIV (Laing et al. 2015; Crump 2017). Risultati lusinghieri sono stati riscontrati anche in modelli animali utilizzando sia il virus SARS-CoV2, sia altri Betacoronavirus (Santin et al. 2021).

1.1 Meccanismi d'azione

L'ivermectina, oltre a un'azione antivirale diretta, interviene sul controllo dei meccanismi patogenetici dell'iper-infiammazione e iper-coagulabilità che caratterizzano la COVID-19 (Hirsch e Carvallo, 2020). I meccanismi di azione sono sia extracellulari che intracellulari. All'esterno della cellula l'ivermectina ha un'azione ionoforetica che danneggia la struttura del virus; all'interno della cellula interferisce con le proteine alfa e beta necessarie al trasporto del virus nel nucleo cellulare (**Figura C1**).

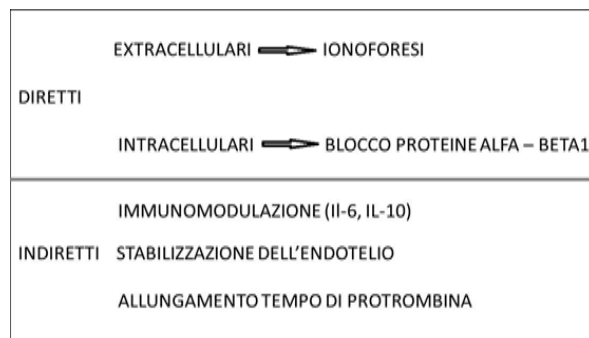


Fig. C1: Meccanismi d'azione di ivermectina. Immagine tratta da Hirsch RR, Carvallo HE. Ivermectin as Prophylaxis Against COVID-19 Retrospective Cases Evaluation. Microbiol Infect Dis 2020; 4: 1-8. (modificata).

Gli effetti antivirali di ivermectina emergono da diversi studi preclinici che hanno mostrato come sia in grado di interferire sia con l'ingresso che con la replicazione del virus SARS-CoV2 nella cellula umana (Kory et al. 2021).

Si è sostenuto che le dosi antivirali di ivermectina sarebbero molto maggiori (e dunque non tollerabili) rispetto a quelle antiparassitarie, che prevedono in genere 0,2 mg/kg. In realtà, benché la sicurezza di ivermectina sia stata dimostrata anche a dosi 6 volte superiori (1,2 mg/kg per 5 giorni consecutivi) nel RCT COVER (Bisoffi, 2021)⁵⁷, per ottenere risultati utili nella COVID-19 sembrano sufficienti anche i dosaggi standard (v. sezioni successive).

1.2 Dati sulla profilassi post-esposizione

Alcuni studi hanno approfondito l'uso profilattico di ivermectina in gruppi più a rischio, come i familiari di pazienti positivi a SARS-CoV-2.

Shouman et al. (2021), RCT condotto in Egitto su 340 familiari di pazienti con positività rilevata mediante test PCR, dimostra un'importante efficacia nel prevenire l'infezione. Alla dose di circa 0.25 mg/kg e somministrata per 2 volte (una volta il giorno della positività al test e l'altra 72 ore dopo), ivermectina è associata a una significativa ed estesa riduzione di sintomi di COVID-19 vs i controlli (7.4% vs 58.4%, $p < 0.001$).

Alam et al (2020), in Bangladesh, hanno condotto uno studio prospettico osservazionale su 118 pazienti: la differenza tra gruppo di trattamento e di controllo è così evidente (6.7% vs. 73.3%, $P < 0.001$) e analoga a quella di altri trial, che difficilmente potrebbe essere spiegata da soli fattori confondenti (v. anche Glasziou et al. 2007).

In un altro studio prospettico (Carvallo et al. 2020) su 229 soggetti (131 trattati con ivermectina gocce 0,2 mg per os 5 volte al giorno), nessuno di coloro che ha ricevuto ivermectina è risultato positivo per SARS-CoV-2 a 28 giorni vs l'11,2% dei pazienti del gruppo controllo ($p < 0.001$).

In un più esteso follow-up che ha incluso 1195 operatori sanitari per un periodo di 3 mesi non si sono registrate infezioni tra i 788 soggetti che avevano fatto profilassi con ivermectina, mentre si è infettato il 58% dei controlli (Kory et al. 2021). Lo studio di Alam (2020) ha mostrato l'efficacia profilattica di ivermectina anche con somministrazioni più distanziate: 12 mg una volta al mese.

Uno studio retrospettivo su 1470 operatori sanitari in India (128 trattati, 1342 controlli), ha mostrato un rischio significativamente inferiore di Covid-19 sintomatica con profilassi con ivermectina (-87.9%; RR 0.12, $p = 0.006$) (Mondal et al. 2021). Sulla base dei dati disponibili sulla profilassi, l'All India Institute of Medical Sciences ha istituito un protocollo per i propri operatori sanitari in base al quale essi assumono due dosi di ivermectina 0.3 mg/kg a 72 ore di distanza e ripetono l'assunzione mensilmente (Kory et al. 2021).

⁵⁷ RCT è l'acronimo per Randomized Controlled (oppure: Clinical) Trial. Si tratta del disegno sperimentale più utilizzato in ambito medico: si assegna casualmente il trattamento a una parte dei soggetti dello studio, mentre gli altri ricevono un trattamento alternativo o un placebo. Questa procedura ha lo scopo di bilanciare tutti i possibili confonditori (noti e ignoti) tra i due gruppi, in modo che ogni differenza di effetto riscontrata tra i due gruppi possa essere attribuita solo al trattamento.

Ulteriori prove che supportano l'efficacia di ivermectina nella profilassi provengono dall'esperienza dei paesi sudamericani, dove diversi ministri della salute e autorità governative in Perù, Brasile e Paraguay, hanno promosso la distribuzione di ivermectina alla popolazione (Bernigaud et al, 2020). Nelle città in cui è stata attivata questa iniziativa si è assistito ad un forte decremento dei casi subito dopo l'inizio della distribuzione del farmaco, rispetto alle città vicine che non hanno beneficiato di questa campagna (Kory et al. 2021).

1.3 Efficacia terapeutica dell'ivermectina

Alcuni studi, sia RCT che osservazionali, hanno dimostrato l'efficacia di ivermectina anche sulla mortalità e i ricoveri in pazienti con sintomi lievi. Un RCT a doppio cieco condotto in Bangladesh (Mahmud et al. 2020), in cui ivermectina è stata somministrata insieme a doxiciclina o azitromicina (n=363) evidenzia un importante tasso di miglioramento precoce (60.7% vs. 44.4% $P < 0.03$) e ridotti tassi di deterioramento clinico (8.7% vs. 17.8%, $p < 0.02$) con ivermectina vs controllo (placebo). Simili risultati si riscontrano in un altro RCT in doppio cieco su 115 pazienti, con un risultato statisticamente significativo sull'outcome mortalità: ($p < 0.019$; Ravikirti et al. 2021).

Altri studi condotti in Iraq, Spagna e Bangladesh, Repubblica Domenicana hanno confermato queste osservazioni (Morgenstern et al. 2020, Kory et al. 2021).

Diversi studi hanno suggerito un possibile utilizzo di ivermectina in pazienti ospedalizzati con Covid-19. In particolare: uno studio condotto in Iran ha fatto registrare una drammatica riduzione della mortalità (Niaee et al. 2020: Odds ratio: 0.18; 95% CI 0.06–0.55, $p < 0.05$).

Un RCT relativamente esteso (n=280) su pazienti trattati con ivermectina vs non trattati mostra un effetto statisticamente significativo sulla riduzione di mortalità del primo gruppo: $p = 0.001$ (Rajter et al (2021).

Risultati significativi sono stati ottenuti anche da un altro studio brasiliano (Portmann-Baracco et al. 2020) su 1500 pazienti (1.4% vs. 8.5%, HR 0.2, 95% CI 0.12–0.37, $p < 0.0001$). La mortalità è statisticamente ridotta anche in pazienti sottoposti a ventilazione meccanica (1.3% vs. 7.3% nel gruppo trattato vs. non trattato, rispettivamente).

1.4 Ivermectina nella sindrome post COVID

Crescenti evidenze stanno mostrando l'insorgenza di sintomi persistenti, fastidiosi e talora disabilitanti dopo la guarigione da COVID-19 ("long Covid") nel 10 – 30% dei casi. Sebbene non siano stati identificati specifici trattamenti per questa sindrome, un recente manoscritto di Aguirre-Chang et al. (2020) ne ha riportato l'esperienza con l'uso di ivermectina. Essi hanno trattato 33 pazienti tra 4 e 12 settimane dall'inizio dei sintomi con dosi differenti di ivermectina: 0.2 mg/kg per 2 giorni se sintomi lievi, 0.4 mg/kg per 2 giorni se moderati, e somministrazione prolungata per sintomi persistenti. L'87,9% dei pazienti ha fatto osservare una risoluzione della sintomatologia dopo 2 dosi, con un ulteriore 7% che ha riportato una completa risoluzione continuando la terapia, suggerendo la necessità di approfondire questa opportunità con ulteriori studi.

1.5 Studi ecologici

Alcuni studi ecologici forniscono ulteriori evidenze riguardo all'efficacia dell'ivermectina nel trattamento della COVID-19. Uno studio ha confrontato l'andamento della mortalità durante l'operazione Mega-Operación Tayta (MOT) in Perù, con distribuzione capillare di ivermectina a livello nazionale, e nella fase successiva in cui tale operazione è stata sospesa (1 dicembre 2020), per via del cambio di governo. In seguito alla sospensione del farmaco si è registrato un aumento della mortalità di 13 volte superiore rispetto al mese di febbraio del 2020 (Santin et al. 2021). Analoghi risultati emergono da uno studio effettuato in Messico, quasi-sperimentale, che ha misurato l'effetto sulle ospedalizzazioni in funzione della distribuzione di un kit medico a base di ivermectina a livello di popolazione in Città del Messico, e ha mostrato una riduzione significativa (tra il 52% e il 72%) delle ospedalizzazioni tra i pazienti che hanno ricevuto il kit medico (Merino et al. 2021).

Con i già ricordati limiti circa una loro esatta valutazione, meritano di essere ricordati risultati analoghi emergenti dall'analisi di simili interventi in altri paesi (o loro singole divisioni amministrative) ivi inclusi: Argentina, Brasile, India e Zimbabwe (FLCCC 2021).

1.6 Eventi avversi

Va registrato che i numerosi studi su ivermectina riportano bassi tassi di effetti collaterali, per la maggior parte lievi, transitori e largamente attribuibili alla risposta infiammatoria dell'organismo alla morte dei parassiti (Kory et al. 2021).

1.7 Evidenza contro l'ivermectina

Una delle tre metanalisi che negano l'efficacia di ivermectina (Roman et al. 2021, Popp et al. 2021, Hill 2021) contiene seri errori (compresa l'alterazione di dati: Roman et al. 2021) e ne è stato chiesto il ritiro (Fordham, 2021).

La seconda è una rassegna sistematica con metanalisi Cochrane (Popp et al. 2021), che considera solo un numero esiguo di RCT in rapporto al numero di studi validi disponibili sul farmaco: non riporta un verdetto conclusivo (gli intervalli di confidenza sono estremamente ampi), tuttavia, mostra una tendenza alla riduzione del rischio di mortalità in pazienti ricoverati e una tendenza alla riduzione di mortalità in ambito domiciliare, di entità paragonabile alle svariate altre metanalisi che – includendo molti più RCT – raggiungono una significatività statistica.

La terza sostituisce una precedente metanalisi favorevole a ivermectina (Hill, 2021), in seguito ritirata dal primo ricercatore, Andrew Hill, che dopo una rivalutazione della validità dei RCT inclusi, sostiene che il beneficio sulla mortalità perde significatività fino quasi a svanire, se si limita l'analisi agli RCT a minor rischio di bias. Hill ha tuttavia ammesso in un confronto con un'altra metanalista (Tess Lawrie) di aver subito pressioni dai suoi finanziatori perché modificasse i suoi precedenti risultati.

13. Idrossiclorochina

Approvato nel 1934 per il trattamento della malaria e nel 1959 per l'artrite reumatoide e il lupus eritematoso, il farmaco non è stato mai ritirato dal mercato per problemi di sicurezza in utilizzi prolungati. L'evidenza scientifica relativa alla idrossiclorochina (HCQ) è estremamente conflittuale ed eterogenea, si rilevano tuttavia *pattern* persistenti che ne possono spiegare la contraddittorietà.

La maggior parte degli studi pubblicati ha testato l'ipotesi di efficacia (e/o sicurezza) del farmaco in fase di profilassi (su soggetti non infetti) o nello stadio avanzato della patologia (su soggetti ospedalizzati). In entrambi i casi l'HCQ non può che svolgere un ruolo marginale, se non nullo. Infatti, sulla scorta delle conoscenze acquisite sulla farmacodinamica e farmacocinetica del principio attivo, la finestra temporale per l'inizio della terapia si situa tra il momento dell'infezione virale e il sesto giorno della malattia (Wang, Mulier et al. 2020, Tarek and Savarino 2020, Clementi N et al. 2020). Di conseguenza, gli studi che esaminano l'efficacia del farmaco in stadi più avanzati della patologia, cioè quando la risposta iperimmune si è già innescata, possono ben dare esiti di significatività statistica nulla (Borba et al. 2020, Cavalcanti et al. 2020, Self et al. 2020, Magagnoli et al. 2020, Paccoud et al. 2020, Shuncong et al. 2020, Carlos et al. 2020, Self et al. 2020, WHO 2021f, Horby et al. 2020, Howard et al. 2020), tanto più se il campione utilizzato non ha sufficiente potenza per rilevare l'effetto studiato. Considerazioni simili valgono per gli studi che testano l'efficacia di HCQ in termini di tasso di infezione tra soggetti potenzialmente esposti al virus SARS-CoV-2 (Abella et al. 2020, Boulware et al. 2020, Mitja et al. 2020, Gentry et al. 2020, Sanket et al. 2020, Skipper et al. 2020). Nel primo caso il farmaco non può più svolgere alcun ruolo terapeutico, nel secondo non ancora.

Poiché sia il setting ospedaliero che quello di profilassi, sono quelli in cui è più facile condurre studi sperimentali (ad es. trial randomizzati), il *corpus* delle evidenze relative al farmaco è sbilanciato sia quantitativamente che qualitativamente proprio verso i *setting* che sono meno rilevanti per stabilire l'efficacia di HCQ.

Concentrandosi invece sugli studi condotti su pazienti nello stadio iniziale della patologia, si osserva un pattern consistente di risultati positivi (Arshad et al. 2020, Barbosa Esper et al. 2020, Capucci et al. 2020, Cassone et al. 2020, Catteau et al. 2020, Di Castelnuovo et al. 2020 (CORIST Collaboration), Derwand et al. 2020, Gautret et al. 2020, Huang et al. 2020, Ip et al. 2021, Ladapo et al. 2020, Million et al. 2020, Prodromose Rumschlag et al. 2020, Yang et al. 2020, Yu et al. 2020, Zelenko et al. 2020). In particolare, una meta-analisi di 26 studi (Cassone et al. 2020) ha mostrato che il trattamento HCQ con un dosaggio moderato (tra 200 e i 400 mg /die) è associato ad una riduzione fino al 35% del tasso di mortalità. I dati raccolti dai medici che hanno preso in carico i pazienti COVID fin dalla prima comparsa dei sintomi, confrontati con il tasso di mortalità della popolazione generale (base-rate), mostrano un esito favorevole statisticamente significativo.

2.1 La finestra terapeutica

Diversi studi confermano che quanto prima si inizia la terapia, tanto maggiore è l'effetto risultante in termini di vari endpoint, tasso di ospedalizzazione in primis (Barbosa Esper et al. 2020, Catteau et al. 2020, Cavanna Citterio et al., CORIST, Monforte et al. 2020, Okour et al. 2020, Procter et al. 2020, Prodromose and Rumschlag 2020, Sbidian et al. 2020, Xue et al. 2020, Yang et al. 2020).

Per quanto riguarda la sicurezza del farmaco, il suo uso prolungato per malattie croniche è sufficiente ad escludere rischi significativi per una terapia della durata media di una settimana (massima di 10 giorni) ad un dosaggio giornaliero di 200-400 mg (Tarek, and Savarino, 2020, Monforte et al. 2020, Arshad et al. 2020). Nessuno studio a questo dosaggio ha evidenziato eventi avversi (se non leggeri e transitori, come ad esempio lievi disturbi gastrointestinali). Eventi avversi sono stati invece rilevati in studi a dosaggi ben più alti (Borba et al. 2020, Howard L et al 2020, Al-Kofahi et al., 2020, Ruamviboonsuk et al 2020, Denholm et al, 2020, Watson et al. 2020, Taramasso et al. 2020). In particolare, i trial SOLIDARITY e RECOVERY (WHO Solidarity Tial Consortium 2021, Horby et al. 2020) hanno adottato un dosaggio giornaliero ingiustificatamente alto con una dose di carico di 2000 mg (dieci volte il limite inferiore della finestra terapeutica) e 800 mg nei giorni successivi (il doppio del limite massimo della finestra terapeutica); dosaggi indubbiamente tossici. Dall'analisi di Cassone et al. (2020) emerge inoltre che gli studi ad alto dosaggio sono generalmente anche quelli condotti in uno stadio più avanzato della patologia, il che spiegherebbe, insieme all'alto dosaggio, l'altissimo tasso di mortalità in questi studi in entrambi i bracci di trattamento (24% di media nel RECOVERY e nel SOLIDARITY), e l'apparente assenza di un effetto terapeutico significativo (Geleris et al. 2020).

14. Altri farmaci e protocolli terapeutici

Oltre alla ivermectina e la idrossiclorochina nelle cure domiciliari precoci sono stati usati molteplici altri farmaci, integratori e approcci terapeutici.

All'inizio della pandemia si era temuto che i Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) non fossero sicuri, ma alcune metanalisi sembrano aver escluso che il loro utilizzo comporti dei rischi nei pazienti con COVID-19 (Moore et al. 2021) ivi inclusi quelli ospedalizzati (Drake et al. 2021). Il discorso dovrebbe però distinguersi in base ai tempi di impiego nelle diverse fasi della Covid (I, in cui potrebbero favorire la viremia in corso; II, in cui potrebbero avere un ruolo nel contrastare la progressione infiammatoria), e va comunque articolato sulla base dei dati finora disponibili in letteratura.

In Argentina una presentazione inalabile di **ibuprofenato sodico** sviluppata per la terapia della pneumopatia fibrocistica (Luarprofeno®) si è rivelata efficace nel controllare rapidamente i sintomi propri dell'aggravarsi del quadro clinico nei pazienti con COVID-19 (Garcia et al. 2020). In questo caso, però, l'impiego avveniva in fase II, quando la viremia aveva lasciato il posto all'eccesso infiammatorio. Dato il protrarsi del processo di approvazione delle procedure per l'ulteriore sviluppo del farmaco presentato alla locale agenzia del farmaco (ANMAT) e ottenuta l'autorizzazione all'uso compassionevole, molti farmacisti si sono organizzati per produrre un analogo preparato galenico e in tutto il paese i medici lo hanno prescritto a migliaia di pazienti riferendo risultati spettacolari nella rapida riduzione della dispnea fin dalla prima somministrazione per aerosol. Sulla base dei primi

risultati recentemente ne è stata autorizzata la fase 2 di sperimentazione randomizzata in doppio cieco (Salva et al. 2021).

Altro discorso va fatto riguardo i **cortisonici**, per cui è ormai chiaro che una somministrazione al termine della viremia, in fase iperinflammatoria e con desaturazione di O₂ concorre a ridurre la mortalità, in particolare con pazienti che richiedono ventilazione meccanica. Al contrario, l'assunzione di cortisonici in assenza di polmonite si associa ad aumento di mortalità (1 morto in eccesso per ogni 29 trattati) (Pasin et al. 2021).

Altri farmaci potenzialmente efficaci sono il **budesonide inalatorio** (Yu et al. 2021), prodotti a base di iodio (Verheesene Traksel 2020), in particolare **iodopovidone** (Choudhury et al. 2021), **fluvoxamina** (Lenze et al. 2021; Seftel et al. 2021, Mills, 2021).

È importante anche il ricorso a nutrienti e integratori come la **curcumina** (Pawar et al. 2021), la melatonina (Farnoosh et al. 2021, v. anche: Otama et al. 2020; Bahrapour Juybari 2020; Zang 2020; Martin Gimenez et al. 2020; Hussman 2020; Reiter et al. 2020; Huang et al. 2020; Sedova et al. 2019; Kobra et al. 2020; Zhang R 2020, Ayyash 2015), **iota carragenano** (Frediansyah, 2021) e il **cumino nero** (Ashraf et al. 2020).

Una menzione particolare merita la **quercetina** (Di Pierro et al. 2021a e b, Margolin et al. 2021, Derosa et al. 2020; Colalunga Biancatelli et al. 2020), i cui effetti benefici sono avvalorati anche da un recente studio pubblicato su Nature (Lee et al. 2021). Di particolare interesse anche la potenziale utilità di quercetina in prevenzione primaria (Arslan, 2021; Margolin et al. 2021).

Anche l'**esperidina** sembra, almeno teoricamente, poter avere un'azione utile contro la COVID-19. L'esperidina possiede infatti un'attività scavenger e aumenta le difese cellulari contro lo stress ossidativo attraverso il percorso di segnalazione Nrf2 / ARE (Bellavite et al. 2020; Haggag et al. 2020). Si tratta di un flavonoide contenuto negli agrumi e l'interesse suscitato nei suoi confronti è dovuto alla sua capacità di legare la proteina spike del SARS-CoV2 e la principale proteasi che trasforma le proteine del virus ppla e ppa1b nel complesso responsabile della sua replicazione (Bellavite et al. 2020). Attualmente non ci sono trial che possano supportarne l'uso, ma l'evidenza osservazionale è suggestiva e merita approfondimenti. Un recente lavoro di Fazio e collaboratori ha riportato uno studio retrospettivo in cui è stata applicata una multiterapia a base di indometacina, cardioaspirina, omeprazolo, quercetina, esperidina e vitamina C. Oltre ad essere ben tollerata tale multiterapia ha dimostrato che quanto prima si inizia la cura tanto migliori sono i risultati in termini di durata della sintomatologia e riduzione delle ospedalizzazioni (Fazio, S et al. In press).

Tra gli integratori più spesso utilizzati ci sono la Vitamina C e la Vitamina D. Il loro uso, come di quello della N-acetilcisteina (NAC), nella prevenzione e nel trattamento della COVID-19 è stato considerato plausibile sulla base delle conoscenze biologiche e fisiopatologiche fin dall'inizio della pandemia (Bauer et al. 2020; De Flora et al. 2020; Skalny et al. 2020; Vassilliou et al. 2021) e ne è stata poi confermata l'efficacia su base osservazionale e aneddotica di molti medici di medicina generale e specialistica, che ne hanno promosso l'inclusione in diversi schemi di terapia domiciliare all'interno delle loro reti professionali. Si segnala anche che acetilcisteina ha una forte plausibilità biologica, come precursore del glutathione, la cui carenza è considerata un importante fattore di rischio nella COVID-19 (Khanfar, 2020), e ha dimostrato in RCT la sua utilità nell'attenuazione dei sintomi di sindromi influenzali, soprattutto in anziani ad alto rischio (De Flora et al. 1997).

Tuttavia, in maniera analoga a quanto registrato per alte terapie possibili anti-COVID-19, anche queste sono state fondamentalmente ignorate dalle agenzie preposte alla difesa della nostra salute.

Si è tuttavia scelto di presentare comunque, in una tabella di sintesi, i prodotti o principi attivi che possono ampliare il ventaglio di cure disponibili per la COVID-19, anche a domicilio, utilizzabili di intesa con il curante.

Sono stati scelti e inseriti in presenza di questi requisiti di massima:

- efficacia molto promettente, in base a RCT favorevoli e di discreta/sufficiente validità,
- integrati da studi osservazionali coerenti.

Anche dove le prove non siano definitive, curanti e assistiti informati li possono considerare a condizione che, insieme, siano anche:

- sicuri (*primum non nocere!*)
- biologicamente plausibili

- economici (con un costo-opportunità molto favorevole)
- accessibili (o che possano rapidamente diventarlo)
- senza megasponsor commerciali né siano condotti da ricercatori con grandi conflitti di interessi con gli stessi sponsor.

La tabella che segue considera principi attivi selezionati come specificato, indicandone per brevità solo i risultati sull'esito di maggior importanza e meno soggetto a distorsioni: la mortalità totale.

Sostanze anti-Covid sicure e poco costose: riduzione mortalità (solo RCT)

Sostanza	Pazienti	< Mortalità e RR	RCT
Iodopovidone	2/303 vs 17/303	88% 0,12 [0,03-0,50]	• Choudhury, 2021
Nigella sativa (Cumino nero)	2/317 vs 25/415	87% 0,13 [0,04-0,49]	• Ashraf, 2020 • Al-Haidari, 2021
Melatonina	26/550 vs 69/1.100	79% 0,21 [0,08-0,56]	• Ramli, 2020 • Sanchez-Gonzalez, 2021 • Mousavi, 2022 • Hasan, 2021
Curcumina + piperina	7/217 vs 29/217	70% 0,30 [0,14-0,64]	• Pawar, 2021 • Sankhe, 2021 • Valizadeh, 2020 • Tahmasebi, 2021
Fluoxamina	49/803 vs 83/972	36%* 0,64 [0,47-0,86]	• Reis, 2021 • Calusic, 2021 • Oskotsky, 2021
Ivermectina	40/1848 vs 68/1869	32% 0,68 [0,46-0,99]	• Mahmud, 2020 • Ravikirti, 2021 • Lopez-Medina, 2021 • Vallejos, 2021 • TOGHETER, 2021 • Hashim, 2020 • Okumus, 2021 • Shahbaznejad, 2021 • Gonzalez, 2021 • Abd-Elisalam, 2021 • Malavisa, 2021
Quercetina	1/146 vs 10/477	46% n.s. 0,54 [0,12-2,40]	• Di Pierro, 2021 • Di Pierro, 2021 • Onal, 2021
Budesonide	6/787 vs 10/799	39% n.s. 0,61 [0,22-1,67]	• Yu, 2021

* è il beneficio nell'analisi *intention-to-treat*. Quello nell'analisi *per-protocol* è molto migliore.

Quanto sopra riportato al solo scopo di sottolineare l'impegno profuso dai ricercatori e dai medici per la messa a punto di protocolli terapeutici che in moltissimi casi si sono rivelati efficaci, in alternativa alla strategia "tachipirina e vigile attesa" (che sistematicamente conduceva a progressione di malattia e intubazione del paziente e, sovente, a exitus). Tali terapie avrebbero certo meritato maggiore attenzione da parte del Ministero della Salute, e uno studio accurato per ottimizzarne l'utilizzo.

15. Altri farmaci in fase di sperimentazione e valutazione per la cura della Malattia COVID-19

4.1 Remdesivir

Remdesivir è un profarmaco in forma monofosfato che è metabolizzato ad adenosina trifosfato attivo. Inibisce la replicazione di diverse famiglie di virus a RNA, inclusi i coronavirus. Questo farmaco era stato studiato contro i virus Ebola e Marburg e gli studi clinici sull'infezione da SARS-CoV2 sono iniziati presto. I dati preclinici hanno mostrato che un trattamento precoce potrebbe diminuire la carica virale, ridurre il danno polmonare e migliorare la sopravvivenza. Ad oggi, sebbene il farmaco sia stato approvato per gravi pazienti dalla FDA e dall'EMA, i risultati non possono essere considerati uniformemente conclusivi come hanno dimostrato alcuni studi clinici risultati discordanti (García-Lledó et al. 2021)

4.2 Montelukast

Montelukast (MK) funziona come antagonista del recettore dei cisteinil leucotrieni. I leucotrieni sono mediatori dell'infiammazione prodotti dal sistema immunitario e determinano broncocostrizione, infiammazione, permeabilità microvascolare e secrezione di muco nell'asma e nella broncopneumopatia cronica ostruttiva. Di conseguenza, l'uso di alte dosi di MK come agente antinfiammatorio è efficace nell'asma acuto (Wu et al., 2003). MK è utilizzato principalmente come terapia complementare in adulti

insieme ai corticosteroidi per via inalatoria. L'uso di MK è anche noto per ridurre la frequenza e la gravità del respiro sibilante dopo un'infezione del tratto respiratorio superiore causata da adenovirus, influenza, metapneumovirus o coronavirus (Brodie et al. 2015).

Montelukast può essere considerato una possibilità terapeutica sinergica e potenziante nella cura della malattia COVID-19; è un farmaco di uso comune che non richiede alcun esame cardiologico o biologico preventivo; può essere prescritto alle donne in gravidanza e agli anziani fragili e presenta un range terapeutico "comodo". Inoltre, potrebbe essere tanto più efficace per i pazienti con comorbidità come diabete, apnea notturna, fumo, obesità o lesioni aterosclerotiche sintomatiche.

Barré J et al. (2020) hanno manifestato un numero significativamente inferiore di peggioramento clinico rispetto ai pazienti non trattati (10% vs 32%, $p=0,022$). I risultati suggeriscono che MK si associa a una riduzione del deterioramento clinico per i pazienti confermati COVID-19 misurati sulla scala ordinale COVID-19. I pazienti ospedalizzati con COVID-19 trattati con MK hanno avuto meno eventi di deterioramento clinico, indicando che questo trattamento può avere attività clinica. mentre questo studio retrospettivo evidenzia un potenziale percorso per il trattamento COVID-19, questa ipotesi richiede ulteriori valutazioni da parte di studi prospettici (Khan et al. 2021)

4.3 Molnupiravir

Molnupiravir è un farmaco somministrato per via orale, è stato recentemente approvato nel Regno Unito e negli Stati Uniti per l'uso in pazienti con COVID-19 da lieve a moderato. È un profarmaco con attività contro i virus a RNA. Uno studio di fase 3 per trattamento precoce e ambulatoriale finanziato da Merck Sharp e Dohme: MOVE-OUT (ClinicalTrials.gov: NCT04575597) dimostra come molnupiravir ha ridotto il rischio di ospedalizzazione o morte in adulti a rischio, non vaccinati, affetti dalla malattia Covid-19. In questo studio è stato riscontrato che molnupiravir orale è efficace per il trattamento della Covid-19, senza evidenti problemi di sicurezza, se iniziato entro 5 giorni dall'insorgenza di segni o sintomi nella popolazione di adulti non ospedalizzati e non vaccinati che erano a rischio di progressione di malattia grave. Ulteriori studi prospettici sono in atto (Jayk et al. 2021)

4.4 Paxlovid (PF-07321332/ritonavir)

Paxlovid è ritonavir potenziato con un inibitore della proteasi che ridurrebbe il rischio di ospedalizzazione e morte nel 90% dei soggetti con malattia da lieve a moderata. L'analisi ad interim dei dati di fase II-III, delineata in un comunicato stampa, includeva 1219 adulti che erano arruolati nello studio entro il 29 settembre 2021. Ha rilevato che, tra i partecipanti che hanno ricevuto trattamenti entro tre giorni dall'inizio dei sintomi di covid-19, il rischio di ricovero ospedaliero correlato alla malattia o morte per qualsiasi causa era dell'89% inferiore nel gruppo paxlovid rispetto al gruppo placebo. In data 16 dicembre 2021 il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha emesso un parere sull'uso di Paxlovid (PF-07321332 e ritonavir) per il trattamento di COVID-19 contemporaneamente all'inizio della "rolling review" del farmaco stesso. Il medicinale, che non è ancora autorizzato nell'UE, può essere utilizzato per il trattamento di adulti con COVID-19 che non richiedono ossigeno supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso una malattia grave. Paxlovid deve essere somministrato il prima possibile dopo la diagnosi di COVID-19 ed entro 5 giorni dall'inizio dei sintomi. I due principi attivi del medicinale, PF-07321332 e ritonavir, disponibili in compresse separate, devono essere assunti insieme due volte al giorno per 5 giorni.

4.5 Anticorpi monoclonali

Esistono anticorpi monoclonali, sia commercializzati che in corso di commercializzazione, che, se somministrati precocemente nel corso naturale della malattia, diminuiscono l'incidenza di progressione a forme gravi. Alcuni anticorpi monoclonali in esame potrebbero, se dimostrata la loro efficacia, essere somministrati preventivamente e con azione a lungo termine.

- Anticorpi monoclonali: FDA approva tixagevimab + cilgavimab come prevenzione in alcuni individui (8 dic. 2021)
- RoActemra (tocilizumab): EMA approva uso nei casi di COVID-19 grave (7 dic. 2021)

4.6 Anakinra

Anakinra è un antagonista umano del recettore dell'IL-1 (r-metHuIL-1ra), prodotto in cellule di *Escherichia coli* mediante la tecnologia del DNA ricombinante, che neutralizza l'attività biologica dell'IL-1 α e dell'IL-1 β mediante l'inibizione competitiva del loro legame ai recettori di tipo I dell'IL-1R1. Anakinra blocca il recettore fisiologico e antagonizza lo stato di infiammazione sistemica generato dalla produzione anomala di IL-1; il razionale di utilizzo di questo medicinale nei pazienti complessi con infezione da SARS-CoV-2 si basa proprio sull'azione inibitoria della stimolazione pro-infiammatoria da parte dell'IL-1. Alla luce delle attuali conoscenze si ritiene che l'utilizzo di anakinra possa essere consentito limitatamente al trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 moderata/severa. Non è consentita la co-somministrazione con altri inibitori delle interleuchine o con JAK-inibitori.

APPENDICE D: Sovrastima dei benefici della vaccinazione

1. Prevalenza della patologia e vaccinazione

In un lavoro recentemente pubblicato (30 settembre 2021) su *European Journal of Epidemiology* con il titolo “Increases in COVID-19 are unrelated to levels of vaccination across 68 countries and 2947 counties in the United States”, S. V. Subramanian, professore di Population Health ad Harvard ed un suo giovane collaboratore A. Kumar mostrano come ai paesi, o alle contee americane, aventi tassi più elevati di popolazione completamente vaccinata non corrisponde, come ci si sarebbe dovuti aspettare, un numero minore di casi COVID-19 per milione di abitanti. Si evidenzia, al contrario, una totale assenza di correlazione a livello di contee, mentre, a livello dei 68 paesi, sembra addirittura esservi una inattesa relazione positiva tra le due variabili (a maggiori livelli di vaccinazione corrisponde, in media, un maggior numero di contagi, si veda **Figura D1**). la cui reale natura non è discussa dagli autori ma sarebbe probabilmente importante investigare.

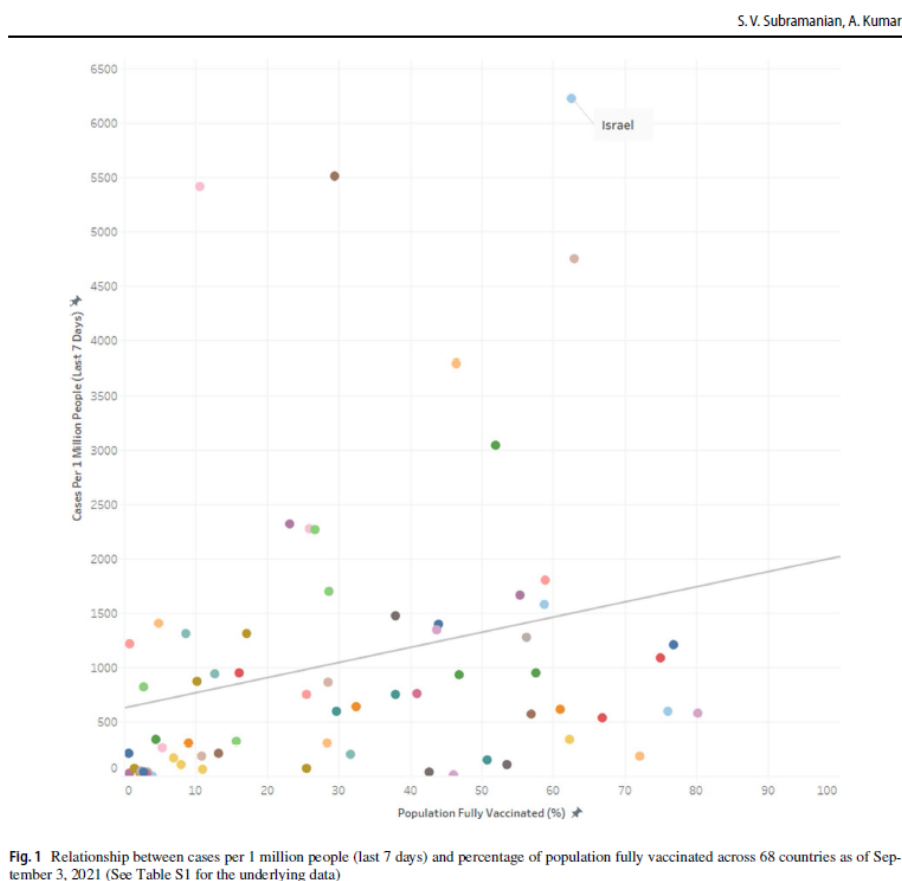


Fig. D1: La relazione tra tasso di vaccinazione della popolazione dei diversi stati americani e numero di casi su 1 milione (negli ultimi 7 giorni) al 3 settembre 2021. La relazione non è statisticamente significativa, ma mostra una tendenza ad essere positiva.

Il grafico mostra come non solo la relazione tra tasso di vaccinazione e numero di casi non sia negativa, ma addirittura sia positiva (il coefficiente di regressione è evidentemente positivo), seppure non statisticamente significativa. Una possibile spiegazione di tale dato sconcertante può essere suggerita da diversi studi in preprint (Reimersma et al. 2021, Brown CM et al. 2021, Christensen et al. 2021) condotti dai Proff. O'Connor e Friedeich (virologi alla University of Wisconsin-Madison), James Musser (esperto di patologia molecolare allo Houston Methodist Hospital), poi ripresi anche da un'analisi pubblicata ad Agosto 2021 su *Nature* (Subbarman, 2021) e dai quale si evince che la carica

virale presente nel naso dei vaccinati infetti dalla variante Delta è identica a quella dei non vaccinati. Questo succede perché notoriamente il virus Delta “buca” il vaccino COVID-19 sviluppato per versioni antecedenti del virus SARS-CoV2. Ad ogni modo, ulteriori studi sono necessari a chiarire gli effetti della “porosità” del virus relativamente alle varianti. Da uno studio inglese effettuato su un campione di asintomatici, la carica virale risulta comunque minore di tre volte nei vaccinati rispetto ai non vaccinati; tuttavia, al termine dello studio longitudinale i soggetti completamente vaccinati risultavano positivi al 44% (Elliott et al. 2021); la stima di efficacia dei vaccini in termini di riduzione delle infezioni tra partecipanti allo studio tra i 18 e i 64 anni viene valutato attorno al 49% (con un intervallo di confidenza che va dal 22% al 67%), con una stima relativa all’efficacia contro l’infezione sintomatica che sale al 59% (23% - 78%).

Da uno studio effettuato presso il National Centre for Infectious Diseases di Singapore (Chia et al. 2021), risulta che la carica virale è esattamente la stessa tra vaccinati e non durante la settimana successiva alla vaccinazione, ma poi diminuisce per i vaccinati rispetto ai non vaccinati. I pochi studi, retrospettivi, che hanno indagato l’efficacia della vaccinazione nel ridurre la trasmissione del SARS-CoV-2 da parte dei soggetti vaccinati, hanno quantificato la stessa in misura variabile dal 30% [Shah AS et al. 21/03/2021] al 40-50% [Harris JR et al. NEJM 19/08/2021] in meno rispetto ai non vaccinati. Va rilevato comunque che lo studio di Harris et al. ha severe limitazioni come del resto ammesso dagli stessi autori (“*Our data cannot identify asymptomatic cases*”).

In realtà, attualmente nel mondo non è stato prodotto alcun documento scientifico che attesti l’assoluta efficacia della vaccinazione anti SARS-CoV-2 nel prevenire la diffusione del contagio. Viceversa, i documenti ad oggi disponibili, diffusi dalle stesse aziende farmaceutiche, nonché dai principali enti sanitari nazionali ed internazionali, sanciscono il rischio (sia pure in misura parzialmente ridotta) di trasmissione del virus da parte dei soggetti vaccinati (Lucchetti et al. 2021). Fatto attestato anche dallo stesso protocollo di studio della BioNTech per il vaccino Pfizer, in cui si anticipa la possibilità di un’esposizione “passiva” al vaccino, e dal mantenimento praticamente inalterato delle misure di prevenzione del contagio già previste prima della vaccinazione (come il distanziamento fisico, l’uso delle mascherine nei luoghi chiusi e di particolari dispositivi di protezione in particolari ambiti, come quello sanitario). Da dati divulgati dal Center for Disease Control, si attesta che l’efficacia delle vaccinazioni nel prevenire contagio e trasmissione della nota variante Delta sia praticamente nulla, non essendo rilevabile alcuna differenza, in termini di contagio e carica virale, tra vaccinati e non (CDC 2021d).

I trials clinici dei vari vaccini (Moderna, Comirnaty, AstraZeneca, Sputnik) pubblicati tra dicembre 2020 e gennaio 2021 non forniscono informazioni circa l’efficacia nell’impedire o limitare la trasmissione del virus (Baden et al. 2021, Logunov DDY et al. 2021, Fernando et al. 2021).⁵⁸ Parimenti, i maggiori enti di sorveglianza sanitaria europei e statunitensi hanno da subito messo in guardia circa l’inconsistenza dell’immunizzazione ottenuta da vaccino nel contenere o impedire il contagio da parte dei soggetti vaccinati (Thompson MG et al. US dep.Health. 02/04/2021)⁵⁹; (ECDC 2021^o: 29/03/2021 [A]).⁶⁰ Tutto ciò ha portato a raccomandazioni precise espresse in documenti ufficiali del ISS, AIFA, Ministero della Salute, ECDC, CDC.⁶¹

⁵⁸ “*This data do not address whether vaccination prevents asymptomatic infection*”; “*Potential establishment of a correlate of protection has not been feasible at the time of his report*”; “*Further data are needed (to confirm prevention of asymptomatic infection and transmission)*” (Volsey M et al. The Lancet 8/12/2021).

⁵⁹ “*Vaccinated people could potentially still become infected and spread the virus to others*”.

⁶⁰ “*It is not clear at this stage whether, and how much, these observed reduction in viral load and duration of shedding would make a vaccinated person less infectious*”; “*The variants of the SARS-CoV 2 (...) have demonstrated the potential to (...) decrease the effectiveness of health and social measures, available diagnostics, vaccines or therapeutics*”; “*[The] trial has not been designed to measure the transmission risk*”.

⁶¹ CDC (2021a) 27/04/2021[A]: “*Take precautions in indoor public settings like wearing a well-fitted mask*”; “*Wear well-fitted masks when visiting indoors with unvaccinated people who are at increased risk for severe COVID-19 disease or who have an unvaccinated household member who is at increased risk for severe COVID-19 disease*”; “*Wear well-fitted masks when visiting indoors with unvaccinated people from multiple households*”; “*Avoid indoor large-sized in-person gatherings*”; “*Get tested if experiencing COVID-19 symptoms*”.

“La risposta protettiva al vaccino può variare da individuo a individuo e, al momento, non è noto se i vaccini impediscono completamente la trasmissione di SARS- CoV-2 (infezioni asintomatiche). Quindi, seppur diminuito, non è possibile al momento escludere un rischio di contagio anche in coloro che sono stati vaccinati.

Questo è coerente con quanto ribadito dall'ECDC che riporta come, al momento, non vi siano prove sufficienti dell'effetto della vaccinazione sull'infezione asintomatica, e, quindi, sulla possibilità di trasmissione del virus da parte di soggetti vaccinati. Pertanto, i lavoratori/ operatori sanitari nonostante siano stati sottoposti a vaccinazione devono essere considerati potenzialmente in grado di infettarsi con SARS- CoV-2 e di trasmettere il virus ad altri.”

(ISS, 13/03/2021)

“Lo scopo degli studi registrativi era di valutare l'efficacia dei vaccini nel proteggere dalla malattia COVID-19. Gli studi per stabilire se le persone vaccinate, infettate in modo asintomatico, possano contagiare altre persone sono in corso. Poiché è possibile che, nonostante l'immunità protettiva, in qualche caso il virus possa persistere nascosto nella mucosa nasale, le persone vaccinate e quelle che sono in contatto con loro devono continuare ad adottare le misure di protezione anti COVID-19”.

(AIFA, 17/06/2021)⁶²

D'altronde l'emergere di sempre nuove varianti, verso cui i vaccini non sono specificamente mirati, ridimensiona ancor di più la pretesa di una protezione nei confronti del contagio:

“Infections with VOCs [Variants of Concern] have been reported in fully vaccinated individuals, although the frequency of this and the severity of illness following infection is not yet well understood. Assessment of the emerging variants' potential to escape the immunity induced by the currently available vaccines is ongoing. More information on this will be needed as new variants emerge in the future”.

(ECDC: 2021b 10/06/2021 [B])

Sebbene molti studi considerino i vaccini attualmente autorizzati efficaci, sia pure in misura ridotta, nei confronti delle varianti più diffuse (Mlcochova P et al. 07/2021; Davis C. 20/06/2021; Bernal JL, 12/08/2021; CDC 2021b: 27/07/2021 [B]), rimane attuale il concetto che anche chi è vaccinato, ancorché asintomatico, può diffondere il contagio:

“The risks of SARS-CoV-2 infection in fully vaccinated people cannot be completely eliminated where community transmission of the virus is widespread. Vaccinated people can still become infected and spread the virus to others. Current reports to maximize the proportion of the U.S. population that is fully vaccinated against COVID-19 remain critical to ending the COVID-19 pandemic”.

[CDC 2021b: 26/05/2021 -C].

Ancora a fine luglio 2021 il CDC statunitense ribadisce l'indicazione a mantenere le misure di protezione individuali, nonché il distanziamento, indipendentemente dallo stato vaccinale, in quanto soggetti vaccinati che contraggono la variante Delta possono contribuire a diffonderla (CDC 2021a: 27/07/2021 [C]). Sempre il CDC statunitense, ad Agosto 2021, sottolinea l'inconsistenza della vaccinazione nel contenere la diffusione della variante Delta:

“Fully vaccinated people with Delta variant breakthrough infections can spread the virus to others. However, vaccinated people appear to be infectious for a shorter period: Previous variants typically produced less virus in the body of infected fully vaccinated people (breakthrough infections) than in unvaccinated people. In contrast, the Delta variant seems to produce the same high amount of virus in both unvaccinated and fully vaccinated people”

(CDC 2021c: 04/08/2021 [D])

Allo stato attuale le evidenze scientifiche, così come le posizioni ufficiali dei principali enti di controllo sanitario nazionali ed internazionali, non supportano la tesi della vaccinazione come strumento efficace di limitazione della diffusione del SARS-CoV-2.

2. Prevenzione della sintomatologia COVID-19

Il primo vaccino anti Covid-19 autorizzato in Italia è quello prodotto dalla Pfizer-BioNTech, denominato Comirnaty. Lo studio clinico sul vaccino sviluppato da Pfizer è stato condotto da Polack et al. (2020) e pubblicato su The New England Journal of Medicine. Sempre sulla stessa rivista è stato successivamente pubblicato lo studio clinico relativo al vaccino sviluppato da Moderna, ad opera di Baden et al. (2021). I mass media hanno parlato dei risultati scaturiti da questi due studi con estrema

⁶² V. anche: <https://www.aifa.gov.it/domande-e-risposte-su-vaccino-covid-19-comirnaty> (AIFA 2020)

superficialità e parzialità, dando grande enfasi all'elevata efficacia dei due vaccini (95% nel caso di Pfizer e 94% nel caso di Moderna), ma senza preoccuparsi di chiarire il significato della misura utilizzata, né di illustrarne i limiti, ingenerando nel pubblico una visione distorta dei fatti. Partiamo dalla seguente tabella pubblicata sul sito web di AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco):

Le informazioni sull'efficacia del vaccino sono presentate nella Tabella 2.

Tabella 2. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 per sottogruppo di età – partecipanti senza evidenza di infezione entro 17 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni)

Sottogruppo	Vaccino a mRNA contro COVID-19 N° = 18.198 casi n1° Durata della sorveglianza* (n2°)	Placebo N° = 18.325 casi n1° Durata della sorveglianza* (n2°)	Efficacia del vaccino % (IC al 95%) ¹
Tutti i soggetti	8 2.214 (17.411)	162 2.222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 anni	7 1.706 (13.549)	143 1.710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥65 anni	1 0.508 (3.848)	19 0.511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 anni	1 0.406 (3.074)	14 0.406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥75 anni	0 0.102 (774)	5 0.106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Nota: i casi confermati sono stati stabiliti utilizzando la tecnica della reazione a catena della polimerasi inversa (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR), e in base alla presenza di almeno 1 sintomo compatibile con COVID-19. [*Definizione di "caso": (presenza di almeno un sintomo tra i seguenti) febbre, tosse di nuova insorgenza o aumentata, respiro affannoso di nuova insorgenza o peggiorato, brividi, dolore muscolare di nuova insorgenza o aumentato, perdita del gusto o dell'olfatto di nuova insorgenza, mal di gola, diarrea o vomito].

Tab. D1: Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Fonte: Tab. 2 del documento AIFA “Allegato 1”.
<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=049269&fbclid=IwAR2vJCvrrnuu> Documento reso disponibile da AIFA il 24/12/2020.

L'efficacia del vaccino è stata testata su una popolazione di 34.922 soggetti, 17.411 vaccinati e 17.511 che hanno ricevuto il placebo. I casi di Covid-19 (nei 45 giorni di osservazione) sono stati in tutto 170, di cui 8 tra i vaccinati e 162 tra i non vaccinati. Per semplicità ci limitiamo a ragionare sulle stime puntuali riferite all'intera popolazione (lasciando perdere gli intervalli di confidenza e la disaggregazione per età) e riportiamo dalla tabella precedente i soli dati che servono nella seguente tabella 2X2:

	COVID-19	SANI	tot
Vaccinazione	8	17.403	17.411
Placebo	162	17.349	17.511
tot	170	34.752	34.922

Tab. D2: Incidenza COVID-19 nei vaccinati e nel gruppo placebo dello studio Pfizer.

Il rischio di contrarre la malattia nel periodo di tempo considerato assume i seguenti valori nei due gruppi messi a confronto:

- Rischio per i vaccinati: $RV = 8/17.411 = 0,046\% = 0,00046$;
- Rischio per i non vaccinati: $RNV = 162/17.511 = 0,925\% = 0,00925$.

In particolare, RV e RNV sono stime delle probabilità di ammalarsi rispettivamente per chi è vaccinato e per chi non lo è.

Inoltre, il rischio relativo, o risk ratio (RR), ci dice che i non vaccinati hanno un rischio di contrarre la malattia che è circa 20 volte maggiore rispetto a chi ha ricevuto il vaccino:

$$RRNV/V = 0,00925 / 0,00046 = 20,134.$$

Inversamente, una persona vaccinata ha un rischio di infettarsi e ammalarsi del 5% rispetto a una persona non vaccinata:

$$RRV/NV = 0,00046 / 0,00925 = 0,04967.$$

Come viene calcolata la misura di efficacia?

Nell'articolo di Polack et al. (2020) la spiegazione del procedimento utilizzato per calcolare l'efficacia del vaccino si trova a pag. 3 nella sezione Statistical Analysis, dove si dice: "Vaccine efficacy was estimated by $100 \times (1 - \text{IRR})$, where IRR is the calculated ratio of confirmed cases of Covid-19 illness per 1000 person-years of follow-up in the active vaccine group to the corresponding illness rate in the placebo group".

Dato che ciascun partecipante è stato osservato per un tempo variabile a seconda di quando ha ricevuto la prima dose del vaccino, nello studio Pfizer le quantità RV e RNV sono state calcolate come rapporto tra il numero dei casi di malattia e il tempo di osservazione complessivo fino alla fine dello studio o alla manifestazione della malattia stessa. In altre parole, è stato dato agli individui al denominatore un peso proporzionale al tempo di osservazione. Tuttavia, data la breve durata dello studio e il fatto che il numero dei casi è esiguo rispetto al totale dei partecipanti, si ottengono praticamente gli stessi risultati anche senza ponderare per il tempo di osservazione.

Pertanto, come fanno Baccini et al. (2021), possiamo illustrare il calcolo dell'efficacia del vaccino Pfizer trascurando la suddetta ponderazione per il tempo di osservazione. Dunque, la misura di efficacia del vaccino (VE) viene calcolata come complemento a 1 del rischio relativo (vaccinati/non vaccinati):

$$VE = 1 - RRV/NV = 1 - (8/17.411) / (162/17.511) = 0,9503$$

La corretta interpretazione di questo valore è che il 95% delle persone che si sarebbero infettate e ammalate se non vaccinate non si ammalano se vaccinate (v. Baccini et al. 2021). Dunque VE si riferisce all'efficacia nell'evitare la malattia tra i soggetti suscettibili di ammalarsi, ma non dice niente riguardo all'utilità del vaccino a contrastare la malattia nell'intera popolazione dei vaccinati (che comprende chi è suscettibile di ammalarsi e chi non lo è).

Per la verità, una misura dell'utilità del vaccino a evitare la malattia per l'intera popolazione dei vaccinati viene usata nella prassi epidemiologica ed è rappresentata dalla percentuale di riduzione del rischio ($RNV - RV$), che nel caso del vaccino in questione risulta: $0,925\% - 0,046\% = 0,879\%$. Tale percentuale indica che in una popolazione dove il rischio di ammalarsi di Covid-19 è pari a quello del campione dello studio Pfizer e in un periodo di tempo analogo, il vaccino permette di evitare all'incirca 9 casi di malattia ogni 1.000 vaccinati. Inversamente, si può dire che viene evitato un caso di malattia ogni 114 vaccinati. In generale, il cosiddetto Number Needed to Treat (NNT) indica il numero di soggetti che è necessario vaccinare per evitare un caso di malattia ed è dato da $1/(RNV - RV)$. Nello studio Pfizer, dunque, la riduzione del rischio risulta piuttosto bassa e, di converso, NNT risulta decisamente alto, stando ad indicare una scarsa utilità del vaccino nel proteggere coloro che lo assumono, prescindendo dalla loro suscettibilità ad ammalarsi.⁶³

Per via della superficialità e approssimazione con cui i mass media hanno riportato i risultati dello studio Pfizer, la stragrande maggioranza del pubblico ha inteso che un'efficacia del 95% starebbe a significare che il vaccino sia in grado di evitare la malattia a 95 vaccinati su 100. Invece, come si è visto sopra, il vaccino protegge effettivamente solo lo 0,88% dei vaccinati, ovvero circa 9 vaccinati su 1.000, *mentre i restanti 991 non traggono alcun vantaggio dalla vaccinazione*, o perché già adeguatamente protetti

⁶³ La riduzione del rischio e NNT sono sicuramente influenzati anche dal tempo di osservazione e dalle altre misure di prevenzione (diverse dal vaccino) attuate individualmente o collettivamente. Pertanto si può pensare che in un tempo di osservazione maggiore e in assenza di misure di prevenzione come quelle di distanziamento fisico, questi due indicatori assumerebbero valori un po' più elevati. Tuttavia ciò andrebbe riscontrato e valutato mediante ulteriori studi e al momento non possiamo che basarci su quanto risulta dallo studio in esame. D'altra parte è anche evidente che la vera utilità del vaccino andrebbe valutata soprattutto in relazione al numero di casi gravi che esso riesce a evitare che certamente sono molti meno dei 9 su 1.000 risultanti dallo studio Pfizer. Infatti, la stragrande maggioranza dei casi sintomatici si presenta in forma lieve o comunque curabile a domicilio, mentre solo in una percentuale ridotta di casi è necessario il ricovero, che a sua volta riguarda le terapie intensive in percentuale ancor più bassa.

dal loro sistema immunitario, o perché il vaccino su alcuni di loro non funziona, o per altri motivi ancora, nei quali non ci addentriamo in questa sede.

Tra l'altro l'uso del termine "misura di efficacia" che viene fatto in questo contesto può risultare alquanto singolare. Infatti, benché l'efficacia del vaccino sia misurata tanto da VE quanto da $(RNV - RV)$, (sebbene in riferimento a due popolazioni diverse), non si comprende perché il termine "misura di efficacia" venga applicato soltanto a VE. Questa incongruenza terminologica potrebbe avere contribuito almeno in parte al fatto che tutta l'attenzione da parte dei mass media si sia rivolta a VE trascurando completamente l'informazione altrettanto importante fornita da $(RNV - RV)$.

3. Misura dell'efficacia e dipendenza statistica

Come abbiamo visto, VE esprime la percentuale di soggetti suscettibili di ammalarsi che vengono salvati dal vaccino; tuttavia, questa misura non dice niente riguardo all'utilità di una vaccinazione di massa, virtualmente estesa a tutta la popolazione. Non tutti gli individui, infatti, necessitano del vaccino per proteggersi dalla malattia, dal momento che una certa quota di essi è poco o per niente suscettibile a contrarla in virtù di vari fattori, alcuni individuali (genetici, difese immunitarie efficienti, ecc.) e altri ambientali.

Se la sperimentazione è condotta per un tempo sufficiente, questo aspetto del problema può essere valutato tramite la riduzione del rischio $(RNV - RV)$ di cui abbiamo parlato sopra, ma anche tramite l'indice V di Cramér che rappresenta la misura principe della dipendenza statistica e che è in grado di dirci in che misura il fatto di non ammalarsi è legato all'utilizzo del vaccino.

Per semplificare il discorso, ipotizziamo che i due gruppi (a cui sono stati somministrati rispettivamente il vaccino e il placebo) abbiano la stessa identica numerosità che poniamo pari a 17.500. In questo modo i calcoli si semplificano e il risultato cambia in modo trascurabile.⁶⁴

Il calcolo di VE si riduce quindi a: $VE = 1 - 8/162$ che possiamo anche scrivere come: $(162 - 8)/162 = 154/162$. Quest'ultimo rapporto si può interpretare come segue: dei 162 ammalati del gruppo placebo, 154 si sarebbero potuti salvare dalla malattia grazie al vaccino. In altri termini, ipotizzando che i due gruppi siano perfettamente omogenei tra loro (rispetto ai fattori correlati al rischio Covid-19), se ne deduce che nel gruppo dei vaccinati si sono ammalati solo in 8 perché gli altri 154 sono stati protetti proprio dal vaccino.

Quindi si può dire che il vaccino ha "salvato" $162 - 8 = 154$ individui su 17.500, ovverosia lo 0,88% dei vaccinati $(RNV - RV = 0,88\%)$. Ora, se lo stesso numero di malati (8 e 162) si fosse verificato con una numerosità (di ogni gruppo) pari ad esempio a 1.000, a livello intuitivo è evidente che l'efficacia/utilità del vaccino sarebbe da considerarsi maggiore nel proteggere chi lo assume, mentre con una numerosità pari a 30.000 essa sarebbe da considerarsi minore. Infatti, salvare 154 persone su 1.000 denota maggior efficacia rispetto a salvarne 154 su 30.000.

Tuttavia, la misura VE sbandierata da Pfizer e dai mass media darebbe in tutti i casi un'efficacia del 95%. Al contrario $(RNV - RV)$, che utilizza tutta l'informazione statistica disponibile, risulterebbe diverso nelle tre circostanze descritte, come mostra la seguente tabella. Analoghe considerazioni valgono per l'indice di Cramér.

Numerosità di ciascun gruppo	Misure di efficacia	
	VE	$RNV - RV$
1000	$154/162 = 0,95$	$154/1000 = 0,154$
17.500	$154/162 = 0,95$	$154/17.500 = 0,0088$
30.000	$154/162 = 0,95$	$154/30.000 = 0,0051$

Tab. D3: Confronto tra misure di efficacia in funzione della numerosità del campione.

⁶⁴ Per inciso, è assai probabile che l'intenzione degli sperimentatori fosse proprio quella di avere due gruppi di uguale numerosità.

In particolare, nel caso concreto riportato nello studio di Polak et al. si riscontra una riduzione del rischio di appena 0,88% e un grado di associazione di circa il 6%, quindi decisamente basso, che contrastano con la misura del 95% enfatizzata da Pfizer.

È possibile che l'analisi dell'efficacia di un vaccino prescindendo totalmente dalla dipendenza statistica tra i caratteri dicotomici Vaccino (SI/NO) e Malattia (SI/NO)? Nel paragrafo seguente mettiamo a confronto la misura standard VE e quella alternativa rappresentata dal V di Cramér.

Confronto tra VE e VC

Ci mettiamo nell'ipotesi semplificatrice in cui tutti i soggetti partecipano alla sperimentazione per tutta la sua durata, in modo da poter ragionare sulle frequenze grezze, e che i gruppi messi a confronto abbiano la stessa numerosità. Andiamo a confrontare le due misure sulla base di tre diverse situazioni. Le prime due rappresentano situazioni limite, interessanti dal punto di vista teorico, mentre la terza rappresenta una generica situazione "intermedia", simile a quelle riscontrabili nella pratica.

Situazione 1: si registra lo stesso numero di malati nei due gruppi (ad es. 50). Di conseguenza il vaccino non ha alcuna efficacia e i due caratteri sono statisticamente indipendenti.

Malattia	Sì	No	TOT
Vaccino			
Sì	50	$N/2 - 50$	$N/2$
No (placebo)	50	$N/2 - 50$	$N/2$

dove $0 < K < N/2$.

In questa situazione abbiamo che:

$RV = RNV$, per cui $RR = 1$ e dunque $VE = 0$.

D'altra parte, $VC = 0$.

Situazione 2: nessuno dei vaccinati si ammala, mentre si ammalano tutti i non vaccinati. Di conseguenza il vaccino risulta avere la massima efficacia nel proteggere chiunque lo assuma. In tale situazione i due caratteri risultano perfettamente (inter) dipendenti.

Malattia	Sì	No	TOT
Vaccino			
Sì	0	$N/2$	$N/2$
No (placebo)	$N/2$	0	$N/2$

In questa situazione si ha che:

$RV = 0$, $RNV = 1$, per cui $RRV/NV = 0$ e dunque $VE = 1$.

Inoltre, $VC = 1$.

Situazione 3: tra i vaccinati si registra un numero di malati minore rispetto al gruppo dei non vaccinati. Di conseguenza il vaccino ha una certa efficacia e i due caratteri presentano un certo grado di dipendenza.

Malattia	Sì	No	TOT
Vaccino			
Sì	K_V	$N/2 - K_V$	$N/2$
No (placebo)	K_{NV}	$N/2 - K_{NV}$	$N/2$

dove $0 < K_V < K_{NV} < N/2$.

In questa situazione si ha che:

$RRV/NV = KV/KNV < 1$ e dunque $VE = 1 - KV/KNV$ risulta compresa tra 0 e 1. Da notare che VE dipende esclusivamente dal rapporto tra il numero dei malati nei due gruppi e non dalla numerosità dei gruppi stessi.

D'altra parte, il V di Cramér tiene conto di tutta l'informazione statistica contenuta nella tabella e, dunque, anche della numerosità dei gruppi e in questo caso risulta: $0 < VC < 1$.

La differenza tra le due misure dipende dall'entità del numero dei soggetti salvati dal vaccino ($KNV - KV$) sia in rapporto a KNV sia in rapporto a $N/2$.

VE aumenta all'aumentare di $(KNV - KV)$ in rapporto a KNV . Tuttavia, finché $(KNV - KV)$ è piccolo rispetto a $N/2$ ci si allontana poco dalla situazione di indipendenza e quindi VC sarà piccolo. VC tenderà ad aumentare quanto più il numero di soggetti salvati dal vaccino ($KNV - KV$) acquista peso rispetto a $N/2$. Tuttavia, bisogna osservare che all'aumentare dell'efficacia del vaccino, $(KNV - KV)$ aumenta più velocemente in rapporto a KNV di quanto aumenti in rapporto a $N/2$. Quindi, benché il divario tra le due misure tenda a ridursi, in questa situazione intermedia si ha sempre che $VE > VC$.

Quindi, per quanto abbiamo visto nelle tre situazioni sopra descritte, la misura di efficacia fornita da VC risulta sempre minore o uguale di quella standard: $VC \leq VE$. Nel caso esaminato nello studio Pfizer, come abbiamo visto, $VC = 0,06$ a fronte di $VE = 0,95$. La differenza concettuale tra le due misure è che **mentre VE si riferisce all'efficacia nell'evitare la malattia tra i soggetti suscettibili di ammalarsi, VC (come del resto $RNV - RV$) si riferisce all'utilità del vaccino a contrastare la malattia nell'intera popolazione dei vaccinati** (che comprende sia chi è suscettibile di ammalarsi sia chi non lo è).⁶⁵

4. Ulteriori considerazioni sulla misura dell'efficacia del vaccino Pfizer

A lato delle considerazioni sopra esposte, la valutazione complessiva dell'efficacia del vaccino in questione deve tenere conto anche di altri aspetti:

1. Lo studio sperimentale sul vaccino Pfizer non ha indagato l'efficacia della vaccinazione nel prevenire conseguenze gravi della malattia (morte, ricovero) e neanche la durata dell'efficacia vaccinale (v. Baccini et al. 2021) (essenzialmente per la breve durata della sperimentazione).

2. Com'è noto, le forme più gravi del Covid-19 e i rischi di morte più elevati riguardano essenzialmente i soggetti anziani affetti da qualche grave patologia pregressa. Di conseguenza, dovrebbero essere soprattutto questi i soggetti da sottoporre alla vaccinazione. Tuttavia, lo studio Pfizer ha arruolato troppo pochi individui di età superiore ai 65 anni, cosicché la stima dell'efficacia per i soggetti più anziani risulta estremamente incerta — come si vede dalla tabella 2 di AIFA riportata al paragrafo 2, gli intervalli di confidenza (ultima colonna) per le due classi di età più anziane presentano un'ampiezza eccessiva.

3. In un recente intervento sul blog del British Medical Journal, Peter Doshi (Doshi 2021) (che è anche associate editor della stessa rivista) suggerisce che sarebbe opportuno calcolare l'efficacia del vaccino anche su un insieme più ampio di soggetti che include i casi di sospetto Covid19, dato che questi hanno riportato le stesse manifestazioni e decorso clinico dei casi confermati. In tal modo, il valore di VE risulterebbe fortemente ridimensionato, oscillando tra il 19% e il 29%.⁶⁶ Inoltre, Doshi

⁶⁵ Ovviamente, nell'ipotesi che il campione sia rappresentativo dell'intera popolazione, così che quest'ultima sia esposta al medesimo rischio rispetto al campione.

⁶⁶ Riportiamo di seguito le sue affermazioni testuali: "All attention has focused on the dramatic efficacy results: Pfizer reported 170 PCR confirmed covid-19 cases, split 8 to 162 between vaccine and placebo groups. But these numbers were dwarfed by a category of disease called "suspected covid-19"—those with symptomatic covid-19 that were not PCR confirmed. According to FDA's report on Pfizer's vaccine (FDA 2020), there were "3410 total cases of suspected, but unconfirmed covid-19 in the overall study population, 1594 occurred in the vaccine group vs. 1816 in the placebo group."

With 20 times more suspected than confirmed cases, this category of disease cannot be ignored simply because there was no positive PCR test result. Indeed this makes it all the more urgent to understand. A rough estimate of vaccine efficacy against developing covid-19 symptoms, with or without a positive PCR test result, would be a relative risk reduction of 19% (see footnote)—far below the 50% effectiveness threshold for authorization set by regulators. Even after removing cases occurring within 7 days of vaccination (409 on Pfizer's vaccine vs. 287 on

rivela che Pfizer ha omesso di riportare che dallo studio pubblicato sono stati esclusi 371 casi per via di non specificate “deviazioni dal protocollo”. A tale proposito, i dubbi manifestati da Doshi riguardano: i) il fatto che questi individui esclusi appartenevano in netta maggioranza al gruppo dei vaccinati (311 contro 60); ii) il fatto che Pfizer non specifica il motivo di queste esclusioni; iii) il fatto che Pfizer non le menziona neanche nello studio pubblicato (quasi a volerle nascondere) e infatti Doshi ne è venuto a conoscenza soltanto leggendo il rapporto della FDA (2020) statunitense.

Sempre a causa della esigua presenza di anziani nel campione oggetto della sperimentazione, non è possibile stimare in modo affidabile quale sia il grado di sicurezza del vaccino (valutato in base all’incidenza di reazioni avverse) per questa stessa categoria di soggetti che, oltre ad essere quella idealmente più bisognosa del vaccino, presenta probabilmente una maggiore vulnerabilità nei confronti degli effetti secondari della vaccinazione.

Concludendo questa sezione sullo studio Pfizer, possiamo dire che questo dimostra che il vaccino ha un’efficacia (misurata in termini di VE) del 95% nel proteggere dalla malattia *se chi lo assume è un soggetto suscettibile a contrarla*. Il vaccino non sembra invece essere molto utile a proteggere coloro che lo assumono, se si prescinde dalla loro suscettibilità ad ammalarsi. Esaminando la cosiddetta “riduzione del rischio”, infatti, si rileva che il vaccino protegge effettivamente solo 9 vaccinati su 1.000, mentre i restanti 991 non traggono alcun vantaggio dalla vaccinazione, o perché già adeguatamente protetti dal loro sistema immunitario, o perché il vaccino su alcuni di loro non funziona, o per altri motivi ancora. Questo dato, che concorda con il basso valore assunto dall’indice V di Cramér, indica una scarsa utilità/efficacia di una vaccinazione di massa.

Oltre a ciò:

- Se si calcola l’efficacia del vaccino su un insieme più ampio di soggetti che include anche i casi di sospetto Covid-19, come suggerito da Doshi (2021), il valore di VE risulta fortemente ridimensionato, oscillando tra il 19% e il 29%.
- Sempre Doshi ritiene che la credibilità della misura di efficacia del vaccino Pfizer possa essere messa in dubbio dal fatto che nello studio si è omesso di riportare l’esclusione di 371 casi (appartenenti prevalentemente al gruppo dei vaccinati) per via di non specificate “deviazioni dal protocollo”.
- Lo studio sperimentale sul vaccino Pfizer non ha indagato l’efficacia della vaccinazione nel prevenire conseguenze gravi della malattia (morte, ricovero) e neanche la durata della protezione vaccinale.
- lo studio Pfizer ha arruolato troppo pochi individui di età superiore ai 65 anni, cosicché la stima dell’efficacia per i soggetti più anziani (che sono quelli più a rischio e dunque potenzialmente bisognosi del vaccino) risulta estremamente incerta.
- lo studio Pfizer non ha analizzato con tamponi a tappeto i soggetti facenti parte dei due gruppi, ma solo quelli che hanno manifestato sintomi, quando invece sappiamo come la diagnosi di positività possa essere associata nella maggior parte dei casi ad asintomaticità.

placebo), which should include the majority of symptoms due to short-term vaccine reactogenicity, vaccine efficacy remains low: 29%.

Footnote: Calculations in this article are as follows: $19\% = 1 - (8+1594)/(162+1816)$; $29\% = 1 - (8 + 1594 - 409)/(162 + 1816 - 287)$. I ignored denominators as they are similar between groups“.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Abbasi K (2020). Covid-19: politicisation, "corruption," and suppression of science. *BMJ*, 371, m4425, Editorials; <https://doi.org/10.1136/bmj.m4425>

Abbate A, Gavin J, Madanchi N, et al. (2021). Fulminant myocarditis and systemic hyperinflammation temporally associated with BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination in two patients, *International Journal of Cardiology*, **340**, 119-121.

Abd-Elsalam S, Esmail ES, Khalaf M, et al. (2020) Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study. *Am J Trop Med Hyg*, 2020;103(4),1635-1639. doi: 10.4269/ajtmh.20-0873.

Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, et al. (2021) Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*, 181(2),195-202. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6319.

Abeyasinghe S (2017). Contesting a pandemic: The WHO and the Council of Europe. *Science as Culture*, 26(2), 161-184.

Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Bertollini R, National Study Group for Covid-19 Epidemiology; NEJM, Severity of SARS-CoV-2 Reinfections as Compared with Primary Infections, November 24, 2021 DOI: 10.1056/NEJMc2108120

Achilleos S, Quattrocchi A, Gabel J, et al. on behalf of the C-MOR consortium (2021). Excess all-cause mortality and COVID-19-related mortality: a temporal analysis in 22 countries, from January until August 2020, *Int J Epidemiol*, 2021;, dyab123, <https://doi.org/10.1093/ije/dyab123>

Adam, D (2020). A guide to R-the pandemic's misunderstood metric. *Nature*, 583, 346–348.

Adda J, Decker C, Ottaviani M. (2020). P-hacking in clinical trials and how incentives shape the distribution of results across phases. *Proc Natl Acad Sci*, 117(24), 13386-13392; doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1919906117>

AdnKronos (2021). Vaccino Johnson & Johnson, trombosi e effetti collaterali: Ema esamina dati. 3 settembre. https://www.adnkronos.com/vaccino-johnson-e-johnson-trombosi-e-effetti-collaterali-ema-esamina-dati_5a4ZELria45xXIQ9AuqzMw (ultimo accesso 30/12/2021)

Adnkronos Salute, Vaccino Johnson & Johnson, trombosi e effetti collaterali: Ema esamina dati. 3 settembre 2021

Agbabiaka, T. B., Savović, J., & Ernst, E. (2008). Methods for causality assessment of adverse drug reactions. *Drug safety*, 31(1), 21-37.

Agrawal, B. (2019). Heterologous immunity: role in natural and vaccine-induced resistance to infections. *Frontiers in immunology*, 10, 2631.

Aguirre-Chang G. (2020). Post-Acute or prolonged COVID-19: treatment with ivermectin for patients with persistent, or post-acute symptoms. (Pre-print) *ResearchGate*. <https://www.researchgate.net/publication/344318845> (ultimo accesso 12/10/2021)

AIFA (2020) Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19. Update: 25 novembre 2020.

AIFA (2021 (2))Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19 Rapporto numero 2 - Periodo dal 27/12/2020 al 26/02/2021: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto_sorveglianza_vaccini_COVID-19_2.pdf

AIFA (2021 (3)), Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19 numero 3 27/12/2020 - 26/03/2021, https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto_sorveglianza_vaccini_COVID-19_3.pdf (Ultimo accesso 25/08/2020)

AIFA (2021 (6)), Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19 numero 6 27/12/2020 - 26/06/2021, https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto_sorveglianza_vaccini_COVID-19_6.pdf (Ultimo accesso 25/08/2020)

AIFA (2021). RACCOMANDAZIONI AIFA SUI FARMACI per la gestione domiciliare di COVID-19 Vers. 4 – Agg. 14/12/2021. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1269602/IT_Raccomandazioni_AIFA_gestione_domiciliare_COVID-19_Vers4_14.12.2021.pdf (ultimo accesso del 30/12/2021)

AIFA (2021a). Caratteristiche dei vaccini mRNA Pfizer-Moderna. AIFA Database - RCP/Comirnaty - BioNTech/Pfizer Information Leaflet; AIFA Database - RCP/Modern Vaccine Information Leaflet. Allegato 1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_005389_049269_RCP.pdf&ret ry=0&sys=m0b113 (ultimo accesso 9/10/2021).

AIFA (2021b) Guida alle formulazioni di COMIRNATY: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1279946/Guida_formulazioni_COMIRNATY_dicembre_2021.pdf/d068d780-3f3f-c945-98e7-c700f5ad43c0

AIFA (2021b), Domande e risposta sui vaccini COVID 19. <https://www.aifa.gov.it/domande-e-risposte-su-vaccini-covid-19> (ultimo accesso 17/06/2021)

AIOM (2020) Tumori: “Un milione e 400mila screening in meno nei primi 5 mesi del 2020. Rischio diagnosi più avanzate, servono risorse per la telemedicina. Notiziario, Associazione Italiana di Oncologia Medica, 24 settembre 2020: <https://www.aiom.it/speciale-covid-19-tumori-un-milione-400mila-screening-in-meno-primi-5-mesi-2020-rischio-diagnosi-avanzate-servono-risorse-per-telemedicina/> (ultimo accesso 30/12/2021)

AIRC, FAQ: I vaccini attualmente raccomandati possono provocare il cancro?, <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/corretta-informazione/vaccini-possono-provocare-cancro>, (ultimo accesso 25/08/2021).

Akerlof GA. (1978). The market for “lemons”: Quality uncertainty and the market mechanism. In *Uncertainty in economics* (pp. 235-251). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-214850-7.50022-X>

Akkaya, M., Kwak, K. & Pierce, S.K. (2020). B cell memory: building two walls of protection against pathogens. *Nat Rev Immunol* **20**, 229–238 <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0244-2>

Al-Kofani M, Jacobson P, Boulware DR, et al. (2020). Finding the dose for hydroxychloroquine prophylaxis for COVID-19: The desperate search for effectiveness. *Clin Pharmacol Ther.*, Oct;(4):766-769 <https://doi.org/10.1002/cpt.1874>

Alam MT, Murshed R, Gomes PF, et al. (2020). Ivermectin as pre-exposure prophylaxis for COVID 19 among healthcare providers in a selected tertiary hospital in Dhaka, an observational study. *Eur J Med Health Sci*; 2: 1–5.

Alberer M, Gnad-Vogt U, Henoch Sangjoon Hong, et al. (2017). Safety and immunogenicity of a mRNA rabies vaccine in healthy adults: an open-label, non-randomised, prospective, first-in-human phase 1 clinical trial. *Lancet*, 390, 1511-1520. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31665-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31665-3).

Alexander J, Tinkov A, Strand TA, et al. (2020). Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. *Nutrients*, 12(8), 2358. <https://doi.org/10.3390/nu12082358>

Alexander PE, Armstrong R, Fareed G, et al. (2021). Early multidrug treatment of SARS-CoV-2 infection (COVID-19) and reduced mortality among nursing home (or outpatient/ambulatory) residents. *Medical Hypotheses*, 153, 110622.

Alghamdi AN, Alotaibi MI, Alqahtani AS, et al. (2021) BNT162b2 and ChAdOx1 SARS-CoV-2 Post-vaccination Side-Effects Among Saudi Vaccinees. *Front Med*, 8:760047. doi: 10.3389/fmed.2021.760047.

Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al; for PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium (2020). Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 370, m3320. doi: 10.1136/bmj.m3320.

Alonso-Coello P., Schünemann H.J., Moher J, et al. (2016). GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*, 353. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2016>

Altmann DM and Boyton RJ (2020). SARS-CoV-2 Tcell immunity: Specificity, function, durability, and role in protection, *Sci.Immunol.*,vol.5, no.49, p.6160, doi: 10.1126/sciimmunol.abd6160.

Alvarez RA, Carvajal A, Begaud B, et al. (1998) Under-reporting of adverse drug reactions: estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol*; 54: 483–8.

AMK (2021) 02/21 Information der Institutionen und Behörden: AMK in eigener Sache: COVID-19-Impfung – Risiken mit Beratung und aktiver Pharmakovigilanz minimieren helfen. ABDA, 02/2021: <https://www.abda.de/fuer-apotheker/arzneimittelkommission/amk-nachrichten/detail/02-21-informationen-der-institutionen-und-behoerden-amk-in-eigener-sache-covid-19-impfung-risiken-mit-beratung-und-aktiver-pharmakovigilanz-minimieren-helfen/> (ultimo accesso 30/12/2021)

Anand P., Stahel V.P. (2021). The safety of Covid-19 mRNA vaccines: a review. *Patient Saf Surg* 15, 20 . <https://doi.org/10.1186/s13037-021-00291-9>

Andersen F, Anjum RL, Rocca E. (2019). Philosophical bias is the one bias that science cannot avoid. *Elife*, Mar 13;8:e44929. DOI: [10.7554/eLife.44929](https://doi.org/10.7554/eLife.44929)

Anderson RM, Vegvari C, Hollingsworth TD, et al. (2021). The SARS-CoV-2 pandemic: Remaining uncertainties in our understanding of the epidemiology and transmission dynamics of the virus, and challenges to be overcome. *Interface Focus*, 11, 20210008.

Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. (2013). GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*, 66(7), 726-35. DOI: [10.1016/j.jclinepi.2013.02.003](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.02.003)

Angeli F, Spanevello A, Reboldi G, et al. (2021). SARS-CoV-2 vaccines: Lights and shadows. *Eur J Intern Med*, 88, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.04.019>.

Angell, M. (2004). *The truth about the drug companies: How they deceive us and what to do about it*. Random House: New York.

Angell, M. (2008). Industry-Sponsored Clinical Research: A Broken System. *JAMA*, 300(9), 1069–1071.

Ansari R, Rosen LB, Lisco A, Gilden D, Holland SM, Zerbo CS, Bonomo RA, Cohen JI. (2021) Primary and Acquired Immunodeficiencies Associated With Severe Varicella-Zoster Virus Infections. *Clin Infect Dis*. Nov 2;73(9):e2705-e2712. doi: 10.1093/cid/ciaa1274. PMID: 32856043; PMCID: PMC8563170.

Appleby, L. (2021) What has been the effect of covid-19 on suicide rates? *BMJ*: The bmj opinion section. <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/03/10/louis-appleby-what-has-been-the-effect-of-covid-19-on-suicide-rates/> (ultimo accesso 30/12/2021)

Arlegui H, Bollaerts K, Salvo F, et al. (2020) Benefit–Risk Assessment of Vaccines. Part I: A Systematic Review to Identify and Describe Studies About Quantitative Benefit–Risk Models Applied to Vaccines. *Drug Saf*, 43, 1089–1104. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00984-7>

Aronson JK, Hauben M (2006). Anecdotes that provide definitive evidence. *BMJ*, 333 (16): 1267-69. DOI: [10.1136/bmj.39036.666389.94](https://doi.org/10.1136/bmj.39036.666389.94)

Arshad, S., Kilgore, P., Chaudhry, Z. S., Jacobsen, G., Wang, D. D., Huitsing, K., Brar, I., Alangaden, G. J., Ramesh, M. S., McKinnon, J. E., O'Neill, W., Zervos, M., & Henry Ford COVID-19 Task Force (2020). Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 97, 396–403; doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.099>

Arslan B, Ergun NU, Topuz S, et al. (2020). Synergistic Effect of Quercetin and Vitamin C Against COVID-19: Is a Possible Guard for Front Liners. *Turk J Biol*, 45(SI-1):518-529 Preprint from SSRN, 16 Nov 2020. DOI: 10.2139/ssrn.3682517 PPR: PPR239932

Arvin AM, Fink K, Schmid MA, et al. (2020). A Perspective on Potential Antibody-Dependent Enhancement of SARS-CoV-2. *Nature*, 584(7821), 353–363. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2538-8>.

Ashraf S., Ashraf S. (2020). Efficacy of honey and Nigella sativa against COVID-19: HNS-COVID-PK Trial. *MedXriv*; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.30.20217364>

Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, et al. (2021) Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nat Commun*, 12(1), 2349. doi: 10.1038/s41467-021-22446-z.

Baccini M, Mealli F, Rampichini C (2021). Misure statistiche per la valutazione dell'efficacia di un vaccino, *Unifimagazine*, 11 gennaio 2021.

- Bachmann MF and Oxenius A (2007). Interleukin2: From immunostimulation to immunoregulation and back again (2007). *EMBORep.*, vol.8, no.12, pp. 1142–1148, doi: 10.1038/sj.embor.7401099.
- Backstrom M, Mjorndal T, Dahlqvist R, et al. (2000) Attitudes to reporting adverse drug reactions in northern Sweden. *Eur J Clin Pharmacol*, 56, 729–32.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. COVE Study Group (2021). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 384(5), 403-416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389.
- Bahl K, Senn JJ, Yuzhakov O, et al. (2017). Preclinical and Clinical Demonstration of Immunogenicity by mRNA Vaccines against H10N8 and H7N9 Influenza Viruses. *Mol Ther*, 25(6), 1316-1327. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.03.035>.
- Bahrampour Juybari, K., Pourhanifeh, M. H., Hosseinzadeh, A., et al. (2020). Melatonin potentials against viral infections including COVID-19: Current evidence and new findings. *Virus research*, 287, 198108. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.198108>
- Baker AN, Richards S-J, Guy CS, et al. (2020). The SARS-COV-2 Spike Protein Binds Sialic Acids and Enables Rapid Detection in a Lateral Flow Point of Care Diagnostic Device. *ACS Central Sci*, 6(11): 2046-2052. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00855>.
- Baker N. Van Noorden R., Maxmen A. (2020). Coronapod: The Surgisphere scandal that rocked coronavirus drug research. *Nature*, doi: 10.1038/d41586-020-01790-y.
- Baldelli L, Amore G, Montini A, et al. (2021). Hyperacute reversible encephalopathy related to cytokine storm following COVID-19 vaccine. *J Neuroimmunol*, 358, 577661.
- Balz, K., Chen, M., Kaushik, A., Cemic, F., Heger, V., Renz, H., ... & Skevaki, C. (2020). Homologies between SARS-CoV-2 and allergen proteins may direct T cell-mediated heterologous immune responses. Research square.
- Bardina SV, Bunduc P, Tripathi S, et al (2017). Enhancement of Zika Virus Pathogenesis by Preexisting Antiflavivirus Immunity. *Science* 356(6334), 175-180. <https://doi.org/10.1126/science.aal4365>.
- Barré J, Sabatier JM, Annweiler C. (2020). Montelukast Drug May Improve COVID-19 Prognosis: A Review of Evidence. *Front Pharmacol*. doi: 10.3389/fphar.2020.01344.
- Bartok E., Hartmann G. (2020). Immune Sensing Mechanisms that Discriminate Self from Altered Self and Foreign Nucleic Acids. *Immunity*, 53(1), 54-77.
- Bauer AZ, Swan SH, Kriebel D, et al. (2021). Paracetamol use during pregnancy - a call for precautionary action. *Nat Rev Endocrinol*, 17, 757-766.
- Bauer S, Kapoor A, Rath M, Thomas SA (2020). What is the role of supplementation with ascorbic acid, zinc, vitamin D, or N-acetylcysteine for prevention or treatment of COVID-19? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, doi:10.3949/ccjm.87a.ccc046
- Begg CB (1994). Publication bias. *The handbook of research synthesis*, 25, 299-409.
- Bellavite P, Donzelli A. (2020). Hesperidin and SARS-CoV-2: New Light on the Healthy Function of Citrus Fruits. *Antioxidants*, 9(8):742. <https://doi.org/10.3390/antiox9080742>
- Bellavite P. (2020) Causality assessment of adverse events following immunization: the problem of multifactorial pathology. *F1000 Research* 2020, 9:170 <https://doi.org/10.12688/f1000research.22600.2>.
- Bellavite P. (2021) Renin-Angiotensin System, SARS-CoV-2 and Hypotheses about Adverse Effects Following Vaccination. *EC Pharmacology and Toxicology*, 9,4. <https://www.econicon.com/ecpt/pdf/ECPT-09-00592.pdf> (ultimo accesso 30/12/2021)
- Belton KJ. (1997) Attitude survey of adverse drug-reaction reporting by health care professionals across the European Union. The European Pharmacovigilance Research Group. *Eur J Clin Pharmacol*, 52(6), 423-7. doi: 10.1007/s002280050314.
- Benessia A, Funtowicz S, Giampietro M et al. (2016). The Rightful Place of Science: Science on the Verge. Tempe (AZ), Consortium for Science, Policy, & Outcomes, 2016.

Bernal JL, Andrews N, Gower C et al.(2021). Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant. *N Engl J Med*, 385:585-594. DOI: 10.1056/NEJMoa2108891

Bernigaud C, Guillemot D, Ahmed-Belkacem A. et al. (2020). Bénéfice de l'ivermectine: de la gale à la COVID-19, un exemple de sérendipité. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*; 147: A194.

Bero L, Oostvogel F, Bacchetti P, Lee K. Factors associated with findings of published trials of drug-drug comparisons: why some statins appear more efficacious than others. *PLoS Med*, 4(6):e184. doi: 10.1371/journal.pmed.0040184.

Berry AC, Gonnering RS, Rodriguez I, Zhang Q, Berry BB. (2021) Unfavorable hydroxychloroquine COVID-19 research associated with authors having a history of political party donations. *Rev Cardiovasc Med*. Mar 30;22(1):191-198. doi: 10.31083/j.rem.2021.01.262.

Bertin D, Brodovitch A, Beziane A, et al. (2020) Anticardiolipin IgG Autoantibody Level Is an Independent Risk Factor for COVID-19 Severity. *Arthritis Rheumatol*, 72(11):1953-1955. doi: 10.1002/art.41409

Bhattacharjee S, Banerjee, M. (2020) Immune Thrombocytopenia Secondary to COVID-19: a Systematic Review. *SN Compr Clin Med*, 2: 2048-2058. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00521-8>.

Biagi C, Montanaro N, Buccellato E, et al. (2013) Underreporting in pharmacovigilance: an intervention for Italian GPs (Emilia-Romagna region). *Eur J Clin Pharmacol*, 69(2), 237-44. doi: 10.1007/s00228-012-1321-7.

Biagioli M. Watch out for cheats in citation game. *Nature*, 535(7611), 201. doi: 10.1038/535201a.

Biber A, Mandelboim M, Harmelin G, et al. (2021). Favorable outcome on viral load and culture viability using Ivermectin in early treatment of non-hospitalized patients with mild COVID-19 – A double-blind, randomized placebo-controlled trial. *medRxiv* preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.31.21258081>

BIBLIOGRAFIA (in ordine alfabetico e in massima parte rivista nello stile. Da verificare alcune voci – vedi commenti)

Biontech (2021). Biontech document: BioNTech Announces First Patient Dosed in Phase 2 Clinical Trial of mRNA-based BNT111 in Patients with Advanced Melanoma, giugno 2021 <https://investors.biontech.de/node/10221/pdf> (ultimo accesso, 03/09/2021)

Bisoffi Z, Buonfrate D. (2020). COVER (COVid iVERmectin). Randomized, Double-blind, Multi Centre Phase II, Proof of Concept, Dose Finding Clinical Trial on Ivermectin for the early Treatment of COVID-19. http://www.nbst.it/images/news/2020/COVER_protocollo_studio.pdf (ultimo accesso 30/12/2021).

Bizzarri M, Di Traglia M, Giuliani A, et al. (2020). New statistical RI index allows to better track the dynamics of COVID-19 outbreak in Italy. *Sci Rep*, 10(1):22365. doi: 10.1038/s41598-020-79039-x.

BLA (2021). Biologics License Applications (BLA) Process (CBER), 27/01/2021. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/development-approval-process-cber/biologics-license-applications-bla-process-cber>

Bleier BS, Ramanathan Jr M, Lane A . (2021). COVID-19 vaccines may not prevent nasal SARS-CoV-2 infection and asymptomatic transmission. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 164(2), 305-307

Block, J. (2021). Vaccinating people who have had covid-19: why doesn't natural immunity count in the US?. *BMJ*, 374.

Blumenthal KG, Phadke NA, Bates DW. (2021) Safety Surveillance of COVID-19 mRNA Vaccines Through the Vaccine Safety Datalink. *JAMA*, 326(14), 1375-1377. doi: 10.1001/jama.2021.14808.

Bonhoeffer J, Kohl K, Chen R, et al. (2002). The Brighton Collaboration: addressing the need for standardized case definitions of adverse events following immunization (AEFI). *Vaccine*, 21(3-4), 298-302.

Boniolo G, Campaner R, Coccheri S. (2019). Why include the humanities in medical studies? *Intern Emerg Med*, 14(7), 1013-1017. doi: [10.1007/s11739-019-02131-2](https://doi.org/10.1007/s11739-019-02131-2).

Boon MH, Thomson H, Shaw B, et al. (2021). For the GRADE Working Group, Challenges in applying the GRADE approach in public health guidelines and systematic reviews: A concept paper from the GRADE Public Health Group, *J Clin Epidemiol* doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.01.001>.

Borba MGS, Almeida Val FF, Souza Sampaio V, et al. (2020) Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*, 3(4):e208857. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857.

Börger T. (2015) An Introduction to the Theory of Mechanism Design. Oxford Scholarship Online. DOI:10.1093/acprof:oso/9780199734023.001.0001

Boulware D R, Pullen M, Bangdiwala AS, et al. (2020). A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *N Eng J Med*, 383(6), 517-525. DOI: [10.1056/NEJMoa2016638](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016638)

Bozkurt B, Kamat I, Hotez P. (2021) Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation*, 144, 471–484. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056135

Braun J et al. (2020). SARS-CoV-2-reactive Tcells in healthy donors and patients with COVID-19, *Nature*, pp.1–8, doi:10.1038/s41586-020-

Braun J, Loyal L, Frentsch M, Wendisch D, Georg P, Kurth F et al. (2020). Presence of SARS-CoV-2 reactive Tcells in COVID-19 patients and healthy donors. *medRxiv*. 2020.04.17.20061440.

Braunstein, Glenn D. MD; Schwartz, Lori MD, FCOEM; Hymel, Pamela MD, MPH, FCOEM; Fielding, Jonathan MD, MPH, MBA (2021) False Positive Results With SARS-CoV-2 RT-PCR Tests and How to Evaluate a RT-PCR-Positive Test for the Possibility of a False Positive Result, *Journal of Occupational and Environmental Medicine*: March 2021 - Volume 63 - Issue 3 - p e159-e162. doi: 10.1097/JOM.0000000000002138

Brown CM, Vostok J, Johnson H, Burns M, et al. (2021). Outbreak of SARS-CoV-2 Infections, Including COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections, Associated with Large Public Gatherings - Barnstable County, Massachusetts, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 70(31):1059-1062. doi: 10.15585/mmwr.mm7031e2.

Brown RB. (2021) Outcome Reporting Bias in COVID-19 mRNA Vaccine Clinical Trials. *Medicina (Kaunas)* 57(3), 199. <https://www.doi.org/10.3390/medicina57030199>

Bruxvoort K, Sy LS, Qian L, et al. (2021) Effectiveness of mRNA-1273 against Delta, Mu, and other emerging variants. *BMJ*, 375:e068848. doi: 10.1136/bmj-2021-068848.

Buchrieser J, Dufloo J, Hubert M, et al. (2020) Syncytia formation by SARS-CoV-2-infected cells. *EMBO J*, 39(23):e106267. doi: 10.15252/embj.2020106267.

Bullard JDK, Funk D, et al. (2020) Predicting Infectious Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Diagnostic Samples. *Clin Infect Dis*, 71, 2663–2666.

Burgess A., Rasouli M., Rogers, S. (2014). Stressing Mitosis to Death. *Front Oncol*. 4: 140. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00140>

Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC (2011). The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg*, 128(1), 305-310.

Button KS, Munafò MR. Incentivising reproducible research. *Cortex*, 51:107-8. doi: 10.1016/j.cortex.2013.09.011.

Cain DM, Loewenstein G, Moore DA (2005). The dirt on coming clean: Perverse effects of disclosing conflicts of interest. *The Journal of Legal Studies*, 34(1), 1-25.

Callaway E (2020). The unequal scramble for coronavirus vaccines – by the numbers, *Nature*, vol. 584, 27 agosto 2020, pp. 506-507.

Callaway E. (2020). The unequal scramble for coronavirus vaccines — by the numbers. *Nature*, 584, 506-507.

Campbell-Tofte J, Vrahatis ., Josefe K, et al. (2019). Investigating the aetiology of adverse events following HPV vaccination with systems vaccinology. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 76(1), 67-87.

Campione E, Cosio T, Rosa L et al. (2020). Lactoferrin as Protective Natural Barrier of Respiratory and Intestinal Mucosa against Coronavirus Infection and Inflammation. *Int. J. Mol. Sci.*, 21, 4903. <https://doi.org/10.3390/ijms21144903>

Campos J, Slon L, Mongkolsapaya J, Screaton G R (2018). The Immune Response Against Flaviviruses. *Nature immunol*, 19(11): 1189-1198. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0210-3>.

Cao, Y., Wang, J., Jian, F., Xiao, T., Song, W., Yisimayi, A., ... & Xie, X. S. (2021). Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies, *Nature* dec 2021.

Cari L, Alhosseini MN, Fiore P, et al. (2021) Cardiovascular, neurological, and pulmonary events following vaccination with the BNT162b2, ChAdOx1 nCoV-19, and Ad26.COV2.S vaccines: An analysis of European data. *J Autoimmun*, 125, 102742. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102742.

Carlsson M., Soderberg-Naucler C.(2021). Indications that Stockholm has reached herd immunity, given limited restrictions, against several variants of SARS-CoV-2;

Carpenter D.P., Moss D.A (2014), *Preventing regulatory capture: Special interest influence and how to limit it*, New York: Cambridge University Press

Carsetti R, Zaffina S, Piano Mortari E, et al. (2020). Different Innate and Adaptive Immune Responses to SARS-CoV-2 Infection of Asymptomatic, Mild, and Severe Cases. *Front immunol*, 11, 3365. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.610300/full>

Carter MJ, Fish M, Jennings A, et al. (2020). Peripheral Immunophenotypes in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with SARS-CoV-2 Infection. *Nature Med*, 26(11), 1701-1707. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1054-6>.

Cartwright N. (2011). A philosopher's view of the long road from RCTs to effectiveness. *Lancet* 377, (9775),1400-1401. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60563-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60563-1)

Carvalho H, Hirsch R, Contreras V. (2020). Study of the Efficacy and Safety of Topical Ivermectin + Iota-Carrageenan in the Prophylaxis against COVID-19 in Health Personnel. *J Biomed Res Clin Investig*. 2:1007. DOI: <https://doi.org/10.31546/2633-8653.1007>

Carvalho H, Hirsch R, Psaltis A, et al. (2020). Study of the efficacy and safety of topical ivermectin+ iota-carrageenan in the prophylaxis against COVID-19 in health personnel. *J Biomed Res Clin Investig*; DOI : <https://doi.org/10.31546/2633-8653.1007>.

Cassone A, Cauda R. (2021). Multicomponent vaccines to fight SARS-CoV-2 variants of concern. *Vaccine*; 39(48):6969-6971. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.10.069. Epub 2021 Nov 1.

Cassone A, Iacoviello L, Cauda R. (2020) Knowing more about chloroquine/hydroxychloroquine in COVID-19 patients. *Future Microbiol*, 15, 1523-1526. doi: 10.2217/fmb-2020-0247.

Castells MC, Phillips EJ. (2021). Maintaining safety with SARS-CoV-2 vaccines. *N Eng J Med*, 384(7), 643-649.

Catteau L, Dauby N, Montourcy M, et al. (2020) Low-dose hydroxychloroquine therapy and mortality in hospitalised patients with COVID-19: a nationwide observational study of 8075 participants. *Int J Antimicrob Agents*, 56(4):106144. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106144.

Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. (2020) Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*, 383(21), 2041-2052. doi: 10.1056/NEJMoa2019014.

CDC (2021a): Interim public health recommendations for fully vaccinated people. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/fully-vaccinated-guidance.html> (accesso del 27/04/2021)

CDC (2021b) Science brief: COVID-19 Vaccine and vaccination. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/fully-vaccinated-people.html> (ultimo accesso 27/07/2021)

CDC (2021c) Delta variant: what we know about science. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/delta-variant.html> (accesso del 04/08/2021)

CDC (2021d) 21/07/2021: Lab Alert: Changes to CDC RT-PCR for SARS-CoV-2 Testing https://www.cdc.gov/csels/dls/locs/2021/07-21-2021-lab-alert-Changes_CDC_RT-PCR_SARS-CoV-2_Testing_1.html (ultimo accesso 31/12/2021)

CDC (2021e) Morbidity and Mortality Weekly Report US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention MMWR / July 9, 2021 / Vol. 70 / No. 27 977 Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, June 2021.

CDC (2021f) COVID-19 Vaccinations in the United States, Jurisdiction | Data | Centers for Disease Control and Prevention. <https://data.cdc.gov/Vaccinations/COVID-19-Vaccinations-in-the-United-States-Jurisdiction> (accesso del 1/10/2021)

CDC (2021g) Provisional COVID-19 Deaths by Sex and Age | Data | Centers for Disease Control and Prevention. <https://data.cdc.gov/NCHS/Provisional-COVID-19-Deaths-by-Sex-and-Age> (accesso del 1/10/2021)

CDC (2021h) United States COVID-19 Cases and Deaths by State over Time | Data | Centers for Disease Control and Prevention. <https://data.cdc.gov/Case-Surveillance/United-States-COVID-19-Cases-and-Deaths-by-State> (accesso del 1/10/2021)

CDC Covid Response Team (2021) Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine—United States, December 14–23, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(2), 46. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e1.htm>

CEBM (2020). Linee guida del Center for Evidence Based Medicine, Oxford: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/ebm-tools/making-a-decision#:~:text=External%20validity%20refers%20to%20the,on%20what%20the%20investigators%20did.>

Cerese FP. (2017). La «performance» e l'efficienza del settore pubblico in chiave comparata. *Amministrare, Rivista quadrimestrale dell'Istituto per la Scienza dell'Amministrazione pubblica*, 1, 95-138.

Chamie J. Real-world evidence: the case of Peru. In: Causality between Ivermectin and COVID-19 Infection Fatality Rate; 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://covid19criticalcare.com/wpcontent/uploads/2020/12/JUAN-CHAMIE-REAL-WORLD-EVIDENCE-The-Case-of-Peru.pdf> (ultimo accesso 15/10/2021)

Chanan-Khan A, Szebeni J, Savay S, et al. (2003). Complement activation following first exposure to pegylated liposomal doxorubicin (Doxil®): possible role in hypersensitivity reactions. *Ann Oncol*, 14(9), 1430-1437.

Chandler RE (2019). Modernising vaccine surveillance systems to improve detection of rare or poorly defined adverse events. *BMJ*, 365.

Chandramouly G, Zhao J, McDevitt S, Rusanov T, Hoang T, Borisonnik N, Treddinick T, Lopezcolorado FW, Kent T, Siddique LA, Mallon J, Huhn J, Shoda Z, Kashkina E, Brambati A, Stark JM, Chen XS, Pomerantz RT. Polθ reverse transcribes RNA and promotes RNA-templated DNA repair. *Sci Adv*. 2021 Jun 11;7(24):eabf1771. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abf1771>.

Chandrashekar, A., Liu, J., Martinot, A. J., McMahan, K., Mercado, N. B., Peter, L., ... & Barouch, D. H. (2020). SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science*, 369(6505), 812-817.

Chang D, et al. inpatient use of ambulatory telemetry monitors for COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and/or azithromycin. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2020 doi: [10.1016/j.jacc.2020.04.032](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.032)

Channappanavar R, Fett C, Zhao J, Meyerholz DK and Perlman S (2014). Virus-Specific Memory CD8 T cells Provide Substantial Protection from Lethal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection, *J. Virol.*, vol. 88, no. 19, pp. 11034–11044, doi: 10.1128/jvi.01505-14.

Charles J, Janeway A, Travers P, Walport M and Shlomchik MJ (2001). T Cell-Mediated Immunity. In: *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*, 5th ed., Garland Science.

Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR, et al. (2021a) Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar. *N Engl J Med*, 385(24):e83. doi: 10.1056/NEJMoa2114114.

Chemaitelly H, Yassine HM, Benslimane FM, et al. (2021b) mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the B.1.1.7 and B.1.351 variants and severe COVID-19 disease in Qatar. *Nat Med*, 27, 1614–1621.

Chemaitelly, H., Bertollini, R., & Abu-Raddad, L. J. (2021c). Efficacy of Natural Immunity against SARS-CoV-2 Reinfection with the Beta Variant. *New England Journal of Medicine*.

Chen C, Pan K, Wu B, et al. (2021) Safety of hydroxychloroquine in COVID-19 and other diseases: a systematic review and meta-analysis of 53 randomized trials. *Eur J Clin Pharmacol*, 2021; 77(1), 13-24. doi: 10.1007/s00228-020-02962-5.

Chen CP, Lin YC, Chen TC et al. (2020). A multicenter, randomized, open-label, controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of hydroxychloroquine and a retrospective study in adult patients with mild to moderate Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *PLoS One*, 15(12):e0242763. doi: 10.1371/journal.pone.0242763.

Chen L, Li X, Chen M et al. (2020). The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2, *Cardiovasc Res*, 116 (6), 1097–1100, <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>

Chen LYC, Quach TTT. (2021). COVID-19 cytokine storm syndrome: a threshold concept. *Lancet Microbe*, 2, e49-e50.

Chen PW, Tsai ZY, Chao TH, et al. (2021) Addressing Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) Following COVID-19 Vaccination: A Mini-Review of Practical Strategies. *Acta Cardiol Sin*, 37(4), 355-364. doi: 10.6515/ACS.202107_37(4).20210628A.

Chen RT, Davis RL, Rhides PH (2005) Special methodological issues in pharmacoepidemiology studies of vaccine safety. In: Strom BL (ed.) *Pharmacoepidemiology*. 4th John Wiley & Sons, Sussex.

Chen RT, Rastogi SC, Mullen J et al. (1994). The vaccine adverse event reporting system (VAERS). *Vaccine*, 12(6), 542-550.

Chin V, Samia NI, Marchant R, et al. (2020) A case study in model failure? COVID-19 daily deaths and ICU bed utilisation predictions in New York state. *Eur J Epidemiol*, 8, 733–742.

Choudhury IM, Shabnam N, Ahsan T et al. (2021). Effect of 1% Povidone Iodine Mouthwash/Gargle, Nasal and Eye Drop in COVID-19 patient. *Bioresearch Communications*, 7, 1.

Christensen PA, Olsen RJ, Long SW, Subedi S, Davis JJ, Hodjat P, ... & Musser JM (2021). Delta variants of SARS-CoV-2 cause significantly increased vaccine breakthrough COVID-19 cases in Houston, Texas. *The American journal of pathology*.

Christiaan SJ, Erkeland SJ. (2019). The Non-Canonical Aspects of MicroRNAs: Many Roads to Gene Regulation. *Cells*, 8(11), 1465. <https://doi.org/10.3390/cells8111465>.

Cimolai N. (2020). Do RNA vaccines obviate the need for genotoxicity studies? *Mutagenesis*, 35:509-510, <https://doi.org/10.1093/mutage/geaa028>.

Classen JB (2021). Review of COVID-19 Vaccines and the Risk of Chronic Adverse Events Including Neurological Degeneration. *J Med-Clin Res Rev* 5(4):1-7. <https://foundationforhealthresearch.org/review-of-covid-19-vaccines-and-the-risk-of-chronic-adverse-events/>.

Clutz R (2021). Greenlight for ivermectine in Japan. *Science matters*, August 19 <https://rclutz.com/2021/08/19/greenlight-for-ivermectin-in-japan/> (ultimo accesso 30/12/2021)

Coccheri S. (2017). Error, contradiction and reversal in science and medicine. *Eur J Intern Med*, 41, 28-29. doi: 10.1016/j.ejim.2017.03.026. Epub 2017 Apr 11. PMID: 28408071.

Cohen MS. (2020) Editorial - Hydroxychloroquine for the Prevention of Covid-19 - Searching for Evidence. *N Engl J Med* (2020). DOI: [10.1056/NEJMe2020388](https://doi.org/10.1056/NEJMe2020388).

Cohn BA, Cirillo PM, Murphy CC, et al. (2021) Breakthrough SARS-CoV-2 infections in 620,000 U.S. Veterans, February 1, 2021 to August 13, 2021. *MedRxiv*, doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.13.21264966>

Cohn BA, Cirillo PM, Murphy CC, et al. (2021) SARS-CoV-2 vaccine protection and deaths among US veterans during 2021. *Science*, eabm0620. doi: 10.1126/science.abm0620.

Collignon P, Doshi, P, & Jefferson T (2010). Ramifications of adverse events in children in Australia. *BMJ*, 340:c2994

Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Catravas JD, et al. (2020). Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19). *Frontiers in Immunology*, 11, 1451. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.01451> DOI=10.3389/fimmu.2020.01451

Comirnaty, INN-COVID-19 mRNA Vaccine. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_it.pdf

Concato J, Shah N, Horwitz RI (2000). Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Eng J Med*, 342(25), 1887-1892

Cooper GM. (2000). *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000. The Eukaryotic Cell Cycle. Available from: Σ

Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, et al. (2020). SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Design Enabled by Prototype Pathogen Preparedness. *Nature*, 586(7830), 567-571. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2622-0>.

Corman VM, Lienau J and Witzentz M (2019). Coronaviruses as the cause of respiratory infections, *Internist*, vol.60, no.11, pp.1136–1145, doi: 10.1007/s00108-019-00671-5.

Cosentino M, Ferrari M, Marino F. (2021). Coronavirus Disease-19 Vaccines Best Reflect Effective Pharmaceuticals. *J Neuroimmune Pharmacol*, 16, 517–518. <https://doi.org/10.1007/s11481-021-09998-z>

Council of Europe (2010). Handling of the H1N1 pandemic: more transparency needed. Resolution 1749 (2010)1, Final version <https://pace.coe.int/files/17889/pdf> (ultimo accesso 1/1/2022).

COVID-19 Response Team. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e1.htm>

COVID-19 vaccine surveillance report Week 36. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1016465/Vaccine_surveillance_report_-_week_36.pdf (ultimo accesso 30/12/2021)

COVID-19 vaccine surveillance report Week 42. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1027511/Vaccine-surveillance-report-week-42.pdf (ultimo accesso 30/12/2021)

Cox RJ, Brokstad KA (2020). Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19, *Nature Reviews Immunology* volume 20, pages 581–582, <https://www.nature.com/articles/s41577-020-00436-4> (ultimo accesso 30/12/2021)

Croley SP (2011). *Beyond Capture: Towards a New Theory of Regulation*, in: Levi-Faur D., (2011), Handbook on the Politics of Regulation, E. Elgar.

Crommelin DJA, Anchordoquy TJ, Volkin DB, et al. (2021). Addressing the Cold Reality of mRNA Vaccine Stability. *J Pharm Sci*, 110(3), 997-1001. doi: 10.1016/j.xphs.2020.12.006.

Crump A (2017). Ivermectin: enigmatic multifaceted ‘wonder’ drug continues to surprise and exceed expectations. *The Journal of Antibiotics*, 70, 495–505; doi:10.1038/ja.2017.11

Cunningham ET Jr, Moorthy RS, Fraunfelder FW, Zierhut M. (2019). Vaccine-Associated Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 27, 517-520.

Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. (2012). Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol*, 42, 102-111.

Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Eng J Med*, 384(15),1412-1423. doi: 10.1056/NEJMoa2101765.

Dal Bó E. (2006) Regulatory Capture: A Review. *Oxford Review of Economic Policy*. 22(2), 203-225.

Dan JM, Mateus J, Kato Y et al. (2021), Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection, *SCIENCE* 5 Feb 2021•Vol 371, Issue 6529. DOI: 10.1126/science.abf4063, <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abf4063>

Daniels, K. A., Hatfield, S. D., Welsh, R. M., & Brehm, M. A. (2014). MHC basis of T cell-dependent heterologous immunity to arenaviruses. *Virology*, 464, 213-217.

Das L, Bhadada SK, Sood A. (2021). Post-COVID-vaccine autoimmune/inflammatory syndrome in response to adjuvants (ASIA syndrome) manifesting as subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest*, Sep 28, 1-3. doi: 10.1007/s40618-021-01681-7.

Davis C, Logan N, Tyson G, Orton R, Harvey WT, et al. (2021). Reduced neutralisation of the Delta (B.1.617.2) SARS-CoV-2 variant of concern following vaccination. *PLOS Pathogens* 17(12): e1010022. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010022>

De Flora S, Balansky R, La Maestra S. (2020). Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19. *FASEB J*, 34(10):13185-13193. doi: 10.1096/fj.202001807. Epub 2020 Aug 11.

De Flora S, Grassi C, Carati L. (1997). Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. *Eur Respir J*, 10(7):1535-41. doi: 10.1183/09031936.97.10071535.

de Melo GD, Lazarini F, Larrous F, et al. (2020). Anti-COVID-19 efficacy of ivermectin in the golden hamster. *bioRxiv.* doi: 10.1101/2020.11.21.392639.

De Pretis F, Landes J, Osimani B (2019). E-Synthesis: A Bayesian framework for causal assessment in pharmacosurveillance. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1317.

Deb A, Abdelmalek J, Iwuji K, Nugent K. (2021) Acute myocardial injury following COVID-19 vaccination: a case report and review of current evidence from vaccine adverse events reporting system database. *J Prim Care Community Health*, 12, 21501327211029230.

Decock M, Stanga S, Octave J-N, et al. (2016). Glycines from the APP GXXXG/GXXXA Trans- membrane Motifs Promote Formation of Pathogenic A Oligomers in Cells. *Front Aging Neurosci*, 8: 107. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00107>.

DeJong C, Aguilar T, Tseng C, et al. (2016). Pharmaceutical Industry–Sponsored Meals and Physician Prescribing Patterns for Medicare Beneficiaries. *JAMA Int Med*, 176(8), 1114–1122.

Delehedde C, Even L, Midoux P, et al. (2021). Intracellular Routing and Recognition of Lipid-Based mRNA Nanoparticles. *Pharmaceutics*, 13, 945 <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13070945>

Della Porta D, Vannucci A. (2007). Corruption and anti-corruption: The political defeat of ‘Clean Hands’ in Italy. *West European Politics*, 30(4), 830-853.

Dentico N., Missoni E. (2021). Geopolitica della salute. Covid-19, OMS e la sfida pandemica. Rubettino.

Deplazio farmaci Covid: <https://www.deplazio.net/farmacicovid/files/tabelle-ita/Iodopovidone-rispetto-a-Placebo.pdf> (ultimo accesso 30/12/2021)

Derosa G, Maffioli P, D'Angelo A, et al. (2021). A role for quercetin in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Phytotherapy Research*. 2021; 35: 1230– 1236. <https://doi.org/10.1002/ptr.6887>.

DeVito N J, Goldacre B. (2019). Catalogue of bias: publication bias. *BMJ evidence-based medicine*, 24(2), 53-54.

Dhanoa JK, Sethi RS, Verma R et al. (2018). Long non-coding RNA: its evolutionary relics and biological implications in mammals: a review. *Journal of animal science and technology*, 60(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s40781-018-0183-7>

Di Fabio, U. (1993) Gefährbegriff und Nachmarktkontrolle. In: Damm/Hart, 1993: 109-131.

Di Gesualdo F, Capaccioli S, Lulli M (2014). A pathophysiological view of the long non-coding RNA world. *Oncotarget*, 5(22), 10976-96, 2014. <https://doi.org/doi:10.18632/oncotarget.2770>.

Di Pierro F, Derosa G, Maffioli P, et al. (2021). Possible Therapeutic Effects of Adjuvant Quercetin Supplementation Against Early-Stage COVID-19 Infection: A Prospective, Randomized, Controlled, and Open-Label Study. *Int J Gen Med.*, 14:2359-2366. doi: 10.2147/IJGM.S318720. eCollection 2021.

Di Pierro F, Iqtadar S, Khan A, (2021). Potential Clinical Benefits of Quercetin in the Early Stage of COVID-19: Results of a Second, Pilot, Randomized, Controlled and Open-Label Clinical Trial. *Int J Gen Med.*, 14:2807-2816. doi: 10.2147/IJGM.S318949.

Di Tillio A, Ottaviani M, Sorensen PN (2021). Strategic sample selection. *Econometrica* 89(2), 911-953. <https://doi.org/10.3982/ECTA17288>

Diaz GA, Parsons GT, Gering SK et al. (2021). Myocarditis and Pericarditis After Vaccination for COVID-19, *JAMA*, <https://doi.org/10.1001/jama.2021.13443>

Dickersin, K., & Min, Y.-I. (1993). Publication Bias: The Problem That Won't Go Away. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 703: 135–148. doi:10.1111/j.1749-6632.1993.tb26343.x

Diggle PJ, Gowers T, Kelly F, et al. (2020). Decision-making with uncertainty. *Significance*, 17(6), 12-12. <https://doi.org/10.1111/1740-9713.01463>

Dionne A, Sperotto F, Chamberlain S, et al. (2021). Association of Myocarditis With BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine in a Case Series of Children. *JAMA Cardiol*, Published online August 10, 2021. doi:10.1001/jamacardio.2021.3471

Divisato G, Piscitelli S, Elia M, et al. (2021). MicroRNAs and Stem-like Properties: The Complex Regulation Underlying Stemness Maintenance and Cancer Development. *Biomolecules* 11:1074, 2021. <https://doi.org/10.3390/biom11081074>.

Doboszewska U, Wlaż P, Nowak G, et al. (2020). Targeting zinc metalloenzymes in COVID-19. *Br J Pharmacol.*, 177(21):4887–4898. doi: 10.1111/bph.15199.

Doerfler W. (2021). Adenoviral Vector DNA- and SARS-CoV-2 mRNA-Based Covid-19 Vaccines: Possible Integration into the Human Genome - Are Adenoviral Genes Expressed in Vector-based Vaccines? *Virus Res*, 302. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2021.198466>

Dolgin, E. (2021). The tangled history of mRNA vaccines. *Nature*, 597(7876), 318-324.

Doolling K, McClung N, Chamberland M, et al. (2020). The Advisory Committee on Immunization Practices' interim recommendation for allocating initial supplies of COVID-19 vaccine—United States, 2020. *Morbidity and mortality weekly report*, 69(49), 1857.

Doshi P (2014). EMA policy on transparency is “strikingly” similar to deal struck with drug company, say experts. *BMJ*, 348:g3852. <https://doi.org/10.1136/bmj.g3852>

Doshi P (2020). Will COVID-19 Vaccines Save Lives? Current Trials Aren't Designed to Tell Us. *BMJ* 371: m4037. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4037>.

Doshi P (2021a). Pfizer and Moderna's “95% effective” vaccines—we need more details and the raw data. *BMJ blog*. <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/01/04/peter-doshi-pfizer-and-modernas-95-effective-vaccines-we-need-more-details-and-the-raw-data/> (ultimo accesso 20/02/2021)

Doshi P (2021b). Clarification: Pfizer and Moderna's “95% effective” Vaccines -- We Need More Details and the Raw Data. *BMJ blog*. <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/02/05/clarification-pfizer-and-modernas-95-effective-vaccines-we-need-more-details-and-the-raw-data/> (Ultimo accesso 20/02/2021)

Doshi P (2021c). Covid-19 vaccines: In the rush for regulatory approval, do we need more data? *BMJ*, 373: n1244 doi:10.1136/bmj.n1244

Dowell A, Butler MS et al. (2021), Children develop robust and sustained cross-reactive spike-specific immune responses to SARS-CoV-2 infection, *Nature Immunology* 22 Dec 2021, <https://www.nature.com/articles/s41590-021-01089-8>

Drake T, Fairfield CJ, Pius R et al. (2021). Non-steroidal anti-inflammatory drug use and outcomes of COVID-19 in the ISARIC Clinical Characterisation Protocol UK cohort: a matched, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol*; 3: e498–506

Du Mouchel W (1999). Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA spontaneous reporting system. *The American Statistician*, 53(3), 177-190.

Dulleck U, Kerschbamer R (2006). On doctors, mechanics, and computer specialists: The economics of credence goods. *Journal of Economic literature*, 44(1), 5-42. DOI: [10.1257/002205106776162717](https://doi.org/10.1257/002205106776162717)

Dusi E. (2010). Ecco quanto ci è costato il flop del vaccino, *La Repubblica*, 16 gennaio 2010

ECDC (2021a) Risk of SARS-CoV-2 transmission from newly infected individual with documented previous infection or vaccination. 29/03/2021 <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/sars-cov-2-transmission-newly-infected-individuals-previous-infection> (ultimo accesso del 30/12/2021).

ECDC (2021b) Assessing SARS-CoV-2 circulation, variants of concern, non pharmacological intervention and vaccine rollout in the EU/EEA; European Center for Disease Prevention and Control, 15th update. 10/06/2021 <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-sars-cov-2-circulation-variants-concern> (ultimo accesso del 30/12/2021).

ECDC (2021c) Interim public health considerations for the provision of additional COVID-19 vaccine doses. European Center for Disease Prevention and Control, 01/09/2021. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-public-health-considerations-additional-vaccine-doses> (ultimo accesso 31/12/2021)

Echeverría, G., Guevara, Á., Coloma, J., Ruiz, A. M., Vasquez, M. M., Tejera, E., & de Waard, J. H. (2021). Pre-existing T-cell immunity to SARS-CoV-2 in unexposed healthy controls in Ecuador, as detected with a COVID-19 Interferon-Gamma Release Assay. *International Journal of Infectious Diseases*, 105, 21-25.

Eddy SR (2001). Non-coding RNA genes and the modern RNA world. *Nature Reviews Genetics*, 2(12), 919-929

Editorial (2018) Laws are not the only way to boost immunization. *Lancet*, 553(7688):249-250.
<https://doi.org/10.1038/d41586-018-00660-y>.

Edwards A, Elwyn G, Covey J, et al. (2001). Presenting risk information--a review of the effects of "framing" and other manipulations on patient outcomes. *J Health Commun*, 6(1), 61-82. doi: 10.1080/10810730150501413.

Edwards MA, Roy S. (2017) Academic research in the 21st century: Maintaining scientific integrity in a climate of perverse incentives and hypercompetition. *Environmental engineering science*, 34(1), 51-61. <https://doi.org/10.1089/ees.2016.0223>

Edwards R.I (2017). Causality Assessment in Pharmacovigilance: Still a Challenge. *Drug Saf*. 2017 May;40(5):365-372. doi: 10.1007/s40264-017-0509-2. PMID: 28247280.

Egger M, Smith GD. Bias in location and selection of studies. *BMJ* 1998; 316: 61-6.

Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, et al. (2020). COVID-19 and Autoimmunity. *Autoimmun Rev*, 19(8): 102597.

Eland IA, Belton KJ, van Grootheest AC, et al. (1999) Attitudinal survey of voluntary reporting of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*, 48, 623-7.

EMA (2016). Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement Commission Regulation (EC) No 507/2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004. EMA/CHMP/509951/2006, Rev.1 Committee for Medicinal Products for Human Use: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-commission-regulation-ec/2006-conditional-marketing-authorisation-medicinal-products-human-use-falling_en.pdf (ultimo accesso del 30/12/2021)

EMA (2020) Assessment report EMA/707383/2020, pag. 20. 19 February 2021.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf (ultimo accesso 31/08/2021)

EMA (2020a) Public Assessment Report on Pfizer-BioNTech Vaccine. (2020).
<https://www.documentcloud.org/documents/20516010-ema-assessment-report-12-21-2020#document/p35/a2023027>
 (ultimo accesso 31/12/2021)

EMA (2021). Assesment Report 29 January 2021. EMA/94907/2021 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf (ultimo accesso del 30/12/2021)

EMA (2021a) Assessment report Comirnaty COVID-19 mRNA vaccine nucleoside-modified. 19.02.2021
 EMA/707383/2020 Corr.1 CHMP https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf (ultimo accesso del 31/12/2021).

EMA (2021b). Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 30 August – 2 September 2021 <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-30-august-2-september-2021> (ultimo accesso del 31/12/2021).

EMA (2021c). Comirnaty (COVID-19 mRNA) Vaccine Management Plan, 25 november
https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf (ultimo accesso 25/08/2021).

Encheva D. Spontaneous reporting and continuing medical education. Uppsala Reports No. 25 April 2004 p10-11 [online]. Available from URL: <http://www.who-umc.org/pdfs/UR25.pdf>. WHO Uppsala Monitoring Centre, Sweden.

Engel C (2015). Scientific disintegrity as a public bad. *Perspectives on Psychological Science*, 10(3), 361-379.
<https://doi.org/10.1177/2F1745691615577865>

Eroshenko N, Gill T, Keaveney MK et al. (2020). Implications of Antibody-dependent Enhancement of Infection for SARS-CoV-2 Countermeasures. *Nature Biotechnol*, 38(7), 789-791. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0577-1>.

European Commision (2001). DIRECTIVE 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council. of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use

https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf (ultimo accesso 31/12/2021)

Evans SJ, Waller P C, Davis S. (2001). Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 10(6), 483-486.

Every-Palmer S, Howick J. (2014). How evidence-based medicine is failing due to biased trials and selective publication. *J Eval Clin Pract*, 20(6), 908-914.

Evidence-Based Medicine Working Group. (1992). Evidence-based medicine: A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*, 268, 2420-2425

EyreDW, Taylor D, Purver M, et al. (2021) The impact of SARS-CoV-2 vaccination on Alpha & Delta variant transmission. medRxiv, 2021.2009.2028.21264260. doi:10.1101/2021.09.28.21264260.

Falcone M, Tiseo G, Giordano C, et al.; Pisa COVID-19 Study Group.(2021) Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: a prospective observational study. *J Antimicrob Chemother*, 76(4), 1078-1084. doi: 10.1093/jac/dkaa530.

Fanelli D (2009). How many scientists fabricate and falsify research? A systematic review and meta-analysis of survey data. *PloS one*, 4(5), e5738. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005738>

Farnoosh G, Akbari qomi M, Badri T, et al. (2021). Efficacy of a Low Dose of Melatonin as an Adjunctive Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19: A Randomized, Double-blind Clinical Trial. *Arch Med Res*. 2021 Jun 23:S0188-4409(21)00141-7. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.06.006.

Fazio, S et al. A Retrospective Study of Outcomes and Hospitalization Rates in Italy with a Confirmed Diagnosis of Early COVID-19 Treated at Home with Prescribed and Non-Prescribed Treatments Between November 2020 and August 2021. *Medical Sci. Monit*. In press

FDA (2020) Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. FDA Briefing Document. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting: December 10, 2020: <https://www.fda.gov/media/144245/download>.

FDA (2021a). EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) SUMMARY CRSP SARS-CoV-2 Real-time Reverse Transcriptase (RT)-PCR Diagnostic Assay Clinical Research Sequencing Platform (CRSP), LLC at the Broad Institute of MIT and Harvard. For *In vitro* Diagnostic Use Rx Only For use under Emergency Use Authorization (EUA) only Updated June 10, 2021 <https://www.fda.gov/media/134922/download> (ultimo accesso 21/9/2021)

FDA (2021b) CBER assessment of a single booster dose of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine (0.3 mL) administered to individuals 16 to 17 years of age after completion of a primary vaccination series with the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine or COMIRNATY. Review Memorandum: <https://www.fda.gov/media/154869/download>

FDA (2021c) Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting. EUA amendment request for Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for use in children 5 through 11 years of age. FDA Briefing Document. October 26, 2021: <https://www.fda.gov/media/153447/download>.

Ferreras, C., Pascual-Miguel, B., Mestre-Duran, C., Navarro-Zapata, A., Clares-Villa, L., Martin-Cortazar, C., ... & Perez-Martinez, A. (2021). SARS-CoV-2-Specific Memory T Lymphocytes From COVID-19 Convalescent Donors: Identification, Biobanking, and Large-Scale Production for Adoptive Cell Therapy. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 293.

Field, M. J., & Lo, B. (Eds.) (2009) Conflict of interest in medical research, education, and practice, Institute of Medical Research IOM.

Figueroa JM, Lombardo M, Dogliotti et al. (2021). Efficacy of a nasal spray containing Iota-Carrageenan in the prophylaxis of COVID-19 in hospital personnel dedicated to patients care with COVID-19 disease A pragmatic multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (CARR-COV-02). *Int J Gen Med*, 1, 14, 6277-86. doi: 10.2147/IJGM.S328486.

Filardo S, Di Pietro M, Mastromarino P, et al. (2020). Therapeutic potential of resveratrol against emerging respiratory viral infections, *Pharmacology & Therapeutics*, 214, 107613. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107613>.

Finsterer J, Scorza FA. (2021). SARS-CoV-2 vaccines are not free of neurological side effects. *Acta Neurol Scand*, 144, 109-110.

Finsterer J. (2021) Neurological side effects of SARS-CoV-2 vaccinations. *Acta Neurol Scand*, 2022 Jan; 145(1), 5-9. doi: 10.1111/ane.13550. Epub 2021 Nov 8.

Firdessa-Fite R, Creusot RJ. (2020) Nanoparticles versus Dendritic Cells as Vehicles to Deliver mRNA Encoding Multiple Epitopes for Immunotherapy. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 16: 50-62. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2019.10.015>.

Flacco ME, Acuti Martellucci C, Soldato G, Carota R, Fazii P, Caponetti A, Manzoli L - Rate of reinfections after SARS-CoV-2 primary infection in the population of an Italian province: a cohort study; *Journal of Public Health*, fdab346, 08 September 2021, <https://academic.oup.com/jpubhealth/advance-article/doi/10.1093/pubmed/fdab346/6366077>

FLCCC (2021), The Latest Results of Ivermectin's Success in Treating Outbreaks of COVID-19. <https://covid19criticalcare.com/ivermectin-in-covid-19/epidemiologic-analyses-on-covid19-and-ivermectin/> (ultimo accesso 29/08/2021).

Flynn T (2010). The handling of the H1N1 pandemic: more transparency needed, *AS/Soc* (2010)12: Council of Europe

Föhse K, Geckin B, Overheul GJ, et al. The BNT162b2 mRNA vaccine against SARS-CoV-2 reprograms both adaptive and innate immune responses. *MedRxiv*, doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.03.21256520>

Forchette L, Sebastian W, Liu TA. (2021) Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. *Curr Med Sci*, Jul 9;1-15. <https://doi.org/10.1007/s11596-021-2395-1>

Ford, T., John, A., & Gunnell, D. (2021). Mental health of children and young people during pandemic. *BMJ*, 372:n614 <https://doi.org/10.1136/bmj.n614>

Fordham EJ, Lawrie TA, Bryant A. (2021). Open Letter to Editor-in-Chief of Clinical Infectious Diseases. Open Letter Statement of Concern and Request for Retraction.

Foucart S, Horel S, Laurens S. (2020). Les gardiens de la raison: enquête sur la désinformation scientifique. *la Découverte*.

Fowler N, Mendez Martinez NR, Pallares BV, Maldonado RS. (2021). Acute-onset central serous retinopathy after immunization with COVID-19 mRNA vaccine. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 23, 101136.

Franke C, Ferse C, Kreye J, et al. (2021). High Frequency of Cerebrospinal Fluid Autoantibodies in COVID-19 Patients with Neurological Symptoms. *Brain, Beha Immun*, 93: 415-419. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.12.022>.

Franquemont S, Galvez J. (2021) Subacute Thyroiditis After mRNA Vaccine for Covid-19. *J Endocr Soc*, 5(Suppl 1), A956–A957, <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.1954>

Frediansyah A. (2021). The antiviral activity of iota-, kappa-, and lambda-carrageenan against COVID-19: A critical review. *Clin Epidemiol Glob Health* Oct-Dec 2021;12:100826. doi: 10.1016/j.cegh.2021.100826. Epub 2021 Jun 29.

Friedman N, Alter H, Hindiyeh H, Mendelson E, Shemer Avni. J, and Mandelboim M (2018). Human Coronavirus Infections in Israel: Epidemiology, Clinical Symptoms and Summer Seasonality of HCoV-HKU1, *Viruses*, vol. 10, no. 10, p. 515, doi: 10.3390/v10100515.

Friman G, Wesslén L, Fohlman J, et al. (1995) The epidemiology of infectious myocarditis, lymphocytic myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 16 Suppl O, 36-41. doi: 10.1093/eurheartj/16.suppl_o.36.

Furer V, Zisman D, Kibari A, et al. (2021) Herpes zoster following BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a case series. *Rheumatology*, 60(SI), SI90-SI95. doi: 10.1093/rheumatology/keab345.

Gainotti S, Moran N, Petrini C, Shickle D. (2008). Ethical Models Underpinning Responses to Threats to Public health: A Comparison of Approaches to Communicable Disease Control in Europe. *Bioethics*, 22(9), 466-76. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8519.2008.00698.x>

Galeotti C, Bayry J (2020). Autoimmune and Inflammatory Diseases Following COVID-19. *Nature Rev Rheumatol*, 16(8), 413-414. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0448-7>.

Gallais F et al. (2020). Intrafamilial Exposure to SARS-CoV-2 induces Cellular Immune Response without Seroconversion, *medRxiv*, p. 2020.06.21.20132449, Jun. 2020, doi: 10.1101/2020.06.21.20132449.

Gallie DR. (1991). The Cap and Poly(A) Tail Function Synergistically to Regulate mRNA Translational Efficiency. *Genes Dev*, 5, 2108–2116. <https://doi.org/10.1101/gad.5.11.2108>.

Gandini S, Novara D, Iannuzzo ML, et al. (2021). «Vaccino Covid ai bambini? Non serve». Fra gli scienziati c'è chi dice no. *Corriere della Sera*. 21 maggio https://www.corriere.it/scuola/medie/21_maggio_31/vaccino-covid-bambini-non-serve-gli-scientifici-c-chi-dice-no-a04421ca-clce-11eb-97d8-c46abd749374.shtml (ultimo accesso 30/12/2021).

Gandon S, Mackinnon MJ, Nee S, Read AF. (2001) Imperfect vaccines and the evolution of pathogen virulence. *Nature*, 414(6865), 751-6. doi: 10.1038/414751a.

Ganson NJ, Povsic TJ, Sullenger BA, et al. (2016). Pre-existing Anti-Polyethylene Glycol Antibody Linked to First-Exposure Allergic Reactions to Pegnivacogin, A PEGylated RNA Aptamer. *J All Clin Immunol*, 137(5), 1610-1613. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.034>.

Gao Z, Xu Y, Sun C, et al. (2020). A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect*, 54(1), 12-16. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118220301134>.

Gao ZW, Zhang HZ, Liu C, Dong K (2021). Autoantibodies in COVID-19: Frequency and Function. *Autoimmun Rev*, 20(3): 102754. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102754>.

García NH, Porta DJ, Alasino RV et al. (2020). Ibuprofen, a traditional drug that may impact the course of COVID-19 new T effective formulation in nebulizable solution. *Medical Hypotheses* 144 (2020) 110079

García NH, Porta DJ, Alasino RV, et al. (2020). Ibuprofen, a traditional drug that may impact the course of COVID-19 new effective formulation in nebulizable solution. *Med Hypotheses* Nov;144:110079. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110079. Epub 2020 Jul 7.

García P J. (2019). Corruption in global health: the open secret. *Lancet*, 394(10214), 2119-2124.

García PJ (2019). Corruption in global health: the open secret. *The Lancet*, 394 (10214), 2119-2124. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32527-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32527-9)

García-Lledó A, Gómez-Pavón J, González Del Castillo J, Hernández-Sampelayo T, Martín-Delgado MC, Martín Sánchez FJ, Martínez-Sellés M, Molero García JM, Moreno Guillén S, Rodríguez-Artalejo FJ, Ruiz-Galiana J, Cantón R, De Lucas Ramos P, García-Botella A, Bouza E. (2021). Pharmacological treatment of COVID-19: an opinion paper. *Rev Esp Quimioter*. doi: 10.37201/req/158.2021.

Gazit S, Shlezinger R. Perez G, et al. (2021). Comparing SARS-CoV-2 natural immunity to vaccine-induced immunity: reinfections versus breakthrough infections. *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.24.21262415>;

Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana (2021)., Autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «Iverscab». (21A02958), Serie generale - n.119, 25/05/2021, pag. 31 https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2021-05-20&atto.codiceRedazionale=21A02958&elenco30giorni=false (ultimo accesso 31/08/2021).

Gazzetta Ufficiale. Autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «Iverscab» - *GU Serie Generale* n.119 del 20-05-2021

Geers, D., Shamier, M. C., Bogers, S., den Hartog, G., Gommers, L., Nieuwkoop, N. N., ... & GeurtsvanKessel, C. H. (2021). SARS-CoV-2 variants of concern partially escape humoral but not T cell responses in COVID-19 convalescent donors and vaccine recipients. *Science immunology*, 6(59), eabj1750.

Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. (2020) Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 382(25), 2411-2418. doi: 10.1056/NEJMoa2012410.

Gentry CA, Humphrey MB, Thind SK, et al. (2020) Long-term hydroxychloroquine use in patients with rheumatic conditions and development of SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*, 2(11):e689-e697. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30305-2.

Giubilini A, Gupta S, Heneghan C. (2021) A focused protection vaccination strategy: why we should not target children with COVID-19 vaccination policies. *J Med Ethics*, 47(8), 565-566. doi:10.1136/medethics-2021-107700.

Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P (2007). When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ*, 334, 349–51.

Gligorijević N, Stanić-Vučinić D, Radomirović M, et al. (2021). Role of Resveratrol in Prevention and Control of Cardiovascular Disorders and Cardiovascular Complications Related to COVID-19 Disease: Mode of Action and Approaches Explored to Increase Its Bioavailability. *Molecules*, 26(10):2834. doi: 10.3390/molecules26102834.

Global ivermectin adoption for COVID-19. *ivmstatus.com*

Godlee F (1994). WHO in retreat: is it loosing its influence? *BMJ*, 309: 1491-1495

Goldacre B. (2014). Bad pharma: how drug companies mislead doctors and harm patients. Macmillan.

Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, et al. (2021) Waning immunity of the BNT162b2 vaccine: A nationwide study from Israel. *medRxiv* 2021.08.24.21262423; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.24.21262423> (preprint) (ultimo accesso del 9/10/2021)

Golder S, Loke YK, Wright K, Norman G. (2016) Reporting of Adverse Events in Published and Unpublished Studies of Health Care Interventions: A Systematic Review. *PLoS Med*, 13(9):e1002127. doi: 10.1371/journal.pmed.1002127.

Goldman, S., Bron, D., Tousseyn, T., Vierasu, I., Dewispelaere, L., Heimann, P., ... & Goldman, M. (2021). Rapid Progression of Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma Following BNT162b2 mRNA Vaccine Booster Shot: A Case Report. *Frontiers in medicine*, 2409.

Gordon-Lubitz RJ. *MSJAMA* (2003). Risk communication: problems of presentation and understanding. *JAMA*, 289(1), 95. doi: 10.1001/jama.289.1.95.

Gorse GJ, Patel GB, Vitale JN, and O'Connor TZ (2010). Prevalence of antibodies to four human coronaviruses is lower in nasal secretions than in serum, *Clin. Vaccine Immunol.*, vol. 17, no. 12, pp. 1875–1880, doi: 10.1128/CI.00278-10.

Grady D (2021). A Few Covid Vaccine Recipients Developed a Rare Blood Disorder. *New York Times* Feb. 8. <https://www.nytimes.com/2021/02/08/health/immune-thrombocytopenia-covid-vaccine-blood.html>

Gray GE, Bekker LG, Laher F, et al. (2021). Vaccine efficacy of ALVAC-HIV and bivalent subtype c gp120–MF59 in adults. *N Eng J Med*, 384(12), 1089-1100. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2031499>.

Greenberg, M., Simondon, F., & Saadatian-Elahi, M. (2016). Perspectives on benefit-risk decision-making in vaccinology: conference report. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 12(1), 176-1.

Greinacher A, Selleng K, Mayerle J, et al. (2021). Anti-Platelet Factor 4 Antibodies Causing VITT do not Cross-React with SARS-CoV-2 Spike Protein. *Blood*. 2021 Jul 19;blood.2021012938. doi: 10.1182/blood.2021012938. Epub ahead of print.

Grifoni A et al. (2020). Targets of Tcell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals, *Cell*, vol. 181, no. 7, pp. 1489-1501.e15, doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015.

Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. (2020). Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*;181(7):1489-501.e15.

Grimes DR, Bauch CT, Ioannidis JPA. Modelling science trustworthiness under publish or perish pressure. *R Soc Open Sci*, 5(1), 171511. doi: 10.1098/rsos.171511.

Grobbelaar LM, Venter C, Vlok M, et al. (2021). SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin(ogen) resistant to fibrinolysis: implications for microclot formation in COVID-19. *Biosci Rep*, 41(8):BSR20210611. doi: 10.1042/BSR20210611.

Gundry SR. (2021). Mrna COVID Vaccines Dramatically Increase Endothelial Inflammatory Markers and ACS Risk as Measured by the PULS Cardiac Test: a Warning. *Circulation*, 144(Suppl_1), A10712-A10712.

Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., Woodcock, J., Brozek, J., Helfand, M., ... & GRADE Working Group. (2011). GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *Journal of clinical epidemiology*, 64(12), 1303-1310.

Haggag Y A, El-Ashmawy N E, Okasha K M (2020). Is hesperidin essential for prophylaxis and treatment of COVID-19 Infection?, *Medical Hypotheses*, 144, <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109957>.

Hall VJ, Foulkes S, Charlett A et al. (2021), SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN), PMID: 33844963 PMCID: PMC8040523 DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00675-9; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33844963/>

Hamad I, Hunter AC, Szebeni J, Moghimi SM (2008). Poly (Ethylene Glycol)s Generate Complement Activation Products in Human Serum through Increased Alternative Pathway Turnover and a MASP-2-Dependent Process. *Mol Immunol*, 46(2), 225-232. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2008.08.276>.

Hamilton W. (2020) Cancer diagnostic delay in the COVID-19 era: what happens next? *Lancet Oncol*, 21(8), 1000-1002. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30391-0.

Han Li, Bingdi Yan, Rong Gao, et al. (2021). Effectiveness of corticosteroids to treat severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Int Immunopharmacol*, 100: 108121. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108121

Harris JR; Hall JA; Zaidi A; et al. (2021). Effect of vaccination on household transmission of SARS-CoV-2 in England. *N Engl J Med* 2021; 385:759-760. Doi:10.1056/NEJMc2107717

Hartley G.E., Edwards E.S.J., Aui P.M, Varese N, Stojanovic S., McMahon J., Peleg A.Y., 6 Boo I, Drummer H.E., Van Zelm M.C. et al. (2020): Rapid generation of durable B cell memory to SARS-CoV-2 spike and nucleocapsid proteins in COVID-19 and convalescence, SCIENCE IMMUNOLOGY•18 Dec 2020•Vol 5, Issue 54•DOI: 10.1126/sciimmunol.abf8891, <https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.abf8891>

Hartmann-Besche, W. (1998) Risikodiskurs und Pharmastandort Deutschland. In: Hart, D.; Kemnitz, W.; Schnieders C. (Hrsg.) Arzneimittelrisiken: Kommunikation und Rechtsverfassung. Nomos, Baden Baden, pp. 121-128.

Harvey, W. T., Carabelli, A. M., Jackson, B., Gupta, R. K., Thomson, E. C., Harrison, E. M., ... & Robertson, D. L. (2021). SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nature Reviews Microbiology*, 19(7), 409-424.

Hasford J, Goettler M, Munter KH, et al. (2002) Physicians' knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *J Clin Epidemiol*, 55, 945-50

Hauben M, Aronson JK (2007). Gold standards in pharmacovigilance: the use of definitive anecdotal reports of adverse drug reactions as pure gold and high-grade ore. *Drug Saf*, 30(8). 645-55. <https://link.springer.com/article/10.2165/00002018-200730080-00001>

Havla J, Schultz Y, Zimmermann H, et al. (2021). First manifestation of multiple sclerosis after immunization with the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *J Neurol*, 1-4. doi: 10.1007/s00415-021-10648-w.

Hawkes RA (1964). Enhancement of the Infectivity of Arboviruses by Specific Antisera Produced in Domestic Fowls. *Aust J Exp Biol Med Sci*, 42(4), 465-482. <https://doi.org/10.1038/icb.1964.44>.

Hazell L, Shakir SAW (2006), Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review, Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review, *Drug. Saf*, 29(5), 385-396 <https://doi.org/10.2165/00002018-200629050-00003>

Health Canada, 06/08/2021, Health Canada updates Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine label to reflect very rare reports of Bell's Palsy, RA-76203, <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2021/76203a-eng.php>

Heinz FX, Stiasny K. (2021). Distinguishing features of current COVID-19 vaccines: knowns and unknowns of antigen presentation and modes of action. *NPJ Vaccines*, 6, 104.

Heller J. (1961). Comma 22, Bompiani, Firenze.

Hembroff LA, Holmes-Rovner M, Wills CE. (20014). Treatment decision-making and the form of risk communication: results of a factorial survey. *BMC Med Inform Decis Mak*, 4, 20. doi: 10.1186/1472-6947-4-20.

Henry E (2009). Strategic disclosure of research results: The cost of proving your honesty. *The Economic Journal*, 119(539), 1036-1064. <https://doi.org/10.1111/j.1468-0297.2009.02265.x>

Henry E, Ottaviani M (2019). Research and the approval process: the organization of persuasion. *American Economic Review*, 109(3), 911-55.

Herdeiro MT, Figueiras A, Polonia J, et al. (2005) Physicians' attitudes and adverse drug reaction reporting: a case-control study in Portugal. *Drug Saf*, 28(9), 825-33.

Hess D., & Martin, B. (2006). Repression, backfire, and the theory of transformative events. *Mobilization: An International Quarterly*, 11(2), 249-267.

Hillaire, M. L., Vogelzang-van Trierum, S. E., Kreijtz, J. H., de Mutsert, G., Fouchier, R. A., Osterhaus, A. D. E., & Rimmelzwaan, G. F. (2013). Human T-cells directed to seasonal influenza A virus cross-react with 2009 pandemic influenza A (H1N1) and swine-origin triple-reassortant H3N2 influenza viruses. *Journal of General Virology*, 94(3), 583-592.

Hirsch RR, Carvalho HE. (2020). Ivermectin as Prophylaxis Against COVID-19 Retrospective Cases Evaluation. *Microbiol Infect Dis*, 4: 1-8.

Ho W, Gao M, Li F, et al. (2021). Next-Generation Vaccines: Nanoparticle- Mediated DNA and mRNA Delivery. *Adv Healthc Mater*, 10(8): e2001812. <https://doi.org/10.1002/adhm.202001812>.

Hoefer C, Krauss A. (2021) Measures of effectiveness in medical research: Reporting both absolute and relative measures. *Stud Hist Philos Sci*, 88, 280-283. doi: 10.1016/j.shpsa.2021.06.012.

Holman B (2015). The fundamental antagonism: Science and commerce in medical epistemology. PhD Dissertation. Irvine: University of California.

Holman B, Bruner J (2017). Experimentation by industrial selection. *Philosophy of Science*, 84(5), 1008-1019.

Holman B, Bruner JP (2015). The problem of intransigently biased agents. *Philosophy of Science*, 82(5), 956-968.

Hong L, Wang Z, Wei X, et al. (2020). Antibodies Against Polyethylene Glycol in Human Blood: A Literature Review. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 102, 106678. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2020.106678>.

Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. (2020) Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 383(21), 2030-2040. doi: 10.1056/NEJMoa2022926.

Horby P. and Landray M. (2020) Statement from the chief investigators of the randomised evaluation of COVID-19 therapy (RECOVERY) trial on hydroxychloroquine: no clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19. <https://www.recoverytrial.net/files/hcq-recovery-statement-050620-final-002.pdf>

Horton R (2004). Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA. *Lancet*, 364(9450), 1995–1996. doi:10.1016/S0140-6736(04)17523-5.

Howick JH (2011). The philosophy of evidence-based medicine. John Wiley & Sons.

Hraiech S, Bourenne J, Kuteifan K, et al. Lack of viral clearance by the combination of hydroxychloroquine and azithromycin or lopinavir and ritonavir in SARS-CoV-2-related acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*, 10,1–3. doi: [10.1038/s41598-020-77748-x](https://doi.org/10.1038/s41598-020-77748-x)

Hu WL, Jin L, Xu A et al. (2018). GUARDIN is a p53-responsive long non-coding RNA that is essential for genomic stability. *Nat Cell Biol* 20, 492–502. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0066-7>

Huang H, Liu X, Chen D, et al. (2020). Melatonin prevents endothelial dysfunction in SLE by activating the nuclear receptor retinoic acid-related orphan receptor- α . *International Immunopharmacology*, 83, 106365, <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106365>.

Huber SR, vanBeek J, deJonge J, Luytjes W and van Baarle D. (2014). Tcell responses to viral infections- opportunities for peptide vaccination, *Frontiers in Immunology*, vol. 5, no. APR. Frontiers Research Foundation, 2014, doi: 10.3389/fimmu.2014.00171.

Hubert B (2020). Reverse Engineering the source code of the BioNTech/Pfizer SARS-CoV-2 Vaccine. Dec. 25, 2020. <https://berthub.eu/articles/posts/reverse-engineering-source-code-of-the-biontech-pfizer-vaccine/>

Hubstenberger A, Courel M, Bénard M, et al. (2017) P-Body Purification Reveals the Condensation of Repressed mRNA Regulons. *Mol. Cell.*, 68(1):144-157.e5. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.09.003>. Epub 2017 Sep 28.

HUKUMED finds Omicron SARS-CoV-2 can infect faster and better than Delta in human bronchus but with less severe infection in lung (2021) https://www.med.hku.hk/en/news/press/20211215-omicron-sars-cov-2-infection?utm_medium=social&utm_source=twitter&utm_campaign=press_release

Hussman JP (2020). Cellular and Molecular Pathways of COVID-19 and Potential Points of Therapeutic Intervention. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1169. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2020.01169>. DOI=10.3389/fphar.2020.01169

Iannuzzi A. (2018). L'obbligatorietà delle vaccinazioni a giudizio della Corte costituzionale fra rispetto della discrezionalità del legislatore statale e valutazioni medico statistiche. *Consulta Online* 2018;1:87-96. <https://www.giurcost.org/decisioni/2018/0005s-18.html>

ICNARC (2021) Intensive Care National Audit & Research Centre. ICNARC report on COVID-19 in critical care: England, Wales and Northern Ireland. Page 44. 26 November 2021. <https://www.icnarc.org/Our-Audit/Audits/Cmp/Reports>

Idrees D, Kumar V. (2021). SARS-CoV-2 spike protein interactions with amyloidogenic proteins: Potential clues to Neurodegeneration. *Biochem Biophys Res Commun*, 554, 94-98. <https://www.doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.03.100>.

Inácio P, Cavaco A, Airaksinen M. (2017) The value of patient reporting to the pharmacovigilance system: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*, 83(2), 227–246. <https://doi.org/10.1111/bcp.13098>.

Ioannidis JP (2019). Cochrane crisis: Secrecy, intolerance and evidence-based values. <https://doi.org/10.1111/eci.13058>

Ioannidis JP. (2005) Why most published research findings are false. *PLoS Med*, 2(8):e124. doi: 10.1371/journal.pmed.0020124.

Ioannidis JPA.(2020) Coronavirus disease 2019: The harms of exaggerated information and non-evidence-based measures. *Eur J Clin Invest*, 50(4):e13222. doi: 10.1111/eci.13222.

Iremli BG, Sendur SN, Unluturk U. (2021) Three Cases of Subacute Thyroiditis Following SARS-CoV-2 Vaccine: Postvaccination ASIA Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 106, 2600-2605.

Isah AO, Pal SN, Olsson S, Doodoo A, Bencheikh RS. (2012) Specific features of medicines safety and pharmacovigilance in Africa. *Ther Adv Drug Saf*, 3(1), 25-34. doi: 10.1177/2042098611425695.

ISS (2021) Istituto Superiore di Sanità: Gruppo di Lavoro Prevenzione e Controllo delle Infezioni. Indicazioni ad interim sulle misure di prevenzione e controllo delle infezioni da SARS-CoV-2 in tema di varianti e vaccinazione anti COVID-19. Versione del 13 marzo 2021. Rapporto ISS COVID-19 n. 4/2021

ISS (2021a): Varianti Virali, July 2021 <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/v/varianti-virali#fattori-che-favoriscono-la-comparsa-delle-varianti>

Ivanova E, Devlin J et al. (2021), Discrete Immune Response Signature to SARS-CoV-2 mRNA Vaccination Versus Infection, https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3838993

ivmmeta.com, Ivermectin for COVID-19: real-time meta analysis of 63 studies.

Jaafar R, Aherfi S, Wurtz N, et al. (2021) Correlation Between 3790 Quantitative Polymerase Chain Reaction-Positives Samples and Positive Cell Cultures, Including 1941 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Isolates. *Clin Infect Dis*, 72, e921.

Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, et al; mRNA-1273 Study Group. (2020) An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med*, 383(20), 1920-1931. doi: 10.1056/NEJMoa2022483.

Jain SS, Steele JM, Fonseca B, et al.. (2021). COVID-19 Vaccination-Associated Myocarditis in Adolescents. *Pediatrics*, e 2021053427

Jansen AJG, Spaan T, Low HZ, et al. (2020). Influenza-Induced Thrombocytopenia is Dependent on the Subtype and Sialoglycan Receptor and Increases with Virus Pathogenicity. *Blood Adv*, 4(13), 2967-2978. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001640>.

Jara A, Undurraga EA, González C, et al. (2021). Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *NEJM* July 7, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2107715

Jara L J, Garcia-Collinot G, Medina G, et al. (2017). Severe manifestations of autoimmune syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res*, 65, 8-16.

Jarjour NN, Masopust D et al. (2020), T Cell Memory: Understanding COVID-19, *Immunity* 2021 Jan 12;54(1):14-18. doi: 10.1016/j.immuni.2020.12.009. Epub 2020 Dec 19, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33406391/>

Janasoff S (2009). The Essential Parallel between Science and Democracy. *Seed Magazine*, February 17, 2009, http://seedmagazine.com/content/article/the_essential_parallel_between_s...(ultimo accesso: 6/1/2019)

Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, Martín-Quirós A, Caraco Y, Williams-Diaz A, Brown ML, Du J, Pedley A, Assaid C, Strizki J, Grobler JA, Shamsuddin HH, Tipping R, Wan H, Paschke A, Butterson JR, Johnson MG, De Anda C. (2021). MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. Dec 16. doi: 10.1056/NEJMoa2116044.

Jensen MC, Meckling WH. (1976). Theory of the firm: Managerial behavior, agency costs and ownership structure. *Journal of financial economics*, 3(4), 305-360.

Jiang H, Mei YF. SARS-CoV-2 Spike Impairs DNA Damage Repair and Inhibits V(D)J Recombination In Vitro. *Viruses*, 13(10), 2056. doi: 10.3390/v13102056.

Johnston C, Brown RE, Stewart J, et al. (2021) Hydroxychloroquine with or without azithromycin for treatment of early SARS-CoV-2 infection among high-risk outpatient adults: A randomized clinical trial *EClinicalMedicine*, 33:100773. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100773.

JOSHI M, Joshi A et al. (2021) Vaccinating people who have had covid-19: why doesn't natural immunity count in the US?, *BMJ* 13 sep 2021, 374 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n2101>.

Jung, J. H., Rha, M. S., Sa, M., Choi, H. K., Jeon, J. H., Seok, H., ... & Shin, E. C. (2021). SARS-CoV-2-specific T cell memory is sustained in COVID-19 convalescent patients for 10 months with successful development of stem cell-like memory T cells. *Nature communications*, 12(1), 1-12.

Jung, M. K., & Shin, E. C. (2021). Phenotypes and functions of SARS-CoV-2-reactive T cells. *Molecules and Cells*, 44(6), 401.

Juybari KB, Pourhanifeh MH, Hosseinzadeh A et al. (2020). Melatonin potentials against viral infections including COVID-19: Current evidence and new findings, *Virus Research*, 287, 198108. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198108>.

Kachikis A, Englund JA, Singleton M, et al. (2021). Short-term Reactions Among Pregnant and Lactating Individuals in the First Wave of the COVID-19 Vaccine Rollout. *JAMA Netw Open*, 4, e2121310.

Kampf G (2021). COVID-19: stigmatising the unvaccinated is not justified. *The Lancet* Volume 398 (10314): P1871, DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02243-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02243-1)

Kared, H., Redd, A. D., Bloch, E. M., Bonny, T. S., Sumatoh, H., Kairi, F., ... & Quinn, T. C. (2021). SARS-CoV-2-specific CD8+ T cell responses in convalescent COVID-19 individuals. *The Journal of clinical investigation*, 131(5).

Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D (2005). Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: The Impact of Nucleoside Modification and the Evolutionary Origin of RNA, *Immunity*, 23, 2, 165-175.

Karikó K, Muramatsu H, Ludwig J, Weissman D. (2011). Generating the optimal mRNA for therapy: HPLC purification eliminates immune activation and improves translation of nucleoside-modified, protein-encoding mRNA, *Nucleic Acids Res*, 39(21):e142. doi: 10.1093/nar/gkr695.

Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, et al. (2008). Incorporation of Pseudouridine Into mRNA Yields Superior Nonimmunogenic Vector With Increased Translational Capacity and Biological Stability. *Mol Ther*, 16(11), 1833-1840. <https://doi.org/10.1038/mt.2008.200>.

Kassirer, J. P. (2004). On the take: how medicine's complicity with big business can endanger your health. Oxford University Press.

Keeton R., Tincho MB, Ngomti A et al. (2021) SARS-CoV-2 spike T cell responses induced upon vaccination or infection remain robust against Omicron, *MedRxiv* 28 dec 2021, doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.26.21268380>, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.26.21268380v1>

Kerneis M, Bihan K, Salem J. (2021) COVID-19 vaccines and myocarditis. *Arch Cardiovasc Dis*, <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2021.06.001>.

Khan AR, Misdary C, Yegya-Raman N, Kim S, Narayanan N, Siddiqui S, Salgame P, Radbel J, Groote F, Michel C, Mehnert J, Hernandez C, Braciale T, Malhotra J, Gentile MA, Jabbour SK. (2021) Montelukast in hospitalized patients diagnosed with COVID-19. *J Asthma*.. doi: 10.1080/02770903.2021.1881967.

Khanfar A, Al Qaroot B. (2020) Could glutathione depletion be the Trojan horse of COVID-19 mortality? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 24(23), 12500-12509. doi: 10.26355/eurrev_202012_24046.

Kharbanda EO, Haapala J, Desilva M, et al. (2021) Spontaneous Abortion Following COVID-19 Vaccination During Pregnancy. *JAMA*, 326, 1629-1631.

Khayat-Khoei M, Bhattacharyya S, Katz J, et al. (2021). COVID-19 mRNA vaccination leading to CNS inflammation: a case series. *J Neurol*, 1-14.

Khosraviani N, Ostrowski LA, Mekhail K. (2019). Roles for Non-coding RNAs in Spatial Genome Organization. *Front. Cell Dev. Biol.*, <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00336>.

Kim JH, Scialli AR. (2011). Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicol Sci*, 122, 1-6.

Kjaergard LL, Als-Nielsen B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the BMJ. *BMJ*, 325(7358),249. doi: 10.1136/bmj.325.7358.249.

Kloc M, Uosef A, Kubiak JZ, Ghobrial RM. (2021) Exaptation of Retroviral Syncytin for Development of Syncytialized Placenta, Its Limited Homology to the SARS-CoV-2 Spike Protein and Arguments against Disturbing Narrative in the Context of COVID-19 Vaccination. *Biology (Basel)*, 10(3):238. doi: 10.3390/biology10030238.

Knapton S (2021). Deaths in Britain above average for sixth week running. The Telegraph, 24 August. <https://www.telegraph.co.uk/news/2021/08/24/deaths-britain-average-sixth-week-running/> (ultimo acceso 30/12/2021)

Knapton S. (2021) Deaths in Britain above average for sixth week running. The Telegraph, 24 August 2021: <https://www.telegraph.co.uk/news/2021/08/24/deaths-britain-average-sixth-week-running/>.

Kojima N, Shrestha NK, Klausne JD (2021), A Systematic Review of the Protective Effect of Prior SARS-CoV-2 Infection on Repeat Infection, PMC8564250, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8564250/>

Kory P, Meduri GU, Varon J, et al. (2021). Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19. *Am J Ther.*, 28(3): e299–e318. doi: 10.1097/MJT.0000000000001377

Kostoff RN, Calina D, Kanduc D, et al. (2021) Why are we vaccinating children against COVID-19? *Toxicol Rep*, 8, 1665-1684

Kostoff RN, Kanduc D, Porter AL, et al. (2020) Vaccine- and natural infection-induced mechanisms that could modulate vaccine safety. *Toxicol Rep*, 7, 1448-1458. doi: 10.1016/j.toxrep.2020.10.016.

Koupenova M, Corkrey HA, Vitseva O et al. (2019). The Role of Platelets in Mediating a Response to Human Influenza Infection. *Nature Commun*, 10, 1780. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09607-x>.

Kowarz E, Krutzke L, Reis J, et al. (2021). Vaccine-Induced Covid-19 Mimicry Syndrome: Splice reactions within the SARS-CoV-2 Spike open reading frame result in Spike protein variants that may cause thromboembolic events in patients immunized with vector-based vaccines, 26 May 2021, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-558954/v1>]

Kozma GT, Mészáros T, Vashegyi I, et al. (2019). Pseudo-anaphylaxis to Polyethylene Glycol (PEG)-Coated Liposomes: Roles of Anti-PEG IgM and Complement Activation in a Porcine Model of Human Infusion Reactions. *ACS Nano*, 13(8), 9315-9324. <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b03942>.

Krammer F (2020). SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 586, 516–527. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>

Krause P, Fleming TR, Peto R, et al. (2021). Considerations in boosting COVID-19 vaccine immune responses. *Lancet*, 398(10308), 1377-1380. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02046-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02046-8)

Krsak M., Harry BL et al. (2021), Postinfectious Immunity After COVID-19 and Vaccination Against SARS-CoV-2, *Viral Immunology* Vol. 34, No. 8 doi.org/10.1089/vim.2021.0054, <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/vim.2021.0054>

Ku CC, Chang YH, Chien Y, Lee TL. Type I interferon inhibits varicella-zoster virus replication by interfering with the dynamic interaction between mediator and IE62 within replication compartments. *Cell Biosci*, 6, 21. doi: 10.1186/s13578-016-0086-6.

Kudla G, Lipinski L, Caffin F et al. (2006) High Guanine and Cytosine Content Increases mRNA Levels in Mammalian Cells. *PLoS Biology* 4(6): e180. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040180>.

Kundu, R., Narean, J.S., Wang, L. et al. Cross-reactive memory T cells associate with protection against SARS-CoV-2 infection in COVID-19 contacts. *Nat Commun* 13, 80 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27674-x>

Kühl U and Schultheiss HP (2012). Myocarditis: early biopsy allows for tailored regenerative treatment. *Deutsches Ärzteblatt international* vol. 109,20: 361-8. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0361>

Kulkarni S, Cantó C. (2015) The molecular targets of resveratrol. *Biochim Biophys Acta*, 1852(6), 1114-23. doi: 10.1016/j.bbadis.2014.10.005.

Kulyar MF, Li R, Mehmood K, et al. (2021). Potential influence of *Nigella sativa* (Black cumin) in reinforcing immune system: A hope to decelerate the COVID-19 pandemic. *Phytomedicine*, 85:153277. doi: 10.1016/j.phymed.2020.153277. Epub 2020 Jul 10.

Kyei-Barffour I, Addo SA, Aninagyei E, et al. (2021) Sterilizing Immunity against COVID-19: Developing Helper T cells I and II activating vaccines is imperative. *Biomed Pharmacother*, 144, 112282. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112282

La Porta, C. A., & Zapperi, S. (2021). Immune Profile of SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Frontiers in digital health*, 3. Lacoste-Roussillon C, Pouyane P, Haramburu F, et al. (2001) Incidence of adverse drug reactions in general practice: a prospective study. *Clin Pharmacol Ther*; 69: 458–62.

Laing R, Gillan V, Devaney E. (2017). Ivermectin – Old Drug, New Tricks? *Trends Parasitol* 2017; 33: 463-472.

Landes J, Osimani B, Poellinger R (2018). Epistemology of causal inference in pharmacology. *European Journal for Philosophy of Science*, 8(1), 3-49.

LaPira TM, Thomas HF. (2017). *Revolving door lobbying: Public service, private influence, and the unequal representation of interests*. University Press of Kansas.

Laskai A. (2020). *Institutional Corruption Theory in Pharmaceutical Industry-medicine Relationships: A Qualitative Analysis of Hungary and the Netherlands* (Vol. 19). Springer Nature.

Lavalée M, Curdy N, Laurent C et al. (2021). Cancer cell adaptability: turning ribonucleoprotein granules into targets. *Trends Cancer*;S2405-8033(21)00107-2. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2021.05.006>. Online ahead of print.

Lavezzo E, Franchin E et al (2021), Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo', *Nature* Volume 584, pages 425–429, 15 January 2021, <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2488-1>

Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. (1998) Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. A Meta-analysis of Prospective Studies. *JAMA*, 279(15), 1200-1205. doi:10.1001/jama.279.15.1200.

Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F. (2020) Endocrine significance of SARS-CoV-2's reliance on ACE2. *Endocrinology*, 161(9):bqaa108. doi: 10.1210/endo/bqaa108.

Lazebnik, Y. (2021). Cell fusion as a link between the SARS-CoV-2 spike protein, COVID-19 complications, and vaccine side effects. *Oncotarget*, 12(25), 2476.

Leavy O. (2009) HIV vaccine results controversy. *Nat Rev Immunol*, 9, 755. <https://doi.org/10.1038/nri2668>

LeBert N, Clapham HE, Tan AT et al. (2021), Highly functional virus-specific cellular immune response in asymptomatic SARS-CoV-2 infection, PMID: 33646265 PMCID: [PMC7927662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33646265/) DOI: [10.1084/jem.20202617](https://doi.org/10.1084/jem.20202617), <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33646265/>

LeBert N, Tan AT, Kunasegaran K et al. (2020) SARS-CoV-2 specific Tcell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*, 584, 457–462

Ledford H.(2021) Deaths from COVID 'incredibly rare' among children. <https://www.nature.com/articles/d41586-021-01897-w>

Lee S, Yu Y, Trimpert J, et al. (2021). Virus-induced senescence is driver and therapeutic target in COVID-19. *Nature*, doi: 10.1038/s41586-021-03995-1.

Lee SH, Cha JM, Lee JI, et al. (2015). Anaphylactic Shock Caused by Ingestion of Polyethylene Glycol. *Intest Res*, 13(1), 90-94. <https://doi.org/10.5217/ir.2015.13.1.90>.

- Lee WS, Wheatley, AK, Kent SJ, DeKosky BJ (2020). Antibody-Dependent Enhancement and SARS-CoV-2 Vaccines and Therapies. *Nature Microbiol*, 5(10), 1185-1191. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00789-5>.
- Lee Y.-K, Huang Y.-H. (2021). Ocular Manifestations after Receiving COVID-19 Vaccine: A Systematic Review. *Vaccines*, 9(12), 1404. doi: 10.3390/vaccines9121404.
- Lehmann, A. A., Kirchenbaum, G. A., Zhang, T., Reche, P. A., & Lehmann, P. V. (2021). Deconvoluting the T Cell Response to SARS-CoV-2: Specificity Versus Chance and Cognate Cross-Reactivity. *Frontiers in immunology*, 12.
- ~~Lehrer S, Rheinstein PH. (2020). Ivermectin docks to the SARS-CoV-2 spike receptor binding domain attached to ACE2. *Vivo* 34: 3023–26.~~
- Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, et al. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2. *Circ Res*, 128(9), 1323-1326. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318902. Epub 2021 Mar 31.
- Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, et al. (2020). Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 324(22):2292–2300. doi:10.1001/jama.2020.22760
- Levi-Faur, D. (2005). The global diffusion of regulatory capitalism. *The annals of the American academy of political and social science*, 598(1), 12-32.
- Levin, E. G., Lustig, Y., Cohen, C., Fluss, R., Indenbaum, V., Amit, S., ... & Regev-Yochay, G. (2021). Waning immune humoral response to BNT162b2 Covid-19 vaccine over 6 months. *New England Journal of Medicine*, 385(24), e84.
- Lewis DJ, Lythgoe MP. (The global diffusion of regulatory capitalism. 2015) Application of “Systems Vaccinology” to Evaluate Inflammation and Reactogenicity of Adjuvanted Preventative Vaccines. *J Immunol Res*, 2015:909406. 10.1155/2015/909406 26380327. doi: 10.1155/2015/909406.
- Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*, 2003, 326(7400),1167-70. doi: 10.1136/bmj.326.7400.1167.
- Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. (2020). Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*, 9, 45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x.
- Li YD, Chi WY, Su JH et al. (2020). Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *J Biomed Sci*, 27, 104. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00695-2>
- Lila AS, Shimizu AT, Ishida T (2018). PEGylation and Anti-PEG Antibodies. *Engineering of Biomaterials for Drug Delivery Systems*. Woodhead Publishing, 51-68. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-101750-0.00003-9>.
- Limanaqi F, Letizia Busceti C, Biagioni F, et al. (2020). Cell Clearing Systems as Targets of Polyphenols in Viral Infections: Potential Implications for COVID-19 Pathogenesis. *Antioxidants*, 9, 1105. <https://doi.org/10.3390/antiox9111105>.
- Linares-Fernandez S, Lacroix S, Exposito J-Y, Verrier B. (2020). Tailoring mRNA Vaccine to Balance Innate/Adaptive Immune Response, *Trends Molecular Med*, 26, 3, 311-323.
- Lindsay KE, Bhosle SM, Zurla C, et al. (2019). Visualization of Early Events in mRNA Vaccine Delivery in Non-Human Primates via PET–CT and Near-Infrared Imaging. *Nat Biomed Eng*, 3: 371-380. <https://doi.org/10.1038/s41551-019-0378-3>.
- Ling YH, Yuen KW (2019). Centromeric non-coding RNA as a hidden epigenetic factor of the point centromere. *Current Genetics*, 65:1165–1171. <https://doi.org/10.1007/s00294-019-00988-6>
- Lipsitch, M., Grad, Y. H., Sette, A., & Crotty, S. (2020). Cross-reactive memory T cells and herd immunity to SARS-CoV-2. *Nature Reviews Immunology*, 20(11), 709-713.
- Liu MA (2019). A Comparison of Plasmid DNA and mRNA as Vaccine Technologies. *Vaccines*, 7(2), 37. <https://doi.org/10.3390/vaccines7020037>.
- Lo B, Grady D. (2017). Payments to Physicians: Does the Amount of Money Make a Difference? *JAMA*, 317(17),1719–1720.
- Loeffelholz MJ, Tang YW. (2020) Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections—The state of the art. *Emerg Microbes Infect*, 9, 747–756.

Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. (2021). Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of randomized controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet*, 397(10275), 671-681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.

Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatullin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, ... & Gintsburg AL (2020). Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *The Lancet*, 396(10255), 887-897.

Lohse S, Bschor K. (2020). The COVID-19 pandemic: a case for epistemic pluralism in public health policy. *Hist Philos Life Sci*, 42(4):58. doi: 10.1007/s40656-020-00353-8.

Longino HE (1990). *Science as social knowledge: Values and objectivity in scientific inquiry*. Princeton university press.

Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, et al. (2021) Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med*, 385, 585–594.

Loughlin AM, Marchant CD, Adams W, et al. (2012). Causality assessment of adverse events reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine*, 30(50), 7253-7259.

Lucas RE. (1975). An equilibrium model of the business cycle. *Journal of Political Economy* 83, 1113-1144.

Lucchetti D, Santini G, Perelli L, et al. (2021). Detection and Characterization of Extracellular Vesicles in Exhaled Breath Condensate and Sputum of COPD and Severe Asthma Patients. *European Respiratory Journal*, 2003024. [Epub ahead of print]. <https://www.doi.org/10.1183/13993003.03024-2020>.

Luo R, Delaunay-Moisan A, Timmis K, Danchin A. (2021) SARS-CoV-2 biology and variants: anticipation of viral evolution and what needs to be done. *Environ Microbiol*, 23(5), 2339–2363

Lv M, Luo X, Shen Q, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of COVID-19 Vaccines in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Vaccines*, 9(10), 1102. doi: 10.3390/vaccines9101102.

Lyngbakken MN, Berdal JE, Eskesen A, et al. (2020). A pragmatic randomized controlled trial reports lack of efficacy of hydroxychloroquine on coronavirus disease 2019 viral kinetics. *Nat Commun*, 11(1), 5284. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19056-6>.

Lyons-Weiler J. (2020) Pathogenic Priming Likely Contributes to Serious and Critical Illness and Mortality in COVID- 19 via Autoimmunity. *J Transl Autoimmun* 3: 100051. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589909020300186>.

Mackay IM and Arden KE (2015). MERS coronavirus: Diagnostics, epidemiology and transmission, *Virol.J.*, vol.12, no.1, pp.1–21, doi: 10.1186/s12985-015-0439-5.

Mackay IM et al. (2012). Co-circulation of Four Human Coronaviruses (HCoV) in Queensland Children with Acute Respiratory Tract Illnesses in 2004, *Viruses*, vol. 4, no. 4, pp. 637–653, doi: 10.3390/v4040637.

Mahévas M, Tran VT, Roumier M, et al. (2020) Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ*, 369:m2328. DOI: [10.1136/bmj.m1844](https://doi.org/10.1136/bmj.m1844)

Mahmud R. (2020) A Randomized, Double-Blind Placebo Controlled Clinical Trial of Ivermectin Plus Doxycycline for the Treatment of Confirmed Covid-19 Infection Clinical-Trials.gov. Disponibile all'indirizzo: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04523831>

Mahose E. (2021) Covid-19: Booster Dose will be Needed in Autumn to Avoid Winter Surge, Says Government Adviser. *BMJ* 372: n664. <https://doi.org/10.1136/bmj.n664>.

Mailles A et al. (2013). First cases of middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-COV) infections in France, investigations and implications for the prevention of human-to-human transmission, France, *Eurosurveillance*, vol. 18, no. 24, p. 20502, Jun., doi: 10.2807/ese.18.24.20502-en.

Maisch B. (2020). SARS-CoV2 as potential cause of cardiac inflammation and heart failure. Is it the virus, hyperinflammation, or MODS? *Herz*;45(4):321-2

Makowski L, Olson-Sidford W, W - Weisel J. (2021) Biological and Clinical Consequences of Integrin Binding via a Rogue RGD Motif in the SARS CoV-2 Spike Protein. *Viruses*, 13(2), 146. <https://doi.org/10.3390/v13020146>

- Margolin L, Luchins J, Margolin D, et al. (2021) 20-Week Study of Clinical Outcomes of Over-the-Counter COVID-19 Prophylaxis and Treatment. *J Evid Based Integr Med*, 26:2515690X211026193. doi: 10.1177/2515690X211026193.
- Martín Giménez VM, Inserra F, Tajer CD, et al. (2020) Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment. *Life Sci*, 254, 117808. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117808>.
- Mastelic B, Lewis DJ, Golding H, et al. (2013) Potential use of inflammation and early immunological event biomarkers in assessing vaccine safety. *Biologicals*, 41, 115-24. 10.1016/j.biologicals.2012.10.005 23194656
- Mateus J, Grifoni A, Tarke A, et al. (2020). Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. *Science*; 370(6512):89-94. doi: 10.1126/science.abd3871.
- Mathioudakis AG, Ghrew M, Ustianowski A et al. (2021), Self-Reported Real-World Safety and Reactogenicity of COVID-19 Vaccines: A Vaccine Recipient Survey, PMID: 33803014 - PMCID: PMC8002738 - DOI: 10.3390/life11030249, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33803014/>
- Matsuno H, Yudoh K, Katayama R, et al. (2002) The role of TNF-alpha in the pathogenesis of inflammation and joint destruction in rheumatoid arthritis (RA): a study using a human RA/SCID mouse chimera. *Rheumatology*, 41(3), 329-37. doi: 10.1093/rheumatology/41.3.329.
- Matt SM, Gaskill PJ. (2020) Where Is Dopamine and how do Immune Cells See it? Dopamine-Mediated Immune Cell Function in Health and Disease. *J Neuroimmune Pharmacol* 15, 114–164. <https://doi.org/10.1007/s11481-019-09851-4>.
- Matthews GA, Dumville JC, Hewitt CE, Torgerson DJ. Retrospective cohort study highlighted outcome reporting bias in UK publicly funded trials. *J Clin Epidemiol*. 2011 Dec;64(12):1317-24. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.03.013. Epub 2011 Sep 1. PMID: 21889307.
- Mattick J S, Makunin IV (2006). Non-coding RNA. *Hum Mol Genet*, 15(Spec n 1), R17-R29. doi: 10.1093/hmg/ddl046.
- Mattick JS (2005). The functional genomics of noncoding RNA. *Science*, 309(5740), 1527-1528.
- Mazzatenta C, Piccolo V, Pace G, et al. (2021). Purpuric lesions on the eyelids developed after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: another piece of SARS-CoV-2 skin puzzle? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 35, e543-e545.
- McElhaney JE, Taddio A, Harmon SHE. (2021) The Elderly, the Frail, and COVID-19 Vaccines: What we Know So Far, RSC COVID-19 Series, Publication #65, January 25, 2021. Si riferisce a: Statement 22/01/2021. <https://www.who.int/news/item/22-01-2021-gacvs-review-deaths-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-bnt162b2>
- McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, et al. (2016) Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*, 137(3), 868-78. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.048.
- Mehra MR, Desai SS, Kuy S, et al (2020). RETRACTED: Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>
- Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. (2020a) RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
- Mehta N, Sales RM, Babagbemi K, et al. (2021) Unilateral axillary Adenopathy in the setting of COVID-19 vaccine. *Clin Imaging* 75: 12-15. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2021.01.016>.
- Mei R, Raschi E, Forcesi E, et al. (2018) Myocarditis and pericarditis after immunization: Gaining insights through the Vaccine Adverse Event Reporting System, *Int J Cardiol*, 273, 183-186. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.054>.
- Melis, G. (1996). *Storia dell'amministrazione pubblica in Italia*. Bologna: il Mulino.
- Meng, B., Ferreira, I., Abdullahi, A., Kemp, S. A., Goonawardane, N., Papa, G., ... & CITIID-NIHR BioResource COVID-19 Collaboration. (2021). SARS-CoV-2 Omicron spike mediated immune escape, infectivity and cell-cell fusion. *bioRxiv*.
- Menni C, Klaser K, May a et al (2021), Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study, PMID: 33930320 - PMCID: PMC8078878 - DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00224-3, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33930320/>

Merino J, Borja VH, López O, et al. Ivermectin and the odds of hospitalization due to COVID-19: evidence from a quasi-experimental analysis based on a public intervention in Mexico City. Gobierno de la Ciudad de México-Secretaría de Salud, <https://www.salud.cdmx.gob.mx/conoce-mas/covid-19/ivermectina-y-hospitalizacion-por-covid-19> (ultimo accesso 30/08/2021)

Meyer K, Patra T, Vijayamahantesh, Ray R. (2021). SARS-CoV-2 Spike Protein Induces Paracrine Senescence and Leukocyte Adhesion in Endothelial Cells. *J Virol*, 95, e0079421.

MHRA, Coronavirus Vaccine - summary of Yellow Card reporting - Data included: 9/12/2020 to 11/08/2021, https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1012214/Coronavirus_vaccine_-_summary_of_Yellow_Card_reporting_11.08.21_-_clean.pdf (ultimo accesso 25/08/2021)Bo Meng1,2, Swapnil Mishra4,

Michael K, Jaso A, StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459259/>.

Milano G, Gal J et al. (2021), Myocarditis and COVID-19 mRNA vaccines: a mechanistic hypothesis involving dsRNA, Future Medicine 6 Dec 2021 Published Online:6 Dec 2021<https://doi.org/10.2217/fvl-2021-0280>, <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fvl-2021-0280>

Miller ER, McNeil MM, Moro PL, et al. (2020) The reporting sensitivity of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) for anaphylaxis and for Guillain-Barré syndrome. *Vaccine*, 38(47), 7458-7463. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.09.072.

Mills E. Early Treatment of COVID-19 with Repurposed Therapies: The TOGETHER Adaptive Platform Trial. NIH Meeting. August 6, 2021.

Milo R, Jorgensen P, Moran U, et al. (2010). BioNumbers--the database of key numbers in molecular and cell biology. *Nucleic Acids Res*, 38(Database issue): D750-3. doi: 10.1093/nar/gkp889.

Ministero della Salute (2006). Piano nazionale di preparazione e risposta ad una pandemia influenzale. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_501_allegato.pdf (ultimo accesso 1/1/2022)

Ministry of Health Singapore (2021). Positive Progress for 16-year-old Who Had An Out-of-hospital Cardiac Arrest After Covid-19 Vaccination 16/08/2021, <https://www.moh.gov.sg/news-highlights/details/positive-progress-for-16-year-old-who-had-an-out-of-hospital-cardiac-arrest-after-covid-19-vaccination> (ultimo accesso del 30/12/2021)

Mitnick B. (2011) *Capturing "Capture": Definition and Mechanisms*. Chapters, in: David Levi-Faur (ed.), Handbook on the Politics of Regulation, chapter 3, Edward Elgar Publishing.

Mlcochova P, Kemp S, Shanker Dhar M, (2021) SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant emergence and vaccine breakthrough. *Nature*, doi: 10.1038/s41586-021-03944-y.

Moberg J, Oxman AD, Rosenbaum S, et al. (2018) The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions. *Health Res Policy Syst*, 2018; 16(1), 45.

Möbsand C, Schmidt T (2016). Research Techniques Made Simple: Monitoring of T-Cell Subsets using the ELISpot Assay. *J.Invest.Dermatol.*,vol.136, no. 6, pp. e55–e59, doi: 10.1016/j.jid.2016.04.009.

Moderna (2020). mRNA Platform: Enabling Drug Discovery & Development. 2020. <https://www.modernatx.com/mrna-technology/mrna-platform-enabling-drug-discovery-development>.

Moderna (2020a). Moderna mRNA pipeline. <https://www.modernatx.com/pipeline/therapeutic-areas/mrna-personalized-cancer-vaccines-and-immuno-oncology>

Moderna (2021). EU Risk Management Plan for COVID-19 mRNA vaccine - revision 1.1, https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-risk-management-plan_en.pdf (ultimo accesso 25/12/2021)

Mohamed M, Lila AS, Shimizu T, et al. (2019). PEGylated Liposomes: Immunological Responses. *Sci Technol Adv Mater*, 20(1), 710-724. <https://doi.org/10.1080/14686996.2019.1627174>.

- Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, et al. (2020). No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect*, 50(4), 384. <https://doi.org/doi:10.1016/j.medmal.2020.03.006>
- Mondal M, Singha A, Das D, et al. (2021) Prevalence of COVID-19 Infection and Identification of Risk Factors among Asymptomatic Healthcare Workers: A Serosurvey Involving Multiple Hospitals in West Bengal. *J Indian Med Assoc*; 119(5), 21-27.
- Moore JP (2021). Approaches for optimal use of different COVID-19 vaccines: issues of viral variants and vaccine efficacy. *JAMA*, 325(13), 1251-1252.
- Moore N, Bosco-Levy P, Thurin N, et al. (2021) NSAIDs and COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drug Saf*, 44(9), 929-938. doi: 10.1007/s40264-021-01089-5.
- Morens DM (1994). Antibody-dependent Enhancement of Infection and the Pathogenesis of Viral Disease. *Clin Infect Dis*, 19(3), 500-512. <https://doi.org/10.1093/clinids/19.3.500>.
- Morgenstern J, Redondo JN, De Leon A, et al. (2020) The use of compassionate Ivermectin in the management of symptomatic outpatients and hospitalized patients with clinical diagnosis of COVID-19 at the Medical Center Bournigal and the Medical Center Punta Cana, Rescue Group, Dominican Republic, from may 1 to august 10, 2020. *medRxiv*. Doi: 10.1101/2020.10.29.20222505.
- Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, et al. (1997) Under-reporting of adverse drug reactions in general practice. *Br J Clin Pharmacol*; 43: 177-81.
- Motchane J.L. (2002). L'Oms sposa la causa delle multinazionali farmaceutiche. *Le Monde Diplomatique*, 10 luglio
- Moynihan R, Bero L, Ross-Degnan D, et al. (2000). Coverage by the news media of the benefits and risks of medications. *N Engl J Med*, 2000, 342(22), 1645-50. doi: 10.1056/NEJM200006013422206.
- Mu X, Greenwald E, Ahmad S, Hur S. (2018) An origin of the immunogenicity of in vitro transcribed RNA. *Nucleic Acids Res*, 46(10), 5239-5249. doi: 10.1093/nar/gky177.
- Mueller BK, Subramaniam S, Senes A. (2014) A Frequent, GxxxG-mediated, Transmembrane Association Motif is Optimized for the Formation of Interhelical Ca-H Hydrogen Bonds. *PNAS*, 111(10), E888-95. doi: 10.1073/pnas.1319944111.
- Munafò MR, Nosek BA, Bishop DVM, et al. A manifesto for reproducible science. *Nat Hum Behav*, 1:0021. doi: 10.1038/s41562-016-0021.
- Muthukumar A, Narasimhan M, Li Q, et al. (2021) In-Depth Evaluation of a Case of Presumed Myocarditis After the Second Dose of COVID-19 mRNA Vaccine. *Circulation*, 144, 487-498. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056038.
- Nabin K, Shrestha NK, Burke PC et al. (2021), Necessity of COVID-19 vaccination in previously infected individuals, *MedRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.01.21258176>, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.01.21258176v3>
- Nalla AK, Casto AM, Huang MW, et al. (2020) Comparative Performance of SARS-CoV-2 Detection Assays Using Seven Different Primer-Probe Sets and One Assay Kit. *J Clin Microbiol*, 58, e00557-20.
- Nance KD, Meier JL. (2021) Modifications in an Emergency: The Role of N1-Methylpseudouridine in COVID-19 Vaccines. *ACS Cent Sci*, 7(5), 748-756. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.1c00197>
- Nawangsih EN, Kusmala YY, Rakhmat II, et al. (2021) Colchicine and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Int Immunopharmacol*, 96, 107723. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107723>.
- Ndeupen S, Qin Z, Jacobsen S, et al. (2021) The mRNA-LNP Platform's Lipid Nanoparticle Component Used in Preclinical Vaccine Studies is Highly Inflammatory. *bioRxiv* 2021.03.04.430128. doi: [10.1101/2021.03.04.430128](https://doi.org/10.1101/2021.03.04.430128)
- Neil M, Fenton N, Smalley J, et al. (2021) Latest statistics on England mortality data suggest systematic mis-categorisation of vaccine status and uncertain effectiveness of Covid-19 vaccination. Preprint DOI: [10.13140/RG.2.2.14176.20483](https://doi.org/10.13140/RG.2.2.14176.20483).
- Neldeetal A (2020). SARS-CoV-2T-cell epitopes define heterologous and COVID-19-induced T-cell recognition, *Res.Sq.*, doi: 10.21203/rs.3.rs-35331/v1.
- Ng XL, Betzler BK, Testi I, et al. (2021). Ocular Adverse Events After COVID-19 Vaccination. *Ocul Immunol Inflamm*, 1-9.

- Niaee MS, Gheibi N, Namdar P, et al. (2020) Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial. *Res Square*. doi: 10.21203/rs.3.rs-109670/v1
- Niesen MJM, Anand P, Silvert E, et al. (2021). COVID-19 vaccines dampen genomic diversity of SARS-CoV-2: Unvaccinated patients exhibit more antigenic mutational variance. *medRxiv*, 2021.2007.2001.21259833. doi:10.1101/2021.07.01.21259833.
- NIH (2021). COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. (Ultimo accesso 3/09/2021).
- NIH (2021b). Item of Interest: NIH funds studies to assess potential effects of COVID-19 vaccination on menstruation (<https://www.nichd.nih.gov/newsroom/news/083021-COVID-19-vaccination-menstruation>)
- Nilsson A, Bonander C, Strömberg U, Björk J. (2021) A directed acyclic graph for interactions. *Int J Epidemiol*, 50(2), 613-619. doi: 10.1093/ije/dyaa211.
- Nirenberg E. (2021). Spike Protein Circulating in the Vaccinated: What does it mean? <https://www.deplatformdisease.com/blog/spike-protein-circulating-in-the-vaccinated-what-does-it-mean>
- Nordstrom P, Ballin M, Nordstrom A. (2021) Effectiveness of Covid-19 Vaccination Against Risk of Symptomatic Infection, Hospitalization, and Death Up to 9 Months: A Swedish Total-Population. Cohort Study Preprints with The Lancet. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3949410
- Norling K, Bernasconi V, Hernández VA, et al. (2019). Gel Phase 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine-Based Liposomes Are Superior to Fluid Phase Liposomes at Augmenting Both Antigen Presentation on Major Histocompatibility Complex Class II and Costimulatory Molecule Display by Dendritic Cells in Vitro. *ACS Infect Dis* 5(11), 1867-1878. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.9b00189>.
- Notiziario Aiom (2020). TUMORI: “Un milione e 400mila screening in meno nei primi 5 mesi del 2020. Rischio diagnosi più avanzate, servono risorse per la telemedicina”, 24 settembre. <https://www.aiom.it/speciale-covid-19-tumori-un-milione-400mila-screening-in-meno-primi-5-mesi-2020-rischio-diagnosi-avanzate-servono-risorse-per-telemedicina/> (ultimo accesso 30/12/2021)
- Nuremberg Code (1949). <https://research.wayne.edu/irb/pdf/2-2-the-nuremberg-code.pdf>
- O'Mahony, S. (2019). Can medicine be cured?: the corruption of a profession. Head of Zeus Ltd.
- Oberfeld B, Achanta A, Carpenter K, Chen P, Gilette NM, Langat P et al. (2020). SnapShot: COVID-19. *Cell*. 181(4):954-.e1.
- OECD (2017), *Preventing Policy Capture: Integrity in Public Decision Making*, OECD Public Governance Reviews, OECD Publishing, Paris.
- Ogata AF, Cheng C-A, Desjardins M, et al. (2021) Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients. *Clin Infect Dis*, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab465>.
- Olliaro P, Torreele E, Vaillant, M. (2021). COVID-19 vaccine efficacy and effectiveness—the elephant (not) in the room. *Lancet Microbe*; 2(7): e279–e280. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00069-0.
- Olson CM, Rennie D, Cook D, et al. (2002). Publication bias in editorial decision making. *JAMA*, 287(21), 2825-2828.
- Omran AS, Pathan SA, Thomas SA, et al. (2020) Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19. *EClinicalMedicine*, 29, 100645. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100645>.
- Oreskes N, Conway E, Karoly DJ, et al. (2018) The Denial of Global Warming. In: White S., Pfister C., Mauelshagen F. (eds) *The Palgrave Handbook of Climate History*. Palgrave Macmillan, London.
- Oreskes N, Conway EM. (2010). Defeating the merchants of doubt. *Nature*, 465(7299), 686-687.
- Osimani B, Mignini F (2015). Causal assessment of pharmaceutical treatments: why standards of evidence should not be the same for benefits and harms? *Drug safety*, 38(1), 1-11.
- Osimani, B. (2013). The precautionary principle in the pharmaceutical domain: a philosophical enquiry into probabilistic reasoning and risk aversion. *Health, risk & society*, 15(2), 123-143.

Osowicki J, Morgan H, Harris A, et al. (2021). Guillain-Barre Syndrome in an Australian State Using Both mRNA and Adenovirus-Vector SARS-CoV-2 Vaccines. *Ann Neurol*, 90, 856-858.

Otamas A, Grant PJ, Ajjan RA. (2020). Diabetes and atherothrombosis: The circadian rhythm and role of melatonin in vascular protection. *Diab Vasc Dis Res*, 17(3):1479164120920582. <https://doi.org/10.1177/1479164120920582>

Oyibo SO. (2021) Subacute Thyroiditis After Receiving the Adenovirus-Vectored Vaccine for Coronavirus Disease (COVID-19). *Cureus*, 13, e16045.

p-BLAST database. <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>

Paccoud O, Tubach F, Baptiste A, et al (2020). Compassionate use of hydroxychloroquine in clinical practice for patients with mild to severe Covid-19 in a French university hospital. *Clin Infect Dis*, ciaa791, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa791>

Pal SN, Duncombe C, Falzon D, Olsson S. WHO strategy for collecting safety data in public health programmes: complementing spontaneous reporting systems. *Drug Saf*. 2013 Feb;36(2):75-81. doi: 10.1007/s40264-012-0014-6. PMID: 23329541; PMCID: PMC3568200.

Palazzo AF, Lee ES. (2015) Non-coding RNA: what is functional and what is junk? *Front Genet* 26; 6: 2. <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00002>.

Palucka AK, Blanck JP, Bennett L, et al. (2005) Cross-regulation of TNF and IFN-alpha in autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(9), 3372-7. doi: 10.1073/pnas.0408506102.

Pantazatos S, Seligmann H. (2021) COVID vaccination and age-stratified all-cause mortality risk. Researchgate, DOI:10.13140/RG.2.2.28257.43366

Pardi N, Tuyishime S, Muramatsu H, et al. (2015) Expression kinetics of nucleoside-modified mRNA delivered in lipid nanoparticles to mice by various routes. *J Control Release*, 217: 345-351. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.08.007>.

Pardi N, Hogan M J, Porter FW, Weissman D. (2018). mRNA vaccines—a new era in vaccinology. *Nature rev Drug discov*, 17(4), 261-279.

Pascolo S. Vaccines against COVID-19: Priority to mRNA-Based Formulations. *Cells*. 10(10):2716, 2021, <https://doi.org/10.3390/cells10102716>.

Pasin L, Navalesi P, Zangrillo A, et al. (2021)Corticosteroids for Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Different Disease Severity: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 35: 578-584. doi: 10.1053/j.jvca.2020.11.057.

Pawar KS, Mastud RN, Pawar SK, et al. (2021) Oral Curcumin With Piperine as Adjuvant Therapy for the Treatment of COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Front Pharmacol* 2021; 12: 669362. doi: 10.3389/fphar.2021.669362. eCollection 2021.

Pelka K, Shibata T, Miyake K, Latz E. (2016). Nucleic acid-sensing TLRs and autoimmunity: novel insights from structural and cell biology. *Immunol Rev*, 269, 60-75.

Peng Y, Croce CM. (2016) The role of MicroRNAs in human cancer. *Signal Transduct Target Ther*; 1:15004. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2015.4>.

Peng Y, Mentzer AJ, Liu G et al. (2020). Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. *Nature Immunology*. Published online September 4, 2020:1-10. doi:10.1038/s41590-020-0782-6 <http://nature.com/articles/s41590-020-0782-6>

Peres J. Vaccine trial participants who received placebo now hop the line for the real thing from Pfizer, Moderna. Chicago Tribune, Jan 14, 2021. <https://www.chicagotribune.com/coronavirus/ct-life-covid-vaccine-placebo-pfizer-moderna-janssen-trial-20210114-r6vzmohbs5ed5gstqwuxdhtria-story.html?fbclid=IwAR0-LFziGPsj1NkIPNzHtjAScUrhWcoOFYzri4mwxYQNGn6y7kksmZc1Lp4>.

Perez Y, Levy ER, Joshi AY, et al. (2021) Myocarditis Following COVID-19 mRNA Vaccine: A Case Series and Incidence Rate Determination. *Clin Infect Dis*, ciab926. doi: 10.1093/cid/ciab926.

Perkel JM. (2013) Visiting "noncodarnia". *Biotechniques*, 54(6): 301,303-4. <https://doi.org/10.2144/000114037>.

Peron JPS Nakaya H. (2020). Susceptibility of the Elderly to SARS-CoV-2 Infection: ACE-2 Overexpression, Shedding, and Antibody-dependent Enhancement (ADE). *Clinics*, 75: e1912. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1912>.

Pfizer (2021) BNT162B2 [COMIRNATY (COVID-19 VACCINE, MRNA)] Vaccines and related biological products advisory committee briefing document. VRBPAC Meeting Document. Meeting Date: 26 October 2021.pdf: <https://www.fda.gov/media/153409/download>; sito Web: <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-october-26-2021-meeting-announcement>

Phylactou M, Li JO, Larkin DFP. (2021). Characteristics of endothelial corneal transplant rejection following immunisation with SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine. *Br J Ophthalmol*, 105, 893-896.

Pichi F, Aljneibi S, Neri P, et al. (2021) Association of Ocular Adverse Events With Inactivated COVID-19 Vaccination in Patients in Abu Dhabi. *JAMA Ophthalmol*, 139, 1131-1135.

Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, et al. (2020). Safety and efficacy of the BNT 162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med*, 383:2603-2615. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577

Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. (2018). Personalized vaccinology: a review. *Vaccine*, 36(36): 5350-5357.

Popp M, Stegemann M, Metzendorf M-I, et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. (2021) *Cochrane Database Syst Rev*; 7:CD015017. doi: 10.1002/14651858.CD015017.pub2.

Portmann-Baracco A, Bryce-Alberti M, Accinelli RA. (2020) Antiviral and anti-inflammatory properties of ivermectin and its potential use in covid-19. *Arch Bronconeumol*, 2020, 56: 831.

Pouwels KB, Pritchard E, Matthews PC, et al. (2021) Effect of Delta variant on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK. *Nat Med*, 27(12), 2127-2135. 10.1038/s41591-021-01548-7.

Povsic TJ, Lawrence MG, Lincoff AM, et al; REGULATE-PCI Investigators. (2016). Pre-existing Anti-PEG Antibodies are Associated with Severe Immediate Allergic Reactions to Pegnivacogin, a PEGylated Aptamer. *J Allergy Clin Immunol*, 138(6), 1712-1715. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.04.058>.

Prasad VK, Cifu AS (2019). Ending medical reversal: improving outcomes, saving lives. Johns Hopkins University Press.

Press Conference of WHO-China Joint Mission on Covid-19. The Presidential Beijing, February 24th, 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/transcripts/joint-mission-press-conference-script-english-final.pdf?sfvrsn=51c90b9e_2

Prinz F, Schlange T and Khusru A (2011) Believe it or not: How much can we rely on published data on potential drug targets? *Nature Reviews Drug Discovery* 10: 712.

Procter B, Ross C, Pickard V, et al. (2021). Early ambulatory multidrug therapy reduces hospitalization and death in high-risk patients with SARS-CoV-2 (COVID-19). *International Journal of Innovative Research in Medical Science*, 6(03): 219 - 221. <https://doi.org/10.23958/ijirms/vol06-i03/1100>.

Prusiner SB. (1982) Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*, 216(4542), 136-44. <https://www.doi.org/10.1126/science.6801762>.

Public Health and Medical Professionals for Transparency. Pfizer's Documents. <https://phmpt.org/pfizers-documents>; <https://phmpt.org/wp-content/uploads/2021/10/001-Complaint-101021.pdf>

Pujol A, Gomez LA, Gallegos C, et al. (2021) Thyroid as a target of adjuvant autoimmunity/inflammatory syndrome due to mRNA-based SARS-CoV2 vaccination: from Graves' disease to silent thyroiditis. *J Endocrinol Invest*, 1-8. doi: 10.1007/s40618-021-01707-0.

Puliyel J, Naik P. (2018) Revised World Health Organization (WHO)'s causality assessment of adverse events following immunization—a critique [version 2; peer review: 2 approved]. *F1000Research*, 7:243 (<https://doi.org/10.12688/f1000research.13694.2>).

Puranik A, Lenahan PJ, Silvert E, et al. (2021) Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence. medRxiv, doi:10.1101/2021.08.06.21261707.

Pushparajah D, Jimenez S, Wong S, et al. (2021) Advances in Gene-Based Vaccine Platforms to Address the COVID-19 Pandemic. *Adv Drug Deliv Rev*, 170: 113-141. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.01.003>.

Pyronnet S, Dostie J, Sonenberg N. (2021) Suppression of cap-dependent translation in mitosis. *Genes Dev*, 15: 2083–2093. <https://doi.org/10.1101/gad.889201>.

Quadeer, A. A., Ahmed, S. F., & McKay, M. R. (2021). Landscape of epitopes targeted by T cells in 852 individuals recovered from COVID-19: Meta-analysis, immunoprevalence, and web platform. *Cell Reports Medicine*, 2(6), 100312.

Quianquian Li, Zhu, L., Deng, Y. Q., Zhang, R. R., Cui, Z., Sun, C. Y., Fan, C. F., ... & Qin, C. F. (2021). Double lock of a potent human therapeutic monoclonal antibody against SARS-CoV-2. *National Science Review*, 8(3), nwaa297.

Quinodoz SA, Guttman M. (2021) Essential Roles for RNA in Shaping Nuclear Organization. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, Aug 16:a039719. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a039719>.

Rabson M (2021). Health Canada amends Pfizer vaccine label to list Bell's Palsy as possible side-effect. *The Canadian Press*, 6 august, <https://www.cp24.com/news/health-canada-amends-pfizer-vaccine-label-to-list-bell-s-palsy-as-possible-side-effect-1.5537665> (ultimo accesso 30/12/2021)

Rajasingham R, Bangdiwala A S, Nicol MR, et al. (2020). Hydroxychloroquine as pre-exposure prophylaxis for COVID-19 in healthcare workers: a randomized trial. *MedRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.18.20197327>

Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, et al. (2021) Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with COVID-19 (ICON study). *Chest*, 159: 85–92.

Räpple T (1998). Das Verbot bedenklicher Arzneimittel. Eine Kommentierung zu § 5 AMG. Nomos Verlagsgesellschaft, Baden Baden.

Rathore, A. P., & St John, A. L. (2020). Cross-reactive immunity among flaviviruses. *Frontiers in immunology*, 11, 334.
Ratnayake GM, Dworakowska D Grossman AB. (2021). Can COVID-19 immunisation cause subacute thyroiditis? *Clin Endocrinol (Oxf)*, 10.1111/cen.14555. doi: 10.1111/cen.14555.

Ravichandran R, Mohan SK, Sukumaran S K, et al. (2021) Indomethacin Use for Mild & Moderate hospitalised Covid-19 patients: An open label randomised clinical trial. *medRxiv* 2021.07.24.21261007; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.24.21261007>

Ravikirti, Roy R, Pattadar C, et al. (2021) Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate COVID-19 – a double blind randomized placebo-controlled trial. *medRxiv*. 2021. doi: 10.1101/2021.01.05.21249310

Razzaque MS. (2020) COVID-19 Pandemic: Can Maintaining Optimal Zinc Balance Enhance Host Resistance? *Tohoku J Exp Med*, 251(3):175-181. doi: 10.1620/tjem.251.175. PMID: 32641644.

Read AF, Baigent SJ, Powers C, et al. (2015) Imperfect vaccination can enhance the transmission of highly virulent pathogens. *PLoS biology*, 13(7), e1002198.

Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. (2019) The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Adv Nutr*, 10(4), 696–710, <https://doi.org/10.1093/advances/nmz013>.

Redd AD, Nardin A, Kared H, et al. CD8+ T-cell responses in covid-19 convalescent individuals target conserved epitopes from multiple prominent SARS-CoV-2 circulating variants. *Open Forum Infectious Diseases* 2021;8: ofab143.

Reddy KS. (2021). Boosters appear effective, but are they always needed? *Lancet*, 398(10316), 2055-2057. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02388-6.

Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=celex%3A32004R0726>

Regolamento UE 1235/2010. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/648668/reg_2010_1235_it_0.pdf/9e03e126-6cf8-8226-d2d3-4348f89e17c2

Reichmuth AM, Oberli MA, Jaklenec A, et al. (2016). mRNA vaccine delivery using lipid nanoparticles. *Ther deliv*, 7(5), 319-334.

Reiss J. (2015). A pragmatist theory of evidence. *Philosophy of Science*, 82(3), 341-362.

Reiter RJ, Abreu-Gonzalez P, Marik PE, Dominguez-Rodriguez Reiter A. (2020) Therapeutic algorithm for use of melatonin in patients with COVID-19. *Front Med*, 7: 226. doi: 10.3389/fmed.2020.00226. eCollection 2020.

- Renisi G, Lombardi A, Stanzione M, et al. (2021). Anterior uveitis onset after bnt162b2 vaccination: is this just a coincidence? *Int J Infect Dis*, 110, 95-97.
- Reyes-Capo DP, Stevens SM, Cavuoto KM. (2021) Acute abducens nerve palsy following COVID-19 vaccination. *J AAPOS*, 25(5), 302-303. doi: 10.1016/j.jaapos.2021.05.003.
- Rhea EM, Logsdon AF, Hansen KM, Williams LM, Reed MJ, Baumann KK, ... & Erickson MA (2021). The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood–brain barrier in mice. *Nature neuroscience*, 24(3), 368-378.
- Ribeiro-Vaz I, Silva AM, Costa Santos C, Cruz-Correia R. (2016) How to promote adverse drug reaction reports using information systems - a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Inform Decis Mak*, 16, 27. doi: 10.1186/s12911-016-0265-8.
- Riemersma, K. K., Grogan, B. E., Kita-Yarbro, A., Halfmann, P., Kocharian, A., Florek, K. R., ... & Grande, K. M. (2021). Shedding of infectious SARS-CoV-2 despite vaccination when the Delta variant is prevalent-Wisconsin, July 2021. *MedRxiv*.
- Rifkin E, Bouwer E. (2017) Characterizing health risks. *Science*, 317(5843), 1322-4
- Rocha E P C, Danchin A. (2002). Base composition bias might result from competition for metabolic resources. *Trends in Genetics*, 18(6): 291–294. [https://doi.org/10.1016/S0168-9525\(02\)02690-2](https://doi.org/10.1016/S0168-9525(02)02690-2).
- Rojas M, Restrepo-Jimenez P, Monsalve D, et al. (2018) Molecular mimicry and autoimmunity. *J Autoimmun*, 95, 100-123.
- Roman YM, Burela PA, Pasupuleti V, et al. (2021) Ivermectin for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*, doi: 10.1093/cid/ciab591.
- Romanenko, M., Osipov, I., Netesov, S. V., & Davydova, J. (2021). Adenovirus Type 6: Subtle Structural Distinctions from Adenovirus Type 5 Result in Essential Differences in Properties and Perspectives for Gene Therapy. *Pharmaceutics*, 13(10), 1641. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101641>
- Rose J, Crawford M. (2021) Estimating the number of COVID vaccine deaths in America: available from: https://downloads.regulations.gov/CDC-2021-0089-0024_attachment_1.pdf. file:///Users/test/Downloads/CDC-2021-0089-0024_attachment_1.pdf
- Rosenthal S, Chen R. (1995). The reporting sensitivities of two passive surveillance systems for vaccine adverse events. *Am J Public Health*, 85(12): 1706-1709.
- Rost, P. (2007). Global pharma: confessioni di un insider dell'industria farmaceutica. Rizzoli.
- Ryabkova VA, Churilov LP, Shoenfeld Y. (2021) Influenza infection, SARS, MERS and COVID-19: Cytokine storm - The common denominator and the lessons to be learned. *Clin Immunol*, 223, 108652. S1473-3099(21)00648-4. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00648-4.
- Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, et al. (1996). Evidence-based medicine: What it is and what it isn't. *BMJ*, 312: 71–72.
- Sahajpal NJ, Mondal AK, Ananth S, et al. (2021). Clinical Validation of a Sensitive Test for Saliva Collected in Healthcare and Community Settings with Pooling Utility for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Mass Surveillance, *J Mol Diagn*, 23(7), 788-795.
- Salaris C, Scarpa M, Elli M, et al. (2021) Protective Effects of Lactoferrin against SARS-CoV-2 Infection In Vitro. *Nutrients*, 13(2):328. doi: 10.3390/nu13020328.
- Saltelli A, Bammer G, Bruno I, et al. (2020). Five ways to ensure that models serve society: a manifesto. *Nature*, 582, 482-484.
- Salva O, Doreski PA, Giler CS, et al. (2021). Reversal of SARS-CoV2-Induced Hypoxia by Nebulized Sodium Ibuprofenate in a Compassionate Use Program. *Infect Dis Ther*, 1-14. doi: 10.1007/s40121-021-00527-2.
- Sanofi trial. (2020) A phase 1b, randomized, double-blinded, placebo-controlled study of hydroxychloroquine in outpatient adults with COVID-19 (EFC16855). Study identifier NCT04333654: <https://www.sanofi.com/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Global/Sanofi-COM/Home/common/docs/clinical-study-results/efc16855-results-summary.pdf?la=en&hash=A385B8972A455A3C4A74D6AF67E943E0>

Santin AD, Scheim DE, McCullough PA, et al. (2021) Ivermectin: a multifaceted drug of Nobel prize-honoured distinction with indicated efficacy against a new global scourge, COVID-19. *New Microbes New Infect*, 43. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2021.100924>.

Sax PE (2021). Could This Be Our First Effective, Inexpensive, Widely Available Outpatient Treatment for COVID-19? NEJM Journal Watch 12/08/2021 <https://blogs.jwatch.org/hiv-id-observations/index.php/could-this-be-our-first-effective-inexpensive-widely-available-outpatient-treatment-for-covid-19/2021/08/12/> (ultimo accesso del 30/12/2021)

Saygili ES, Karakilic E. (2021). Subacute thyroiditis after inactive SARS-CoV-2 vaccine. *BMJ Case Rep*, 14(10):e244711. doi: 10.1136/bcr-2021-244711.

Scheible, K., Zhang, G., Baer, J., Azadniv, M., Lambert, K., Pryhuber, G., ... & Topham, D. J. (2011). CD8+ T cell immunity to 2009 pandemic and seasonal H1N1 influenza viruses. *Vaccine*, 29(11), 2159-2168.

Schiavone et al. 2021, JBR Tessoniki, in revisione.

Schlaeger TM, Daheron L, Brickler TR, et al. (2015) A comparison of non-integrating reprogramming methods. *Nat Biotechnol*, 33(1), 58–63. <https://doi.org/10.1038/nbt.3070>.

Schlake T, Thess A, Fotin-Mleczek M, Kallen K-J (2012). Developing mRNA-vaccine technologies. *RNA Biol*, 9, 1319–1330. <https://doi.org/10.4161/rna.22269>.

Schlimpert V. (2020) Spätfolgen einer Virus-Myokarditis: Viele sterben binnen 10 Jahre. <https://www.kardiologie.org/myokarditis/covid-19/spaetfolgen-einer-virus-myokarditis--viele-sterben-binnen-10-jah/18282172>

Schönhöfer P., M. Lelgemann, A. von Maxen, H. Wille (1998). Häufigkeit von Arzneimittelrisiken und Risikokommunikation. In: Hart, D.; Kemnitz, W.; Schnieders C. (Hrsg.) Arzneimittelrisiken: Kommunikation und Rechtsverfassung. Nomos Verlagsgesellschaft, Baden Baden, pp. 109-120.

Schönrich G, Raftery MJ. (2015) Dendritic cells as Achilles' heel and Trojan horse during varicella zoster virus infection. *Front microbiol*, 6, 417. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00417>

Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J, et al. (2016) GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. *J Clin Epidemiol*, 76, 89-98.

Schwanhäusser B, Busse B, Li N, et al. (2011) Global quantification of mammalian gene expression control. *Nature*, 19, 473, 337-42, <https://doi.org/10.1038/nature10098>.

Scurti V, Romero M, Tognoni G. (2012). A plea for a more epidemiological and patient-oriented pharmacovigilance. *Eur J Clin Pharmacol*, 68, 11–19.

Seder RA, Darrah PA, and Roederer M (2008). T-cell quality in memory and protection: Implications for vaccine design, *Nature Reviews Immunology*, vol. 8, no. 4. *Nat Rev Immunol*, pp. 247–258, doi: 10.1038/nri2274.

Sedova KA, Bernikova OG, Cuprova JI, et al. (2019) Association Between Antiarrhythmic, Electrophysiological, and Antioxidative Effects of Melatonin in Ischemia/Reperfusion. *Int J Mol Sci*, 20(24), 6331. <https://doi.org/10.3390/ijms20246331>.

Seftel D, Boulware DR. (2021) Prospective cohort of fluvoxamine for early treatment of coronavirus disease 19. *Open Forum Infect Dis*, 8(2):ofab050. doi: 10.1093/ofid/ofab050.

Sekineet T (2020). Robust Tcell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19, *bioRxiv*, 2020.06.29.174888, Jun. 2020, doi: 10.1101/2020.06.29.174888.

Sellaturay P, Nasser S, Ewan P. (2020). Polyethylene Glycol–Induced Systemic Allergic Reactions (Anaphylaxis). *J Allergy Clin Immunol Pract*, 9(2), 670-675. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.029>.

Sen Gupta PS, Biswal S, Panda SK, et al. (2020) Binding mechanism and structural insights into the identified protein target of COVID-19 and importin alpha with in vitro effective drug ivermectin. *J Biomol Struct Dyn*, 1–10.

Sender R, Bar-On YM, Gleizer S, et al. (2021) The total number and mass of SARS-CoV-2 virions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 118:e2024815118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2024815118>.

- Sender R, Fuchs S, Milo R. (2016) Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS biology*, 14(8). doi: 10.1371/journal.pbio.100253.
- Seneff SG, Nigh (2021) Worse than the disease? Reviewing some possible unintended consequences of the mRNA vaccines against COVID-19. *Int J Vacc Theory Prac Res*, 2(1), 38-79.
- Sestili P, Fimognari C. (2020) Paracetamol-Induced Glutathione Consumption: Is There a Link With Severe COVID-19 Illness? *Front Pharmacol*, 11:579944. doi: 10.3389/fphar.2020.579944.
- Sette A and Crotty S. (2020). Pre-existing immunity to SARS-CoV-2: the knowns and unknowns, *Nat.Rev.Immunol.*, vol.20, no.8, pp.457–458, doi: 10.1038/s41577-020-0389-z.
- Sevene E, Mariano A, Mehta U, et al. (2008) Spontaneous adverse drug reaction reporting in rural districts of Mozambique. *Drug Saf*, 31(10), 867-76. doi: 10.2165/00002018-200831100-00005.
- Sewell, AK, Cole, D. K., Miles, K. M., Madura, F., Holland, C. J., Schauenburg, A. J., Godkin, A. J., (2014). T-cell receptor (TCR)-peptide specificity overrides affinity-enhancing TCR-major histocompatibility complex interactions. *Journal of Biological Chemistry*, 289(2), 628-638.
- Shah AS, Gribben C, Bishop J, et al. (2021) Effect of vaccination on transmission of COVID-19: an observational study in healthcare workers and their households. *N Engl J Med*, 385, 1718-1720. DOI: 10.1056/NEJMc2106757
- Sharma, S., Rajasagi, N. K., Veiga-Parga, T., & Rouse, B. T. (2014). Herpes virus entry mediator (HVEM) modulates proliferation and activation of regulatory T cells following HSV-1 infection. *Microbes and infection*, 16(8), 648-660.
- Shimabukuro TT, Nguyen M, Martin D, DeStefano F. (2015). Safety monitoring in the vaccine adverse event reporting system (VAERS). *Vaccine*, 33(36), 4398-4405.
- Shomuradova, A. S., Vagida, M. S., Sheetkov, S. A., Zornikova, K. V., Kiryukhin, D., Titov, A., ... & Efimov, G. A. (2020). SARS-CoV-2 epitopes are recognized by a public and diverse repertoire of human T cell receptors. *Immunity*, 53(6), 1245-1257.
- Shouman WM, Hegazy AA, Nafae RM, et al. (2021) Use of Ivermectin as a Potential Chemoprophylaxis for COVID- 19 in Egypt: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Diagn Res*; 15.
- Shrestha NK, Burke PC, Nowacki AS, Terpeluk P, Gordon SM (2021), Necessity of COVID-19 vaccination in previously infected individuals, MedRxiv, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.01.21258176v3> (ultimo accesso 30/12/2021)
- Shrestha S, Khatri J, Shakya S, et al. (2021) Adverse events related to COVID-19 vaccines: the need to strengthen pharmacovigilance monitoring systems. *Drugs Ther Perspect*, 1-7. doi: 10.1007/s40267-021-00852-z.
- Shrestha S, Khatri J, Shakya s, et al. (2021) Adverse events related to COVID-19 vaccines: the need to strengthen pharmacovigilance monitoring systems. *Drugs Ther Perspect*, 1-7. <https://doi.org/10.1007/s40267-021-00852-z>
- Shrotri, M., van Schalkwyk, M. C., Post, N., Eddy, D., Huntley, C., Leeman, D., ... & Ismail, S. A. (2021). T cell response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review. *PLoS One*, 16(1), e0245532.
- Shukla R, Ramasamy V, Shanmugam RK, et al. (2020) Antibody-Dependent Enhancement: A Challenge for Developing a Safe Dengue Vaccine. *Front Cell Infect Microbiol*, 10: 572681. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.572681>.
- Sia SF, Yan LM, Chin AWH, et al. (2020) Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature*, 583, 834–838.
- Simmons JP, Nelson LD, Simonsohn U. False-Positive Psychology: Undisclosed Flexibility in Data Collection and Analysis Allows Presenting Anything as Significant. *Psychological Science*. 2011;22(11):1359-1366. doi:10.1177/0956797611417632
- Singanayagam A, Hakki S, Dunning J. (2021) Community transmission and viral load kinetics of the SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: a prospective, longitudinal, cohort study. *Lancet Infect Dis*,
- Singh A, Strobbe D, Campanella M (2021). Pyroptosis targeting via mitochondria: An educated guess to innovate COVID-19 therapies, *BJP*, <https://doi.org/10.1111/bph.15670>

- Singh Malhotra H, Gupta P, Prabhu V, et al. (2021). COVID-19 vaccination-associated myelitis. *QJM*, 114, 591-593.
- Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. (2020) Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*, 17(9), 1463–1471. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001.
- Sismondo S. How pharmaceutical industry funding affects trial outcomes: causal structures and responses. *Soc Sci Med*, 66(9):1909-14. doi: 10.1016/j.socscimed.2008.01.010.
- Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, et al. (2020). Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med*, 46(1), 17-26. doi: 10.3892/ijmm.2020.4575.
- Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, et al. (2020) Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19: a randomized trial. *Ann Int Med*, 173(8), 623-31. DOI: [10.7326/M20-4207](https://doi.org/10.7326/M20-4207)
- Smout A. UK panel does not recommend COVID vaccines for healthy 12- to 15-year-olds. <https://www.reuters.com/world/uk/uk-advisers-decide-against-covid-vaccines-healthy-12-15-year-olds-2021-09-03/>
- Sobolev O, Binda E, O'farrell S, et al. (2016). Adjuvanted influenza-H1N1 vaccination reveals lymphoid signatures of age-dependent early responses and of clinical adverse events. *Nature immunology*, 17(2), 204-213.
- Solerte SB, D'Addio F, Trevisan R, et al. (2020) Sitagliptin Treatment at the Time of Hospitalization Was Associated With Reduced Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and COVID-19: A Multicenter, Case-Control, Retrospective, Observational Study. *Diabetes Care*, 43(12), 2999-3006. doi: 10.2337/dc20-1521.
- Son M, Gallagher K, Lo JY, Lindgren E, et al (2021). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and Pregnancy Outcomes in a U.S. Population. *Obstet Gynecol*, 138, 542-551.
- Sorg AL, Hufnagel M, Doenhardt M, et al. (2021) Risk of Hospitalization, severe disease, and mortality due to COVID-19 and PIMS-TS in children with SARS-CoV-2 infection in Germany. *MedRxiv*, doi: <https://doi.org/10.1101/2021.11.30.21267048>
- Soria A, Galimberti S, Lapadula G, et al. (2021) The high volume of patients admitted during the SARS-CoV-2 pandemic has an independent harmful impact on in-hospital mortality from COVID-19. *PLoS One*, 16(1):e0246170. doi: 10.1371/journal.pone.0246170.
- Stamatatos, L., Czartoski, J., Wan, Y. H., Homad, L. J., Rubin, V., Glantz, H., ... & McGuire, A. T. (2021). A single mRNA immunization boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. medRxiv.
- Stead WW. (2017). The complex and multifaceted aspects of conflicts of interest. *JAMA*, 317(17), 1765-1767.
- Stegenga J. (2011). Is meta-analysis the platinum standard of evidence? *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci*, 42(4), 497-507. doi: 10.1016/j.shpsc.2011.07.003.
- Stegenga J. (2018). Medical nihilism. Oxford University Press.
- Stokes A, Pion J, Binazon O, et al. (2020). Nonclinical Safety Assessment of Repeated Administration and Biodistribution of a Novel Rabies Self-amplifying mRNA Vaccine in Rats. *Regul Toxicol Pharmacol*, 113: 104648. <https://doi.org/10.1016/j.yrtp.2020.104648>.
- Stone Jr CA, Commings SP, Choudhary S, et al. (2019) Anaphylaxis after vaccination in a pediatric patient: further implicating alpha-gal allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 7(1), 322.
- Stone Jr, CA, Rukasin CR, Beachkofsky TM, Phillips EJ. (2019). Immune-mediated adverse reactions to vaccines. *Br J Clin Pharmacol*, 85(12), 2694-2706.
- Stuckler D, King L, Robinson H, et al. (2008). WHO's budgetary allocations and burden of disease: a comparative analysis, *The Lancet*, 372: 1563–1569
- Subbaraman, N. (2021). How do vaccinated people spread Delta? What the science says. *Nature*, 596(7872), 327-8.
- Sun H. (2021) On Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med*, 385, 1535-1536.

Sundararaman A, Ray M, Ravindra PV, et al. (2020) Role of probiotics to combat viral infections with emphasis on COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol*, 104, 8089–8104. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10832-4>

Supasa, P., Zhou, D., Dejnirattisai, W., Liu, C., Mentzer, A. J., Ginn, H. M., ... & Screaton, G. R. (2021). Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B. 1.1. 7 variant by convalescent and vaccine sera. *Cell*, 184(8), 2201-2211.

Suravajhala R, Parashar A, Malik B, et al. (2020) Comparative docking studies on curcumin with COVID-19 proteins. Preprints. doi: 10.20944/preprints202005.0439.v1.

Surgisphere: governments and WHO changed Covid-19 policy based on suspect data from tiny US company. The Guardian 20 giugno 2020. <https://www.theguardian.com/world/2020/jun/03/covid-19-surgisphere-who-world-health-organization-hydroxychloroquine> (Ultimo accesso, 25/08/2021)

Suter F, Consolaro E, Pedroni S, et al. (2021). A Simple, Home-Therapy Algorithm to Prevent Hospitalization for COVID-19 Patients: A Retrospective Observational Matched-Cohort Study. *EClinicalMedicine*, 37:100941. doi: [10.1016/j.eclinm.2021.100941](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100941).

Suttorp M.M., Siegerink B., K.J. Jager, Zoccali C., Dekker F.W., Graphical presentation of confounding in directed acyclic graphs, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 30, Issue 9, September 2015, Pages 1418–1423, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu325>

Suzuki YJ (2020). The Viral Protein Fragment Theory of COVID-19 Pathogenesis. *Med Hypotheses*, 144: 110267. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110267>.

Suzuki YJ, Gychka SG. (2021). SARS-CoV-2 Spike Protein Elicits Cell Signaling in Human Host Cells: Implications for Possible Consequences of COVID-19 Vaccines. *Vaccines*, 9, 36. <https://doi.org/10.3390/vaccines9010036>.

Suzuki YJ, Nikolaienko SI, Dibrova VA, et al. (2020). SARS-CoV-2 Spike Protein-Mediated Cell Signaling in Lung Vascular Cells. *Vascul Pharmacol*, 137, 106823. <https://www.doi.org/10.1016/j.vph.2020.106823>.

Suzuki YJ, Nikolaienko SI, Dibrova,VA, et al. (2021). SARS-CoV-2 Spike Protein-Mediated Cell Signaling in Lung Vascular Cells. *Vascul Pharmacol*, 137: 106823. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2020.106823>

SVMTriP database. <http://sysbio.unl.edu/SVMTriP>

Swain SL, McKinstry KK and Strutt TM (2012). Expanding roles for CD4+ T cells in immunity to viruses (2012). *Nature Reviews Immunology*, vol.12, no.2. Nature Publishing Group, pp. 136–148, Feb. 2012, doi: 10.1038/nri3152.

Szarfman A, Machado SG, O'Neill RT. (2002). Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database. *Drug safety*, 25(6), 381-392.

Takada A, Kawaoka Y. Antibody-dependent enhancement of viral infection: molecular mechanisms and in vivo implications. *Rev Med Virol*, 13(6), 387-98. doi: 10.1002/rmv.405.

Tallacchini M. (2018) Il governo della scienza dall'autoreferenzialità alle interazioni sistemiche tra scienza, policy e democrazia. *Rivista di Filosofia Neo-Scolastica*, CX,4:727-35.

Tallacchini MC. (2019) Vaccini, scienza, democrazia. *Epidemiol Prev*, 43(1), 11-13. Doi: 10.19191/EP19.1.P11.011

Talotta R. (2021) Do COVID-19 RNA-based vaccines put at risk of immune-mediated diseases? In reply to "potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases". *Clin Immunol*, 224, 108665.

Tan CK, Wong YJ, Wang LM, et al.(2021). Autoimmune hepatitis following COVID-19 vaccination: True causality or mere association? *J Hepatol*, 75, 1250-1252.

Taramasso L, Di Biagio A, Mikulska M, et al. (2020) High doses of hydroxychloroquine do not affect viral clearance in patients with SARS-COV-2 infection. *Eur J Clin Invest*, 50(10):e13358. <https://doi.org/10.1111/eci.13358>.

Tarke, A., Sidney, J., Methot, N., Yu, E. D., Zhang, Y., Dan, J. M., ... & Sette, A. (2021). Impact of SARS-CoV-2 variants on the total CD4+ and CD8+ T cell reactivity in infected or vaccinated individuals. *Cell Reports Medicine*, 2(7), 100355.

Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, et al. (2021), Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: A retrospective cohort study. *Lancet*, 398, 1407–1416.

Tenforde et al. (2021) Sustained Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Associated Hospitalizations Among Adults — United States, March–July 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(34), 1156–1162. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8389395/#FN3>

Thacker PD. (2021). Covid-19: Researcher blows the whistle on data integrity issues in Pfizer's vaccine trial. *BMJ*, 375. 375:n2635. doi: 10.1136/bmj.n2635.

Thijsenetal S (2020). Elevated nucleoprotein-induced interferon- γ release in COVID-19 patients detected in aSARS-CoV-2 enzyme-linked immunosorbent spot assay, *J. Infect.*, vol. 0, no. 0, doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.015.

Thomas S, Patel D, Bittel B, et al. (2021) Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*, 4(2):e210369. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0369.

Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, et al. (2021) Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers — Eight U.S. Locations, December 2020–March 2021. US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention. Apr 2, 2021; <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7013e3.htm>

TIGH (2021) Lack of Transparency over Vaccine Trials, Secretive Contracts and “Science by Press Release” Risk Success of Global COVID-19 response. Transparency International Global Health: <https://www.transparency.org/en/press/covid-19-vaccines-lack-of-transparency-trials-secretive-contracts-science-by-press-release-risk-success-of-global-response>.

Torjesen I. (2021) Covid-19: Pfizer-BioNTech vaccine is “likely” responsible for deaths of some elderly patients, Norwegian review finds. *BMJ*, 373 :n1372 doi:10.1136/bmj.n1372

Tozzi, A. E., Asturias, E. J., Balakrishnan, M. R., Halsey, N. A., Law, B., & Zuber, P. L. (2013). Assessment of causality of individual adverse events following immunization (AEFI): a WHO tool for global use. *Vaccine*, 31(44), 5041–5046.

Treccani (2021). Vocabolario online. <https://www.treccani.it/vocabolario/terapia/> (ultimo accesso 30/12/2021)

Tseng C-T, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, et al. (2012) Immunization with SARS Coronavirus Vaccines Leads to Pulmonary Immunopathology on Challenge with the SARS Virus. *PLoS ONE*, 7(4), e35421. doi:10.1371/journal.pone.0035421

Tsumiyama, K., Miyazaki, Y., & Shiozawa, S. (2009). Self-organized criticality theory of autoimmunity. *PLoS One*, 4(12), e8382.

Tun GS, Gleeson D, Dube A, Al-Joudeh A. (2021) Immune-mediated hepatitis with the Moderna vaccine, no longer a coincidence but confirmed. *J Hepatol*, S0168-8278(21)02093-6. doi: 10.1016/j.jhep.2021.09.031.

Turner JS, Kim W, Kalaidina E et al. (2021), SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans, *Nature* volume 595, pages 421–425, <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03647-4>

UK Health Security Agency <https://www.gov.uk/government/organisations/uk-health-security-agency>

Ulrich RJ, Troxel AB, Carmody E, et al. (2020) Treating COVID-19 With Hydroxychloroquine (TEACH): A Multicenter, Double-Blind Randomized Controlled Trial in Hospitalized Patients. *Open Forum Infect Dis*, 7(10):ofaa446. doi: 10.1093/ofid/ofaa446.

Uppsala Monitoring Center (2013). The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/pharmacovigilance/whocausality-assessment.pdf?sfvrsn=5d8130bb_2&download=true (ultimo accesso 30/12/2021)

Uppsala Monitoring Center. <http://www.vigiaccess.org> (ultimo accesso 30/12/2021)

Urbani, S., Boni, C., Amadei, B., Fisicaro, P., Cerioni, S., Valli, M. A., ... & Ferrari, C. (2005). Acute phase HBV-specific T cell responses associated with HBV persistence after HBV/HCV coinfection. *Hepatology*, 41(4), 826–831.

US Census Bureau (2020) Population Estimates by Age, Sex, Race and Hispanic Origin [Internet]. The United States Census Bureau. [cited 2021 Oct 1]. Available from: <https://www.census.gov/newsroom/press-kits/2020/population-estimates-detailed.html>

US Food and Drug Administration (2021). Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine EUA Fact Sheet for Healthcare Providers Administering Vaccine (Vaccination Providers). <https://www.fda.gov/media/144413>.

van Elden LJR et al. (2004). Frequent Detection of Human Coronaviruses in Clinical Specimens from Patients with Respiratory Tract Infection by Use of a Novel Real-Time Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction, *J. Infect. Dis.*, vol. 189, no. 4, pp. 652–657, doi: 10.1086/381207.

Vanni G, Pedini D, Materazzo M, et al. (2021) Unusual Presentation of a Post-procedural Breast Hematoma: A Case Report. *In Vivo*, 35, 2957-2961.

Vassiliou AG, Jahaj E, Orfanos SE, et al. (2021). Vitamin D in infectious complications in critically ill patients with or without COVID-19. *Metabol Open*, 11:100106. doi: 10.1016/j.metop.2021.100106.

Vattem KM, Staschke KA, Wek RC. (2001). Mechanism of activation of the double-stranded-RNA-dependent protein kinase, PKR: Role of dimerization and cellular localization in the stimulation of PKR phosphorylation of eukaryotic initiation factor-2 (eIF2). *Eur J Biochem*, 268(13), 3674-3684.

Vazire S. (2017). Quality uncertainty erodes trust in science. *Collabra: Psychology*, 3(1). <https://doi.org/10.1525/collabra.74>

Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez Mdel P, et al. (2013). Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum. *Expert Rev Clin Immunol*, 9, 361-73.

Vera-Lastra O, Ordinola Navarro A, Cruz Domiguez MP, et al. (2021). Two Cases of Graves' Disease Following SARS-CoV-2 Vaccination: An Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants. *Thyroid*, 31, 1436-1439.

Verheesen RH, Traksel RAM. (2020) Iodine, a preventive and curative agent in the COVID-19 pandemic? *Med Hypotheses*, 144:109860. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109860.

Verma AK, Lavine KJ, Lin CY. (2021). Myocarditis after Covid-19 mRNA Vaccination. *N Eng J Med*, 385(14), 1332-1334. doi: 10.1056/NEJMc2109975.

Verna R, Alallon W, Murakami M, et al. (2021) Analytical Performance of COVID-19 Detection Methods (RT-PCR): Scientific and Societal Concerns. *Life*, 11(7), 660. doi: 10.3390/life11070660.

Verna R, Alallon W, Murakami M, et al. (2021) Analytical Performance of COVID-19 Detection Methods (RT-PCR): Scientific and Societal Concerns. *Life*, 11(7), 660. doi: 10.3390/life11070660.

Verstraeten T, Baughman AL, Cadwell B, et al. (2001) Vaccine Adverse Event Reporting System Team. . Enhancing vaccine safety surveillance: a capture-recapture analysis of intussusception after rotavirus vaccination. *Am J Epidemiol*, 154(11), 1006-1012.

Visclosky T, Theyyanni N, Klekowski N, Bradin S. (2021) Myocarditis Following mRNA COVID-19 Vaccine. *Pediatric emergency care*, 37(11), 583-4.

Vitale, J., Mumoli, N., Clerici, P., De Paschale, M., Evangelista, I., Cei, M., & Mazzone, A. (2021). Assessment of SARS-CoV-2 Reinfection 1 Year After Primary Infection in a Population in Lombardy, Italy. *JAMA internal medicine*.

Vlachoyiannopoulos PG, Magira E, Alexopoulos H, et al. (2020) Autoantibodies Related to Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases in Severely Ill Patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis*, 79(12), 1661-1663. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218009>.

Vogel AB, Kanevsky I, Che Y, et al. (2020) A prefusion SARS-CoV-2 spike RNA vaccine is highly immunogenic and prevents lung infection in non-human primates. Preprint in BioRxiv, Posted September 08, 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.09.08.280818>

Vojdani A, Kharrazian D. (2020). Potential Antigenic Cross-Reactivity Between SARS-CoV-2 and Human Tissue with a Possible Link to an Increase in Autoimmune Diseases. *Clin Immunol*, 217: 108480. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108480>.

Vojdani A, Vojdani E, Kharrazian D. (2021). Reaction of Human Monoclonal Antibodies to SARS-CoV-2 Proteins with Tissue Antigens: Implications for Autoimmune Diseases. *Front Immunol*, 11:, 3679. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.617089>.

- Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, et al. (2020) Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZ 1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomized controlled trials in Brazil, South Africa and the United Kingdom, *Lancet*, 397(10269), 99-111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)
- Wadhwa A, Aljabbari A, Lokras A, et al. (2020). Opportunities and Challenges in the Delivery of mRNA-based Vaccines. *Pharmaceutics*, 12(2), 102. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020102>.
- Wagenmakers EJ, Wetzels R, Borsboom D, et al. (2012). An agenda for purely confirmatory research. *Perspect Psychol Sci*, 7(6), 632-638.
- Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, et al. (2021) Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*, 8(8):CD014963.
- Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, et al. (2021). Functional Autoantibodies against G-protein Coupled Receptors in Patients with Persistent Post-COVID-19 Symptoms. *J Transl Autoimmun*, 4: 100100. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100100>.
- Wan Y, Shang J, Sun S, et al. (2020). Molecular Mechanism for Antibody- Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J Virol*, 94(5). <https://doi.org/10.1128/JVI.02015-19>.
- Wang C-Y, Ma S, Bi S-J, et al. (2019). Enhancing Autophagy Protects Platelets in Immune Thrombocytopenia Patients. *Ann Transl Med*, 7(7), 134. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.03.04>.
- Wang Y, Chen R, Hu F, et al. (2021), Transmission, viral kinetics and clinical characteristics of the emergent SARS-CoV-2 Delta VOC in Guangzhou, China. *EClinicalMedicine*, 40, 101129.
- Wang Y, Wang P, Wang H, et al. (2020). Lactoferrin for the treatment of COVID-19 (Review). *Exp Ther Med*, 20, 272. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9402>.
- Wasserstein R.L. and Lazar N.A. (2016) The ASA Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose, *The American Statistician*, 70:2, 129-133, DOI: [10.1080/00031305.2016.1154108](https://doi.org/10.1080/00031305.2016.1154108)
- Watad A, Bragazzi NL, McGonagle D, Aet al. (2019). Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: Insights from an analysis of 500 cases. *Clin Immunol*, 203, 1-8.
- Watanabe M. (2020). Efficacy of Hydroxychloroquine as Prophylaxis for Covid-19. arXiv preprint [arXiv:2007.09477](https://arxiv.org/abs/2007.09477)
- Watson JA, Tarning J, Hoglund RM, Baud FJ, Megarbane, B, Clemessy JL, White NJ (2020) Concentration-dependent mortality of Chloroquine in overdose. *Elife*. 2020 Jul 8;9:e58631. doi: [10.7554/eLife.58631](https://doi.org/10.7554/eLife.58631).
- Watson R. (2010) WHO is accused of “crying wolf” over its decision to declare the H1N1 virus a pandemic. *BMJ*, 340, c1904. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.c1904>
- Wei J, Matthews PC, Stoesser N. et al. (2021) Anti-spike antibody response to natural SARS-CoV-2 infection in the general population. *Nat Commun*, 12, 6250. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26479-2>
- Wei JW, Huang K, Yang C, Kang CS. (2017) Non-coding RNAs as regulators in epigenetics (Review). *Oncol Rep*, 37, 3-9. <https://doi.org/10.3892/or.2016.5236>.
- Wei Y, Li L, Wang D, Zhang C-Y, Zen K. (2014) Importin 8 regulates the transport of mature microRNAs into the cell nucleus. *J Biol Chem*, 289, 10270–10275. <https://doi.org/10.1074/jbc.C113.541417>.
- Weiland N and Karni A, Biden predicts the F.D.A. will give final approval to a Covid vaccine by the fall. The New York Times: July 21, 2021. <https://www.nytimes.com/2021/07/21/us/politics/biden-vaccines-town-hall.html>
- Weiland N. and LaFraniere S. (2021) Two Top F.D.A. Vaccine Regulators Are Set to Depart During a Crucial Period. The New York Times. 31 August 2021: <https://www.nytimes.com/2021/08/31/us/politics/fda-vaccine-regulators-booster-shots.html>
- Weiskopf D, Schmitz KS, Raadsen MP, Grifoni A, et al. (2020). Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Sci Immunol.*, 5(48):eabd2071. doi: 10.1126/sciimmunol.abd2071

Welsh, R. M., & Selin, L. K. (2002). No one is naive: the significance of heterologous T-cell immunity. *Nature Reviews Immunology*, 2(6), 417-426.

Wen LS, March 31, 2021 https://www.washingtonpost.com/opinions/i-got-the-placebo-in-the-johnson-johnson-vaccine-trial-heres-my-full-journey/2021/03/31/6e587034-9251-11eb-9668-89be11273c09_story.html

Wen, J., Wang, Y. T., Valentine, K. M., dos Santos Alves, R. P., Xu, Z., Regla-Nava, J. A., ... & Shresta, S. (2020). CD4+ T cells cross-reactive with dengue and Zika viruses protect against Zika virus infection. *Cell reports*, 31(4), 107566.

Wendler D, Ochoa J, Millum J, et al. (2020) COVID-19 vaccine trial ethics once we have efficacious vaccines. *Science*, 370(6522), 1277-1279.

WHO (2019b). Hearing on the draft Global Vaccine Safety Blueprint 2.0, <https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/global-vaccine-safety-blueprint>

WHO (1946). Constitution of the World Health Organization.

WHO (2002). The importance of pharmacovigilance. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/10665-42493>

WHO (2005). Annex 1 - WHO guidelines on non clinical evaluation of vaccines. WHO Technical Report Series, No. 927, 2005. <https://www.who.int/publications/m/item/annex1-nonclinical.p31-63> (ultimo accesso 31/08/2021).

WHO (2008). *A practical handbook on the pharmacovigilance of antimalarial medicines*. World Health Organization.

WHO (2008a). International Health Regulations. 2008. World Health Organization, Geneva

WHO (2009). *A practical handbook on the pharmacovigilance of antiretroviral medicines*. World Health Organization.

WHO (2013a). The Uppsala Monitoring center. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf (ultimo accesso del 30/12/2021)

WHO (2013b). Causality assessment of adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification. https://www.who.int/vaccine_safety/publications/aevi_manual.pdf (ultimo accesso 30/12/2021)

WHO (2019a). Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification second edition, 2019 update. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

WHO (2019b) [https://www.who.int/publications/i/item/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-outbreak](https://www.who.int/publications/i/item/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-(2019-ncov)-outbreak).

WHO (2020). Covid-19 vaccines: safety surveillance manual. Geneva: World Health Organization, Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338400/9789240018280-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (ultimo accesso 30/12/2021).

WHO (2020a). Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV), 30 January 2020. [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)) (ultimo accesso 1/1/2022)

WHO (2020b). Press Conference of WHO-China Joint Mission on COVID-19 Date: February 24th, 2020. www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/transcripts/joint-mission-press-conference-script-english-final.pdf

WHO (2020c). ACT-Accelerator, April 2020 <https://www.who.int/initiatives/act-accelerator>

WHO (2020d). Diagnostic testing for SARS-CoV-2, January 2020 <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>

WHO GACVS COVID-19 (2021) Vaccine Safety subcommittee meeting to review reports of deaths of very frail elderly individuals vaccinated with Pfizer BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, WHO News 22/01/2021 <https://www.who.int/news/item/22-01-2021-gacvs-review-deaths-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-bnt162b2>

WHO (2021). Model List of Essential Medicines. <https://list.essentialmeds.org/> (ultimo accesso del 30/12/2021)

WHO (2021a). Clinical management of COVID-19 patients: living guidance, 25 January 2021. v0.16 published on 15/03/2021. <https://app.magicapp.org/#/guideline/1WBYn> (ultimo accesso 3/09/2021).

WHO (2021b). WHO advises that ivermectin only be used to treat COVID-19 within clinical trials, World Health Organization. WHO news 31/03/2021. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-advises-that-ivermectin-only-be-used-to-treat-covid-19-within-clinical-trials> (ultimo accesso 27/08/2021)

WHO (2021c). Sinovac CoronaVac® [Vero Cell]- Inactivated, COVID-19 vaccine. WHO publications overview, 23/05/2021. <https://www.who.int/publications/m/item/sinovac-coronavac-vero-cell---inactivated-covid-19-vaccine>

WHO (2021d). Programme Budget Portal. <https://open.who.int/2018-19/home> (Accesso del 23 novembre 2021)

WHO (2021e) Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern. WHO news 26/11/2021. [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern). (ultimo accesso 31/12/2021)

WHO (2021f) Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al (2021) Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*, 384(6), 497-511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.

WHO (2021g). Global vaccine safety blueprint 2.0 background research. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/MVP/EMP/SAV/2019.03). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. https://www.who.int/vaccine_safety/publications/2019_Landscape_Analysis.pdf?ua=1&ua=1 (ultimo accesso 30/12/2021)

WHO (2021h) Model List of Essential Medicines <https://list.essentialmeds.org/>

Williams D, Feely J. (1999) Underreporting of adverse drug reactions: attitudes of Irish doctors. *Ir J Med Sci*, 168, 257–61.

Wise J. Covid-19: Should we be worried about reports of myocarditis and pericarditis after mRNA vaccines? *BMJ*, 373. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1635>

Wolter, N., Jassat, W., Walaza, S., Welch, R., Moultrie, H., Groome, M., ... & Cohen, C. (2021). Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 Omicron variant in South Africa. medRxiv.

Woo EJ, Mba-Jonas A, Dimova RB, et al.(2021). Association of Receipt of the Ad26.COV2.S COVID-19 Vaccine With Presumptive Guillain-Barre Syndrome, February-July 2021. *JAMA*, 326, 1606-1613.

Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. (2020). Cryo-EM Structure of the 2019-nCoV Spike in the Prefusion Conformation. *Science*, 367, 1260-3. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>.

Wyller TB, Kittang BR, Ranhoff AH, et al. (2021). Nursing home deaths after COVID-19 vaccination. *Tidsskr Nor Lægeforen*, 141. doi: 10.4045/tidsskr.21.0383.

Wylon K, Dölle S, Worm M. (2016). Polyethylene Glycol as a Cause of Anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 12, 67.

Xu S, Yang K, Li R, Zhang L. (2020) mRNA Vaccine Era -- Mechanisms, Drug Platform and Clinical Prospection. *Int J Mol Sci*, 21(18), 6582. <https://doi.org/10.3390/ijms21186582>.

Xu, B., Fan, C. Y., Wang, A. L., Zou, Y. L., Yu, Y. H., He, C., Xia, W. G., Zhang, J. X., & Miao, Q. (2020). Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China. *The Journal of infection*, 81(1), e51–e60. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.012>

Yahi, N., Chahinian, H., & Fantini, J. (2021). Infection-enhancing anti-SARS-CoV-2 antibodies recognize both the original Wuhan/D614G strain and Delta variants. A potential risk for mass vaccination?. *Journal of Infection*, 83(5), 607-635.

Yang AC, Liu Y, Shao Y, et al. (2020). Hydroxychloroquine and Interferons for the Prophylaxis and Early Treatment of Covid19-Current Clinical Advances. *J Clin Cell Immunol*, 11, 596. DOI: [10.35248/2155-9899.20.11:596](https://doi.org/10.35248/2155-9899.20.11:596).

Yang J, Petitjean SJL, Koehler M, et al. (2020) Molecular interaction and inhibition of SARS-CoV-2 binding to the ACE2 receptor. *Nat Commun*, 11, 4541. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18319-6>.

Yang Q Lai SK. (2015) Anti-PEG Immunity: Emergence, Characteristics, and Unaddressed Questions. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 7(5), 655-77. doi: 10.1002/wnan.1339.

- Yang R, Deng Y, Huang B. et al. (2021) A core-shell structured COVID-19 mRNA vaccine with favorable biodistribution pattern and promising immunity. *Sig Transduct Target Ther*, 6, 213. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00634-z>
- Young R, Bekele T, Gunn A, et al. (2018). Developing New Health Technologies for Neglected Diseases: A Pipeline Portfolio Review and Cost Model. *Gates Open Res*, 2, 23. <https://doi.org/10.12688/gatesopenres.12817.2>.
- Young, N. S., Ioannidis, J. P. A., & Al-Ubaydli, O. (2008). Why current publication practices may distort science. *PLoS medicine*, 5(10), e201.
- Yu B, Li C, Chen P, et al. Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19. *Sci China Life Sci*, 63(10):1515-1521. doi: 10.1007/s11427-020-1732-2.
- Yu L-M, Bafadhel M, Dorward J, et al. (2021) Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*, 398(10303), 843-855. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01744-X.
- Yuen GJ. (2020) Autoimmunity in women: an eXamination of eXisting models. *Clin Immunol*, 210, 108270.
- Zamani B, Moeini Taba SM, Shayestehpour M. Systemic lupus erythematosus manifestation following COVID-19: a case report. *J Med Case Rep*, 15(1), 29. doi: 10.1186/s13256-020-02582-8.
- Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. (2020). Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 69, 1641-1647.
- Zauche LH, Wallace B, Smoots AN, et al (2021) Receipt of mRNA Covid-19 Vaccines and Risk of Spontaneous Abortion. *N Engl J Med*, 385, 1533-1535.
- Zhang H (2012). INF-gamma Release ELISpot Assay, *Bio Protocol*, vol.2, no.6, doi:10.21769/bioprotoc.120.
- Zhang L, Richards A, Barrasa MI, et al. (2021). Reverse-transcribed SARS- CoV-2 RNA can Integrate into the Genome of Cultured Human Cells and can be Expressed in Patient-derived Tissues. *Proc Natl Acad Sci*, 118(21): e2105968118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2105968118>.
- Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, et al. (2020). COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life sci*, 250, 117583. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117583>.
- Zhang XW, Yap YL. (2004). The 3D Structure Analysis of SARS-CoV S1 Protein Reveals a Link to Influenza Virus Neuraminidase and Implications for Drug and Antibody Discovery. *Theochemistry*, 681(1), 137-141. <https://doi.org/10.1016/j.theochem.2004.04.065>.
- Zhao et al. (2016). Airway Memory CD4+ Tcells Mediated Protective Immunity against Emerging Respiratory Coronaviruses, *Immunity*, vol.44, no.6, pp. 1379–1391, doi: 10.1016/j.immuni.2016.05.006.
- Zhao J et al. (2017). Recovery from the Middle East respiratory syndrome is associated with antibody and Tcell responses, *Sci.Immunol.*, vol.2, no.14, p. 5393, doi: 10.1126/sciimmunol.aan5393.
- Zhou Z-H, Stone CA, Jr, Jakubovic B, et al. (2020). Anti-PEG IgE in Anaphylaxis Associated with Polyethylene Glycol. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 9(4), 1731-1733.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.011>.
- Zimecki M, Actor JK, Kruzel ML. (2021) The potential for Lactoferrin to reduce SARS-CoV-2 induced cytokine storm. *Int Immunopharmacol*, 95, 107571. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107571.
- Zuo Y, Estes SK, Ali RA, et al. (2020). Prothrombotic Autoantibodies in Serum from Patients Hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med*, 12(570): eabd3876. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd3876>.
