

Giornale internazionale di pratica clinica / Early View

PROSPETTIVA |  Accesso Libero |

## Divulgazione del consenso informato ai soggetti dello studio sul vaccino a rischio di vaccini COVID-19 che peggiorano la malattia clinica

Timothy Cardozo , Ronald Veazey

Prima pubblicazione: 28 ottobre 2020

<https://doi.org/10.1111/ijcp.13795>

Citazioni: 1

### Astratto

#### Obiettivi dello studio

La comprensione del paziente è una parte fondamentale del rispetto degli standard di etica medica del consenso informato nei disegni degli studi. Lo scopo dello studio era determinare se esiste una letteratura sufficiente per richiedere ai medici di rivelare il rischio specifico che i vaccini COVID - 19 possano peggiorare la malattia in caso di esposizione a virus provocati o circolanti.

#### Metodi utilizzati per condurre lo studio

La letteratura pubblicata è stata rivista per identificare le prove precliniche e cliniche che i vaccini COVID-19 potrebbero peggiorare la malattia in caso di esposizione a virus provocati o circolanti. I protocolli degli studi clinici per i vaccini COVID - 19 sono stati rivisti per determinare se i rischi fossero adeguatamente divulgati.

#### Risultati dello studio

I vaccini COVID-19 progettati per suscitare anticorpi neutralizzanti possono sensibilizzare i destinatari del vaccino a malattie più gravi rispetto a se non fossero vaccinati. I vaccini per SARS, MERS e RSV non sono mai stati approvati e i dati generati nello sviluppo e nella sperimentazione di questi vaccini suggeriscono una seria preoccupazione meccanicistica: che i vaccini progettati empiricamente utilizzando l'approccio tradizionale (costituito dal picco virale del coronavirus non modificato o minimamente modificato per suscitare

anticorpi neutralizzanti), siano essi composti da proteine, vettore virale, DNA o RNA e indipendentemente dal metodo di somministrazione, possono peggiorare la malattia COVID-19 tramite il potenziamento dipendente da anticorpi (ADE). Questo rischio è sufficientemente oscurato nei protocolli di sperimentazione clinica e nei moduli di consenso per gli studi sul vaccino COVID - 19 in corso che è improbabile che si verifichi un'adeguata comprensione da parte del paziente di questo rischio,

## Conclusioni tratte dallo studio e implicazioni cliniche

Il rischio specifico e significativo COVID - 19 di ADE avrebbe dovuto essere e dovrebbe essere divulgato in modo visibile e indipendente ai soggetti di ricerca attualmente in sperimentazione sui vaccini, nonché a quelli reclutati per le sperimentazioni e ai futuri pazienti dopo l'approvazione del vaccino, al fine di soddisfare il medico standard etico di comprensione del paziente per il consenso informato.

# 1 IL RISCHIO DI ADE NEI VACCINI COVID-19 È NON TEORICO E OBBLIGATORIO

Il potenziamento della malattia provocato dai vaccini è stato precedentemente osservato in soggetti umani con vaccini per il virus respiratorio sinciziale (RSV), il virus dengue e il morbillo.<sup>1</sup> Il potenziamento della malattia provocato dal vaccino è stato osservato anche con i virus SARS e MERS e con il coronavirus felino, che sono strettamente correlati a SARS - CoV - 2, l'agente patogeno eziologico della malattia COVID - 19. I meccanismi immunitari di questo potenziamento hanno invariabilmente coinvolto gli anticorpi, dal potenziamento diretto anticorpo-dipendente, alla formazione di immunocomplessi da parte di anticorpi, sebbene accompagnati da varie risposte cellulari coordinate, come l'inclinazione delle cellule T Th2.<sup>2-7</sup> In particolare, sono stati implicati sia anticorpi neutralizzanti che non neutralizzanti. Un recente studio ha rivelato in vivo un danno polmonare acuto mediato da IgG in macachi infettati da SARS, correlato a una risposta anticorpale neutralizzante indotta dal vaccino.<sup>8</sup> L'infiammazione e il danno tissutale nel polmone in questo modello animale hanno ricapitolato l'infiammazione e il danno tissutale nei polmoni dei pazienti infettati da SARS che hanno ceduto alla malattia. Anche il decorso temporale era simile, con il peggior danno che si verificava in modo ritardato in sincronia con l'aumento della risposta immunitaria. Sorprendentemente, gli anticorpi neutralizzanti controllavano il virus nell'animale, ma poi precipitavano una risposta infiammatoria grave, dannosa per i tessuti, nel polmone. Questo è un profilo simile alla malattia mediata da immunocomplessi osservata in passato con i vaccini RSV, in cui i vaccinati sono morti per malattia da RSV potenziata fatale a causa della formazione di immunocomplessi virus-anticorpo che hanno provocato risposte immunitarie infiammatorie dannose. È anche simile al decorso clinico dei pazienti COVID - 19,<sup>9</sup> con titoli direttamente correlati alla gravità

della malattia.<sup>10</sup> Al contrario, i soggetti che si riprendono rapidamente possono avere anticorpi sierici anti - SARS - CoV - 2 bassi o nulli.<sup>11</sup>

L'elicitazione di anticorpi, in particolare gli anticorpi neutralizzanti, è l'obiettivo di quasi tutti gli attuali candidati al vaccino SARS - CoV - 2. Le prove precedenti che il potenziamento della malattia indotto dal vaccino e dipendente da anticorpi (ADE) è probabile che si verifichi in una certa misura con i vaccini COVID-19 è verticalmente coerente dagli studi sulla SARS controllata nei primati alle osservazioni cliniche nella SARS e COVID-19. Pertanto, nella letteratura medica è evidente un rischio finito e non teorico che i candidati vaccini composti dal picco virale SARS - CoV - 2 e che suscitano anticorpi anti - SARS - CoV - 2, neutralizzanti o meno, pongono i vaccinati a rischio più elevato per la malattia COVID-19 più grave quando incontrano virus circolanti. In effetti, studi su topi di precedenti vaccini contro la SARS hanno rivelato questo esatto fenotipo,<sup>5</sup> Indipendentemente, i candidati al vaccino SARS / MERS, mostravano comunemente ADE associato ad alta morbilità infiammatoria nei modelli preclinici, ostacolando il loro avanzamento verso la clinica.<sup>4, 12</sup> La SARS ADE sia della malattia nei primati non umani che dell'infezione virale delle cellule in vitro è stata chiaramente mappata su epitopi virali della SARS specifici mirati agli anticorpi.<sup>6</sup> Questo fenomeno è stato coerente in una varietà di piattaforme vaccinali, inclusi DNA, vettori primi e particelle simili a virus (VLP), indipendentemente dal metodo di inoculo (orale, intramuscolare, sottocutaneo, ecc.). Una variabile sconosciuta è la durata di questo danno tissutale, che potrebbe provocare morbilità permanente (p. Es., Diabete da danno pancreatico<sup>7</sup> ).

I dati attuali sui vaccini COVID - 19 sono limitati, ma finora non rivelano prove di ADE della malattia. Gli studi sui primati non umani del vaccino mRNA - 1273 di Moderna hanno mostrato un'eccellente protezione, senza immunopatologia rilevabile.<sup>13</sup> Studi di fase 1 di diversi vaccini non hanno riportato alcuna immunopatologia nei soggetti a cui sono stati somministrati i vaccini candidati. Tuttavia, era improbabile che questi soggetti avessero ancora incontrato virus circolanti.<sup>14</sup> Tuttavia, tutti gli studi preclinici fino ad oggi sono stati eseguiti con il Wuhan o ceppi strettamente correlati del virus, mentre un virus mutante D614G è ora la forma circolante più diffusa. Diverse osservazioni suggeriscono che questa forma alternativa possa essere antigenicamente distinta dal ceppo derivato da Wuhan, non tanto nella composizione, ma nella conformazione del picco virale e nell'esposizione degli epitopi di neutralizzazione.<sup>15 - 18</sup> Allo stesso modo, le sperimentazioni cliniche di Fase 1 e 2 dei candidati vaccini sono state progettate solo intorno all'immunogenicità come punto finale di efficacia e non sono state progettate per catturare l'esposizione dei soggetti al virus circolante dopo la vaccinazione, che è quando l'ADE / immunopatologia è progettata per verificarsi. Pertanto, l'assenza di prove di ADE nei dati del vaccino COVID-19 fino ad ora non esime gli investigatori dal rivelare il rischio di malattia avanzata ai partecipanti alla sperimentazione del vaccino e rimane un rischio realistico, non teorico per i soggetti.

## 2 SFIDE AL CONSENSO INFORMATO PER GLI STUDI SUI VACCINI COVID - 19

Le procedure di consenso informato per gli studi sui vaccini includono comunemente la divulgazione di rischi molto minori come reazioni al sito di iniezione, rischi rari da vaccini / virus passati e *non correlati*, come la sindrome di Guillain-Barre per l'influenza suina (l'interesse per il quale è probabilmente alla base recente evento di mielite trasversa del vaccino) e dichiarazioni generiche sul rischio di eventi avversi sistemici idiosincratici e morte. I rischi specifici per i partecipanti alla ricerca derivati da meccanismi biologici sono raramente inclusi, spesso a causa di ambiguità sulla loro applicabilità.<sup>19</sup>

I moduli di consenso firmati dalle sperimentazioni sul vaccino COVID - 19 non sono disponibili al pubblico a causa di problemi di privacy. Inoltre variano da un sito clinico all'altro e i moduli di consenso del campione su cui si basano non devono essere divulgati fino al termine della sperimentazione, se non del tutto. Tuttavia, questi moduli di consenso sono solitamente molto simili nel contenuto alla sezione "Rischi per i partecipanti" dei protocolli di prova, che sono stati rilasciati pubblicamente da Pfizer, Moderna e Johnson & Johnson per i loro studi sul vaccino COVID-19 (<sup>20</sup>E supplemento). Poiché questi tre vaccini sono rappresentativi della diversità dei vaccini testati, è molto probabile che il modulo di consenso desunto da questi protocolli sia simile o identico a quelli di tutti gli studi sui vaccini attualmente in corso. Tutti e tre i protocolli menzionano il rischio di aumento della malattia da parte del vaccino, ma tutti e tre elencano questo rischio per ultimo o penultimo nell'elenco dei rischi, dopo i rischi del vettore Ad26 - Cov2, i vettori dell'adenovirus in generale, i rischi della vaccinazione in generale, rischi per la gravidanza e il controllo delle nascite (che si dice siano "sconosciuti"), rischi di prelievi di sangue e rischi derivanti dalla raccolta di campioni di tamponi nasali (per il vaccino Johnson e Johnson), dopo allergia, svenimento, reazione di iniezione nel sito locale, reazioni avverse sistemiche generali e anomalie di laboratorio per il vaccino Moderna e dopo reazioni di iniezione nel sito locale ed eventi avversi sistemici generali per il vaccino Pfizer. Inoltre, sia Moderna che Johnson e Johnson definiscono "teorico" il rischio di potenziamento della malattia provocato dal vaccino. Infine, citando il rischio, Pfizer e Moderna notano prove precedenti del miglioramento della malattia provocato dal vaccino con RSV e dengue, così come coronavirus felino (Pfizer) e morbillo (Moderna), tuttavia, SARS e MERS non sono menzionati. Johnson e Johnson discutono di SARS e MERS, ma avanzano un'argomentazione scientifica insolita che il miglioramento della malattia indotta dal vaccino è dovuto agli anticorpi non neutralizzanti e alle risposte cellulari Th2 distorte e che la vaccinazione Ad26 non mostra questo profilo. I moduli di consenso in bianco per AstraZeneca e Johnson e Johnson sono disponibili anche online all'indirizzo <https://restoringtrials.org/2020/09/18/covid19trialprotocolandstudydocs/>, e mentre il modulo AstraZeneca rivela chiaramente il rischio specifico di ADE, la divulgazione è elencata per ultima tra rischi solo in un foglio informativo allegato. In tutto, le prove dei protocolli Pfizer, Moderna e

Johnson & Johnson per i loro studi sul vaccino COVID - 19 e i moduli di consenso del campione, se confrontate con le prove per il potenziamento della malattia dipendente da anticorpi presentate da questo rapporto e ampiamente disponibili per qualsiasi esperto professionista nel campo, stabilisce che la comprensione del paziente del rischio specifico che la ricezione del vaccino COVID - 19 possa convertire un soggetto da qualcuno che soffre di malattia lieve a qualcuno che soffre di malattia grave,

Gli standard di etica medica richiedevano che, data l'ampiezza delle prove nella letteratura medica esaminata sopra, il rischio di ADE fosse chiaramente ed enfaticamente distinto nel consenso informato dai rischi osservati *raramente* così come il rischio più evidente di mancanza di efficacia, che non è correlato al rischio specifico di ADE. Sulla base della letteratura pubblicata, nel 2019 avrebbe dovuto essere ovvio a qualsiasi medico esperto che esiste un rischio significativo per i soggetti di ricerca sui vaccini che potrebbero sperimentare una malattia grave una volta vaccinati, mentre potrebbero aver avuto solo una malattia lieve e auto-limitante se non vaccinato. Il consenso dovrebbe anche distinguere chiaramente il rischio specifico di peggioramento della malattia COVID-19 dalle dichiarazioni generiche sul rischio di morte e sul rischio generico di mancanza di efficacia del vaccino.

### 3 CONCLUSIONE

Data la forte evidenza che l'ADE è un rischio non teorico e convincente per i vaccini COVID - 19 e la natura "lista della spesa" dei consensi informati, la divulgazione del rischio specifico di peggioramento della malattia COVID-19 derivante dalla vaccinazione richiede uno specifico, separato, modulo di consenso informato e dimostrazione della comprensione del paziente al fine di soddisfare gli standard di etica medica. Il processo di consenso informato per gli studi sul vaccino COVID-19 in corso non sembra soddisfare questo standard. Sebbene l'emergenza sanitaria globale COVID - 19 giustifichi sperimentazioni vaccinali accelerate di candidati con responsabilità note, tale accelerazione non è in contrasto con un'attenzione aggiuntiva prestata alle procedure di consenso informato rafforzate specifiche per i rischi del vaccino COVID - 19.

### RICONOSCIMENTI

Supportato dal premio NIH R21AI157604 (a TC).

### DIVULGAZIONE

Gli autori non hanno dichiarato conflitti di interesse per questo articolo.

### CONTRIBUTI DELL'AUTORE

TC e RV hanno concepito questo commento. TC ha scritto il manoscritto. RV ha modificato e approvato il manoscritto.

## Ricerca aperta

### DICHIARAZIONE DI DISPONIBILITÀ DEI DATI

Tutti i dati a cui si fa riferimento in questo rapporto sono stati pubblicati nella letteratura peer-reviewed o sono disponibili sul World Wide Web / Internet all'URL indicato nella sezione Riferimenti. Pertanto, tutti i dati a cui si fa riferimento in questo rapporto sono pubblicamente disponibili in archivi di dati ampiamente disponibili.

## RIFERIMENTI

1 Huisman W , Martina BE , Rimmelzwaan GF , Gruters RA , Osterhaus AD . Potenziamento delle infezioni virali indotto dai vaccini . *Vaccino* . 2009 ; **27** : 505 - 512 .

[Crossref](#) | [CAS](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

2 Boyoglu - Barnum S , Chirkova T , Anderson LJ . Biologia dell'infezione e patogenesi della malattia per guidare lo sviluppo del vaccino contro l'RSV . *Immunol anteriore* . 2019 ; **10** : 1675 .

[Crossref](#) | [CAS](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

3 Chen WH , Hotez PJ , Bottazzi ME . Potenziale per lo sviluppo di una proteina ricombinante del dominio di legame del recettore della SARS-CoV (RBD) come vaccino umano eterologo contro la malattia infettiva del coronavirus (COVID) -19 . *Immunother vaccino umano* . 2020 ; **16** : 1239 - 1242 .

[Crossref](#) | [CAS](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

4 Jiang S , Egli Y , Liu S . Sviluppo di vaccini contro la SARS . *Emerg Infect Dis* . 2005 ; **11** : 1016 - 1020 .

[Crossref](#) | [CAS](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

5 Tseng CT , Sbrana E , Iwata - Yoshikawa N , et al. L'immunizzazione con i vaccini contro il coronavirus della SARS porta all'immunopatologia polmonare contro il virus della SARS . *PLoS One* . 2012 ; **7** : e35421.

[Crossref](#) | [CAS](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

6 Wang Q , Zhang L , Kuwahara K , et al. Gli epitopi immunodominanti del coronavirus della SARS negli esseri umani hanno suscitato effetti sia potenzianti che neutralizzanti sull'infezione nei primati non umani . *ACS Infect Dis* . 2016 ; **2** : 361 - 376 .

[Crossref](#) | [CAS](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

---

7 Yang JK , Lin SS , Ji XJ , Guo LM . Il legame del coronavirus SARS al suo recettore danneggia le isole e causa il diabete acuto . *Acta Diabetol* . 2010 ; **47** : 193 - 199 .

[Crossref](#) | [CAS](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

---

8 Liu L , Wei Q , Lin Q , et al. Le IgG anti-spike provocano gravi lesioni polmonari acute alterando le risposte dei macrofagi durante l'infezione acuta da SARS-CoV . *JCI insight* . 2019 ; **4** : e123158.

[Crossref](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

---

9 Liu ZL , Liu Y , Wan LG , et al. Profili anticorpali nei casi lievi e gravi di COVID - 19 . *Clin Chem* . 2020 ; **66** : 1102 - 1104 .

[Crossref](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

---

10 Piccoli L , Park YJ , Tortorici MA , et al. Mappatura dei siti neutralizzanti e immunodominanti sul dominio di legame del recettore degli spike SARS - CoV - 2 mediante sierologia ad alta risoluzione guidata dalla struttura . *Cell* . 2020 ; **S0092-8674** : 31234-4

[Google Scholar](#)

---

11 Robbiani DF , Gaebler C , Muecksch F , et al. Risposte anticorpali convergenti all'infezione da SARS - CoV - 2 in soggetti convalescenti . *bioRxiv* . 2020 .

[Google Scholar](#)

---

12 Yong CY , Ong HK , Yeap SK , Ho KL , Tan WS . Recenti progressi nello sviluppo di vaccini contro la sindrome respiratoria mediorientale - coronavirus . *Microbiol anteriore* . 2019 ; **10** : 1781 .

[Crossref](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

---

13 Corbett KS , Flynn B , Foulds KE , et al. Valutazione del vaccino mRNA - 1273 contro SARS - CoV - 2 nei primati non umani . *N Engl J Med* . 2020 ; **383** : 1544 - 1555 .

[Crossref](#) | [CAS](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

---

14 Mulligan MJ , Lyke KE , Kitchin N , et al. Studio di fase 1/2 del vaccino COVID - 19 RNA BNT162b1 negli adulti . *Natura* . 2020 ; **586** : 589 - 593 .

[Crossref](#) | [CAS](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

---

15 Becerra-Flores M , Cardozo T . La mutazione G614 del picco virale SARS - CoV - 2 mostra un tasso di mortalità più elevato . *Int J Clin Pract* . 2020 ; **74** : e13525.

[Biblioteca in linea di Wiley](#) | [CAS](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

---

16 Korber B , Fischer WM , Gnanakaran S , et al. Rilevamento dei cambiamenti nel picco di SARS - CoV - 2: prova che D614G aumenta l'infettività del virus COVID - 19 . *Cell* . 2020 ; **182** : 812 - 827.e819 .

[Crossref](#) | [CAS](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

---

17 Mansbach RA , Chakraborty S , Nguyen K , Montefiori D , Korber B , Gnanakaran S . La variante SARS - CoV - 2 spike D614G favorisce uno stato conformazionale aperto . *bioRxiv* . 2020 .

[PubMed](#) | [Google Scholar](#)

18 Zhang L , Jackson C , Mou H , et al. La mutazione D614G nella proteina spike SARS - CoV - 2 riduce la diffusione di S1 e aumenta l'infettività . *bioRxiv* . 2020 .

[Google Scholar](#)

19 Wendler D . Cosa dovrebbe essere rivelato ai partecipanti alla ricerca? *Sono J Bioeth* . 2013 ; **13** : 3 - 8 .

[Crossref](#) | [PubMed](#) | [Web of Science®](#) | [Google Scholar](#)

20 McNamara D . Tre principali sviluppatori di vaccini COVID rilasciano protocolli di prova dettagliati .<https://www.medscape.com/viewarticle/937845> ; 2020 .

[Google Scholar](#)

## Citando la letteratura

**Numero di volte citato secondo CrossRef:** 1

Sunil Bhopal, Bayanne Olabi, Raj Bhopal, Nature Of, Immune Reaction and Side Effects of COVID-19 Vaccines: Synthesis of Information from Ten Phase II Trials for Planning Vaccination Programs, SSRN Electronic Journal, 10.2139/ssrn.3732847, (2020).

[Crossref](#)

[Scarica il pdf](#)

Informazioni su Wiley Online Library

politica sulla riservatezza

Condizioni d'uso

Biscotti

Accessibilità

Supporto

Contattaci