

ABBIAMO LETTO LO STUDIO PFIZER

## Vaccino, efficacia discutibile a scapito della sicurezza

ATTUALITÀ

14-12-2020

Paolo  
Bellavite\*



Il N. England Journal of Medicine ha pubblicato i primi risultati del trial di fase 2/3 del vaccino anticovid Pfizer (si chiama [BNT162b2](#)).

**Come era stato fatto trapelare in anteprima**, il nuovo vaccino, il primo ad entrare in distribuzione generale, vanta un'ottima efficacia: dopo circa 100 giorni dalla vaccinazione, tra 18.198 vaccinati si sono avuti 8 casi di Covid-19, mentre tra 18.325 soggetti che hanno ricevuto il *"placebo"* (soluzione salina) si sono registrati 162 casi. Questa suddivisione dei casi corrisponde al 95,0% di efficacia del vaccino. L'incidenza cumulativa dei casi di Covid-19 nel tempo tra i destinatari del vaccino e del *placebo* inizia a divergere di 12 giorni dopo la prima dose. Non si può che congratularsi con i ricercatori di questo successo, che dimostra se non altro la grande capacità tecnologica raggiunta in pochissimo tempo dalla scienza biomedica mondiale e statunitense in particolare. Da fine gennaio, cioè da quando hanno saputo la sequenza del RNA virale, sono riusciti a produrre il vaccino e sperimentarlo su migliaia di esseri umani in più fasi. L'editore scrive in un commento *"This is a triumph"*.

**Ci sono però dei problemi**, e grossi, che sarebbe pericoloso ignorare. Segnarli pur in presenza di un clima di attesa spasmodica e nel momento in cui partono gli inoculi, potrebbe sembrare di far la parte dei "perenni scontenti". Invece è un servizio alla Verità e alla Scienza, che crescono nel libero confronto delle idee e dei risultati. Quindi è nell'interesse di tutti, compresi coloro che liberamente scelgono di vaccinarsi. I problemi derivano sostanzialmente dalla **fretta** con cui tutta la ricerca è stata portata avanti, sotto un'enorme pressione commerciale e politica, e quindi dal fatto che si passi alla fase operativa prima che la ricerca sia conclusa e si abbiano dati consistenti sull'efficacia ma soprattutto sulla sicurezza del vaccino.

**Cominciando dall'efficacia**, un primo dubbio nasce dal fatto che ci potrebbe essere una sfasatura nella denuncia dei casi nei due gruppi (vaccino e soluzione salina). Per ragioni pratiche, gli investigatori si sono affidati ai partecipanti volontari per segnalare i sintomi e presentarsi eventualmente per il test. I soggetti che hanno ricevuto un'iniezione di soluzione salina hanno riportato molti meno sintomi del vaccino. Considerando i soggetti tra 16 e 55 anni, alla prima iniezione un dolore al braccio si è verificato nel 84% dei soggetti iniettati col vaccino e nel 14% di quelli che hanno ricevuto la soluzione salina.

**Sono poi comparsi altri sintomi come stanchezza, mal di testa, male alle articolazioni o ai muscoli**, febbre, più frequenti e più severi in chi ha ricevuto il vaccino, soprattutto dopo la seconda dose. **Tali sintomi sono in parte simili a quelli della malattia**, per cui è possibile che i vaccinati fossero meno inclini a credere che dei sintomi fossero dovuti al Covid-19 e quindi meno propensi a sottoporsi ai test. Purtroppo nella pubblicazione non sta scritto quanti tamponi sono stati fatti, né a chi. Va

ricordato che questi studi sono stati fatti in vari continenti, su persone normali prestate con un compenso, non esperti di medicina o di *trials* clinici. Inoltre, i vaccinati hanno assunto molti più antipiretici rispetto a chi ha ricevuto la soluzione salina (45% rispetto a 13%, dopo la seconda dose), il che può aver distinto ancora i due gruppi nell'interpretazione dei sintomi e nel ricorso ai test diagnostici. Di conseguenza, non si può escludere che alcuni casi non gravi di covid-19 nei vaccinati siano sfuggiti perché gli sperimentatori potrebbero aver fatto ricorso spontaneamente alle cure antipiretiche, credendo trattarsi di effetti del vaccino. Questa non è una critica solo mia, tanto che vi accenna lo stesso editoriale del N. England sopra citato ed è stata sollevata anche in un commento pubblicato dal [British Medical Journal](#).

**I**nterpretando i dati, come il tasso di malattia asintomatica (che si potrebbe valutare anche nei vaccinati con un test rapido per una nucleoproteina diversa dalla spike). Quindi, non sappiamo se e quanto i vaccinati siano stati veramente "liberati" dal virus, né se il vaccino interrompa i contagi.

**Guardiamo meglio alcuni aspetti**, cominciando dalla differenza tra rischio **relativo** e **assoluto**. L'incidenza del Covid-19 tra i non trattati è stata di 8,84 per 1000. Quella tra i vaccinati dello 0,439 per 1000, cioè 20 volte di meno (il che fa appunto un'efficacia del 95%), assumendo che i risultati siano corretti. In altre parole, un vaccinato ha avuto un rischio 20 volte inferiore di prendere la malattia nel periodo considerato, relativamente a un non vaccinato. Benissimo. Ma quanto è stato il vantaggio in termini assoluti? In termini assoluti, per un non vaccinato il rischio di prendere il Covid-19 (di qualunque gravità) è stato di 162 su 18325, il che corrisponde a meno dell'1%. In altri termini: un'efficacia del 95% NON significa che un non vaccinato ha 95% di probabilità di ammalarsi! Guardando lo stesso dato secondo una prospettiva di sanità pubblica, stando ai numeri presentati, risulta che per evitare un caso di Covid-19 si devono vaccinare più di 100 persone. Questo non dipende dall'inefficienza del vaccino, ma dalla bassa probabilità di ammalarsi. Ovviamente, se la protezione durasse a lungo, ad esempio per due o più stagioni, il discorso cambierebbe verso un maggior vantaggio a vaccinarsi, ma oggi non si può dire. Per suonare le trombe del trionfo si sarebbe dovuto attendere ancora un po'.

**Considerando poi i casi gravi di Covid-19**, essi sono stati 1 su 21.314 vaccinati e 9 su 21.259 trattati con la soluzione salina, con un'efficacia del 88.9 %. La differenza di incidenza è di 8 casi su circa 21.000 vaccinazioni. Pertanto, se in termini **relativi** i vaccinati hanno avuto un rischio 9 volte inferiore ai non vaccinati, in termini **assoluti** questi ultimi hanno avuto 1 probabilità su 2.362 ( $21.259 / 9$ ) di ammalarsi in forma

grave. Se vogliamo vedere le cose da un'altra prospettiva, si può dire che **per evitare un caso di Covid-19 grave hanno dovuto vaccinare più di 2.000 persone**. Poi leggendo ancor meglio i risultati troviamo una frase molto netta: *"Non sono state osservate morti associate a Covid-19"*. Né tra i vaccinati, né tra i non vaccinati. Menomale! Certo è una bella notizia. Comunque il fatto è che il vaccino non ha salvato vite umane, finora.

**Venendo alle reazioni avverse**, quelle locali sono date sostanzialmente dal dolore, molto frequente ma nella maggior parte dei casi leggero o moderato, con un po' di gonfiore in 6-7% dei casi. Le reazioni avverse sistemiche, cioè in tutto il corpo, si sono presentate in più del 50% dei vaccinati (soprattutto stanchezza, mal di testa e dolori muscolari) nella prima settimana e in più del 25 % nei tempi successivi. Le differenze rispetto alla soluzione salina erano molto nette. Leggiamo che *"La reattogenicità sistemica era più comune e grave dopo la seconda dose che dopo la prima dose, sebbene la reattogenicità locale fosse simile dopo le due dosi"*.

**Questo significa che il vaccino ha stimolato molto il sistema immunitario** già dopo la prima dose e che il rischio di un eccesso di risposta alla seconda dose non è indifferente. Nell'articolo sta scritto che affaticamento e mal di testa hanno interessato più del 50% dei soggetti dopo la seconda dose di vaccino, e che un affaticamento grave (*"severe"* in inglese) è stato osservato in circa il 4% dei riceventi BNT162b2, reazione che è superiore a quella osservata nei destinatari dei vaccini influenzali potenziati per gli anziani. Su 20.000 vaccinati, il 4% va a formare un gruppo di 800 persone che hanno sperimentato uno stato di affaticamento generale grave dopo il vaccino. Qualche domanda vale la pena porsi, o è da considerarsi un'eresia?

**Per quanto riguarda i morti** tra i volontari sperimentatori, si legge che *"Due destinatari di BNT162b2 sono morti (uno per arteriosclerosi, uno per arresto cardiaco), così come quattro destinatari del placebo (due per cause sconosciute, uno per ictus emorragico e uno per infarto miocardico). Nessun decesso è stato considerato dagli investigatori correlato al vaccino o al placebo"*. Questo dato è importante e merita qualche commento.

Innanzitutto bisogna sapere che una differenza tra 4 e 2 su gruppi così grandi non è statisticamente significativa, quindi non vuol dire niente su tale eventualità, né si trattava di un obiettivo dello studio. Per quanto riguarda i decessi nel gruppo del placebo, si riferisce che 2 su 4 morti sarebbero stati per cause "sconosciute". Ciò lascia perplessi, perché si tratta di una scarsa precisione in una di importanza mondiale. Un ictus emorragico e un infarto miocardico si potrebbero effettivamente verificare in un gruppo di persone così ampio.

**I due morti dopo il vaccino sollevano qualche ulteriore perplessità**, non per il

numero, che come si è detto non può di per sé costituire un segnale di pericolo, quanto per la diagnosi (“**arteriosclerosi**” e “**arresto cardiaco**”) e per il fatto che non viene spiegato in alcun modo come abbiano escluso la correlazione col vaccino. Va precisato che di solito per escludere una responsabilità del vaccino ci sono tanti criteri tra cui la plausibilità biologica, l’intervallo temporale e le conoscenze accumulate in precedenza su cosa i vaccini possono fare o non fare su grandi gruppi di persone. Ma se un vaccino è nuovo, come si fa a escludere in partenza che un evento avverso possa essere correlato? L’“arresto cardiaco” è una definizione tanto generica da essere inutilizzabile, quindi non si può nemmeno commentare. Quanto riguarda l’“arteriosclerosi”, va detto che si tratta di una malattia infiammatoria e degenerativa delle arterie, che è più comune nei paesi ad alto reddito e può durare decenni. È una malattia avanzata con le complicanze, dovute all’accumulo di placche ematiche in organi importanti e possono causare l’“arresto cardiaco”. L’“arteriosclerosi” in una persona deceduta può aver rappresentato un fattore scatenante con l’apparato vascolare reso fragile o può essere un fattore che esclude e non è scritto come i ricercatori



**Sarebbe sbagliato considerare questo problema come un argomento “contro” il vaccino.** Al contrario, esso ha una ragione scientifica nelle attuali problematiche connesse alla sicurezza e al modo di valutare il “**nesso di causalità**” degli eventi avversi che si osservano dopo le vaccinazioni. Questo tema è illustrato in dettaglio in un mio recente lavoro pubblicato [su rivista internazionale “peer-reviewed”](#): In breve, si sostiene che quando si tratta di malattie “multifattoriali” un evento avverso può verificarsi per il concorso di una predisposizione (genetica, o altre malattie) con uno o più fattori scatenanti, tra cui il vaccino. Le malattie infiammatorie croniche sono malattie complesse per definizione. Pertanto, non sarebbe corretto, in linea di principio, escludere una causalità del vaccino attribuendo la causalità a un’altra malattia presente nel soggetto, la quale potrebbe essere stata una causa predisponente o aggravante l’evento finale.

**Questo tema è più importante di quanto si possa immaginare**, perché nei prossimi mesi si presenterà il problema del “nesso di causalità”, vale a dire se attribuire degli eventi avversi comparsi dopo la vaccinazione al trattamento stesso o ad altre condizioni già presenti nel soggetto. Se il metodo di valutazione degli eventi avversi “assolvesse” il vaccino in tutti i casi di “arteriosclerosi”, ecco che vi sarebbe un grosso e generalizzato rischio di sottovalutazione di un pericolo, soprattutto nelle persone anziane. Spero che

le autorità responsabili considerino questo aspetto della problematica con sufficiente attenzione e mi rendo disponibile a collaborare (gratuitamente) se ritenuto utile e richiesto.

**Infine, la cosa che come scienziato ritengo più grave.** Nella discussione, gli autori scrivono letteralmente: *"Sebbene lo studio sia stato progettato per seguire i partecipanti per la sicurezza e l'efficacia per 2 anni dopo la seconda dose, data l'elevata efficacia del vaccino, le barriere etiche e pratiche impediscono di seguire i destinatari del placebo per 2 anni senza offrire l'immunizzazione attiva"*. In pratica, ciò significa che **terminano la parte più importante e preziosa della ricerca anzitempo**. Sembra un discorso logico perché invocano l'etica, ma non lo è affatto. Infatti, la ricerca ha come obiettivi non solo per l'efficacia, ma anche gli effetti avversi del vaccino. Interrompendo ora lo studio progettato, non avremo risposta al quesito cui si voleva rispondere: se il vaccino fa più bene che male. In pratica, resterà aperta, per sempre, la possibilità che le conseguenze del vaccino sulla vasta popolazione siano più gravi di quelli da Covid-19. Contrariamente a quanto hanno voluto far credere, questa scelta è la meno etica che si possa immaginare, perché vanifica anche gli sforzi fatti finora.

**Privilegiare l'efficacia (discutibile, come si è visto) sulla sicurezza** è poco etico e poco scientifico. Se poi lo si facesse per ragioni commerciali, sarebbe una scelta inqualificabile.

**Termino ribadendo la speranza che il vaccino** dia il meglio di sé e giovi veramente a sconfiggere la pandemia. Perché ciò avvenga la strada è ancora lunga e sarebbe pericoloso illudersi prematuramente che non vi siano problemi. Le critiche e le opposizioni, se motivate, siano salutari nella scienza e in medicina. Esse aiutano a verificare meglio le ipotesi e a scoprire eventuali errori. Nell'interesse di tutti.

*\*Vaccinologo*