

## Premessa sulle fonti del presente documento

L'**impact factor** (fattore di impatto) è un indice "bibliometrico" che serve a misurare l'autorevolezza e importanza di un giornale scientifico, ideato dall'Institute for Scientific Information. L'impact factor di una certa rivista riferito a un certo anno solare, si calcola tramite una divisione che coinvolge dei numeri basati sul numero di articoli pubblicati e sul numero delle citazioni di questi articoli. È uso infatti, nel redigere un articolo scientifico, segnalare alla fine tutti i lavori scientifici che si sono consultati (ovvero i riferimenti bibliografici), e che vengono quindi citati dagli autori. Se un articolo pubblicato in un anno viene citato negli anni successivi da 100 giornali, sarà un articolo molto citato e quindi considerato importante per la comunità scientifica.

La definizione precisa è la seguente: l'impact factor in un determinato anno è uguale al rapporto tra due numeri:

il dividendo è il numero delle citazioni ricevute in quello stesso anno da tutti gli articoli pubblicati nel biennio precedente

il divisore è il numero totale di articoli citabili pubblicati dalla rivista nel biennio precedente

Per essere più chiari possiamo fare un esempio: l'impact factor del 2021 di una certa rivista si ottiene dividendo

il numero di citazioni ricevute (nelle bibliografie di riviste selezionate dall'Institute for Scientific Information) nell'anno 2021 da parte di tutti gli articoli pubblicati nel biennio 2019-2020 sulla rivista stessa

per il numero totale di articoli citabili pubblicati dalla rivista nel medesimo biennio 2019-2020.

Quindi, se nel 2021 gli articoli pubblicati dalla rivista nei due anni precedenti (2019-2020) sono stati citati complessivamente 210 volte (nelle bibliografie di riviste selezionate dall'Institute for Scientific Information) e il numero totale di articoli citabili pubblicati dalla rivista nel biennio 2019-2020 è 70 si calcola l'impact factor con la seguente divisione:  $210/70=3$ .

L'impact factor è un indice bibliometrico riconosciuto a livello ufficiale dalla normativa italiana. Infatti nel DM del 28 luglio 2009, art. 3, comma 4 - **Valutazione dei titoli e delle valutazioni scientifiche**<sup>1</sup> si legge:

Nell'ambito dei settori scientifico-disciplinari in cui ne è riconosciuto l'uso a livello internazionale le Commissioni nel valutare le pubblicazioni si avvalgono anche dei seguenti indici:

1. numero totale delle citazioni;
2. numero medio di citazioni per pubblicazione;
3. "impact factor" totale;
4. "impact factor" medio per pubblicazione;
5. combinazioni dei precedenti parametri atte a valorizzare l'impatto della produzione scientifica del candidato (indice di Hirsch o simili)

Per quanto riguarda i valori di questo indice si nota un enorme distacco tra le 5 riviste più importanti e altre che sono pur sempre di notevole spessore: si va infatti dal **91** del **New England Journal of Medicine** al **79,3** di **The Lancet** al **7,1** della rivista **Pediatrics**, che è pur sempre una delle più autorevoli in assoluto nel suo campo (al quarto posto nella classifica delle riviste di pediatria in base proprio all'impact factor)

Detto questo i giornali più famosi e considerati più autorevoli per le loro pubblicazioni medico-scientifiche (anche perché hanno i maggiori impact factors) sono: **Lancet** (bisturi), forse il più famoso, **Journal of the American Medical Association**, **British Medical Journal**, **New England Journal of Medicine** e **Canadian Medical Association Journal**. Il **New England Journal of Medicine** in

---

<sup>1</sup> <http://attiministeriali.miur.it/anno-2009/luglio/dm-28072009-n-89.aspx>.

particolare è la più vecchia rivista di medicina al mondo, pubblicata senza interruzioni da più di due secoli, dotata del maggiore impact factor (fattore di impatto) tra tutte le riviste esistenti.

Il sito **Pubmed** è gestito dal sistema sanitario del governo degli STATI UNITI, e raccoglie ricerche scientifiche pubblicate su riviste ufficiali (riviste che pubblicano solo articoli che vengono verificati e controllati e da un comitato di revisione formato da medici).

Il sito **MedRxiv** pubblica articoli scientifici recenti non ancora passati al vaglio del comitato di revisione, ma che spesso poco dopo vengono pubblicati su riviste ufficiali. Si tratta di un sito di pre-pubblicazione che è gestito con la collaborazione di una delle più prestigiose riviste scientifiche al mondo il **British Medical Journal** (BMJ) e dell'**Università di Yale**, università privata che è considerata una delle migliori degli Stati Uniti, e il **Cold Spring Harbor Laboratory**, una fondazione no profit che gestisce un laboratorio, dei corsi e delle pubblicazioni scientifiche (in campo biomedico e biologico) che ha ospitato ben 8 premi Nobel.

Il sito **bioRxiv**, similmente al precedente, pubblica articoli scientifici recenti non ancora passati al vaglio del comitato di revisione, ma che spesso poco dopo vengono pubblicati su riviste ufficiali. Si tratta di un sito di pre-pubblicazione gestito dal sunnominato **Cold Spring Harbor Laboratory**.

Sul giornale **The lancet** è stato pubblicato nella sezione *corrispondenze* il seguente articolo **COVID-19: stigmatising the unvaccinated is not justified**<sup>2</sup> ovvero **COVID-19: stigmatizzare i non vaccinati non è giustificato**. In esso leggiamo:

Vi sono prove crescenti che gli individui vaccinati continuano ad avere un ruolo rilevante nella trasmissione. In Massachusetts, USA, sono stati rilevati un totale di 469 nuovi casi di COVID-19 durante vari eventi nel luglio 2021 e 346 (74%) di questi casi riguardavano persone completamente o parzialmente vaccinate, di cui 274 (79%) erano sintomatici (...) indicando un'elevata carica virale anche tra le persone che erano completamente vaccinate. (...) In Germania, il 55,4% dei casi sintomatici di COVID-19 in pazienti di età pari o superiore a 60 anni riguardava individui completamente vaccinati, e questa proporzione aumenta ogni settimana. (...) È quindi sbagliato e pericoloso parlare di pandemia dei non vaccinati. Storicamente, sia gli Stati Uniti che la Germania hanno generato esperienze negative stigmatizzando parti della popolazione per il colore della pelle o la religione. Invito i funzionari di alto livello e gli scienziati a fermare la stigmatizzazione inappropriata delle persone non vaccinate, che includono i nostri pazienti, colleghi e altri concittadini, e a fare uno sforzo maggiore per riunire la società.

Sempre sul giornale **The lancet** è stato pubblicato l'articolo **The epidemiological relevance of the COVID-19-vaccinated population is increasing**<sup>3</sup> ovvero **La rilevanza epidemiologica della popolazione vaccinata contro la COVID-19 è in aumento**. In esso leggiamo:

Ci si aspettava che alti tassi di vaccinazione COVID-19 riducessero la trasmissione di SARS-CoV-2 nelle popolazioni riducendo il numero di possibili fonti di trasmissione e quindi riducendo il carico della malattia COVID-19. Dati recenti, tuttavia, indicano che la rilevanza epidemiologica degli individui vaccinati contro la COVID-19 è in aumento. Nel Regno Unito è stato descritto che i tassi di attacco secondario tra i contatti familiari esposti a casi indice<sup>4</sup> completamente vaccinati erano simili ai contatti familiari esposti a casi indice non vaccinati (25% per i vaccinati vs 23% per i non vaccinati). 12 su 31 infezioni in contatti familiari completamente vaccinati (39%) sono derivate da casi indice

---

<sup>2</sup> *Lancet* Correspondence, Volume 398, Issue 10314, P1871, NOVEMBER 20, 2021, autore *Günter Kampf*;  
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02243-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02243-1/fulltext)

<sup>3</sup> *The Lancet* (Regional Health – Letter) VOLUME 11, 100272, DECEMBER 01, 2021, autore *Günter Kampf*;  
[https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762\(21\)00258-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762(21)00258-1/fulltext)

<sup>4</sup> Soggetti che hanno diffuso l'infezione.

collegati a livello epidemiologico completamente vaccinati. La carica virale di picco non differiva in base allo stato di vaccinazione o al tipo di variante.

In Germania, il tasso di casi sintomatici di COVID-19 tra i completamente vaccinati (“infezioni da sfondamento”<sup>5</sup>) è segnalato settimanalmente dal 21 luglio 2021 ed era del 16,9% a quel tempo tra i pazienti di 60 anni e più. Questa proporzione sta aumentando di settimana in settimana ed era del 58,9% il 27 ottobre 2021 (Figura 1), il che fornisce una chiara evidenza della crescente rilevanza dei vaccinati come possibile fonte di trasmissione. Una situazione simile è stata descritta per il Regno Unito. Tra la settimana 39 e la 42, sono stati segnalati un totale di 100.160 casi di COVID-19 tra cittadini di età pari o superiore a 60 anni. 89.821 si sono verificati tra i completamente vaccinati (89,7%), 3.395 tra i non vaccinati (3,4%). Una settimana prima, il tasso di casi COVID-19 per 100.000 era più alto nel sottogruppo dei vaccinati rispetto al sottogruppo dei non vaccinati in tutti i gruppi di età di 30 anni o più.

In Israele è stata segnalata un'epidemia nosocomiale che ha coinvolto 16 operatori sanitari, 23 pazienti esposti e due familiari. La fonte era un paziente COVID-19 completamente vaccinato. Il tasso di vaccinazione è stato del 96,2% tra tutti gli individui esposti (151 operatori sanitari e 97 pazienti). Quattordici pazienti completamente vaccinati si sono ammalati gravemente o sono morti, i due pazienti non vaccinati hanno sviluppato una malattia lieve

I Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) identificano quattro delle prime cinque contee con la più alta percentuale di popolazione completamente vaccinata (99,9-84,3%) come contee ad alta trasmissione. Molti decisori<sup>6</sup> presumono che i vaccinati possano essere esclusi come fonte di trasmissione. Sembra essere gravemente negligente ignorare la popolazione vaccinata come possibile e rilevante fonte di trasmissione al momento di decidere sulle misure di controllo della salute pubblica.

Sull'**European Journal of Epidemiology** pubblicazione scientifica nel campo dell'epidemiologia, scienza che misura e valuta con strumenti matematici-statistici la diffusione delle varie malattie, con un impact factor che si aggira sul 6,5 (e quindi di discreto valore) è stato pubblicato l'articolo scientifico **Increases in COVID-19 are unrelated to levels of vaccination across 68 countries and 2947 counties in the United States**<sup>7</sup> ovvero **L'aumento dei casi di COVID-19 misurato in 68 nazioni e 2947 contee degli Stati Uniti non è correlato ai tassi di vaccinazione**. In esso leggiamo:

I vaccini sono attualmente la principale strategia di mitigazione per combattere il COVID-19 in tutto il mondo. Ad esempio, si sostiene che la narrativa relativa al continuo aumento di nuovi casi negli Stati Uniti (USA) sia guidata da aree con bassi tassi di vaccinazione. Una narrativa simile è stata osservata anche in paesi come la Germania e il Regno Unito. Allo stesso tempo, Israele, che è stato acclamato per i suoi rapidi ed alti tassi di vaccinazione, ha visto anche una sostanziale ripresa dei casi di COVID-19. Indaghiamo la relazione tra la percentuale di popolazione completamente vaccinata e i nuovi casi di COVID-19 in 68 paesi e in 2947 contee negli Stati Uniti.

A livello nazionale, non sembra esserci alcuna relazione distinguibile tra la percentuale di popolazione completamente vaccinata e i nuovi casi di COVID-19 negli ultimi 7 giorni (Fig. 1). In effetti, la linea di tendenza suggerisce un'associazione marginalmente positiva in modo tale che i paesi con una percentuale più elevata di popolazione completamente vaccinata abbiano casi COVID-19 più elevati per 1 milione di persone. In particolare, Israele con oltre il 60% della popolazione completamente vaccinata ha avuto i casi di COVID-19 più alti per 1 milione di persone negli ultimi 7 giorni. La mancanza di un'associazione significativa tra la percentuale di popolazione

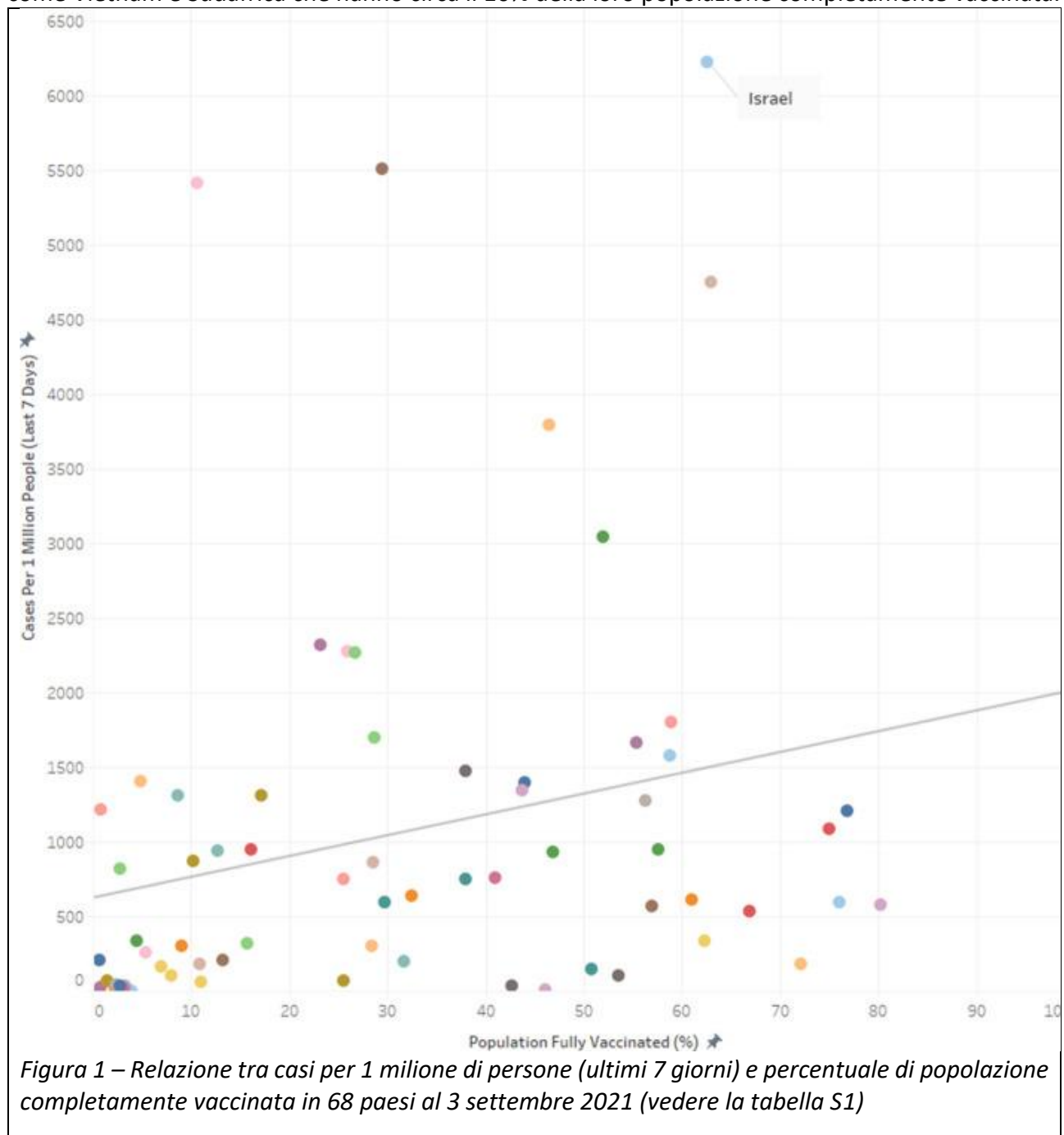
---

<sup>5</sup> Infezioni in soggetti con anticorpi, pienamente vaccinati o già esposti al virus.

<sup>6</sup> Governanti, parlamentari, sindaci, governatori, etc.

<sup>7</sup> *European Journal of Epidemiology*. 2021 Sep 30 : 1–4, autori S. V. Subramanian, Akhil Kumar; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8481107/>.

completamente vaccinata e i nuovi casi di COVID-19 è ulteriormente esemplificata, ad esempio, dal confronto tra Islanda e Portogallo. Entrambi i paesi hanno oltre il 75% della loro popolazione completamente vaccinata e hanno più casi di COVID-19 per 1 milione di persone rispetto a paesi come Vietnam e Sudafrica che hanno circa il 10% della loro popolazione completamente vaccinata.



Anche nelle contee degli Stati Uniti, la mediana dei nuovi casi di COVID-19 per 100.000 persone negli ultimi 7 giorni è in gran parte simile tra le categorie della percentuale di popolazione completamente vaccinata (Fig. 2).

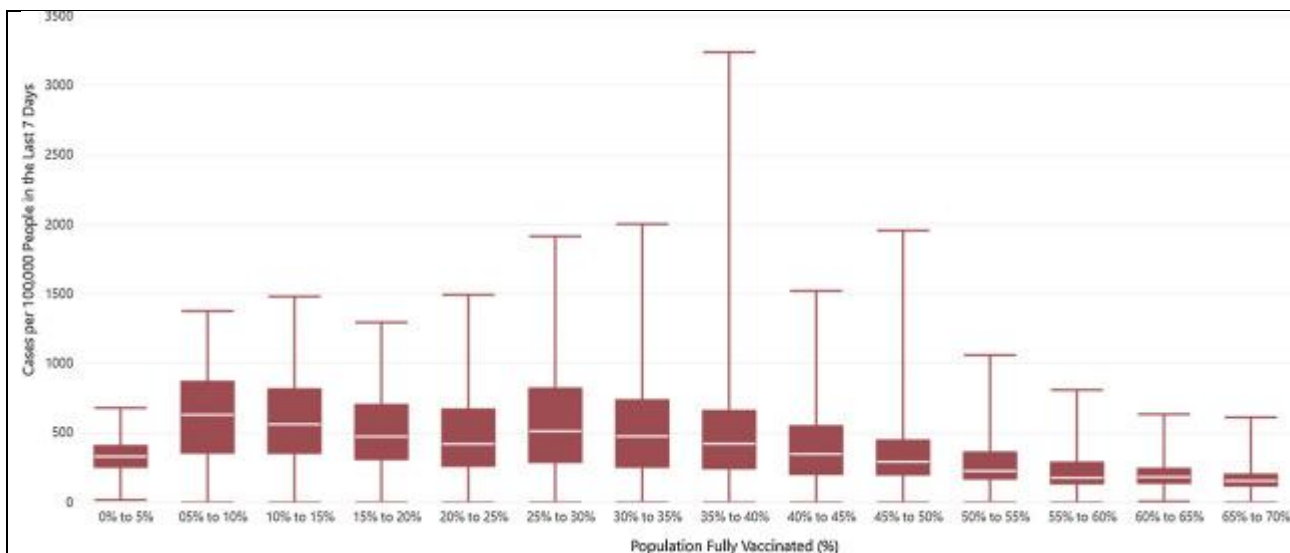


Figura 2 – Intervallo mediano, interquartile e variazione dei casi per 100.000 persone negli ultimi 7 giorni rispetto alla percentuale di popolazione completamente vaccinata al 2 settembre 2021

In particolare, c'è anche una sostanziale variazione della contea nei nuovi casi di COVID-19 all'interno delle categorie di popolazione percentuale completamente vaccinata. Sembra inoltre che non vi sia alcuna segnalazione significativa di casi COVID-19 in diminuzione con percentuali più elevate di popolazione completamente vaccinata (Fig. 3).

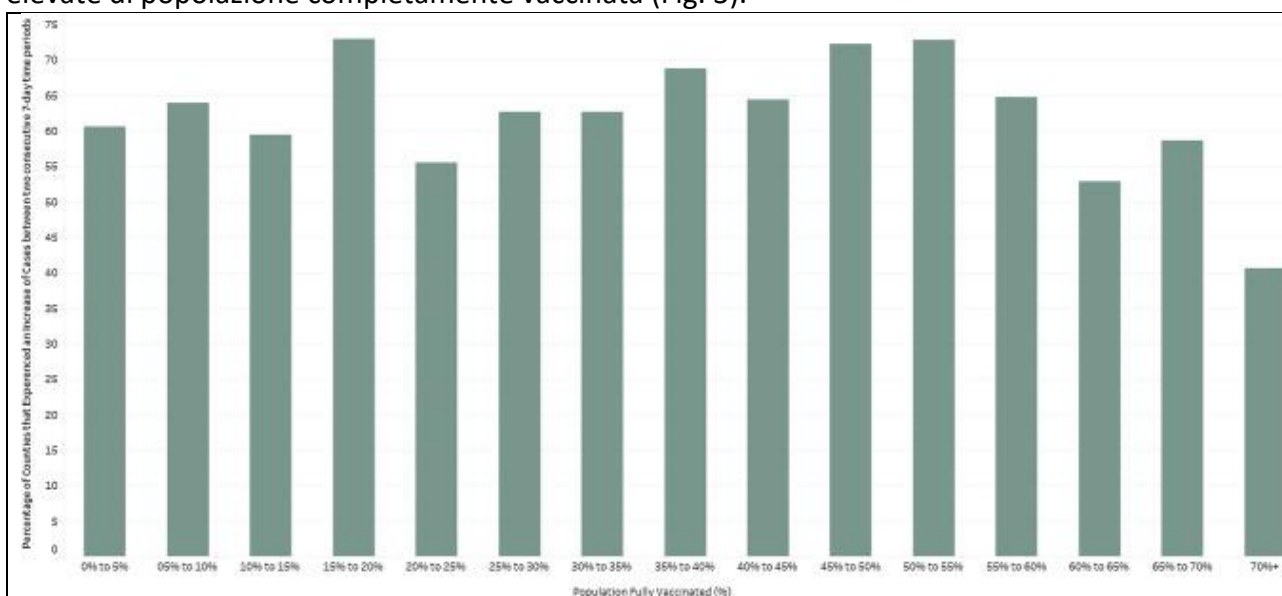


Figura 3 – Percentuale di contee che hanno registrato un aumento di casi tra due periodi consecutivi di 7 giorni per percentuale di popolazione completamente vaccinata in 2947 contee al 2 settembre 2021

Sul sunnominato sito di pre-stampa **medRxiv** è stato pubblicato l'articolo **Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection with the Omicron or Delta variants following a two-dose or booster BNT162b2 or mRNA-1273 vaccination series: A Danish cohort study**<sup>8</sup> ovvero **Efficacia del vaccino contro l'infezione da SARS-CoV-2 con le varianti Omicron o Delta a seguito di una serie di**

<sup>8</sup> Pubblicato su *medRxiv* il 22/12/21, autori *Christian Holm Hansen, Astrid Blicher Schelde, Ida Rask Moustsen-Helm, Hanne-Dorthe Emborg, Tyra Grove Krause, Kåre Mølbak, Palle Valentiner-Branth*,; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.20.21267966v2>.

**vaccinazioni a due dosi o di richiamo BNT162b2 o mRNA-1273: uno studio di coorte danese** [dove BNT162b2 sta per Pfizer-BioNTech e mRNA-1273 per spikevax-Moderna]. Qui di seguito la traduzione integrale.

### **Riassunto (abstract)**

In questa breve comunicazione mostriamo i risultati della ricerca originale con le prime stime dai database nazionali danesi dell'efficacia del vaccino (VE) contro la nuova variante SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) fino a cinque mesi dopo una serie di vaccinazioni primarie con i vaccini BNT162b2 o mRNA-1273.

Il nostro studio fornisce prove di protezione contro l'infezione con la variante Omicron dopo il completamento di una serie di vaccinazioni primarie con i vaccini BNT162b2 o mRNA-1273; in particolare, abbiamo trovato un VE contro la variante Omicron del 55,2% (intervallo di confidenza 95% (CI): 23,5-73,7%) e 36,7% (95% CI: -69,9-76,4%) per i vaccini BNT162b2 e mRNA-1273, rispettivamente, nel primo mese dopo la vaccinazione primaria. Tuttavia, il VE è significativamente inferiore a quello contro l'infezione da Delta e diminuisce rapidamente nel giro di pochi mesi. La VE viene ristabilita dopo la rivaccinazione con il vaccino BNT162b2 (54,6%, 95% CI: dal 30,4 al 70,4%).

### **INTRODUZIONE**

Il 26 novembre 2021, la variante B.1.1.529 del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta grave, denominata Omicron, è stata classificata come una variante preoccupante dall'OMS e si sta attualmente diffondendo rapidamente in tutto il mondo, anche in Danimarca. Qui, stimiamo la protezione del vaccino COVID-19 contro l'infezione da Omicron o Delta fino a cinque mesi dopo la vaccinazione primaria utilizzando dati a livello nazionale danese.

---

### **METODI**

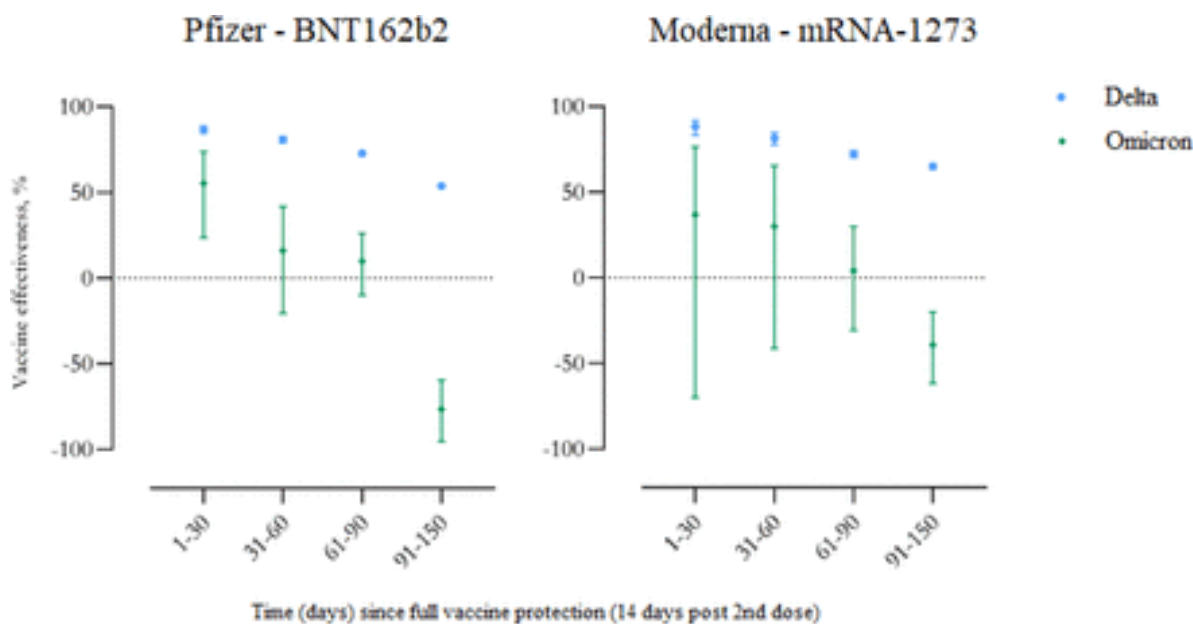
(...). Gli individui non vaccinati sono stati seguiti dal 20 novembre. Gli individui vaccinati che hanno contribuito alla stima per il primo periodo (1-30 giorni dopo la protezione completa) sono stati seguiti dal 20 novembre o, se successivo, 14 giorni dopo aver ricevuto la seconda dose, e sono stati osservati fino al 12 dicembre o, se prima, al 30 giorni dopo la protezione completa (44 giorni dopo la seconda dose). Gli individui vaccinati che hanno contribuito alle stime per i tre periodi successivi sono stati osservati in modo simile rispettivamente dal giorno 31-60, 61-90 e 91-150 dopo la protezione completa. Il follow-up è stato fermato non prima del 12 dicembre, in seguito a test PCR SARS-CoV-2 positivo, emigrazione, morte, vaccinazione per non vaccinati o rivaccinazione per individui vaccinati. Gli individui precedentemente positivi alla PCR SARS-CoV-2 sono stati esclusi.

VE è stato calcolato come 1-HR con HR (rapporto di rischio) stimato in un modello di regressione di Cox aggiustato per età, sesso e regione geografica e utilizzando l'ora del calendario come scala temporale sottostante.

---

### **RISULTATI**

Entro il 12 dicembre 2021, in Danimarca erano stati identificati 5.767 casi di Omicron con un'età media di 28 anni (93% <60 anni). Tra coloro che avevano completato più recentemente la vaccinazione primaria, la VE contro Omicron era del 55,2% (intervallo di confidenza 95%: 23,5-73,7%) e 36,7% (-69,9-76,4%) per i vaccini BNT162b2 e mRNA-1273, rispettivamente, ma con prove di un rapido declino nel corso di cinque mesi. In confronto, VE contro Delta era significativamente più alto e meglio conservato nello stesso periodo (vedi [figura](#) e [tabella](#) ).



**Figura**

Efficacia del vaccino contro l'infezione da SARS-CoV-2 con le varianti Delta e Omicron, mostrata separatamente per i vaccini BNT162b2 e mRNA-1273. Le barre verticali indicano gli intervalli di confidenza del 95%.

Time since vaccine protection	Pfizer – BNT162b2				Moderna - mRNA-1273			
	Omicron		Delta		Omicron		Delta	
	Cases	VE, % (95% CI)	Cases	VE, % (95% CI)	Cases	VE, % (95% CI)	Cases	VE, % (95% CI)
1-30 days	14	55.2 (23.5; 73.7)	171	86.7 (84.6; 88.6)	4	36.7 (-69.9; 76.4)	29	88.2 (83.1; 91.8)
31-60 days	32	16.1 (-20.8; 41.7)	454	80.9 (79.0; 82.6)	8	30.0 (-41.3; 65.4)	116	81.5 (77.7; 84.6)
61-90 days	145	9.8 (-10.0; 26.1)	3,177	72.8 (71.7; 73.8)	48	4.2 (-30.8; 29.8)	1,037	72.2 (70.4; 74.0)
91-150 days	2,851	-76.5 (-95.3; -59.5)	34,947	53.8 (52.9; 54.6)	393	-39.3 (-61.6; -20.0)	3,459	65.0 (63.6; 66.3)
1-30 days after booster vaccination protection	29	54.6 (30.4; 70.4)	453	81.2 (79.2; 82.9)	-	-	5	82.8 (58.8; 92.9)

CI = confidence intervals; VE = vaccine effectiveness. VE estimates adjusted for 10-year age groups, sex and region (five geographical regions). Vaccine protection was assumed 14 days post 2<sup>nd</sup> dose. Insufficient data to estimate mRNA-1273 booster VE against Omicron.

**Tabella**

Efficacia stimata del vaccino per BNT162b2 e mRNA-1273 contro l'infezione con le varianti SARS-CoV-2 Omicron e Delta dal 20 novembre al 12 dicembre 2021, Danimarca.

La VE tra coloro che avevano ricevuto una dose di richiamo da 14 a 44 giorni prima era del 54,6% (dal 30,4 al 70,4%) utilizzando come confronto quelli con solo la vaccinazione primaria (analisi limitata ai soggetti con almeno 60 anni).

**DISCUSSIONE**

La VE contro Omicron era inizialmente del 55,2% dopo la vaccinazione primaria BNT162b2, ma successivamente è diminuita rapidamente. Sebbene stimata con meno precisione, la VE contro Omicron dopo la vaccinazione primaria con mRNA-1273 indicava similmente un rapido declino della protezione. In confronto, entrambi i vaccini hanno mostrato una protezione più elevata e più duratura contro Delta. Le stime negative nel periodo finale suggeriscono probabilmente diversi comportamenti e/o modelli di esposizione nelle coorti vaccinate e non vaccinate che causano una sottostima del VE. Questo è stato probabilmente il risultato della rapida diffusione di Omicron inizialmente attraverso eventi singoli (super-diffusione) che causano molte infezioni tra individui giovani e vaccinati.

Un recente studio dall'Inghilterra (in pre stampa) ha riscontrato una maggiore efficacia contro Omicron sintomatico inizialmente dopo la vaccinazione BNT162b2 seguita da un rapido declino della

protezione e che VE è aumentato al 75,5% (56,1-86,3%) due settimane dopo la vaccinazione di richiamo utilizzando individui non vaccinati come confronto.

Il nostro studio contribuisce all'evidenza emergente che la protezione del vaccino primario BNT162b2 o mRNA-1273 contro Omicron diminuisce rapidamente nel tempo con la vaccinazione di richiamo che offre un significativo aumento della protezione. Alla luce dell'aumento esponenziale dei casi di Omicron, questi risultati evidenziano la necessità di un massiccio lancio di vaccinazioni e vaccinazioni di richiamo.

**NOTA DEL TRADUTTORE:** *guardando i dati si evince che l'efficacia contro Omicron dal giorno 91 diventa negativa: -76,5%*

Sul sito medRxiv è stato pubblicato l'articolo **Transmission of Delta Variant between vaccinated healthcare workers<sup>9</sup>**, ovvero **Trasmissione della variante Delta B.1.617.2 tra operatori sanitari vaccinati a Delhi, India**. Qui di seguito il riassunto introduttivo

#### **Riassunto (abstract)**

Infezioni di sfondamento<sup>10</sup> con la variante SARS-CoV-2 Delta sono state segnalate in soggetti vaccinati e in individui infettati con varianti precedenti. Tuttavia, il potenziale per gli individui completamente vaccinati (due dosi) di trasmettere SARS-CoV-2 non è chiaro. Qui analizziamo i dati degli operatori sanitari in due ospedali in India, ricostruendo probabili reti di trasmissione da dati epidemiologici e di sequenza del genoma del virus utilizzando una suite di approcci computazionali. Tra i casi noti identifichiamo un'alta probabilità che individui doppiamente vaccinati trasmettano SARS-CoV-2 e potenziali casi di trasmissione del virus tra individui che avevano ricevuto due dosi di vaccino. I nostri risultati evidenziano la necessità di misure di controllo delle infezioni in corso anche nelle popolazioni altamente vaccinate.

Sul sito bioRxiv è stato pubblicato l'articolo **Striking Antibody Evasion Manifested by the Omicron Variant of SARS-CoV-2<sup>11</sup>** ovvero **Sorprendente evasione anticorpale manifestata dalla variante Omicron del SARS-CoV-2**, di cui qui di seguito è fornito il riassunto introduttivo.

#### **Riassunto (abstract)**

La variante Omicron (B.1.1.529) del SARS-CoV-2 (virus della sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2) è stata rilevata solo di recente nell'Africa meridionale, ma la sua successiva diffusione è stata ampia, sia a livello regionale che globale. Si prevede che diventerà dominante nelle prossime settimane, probabilmente a causa di una maggiore trasmissibilità. Una caratteristica sorprendente di questa variante è il gran numero di mutazioni della proteina dello spuntone<sup>12</sup> che rappresentano una minaccia per l'efficacia degli attuali vaccini COVID-19 (malattia del coronavirus 2019) e delle

---

<sup>9</sup> Pubblicato il 19/11/2021 su *Medrxiv*, autori *Steven A. Kemp, Mark TK Cheng, Will Hamilton, et al.*; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.19.21266406v1.full>.

<sup>10</sup> Infezioni in soggetti con anticorpi, pienamente vaccinati o già esposti al virus.

<sup>11</sup> Autori *Lihong Liu, Sho Iketani, Yicheng Guo, et al.*, pubblicato in pre-stampa su *bioRxiv* il 17/12/21; <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.14.472719v3>

<sup>12</sup> Detta anche "spike" protein.



terapie anticorpali. Questa preoccupazione è amplificata dai risultati del nostro studio. Abbiamo riscontrato che B.1.1.529 è marcatamente resistente alla neutralizzazione da parte del siero non solo da pazienti convalescenti, ma anche da individui vaccinati con uno dei quattro vaccini COVID-19 ampiamente utilizzati. Anche il siero di persone vaccinate e potenziate con vaccini a base di mRNA ha mostrato un'attività neutralizzante sostanzialmente diminuita contro B.1.1.529. Valutando un pannello di anticorpi monoclonali a tutti i cluster di epitopi<sup>13</sup> noti sulla proteina dello spuntone, abbiamo notato che l'attività di 17 dei 19 anticorpi testati era abolita o ridotta, compresi quelli attualmente autorizzati o approvati per l'uso nei pazienti. Inoltre, abbiamo anche identificato quattro nuove mutazioni di proteine dello spuntone (S371L, N440K, G446S e Q493R) che conferiscono una maggiore resistenza anticorpale a B.1.1.529.

Sulla rivista *The Journal of Physical Chemistry Letters* (impact factor attuale 6,5) è stato pubblicato l'articolo **Mechanisms of SARS-CoV-2 Evolution Revealing Vaccine-Resistant Mutations in Europe and America**<sup>14</sup> ovvero **I meccanismi dell'evoluzione del SARS-CoV-2 rivelano mutazioni resistenti ai vaccini in Europa e in America**. Qui di seguito il riassunto introduttivo.

#### **Riassunto (abstract)**

L'importanza di comprendere l'evoluzione di SARS-CoV-2 non può essere trascurata. Studi recenti confermano che la selezione naturale è il meccanismo dominante dell'evoluzione di SARS-CoV-2, che favorisce le mutazioni che rafforzano l'infettività virale. Qui, dimostriamo che le mutazioni vaccinali o resistenti agli anticorpi forniscono un nuovo meccanismo di evoluzione virale. In particolare, la mutazione resistente al vaccino Y449S nel dominio legante il recettore della proteina spike (S), che si è verificata nelle co-mutazioni Y449S e N501Y, ha ridotto l'infettività rispetto a quella dell'originale SARS-CoV-2 ma può bloccare gli anticorpi esistenti che neutralizzano il virus. Seguendo le traiettorie evolutive delle mutazioni resistenti ai vaccini in oltre 2,2 milioni di genomi SARS-CoV-2, riveliamo che l'insorgenza e la frequenza delle mutazioni resistenti al vaccino sono fortemente correlate con i tassi di vaccinazione in Europa e in America. Prevediamo che, come via di trasmissione complementare, le mutazioni vaccinali o resistenti agli anticorpi, come quelle in Omicron, diventeranno un meccanismo dominante dell'evoluzione del SARS-CoV-2 quando la maggior parte della popolazione mondiale sarà vaccinata o infetta. Il nostro studio fa luce sull'evoluzione e sulla trasmissione di SARS-CoV-2 e consente la progettazione di vaccini e farmaci anticorpali di prossima generazione a prova di mutazione.

---

<sup>13</sup> L'epitopo (detto anche *determinante antigenico*) è quella parte dell'antigene cui si collega l'anticorpo specifico. Un singolo antigene, una singola molecola dell'agente infettivo che viene riconosciuta dal nostro sistema immunitario, può contenere diversi epitopi cui corrispondono diversi anticorpi.

<sup>14</sup> *The Journal of Physical Chemistry Letters*. 2021 Dec 16; 12(49): 11850–11857, autori Rui Wang, Jiahui Chen, Guo-Wei Wei; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8672435/>.

Su PLOS ONE (rivista con impact factor 3,2) è stato pubblicato l'articolo **Risk of rapid evolutionary escape from biomedical interventions targeting SARS-CoV-2 spike protein<sup>15</sup>** ovvero **Rischio di rapida fuga evolutiva dagli interventi biomedici mirati alla proteina spike SARS-CoV-2**

Il dominio che lega il recettore della proteina dello spuntone (RBD<sup>16</sup>) del SARS-CoV-2 è il bersaglio molecolare di molti vaccini e profilattici basati su anticorpi volti a tenere sotto controllo il COVID-19. Un focus molecolare così ristretto solleva lo spettro dell'evasione immunitaria virale come potenziale modalità di fallimento per questi interventi biomedici. Con l'emergere di nuovi ceppi di SARS-CoV-2 con alterata trasmissibilità e potenziale di evasione immunitaria, una domanda critica è questa: con che facilità il virus può sfuggire agli anticorpi neutralizzanti (nAbs<sup>17</sup>) che prendono di mira il RBD della proteina dello spuntone? Per rispondere a questa domanda, abbiamo combinato un'analisi struttura-funzione del RBD con un quadro di modellazione evolutiva.

La nostra analisi struttura-funzione ha rivelato che gli epitopi per gli anticorpi neutralizzanti che hanno come bersaglio il RBD si sovrappongono sostanzialmente l'uno all'altro e possono essere elusi da mutanti di fuga con affinità ACE2 paragonabili al tipo selvatico, che si osservano nei dati di sorveglianza della sequenza e infettano le cellule in vitro.

Ciò suggerisce che il fitness cost<sup>18</sup> delle mutazioni che eludono gli anticorpi neutralizzanti sia basso. Abbiamo quindi utilizzato modelli evolutivi per prevedere la frequenza della fuga immunitaria prima e dopo la presenza diffusa degli anticorpi neutralizzanti a causa di vaccini, immunizzazione passiva o immunità naturale. Il nostro modello suggerisce che i SARS-CoV-2 mutanti, con una o due mutazioni leggermente deleterie, dovrebbero esistere in numero elevato a causa della variazione genetica neutra, e di conseguenza la resistenza ai vaccini o ad altri profilattici che si basano su uno o due anticorpi per la protezione può svilupparsi rapidamente e ripetutamente in caso di selezione positiva. Le tempistiche di resistenza previste sono paragonabili a quelle della cinetica di decadimento degli anticorpi neutralizzanti allevati contro antigeni vaccinali o naturali, sollevando un secondo potenziale meccanismo di perdita di immunità nella popolazione. Le strategie per l'eliminazione virale dovrebbero quindi essere diversificate tra bersagli molecolari e modalità terapeutiche.

Sul sito medRxiv è stato pubblicato l'articolo **Increased risk of infection with SARS-CoV-2 Beta, Gamma, and Delta variant compared to Alpha variant in vaccinated individuals<sup>19</sup>**, ovvero **Aumento del rischio d'infezione con la variante Beta, Gamma e Delta del SARS-CoV-2 rispetto alla variante Alpha negli individui vaccinati**. Ecco quanto leggiamo nel riassunto introduttivo dell'articolo

### Riassunto (abstract)

---

<sup>15</sup> Pubblicato su *PLOS ONE* 2021 Apr 28;16(4):e0250780, autori *Debra Van Egeren, Alexander Novokhodko, Madison Stoddard, et al.*; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33909660/>.

<sup>16</sup> Receptor Binding Domain.

<sup>17</sup> Neutralizing Antibodies.

<sup>18</sup> Quanto costa al virus o batterio mutare per adeguarsi a una situazione differente, per esempio quanto perde un batterio a diventare resistente agli antibiotici diventando al contempo lento a crescere e a replicarsi o consumando più energia.

<sup>19</sup> Pubblicato in pre stampa su *medRxiv* il 24/11/21, autori *Stijn P. Andeweg, Harry Vennema, Irene Veldhuijzen, et al.*; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.24.21266735v1>.

La misura in cui le varianti che destano preoccupazione (VOC<sup>20</sup>) del coronavirus 2 della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2) sfondano l'immunità indotta da infezione o vaccino non è ben compresa. Qui, analizziamo 28.578 campioni sequenziati di SARS-CoV-2 da individui con stato immunitario noto ottenuti attraverso i test forniti dalla comunità nazionale nei Paesi Bassi da marzo ad agosto 2021. Troviamo prove di un aumento del rischio di infezione da parte delle varianti Beta (B.1.351), Gamma (P.1) o Delta (B.1.617.2) rispetto alla variante Alpha (B.1.1.7) dopo la vaccinazione. Non sono state riscontrate differenze evidenti tra i diversi vaccini. Tuttavia, l'effetto è stato maggiore nei primi 14-59 giorni dopo la vaccinazione completa rispetto a 60 giorni e oltre. A differenza dell'immunità indotta dal vaccino, nessun aumento del rischio di reinfezione con le varianti Beta, Gamma o Delta rispetto alla variante Alfa, è stato riscontrato negli individui con immunità indotta dall'infezione.

Sul giornale **British Medical Journal**, uno dei più famosi ed autorevoli al mondo, (impact factor **30,2**) è stato pubblicato l'articolo **Elapsed time since BNT162b2 vaccine and risk of SARS-CoV-2 infection: test negative design study**<sup>21</sup> ovvero **Tempo trascorso dal vaccino BNT162b2 e rischio di infezione da SARS-CoV-2: studio con progettazione di test negativo**<sup>22</sup>. In esso leggiamo:

#### **Riassunto (abstract)**

##### **Obiettivi**

Determinare se il tempo trascorso dalla seconda iniezione del vaccino a mRNA Pfizer-BioNTech BNT162b2 fosse significativamente associato al rischio di infezione da covid-19 dopo la vaccinazione nelle persone che avevano ricevuto due iniezioni di vaccino.

(...)

##### **Partecipanti**

Adulti di età  $\geq 18$  anni che avevano ricevuto un test di reazione a catena della polimerasi a trascrizione inversa (RT-PCR) tra il 15 maggio 2021 e il 17 settembre 2021, almeno tre settimane dopo la seconda iniezione di vaccino, non avevano ricevuto una terza iniezione di vaccino e non avevano nessuna storia di infezione da covid-19.

(...) Gli individui che sono risultati positivi per SARS-CoV-2 e i controlli sono stati abbinati per settimana di test, categoria di età e gruppo demografico (ebrei ultra-ortodossi, individui di origine araba e popolazione generale). La regressione logistica condizionale è stata aggiustata per età, sesso, stato socioeconomico e condizioni di comorbidità.

##### **Risultati**

83.057 adulti hanno ricevuto un test RT-PCR per SARS-CoV-2 durante il periodo di studio e il 9,6% ha avuto un risultato positivo. Il tempo trascorso dall'iniezione del vaccino è stato significativamente più lungo negli individui risultati positivi ( $P < 0,001$ ). L'odds ratio aggiustato per l'infezione a intervalli di tempo  $> 90$  giorni dalla vaccinazione era significativamente aumentato rispetto al riferimento a quanto avvenuto per un tempo  $< 90$  giorni: 2,37 (intervallo di confidenza 95% da 1,67 a 3,36) per 90-119 giorni, 2,66 (da 1,94 a 3,66) per 120-149 giorni, 2,82 (da 2,07 a 3,84) per 150-179 giorni e 2,82 (da 2,07 a 3,85) per  $\geq 180$  giorni ( $P < 0,001$  per ogni intervallo di 30 giorni).

---

<sup>20</sup> Variants Of Concern.

<sup>21</sup> *The British Medical Journal* 2021; 375:e067873, autori Ariel Israel, Eugene Merzon, Alejandro A Schäffer, et al.; <https://www.bmj.com/content/375/bmj-2021-067873>.

<sup>22</sup> Si tratta di una variante dello studio "caso-controllo", ovvero di quel tipo di studio che prende in considerazione due gruppi omogenei che differiscono solo per la presenza o meno di un certo esito.

## Conclusioni

In questa vasta popolazione di adulti testati per SARS-CoV-2 mediante RT-PCR dopo due dosi di vaccino mRNA BNT162b2, è stato osservato un graduale aumento del rischio di infezione per gli individui che hanno ricevuto la seconda dose di vaccino dopo almeno 90 giorni.

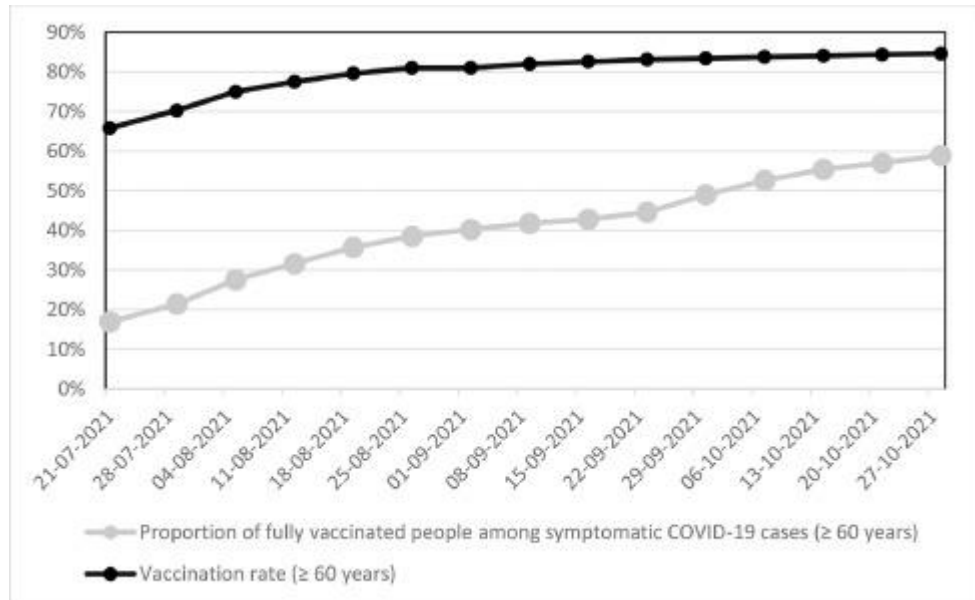


Figura 1 Tassi di vaccinazione e proporzioni di persone completamente vaccinate tra i casi sintomatici di COVID-19 (≥ 60 anni) in Germania tra il 21 luglio e il 27 ottobre 2021 in base ai rapporti settimanali del Robert Koch-Institute

Su **medRxiv** è stato pubblicato l'articolo **Transmission potential of vaccinated and unvaccinated persons infected with the SARS-CoV-2 Delta variant in a federal prison, July–August 2021**<sup>23</sup> ovvero **Potenziale di trasmissione di persone vaccinate e non vaccinate infettate dalla variante Delta in una prigione federale, Luglio-Agosto 2021**. Qui di seguito il riassunto introduttivo.

### Riassunto (abstract)

**Contesto** La misura in cui le persone vaccinate che vengono infettate da SARS-CoV-2 contribuiscono alla trasmissione non è chiara. Durante un focolaio della variante Delta di SARS-CoV-2 tra persone incarcerate con alti tassi di vaccinazione in una prigione federale, abbiamo valutato i marcatori di diffusione virale in persone vaccinate e non vaccinate.

**Metodi** Le persone incarcerate consenzienti con infezione confermata da SARS-CoV-2 hanno fornito campioni nasali del turbinato medio ogni giorno per 10 giorni consecutivi e hanno riportato i dati sui sintomi tramite questionario. Su questi campioni nasali è stata eseguita la reazione a catena della polimerasi di trascrizione inversa in tempo reale (RT-PCR), il sequenziamento dell'intero genoma virale e la coltura virale. La durata della positività alla RT-PCR e la positività della coltura virale è stata valutata utilizzando l'analisi di sopravvivenza.

<sup>23</sup> Pubblicato il 19/11/2021 su *medRxiv*, autori *Phillip P. Salvatore, Christine C. Lee, Sadia Sleweon, et al.*; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.12.21265796v1>.

**Risultati** Un totale di 978 campioni sono stati forniti da 95 partecipanti, di cui 78 (82%) erano completamente vaccinati e 17 (18%) non erano completamente vaccinati. Non sono state rilevate differenze significative nella durata della positività alla RT-PCR tra i partecipanti completamente vaccinati (mediana: 13 giorni) rispetto a quelli non completamente vaccinati (mediana: 13 giorni;  $p=0,50$ ) o nella durata della positività alla coltura (mediana: 5 giorni e 5 giorni;  $p=0,29$ ). Tra i partecipanti completamente vaccinati, la durata complessiva della positività della coltura è stata più breve tra i destinatari del vaccino Moderna rispetto ai destinatari del vaccino Pfizer ( $p = 0,048$ ) o Janssen ( $p = 0,003$ ).

**Conclusioni** Poiché questo campo continua a svilupparsi, i medici e gli operatori della sanità pubblica dovrebbero considerare le persone vaccinate che vengono infettate da SARS-CoV-2 come non meno infettive delle persone non vaccinate. Questi risultati sono di fondamentale importanza, specialmente in contesti di aggregazione in cui la trasmissione virale può portare a grandi epidemie.

**Dichiarazione degli interessi concorrenti** Gli autori non hanno dichiarato alcun interesse concorrente.

**Dichiarazione di finanziamento**

Questo studio è stato finanziato dai Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie.