

STUDI
CONTRIBUTIONS

Siamao stati noi a generare l'epidemia di Coronavirus? Potrebbe essere stata iniziata da un pipistrello in una grotta, ma è stata l'attività umana a scatenarla”.

David Quammen, *Perché non eravamo pronti*. Adelphi Edizioni - Milano 2020.

“La scienza avanza sul sentiero delle congetture e delle smentite, vale a dire per tentativi ed errori” e il lavoro del ricercatore, partendo da un problema, consiste nel costruire teorie, confutarle e quindi trovare la teoria migliore, cioè quella che (almeno momentaneamente) resiste alla confutazione”.

Dario Antiseri, *Epistemologia contemporanea e didattica della storia*. Armando Editore, Roma 2000.

COVID-19: pandemia o sindemia?

Con la pandemia da Covid-19, innesca-tasi nell'autunno dell'anno 2019, si è inserita nella patocenosi mondiale una nuova malattia i cui effetti sanitari, sociali, economici e geo-politici sono allo stato in divenire e speriamo che, grazie all'utilizzo dei numerosi vaccini prodotti, trovi nel corso del 2021 la sua “definitiva soluzione” come problema sanitario mondiale.

Oltre alla domanda posta in maniera retorica come titolo di questo contributo ne deve essere posta anche una seconda: tutto quello che è successo e sta succedendo ce lo dovevamo aspettare?

Lo scienziato Ernesto Burgio, esperto di epigenetica e biologia molecolare, interrogato proprio sulla prevedibilità e prevenibilità della pandemia da Coronavirus -19 rispondeva nell'aprile del 2020, *annus horribilis*, che il rischio del diffondersi planetario di una infezione virale era messo in conto da ricercatori -epidemiologi e virologi- che si occupano seriamente da anni in questi ambiti di ricerca. Così Ernesto Burgio: “Da almeno 20 anni, dai primi allarmi sull'influenza aviaria e sul primo coronavirus -quello che fu associato alla SARS), sapevamo che le probabilità di una pandemia erano alte”. Per quanto riguarda l'epidemia di SARS, acronimo di *Severe acute respiratory syndrome*, fu definita in seguito con una immagine efficace quanto suggestiva “il proiettile che aveva sfiorato sibilando l'orecchio dell'umanità”.

Covid-19: pandemia o sindemia?

Sergio Sabbatani

L'allarme era stato lanciato da qualificate istituzioni scientifiche internazionali sulla base di accurate verifiche epidemiologiche, di ricerche scientifiche di base focalizzate sull'evoluzione virologica dei coronavirus (chiamati così perché al microscopio elettronico appaiono con una corona circolare) e grazie all'individuazione, fatta alcuni anni fa, del serbatoio naturale di questo virus a RNA. È una specie di pipistrello appartenente all'ordine dei Chiroptera, il pipistrello noto come ferro di cavallo (*Rhinolophus ferrum equinum*) il serbatoio biologico del Covid -19, e si ritiene che sia stato il passaggio allo zibetto (*Para-doxurus hermaphroditus*), utilizzato nella cucina tradizionale cinese, a determinarne il contagio all'uomo.

È opportuno ricordare -con nota succinta che non vuole essere esaustiva- che i coronavirus sono entità che utilizzano materiale genetico RNA. Questo acido nucleico è presente come filamento unico, tuttavia esistono gruppi di virus che utilizzano RNA a doppio filamento. Appartengono a questa classe di virus quello del comune raffreddore, quello già citato della SARS -1, della MERS, del virus responsabile dell'Ebola (*ebola virus*) e dell'epatite C.

È opportuno considerare un aspetto che influenza la contagiosità ed è la variante temperatura. Ricercatori dell'ISS, a seguito di esperimenti condotti in vitro, hanno pubblicato sulla rivista *Clinical Microbiology an Infection* dell'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, un interessante articolo. Questi studiosi hanno dimostrato che la carica virale con temperature superiori (fino a un massimo di 28°) subisce un drastico decadimento entro 24 ore dall'emissione di goccioline (*droplets*) infette, mentre per raggiungere gli stessi livelli di decadimento alla temperatura di 20-25°C (temperatura ambiente) sono necessari tre giorni. Sulla base di queste osservazioni sperimentali si può comprendere come mai durante l'estate del 2020, nonostante fossero state abolite inopinatamente le rigide norme anticontagio, in Europa si rilevò un drastico appiattimento della curva epidemica, curva che purtroppo riprese drammaticamente a crescere sul finire dell'estate.

La caratteristica preminente di questi virus, come è noto essendo a RNA, è quella di presentare un'alta variabilità, quindi sono soggetti a frequentissime mutazioni.

In ambito tecnico queste varianti virali sono definite *quasi species*.

Da tempo i virologi hanno dimostrato che tra le mutazioni acquisite quella ritenuta strategica per determinare l'alta infettività nei confronti dell'uomo è stata l'acquisizione della mutazione principale che riguarda la *Spike-protein*. Questa proteina, consentendo l'aggancio ai recettori delle vie aeree superiori (ACE 2 receptor) è -in una sintesi molto schematica- responsabile dell'adattamento del virus alla specie umana, con la conseguente capacità infettiva. La figura di seguito consente di comprendere il meccanismo con cui si realizza l'infezione cellulare.

In base all'instabilità genetica dell'RNA era stato previsto fin dai primi mesi della pandemia che si potessero determinare varianti *quasi species* con maggiore indice d'infettività e, puntualmente, questo evento infausto si è verificato.

Una delle caratteristiche dei virus in generale -e non solo di Covid-19- è che la loro moltiplicazione, vale a dire il processo che va dalla penetrazione in una cellula ospite fino alla liberazione delle nuove entità, è di regola molto rapido. È stato calcolato che da una particella virale, una cellula ne può produrre migliaia e che, per esempio, una persona infetta dal virus HIV produce circa 40 miliardi di nuovi virus al giorno. Telmo Pievani sottolinea che i virus obbediscono fedelmente ad un imperativo darwiniano primordiale: moltiplicarsi senza sosta, fare copie di sé stessi finché possono.

Quindi per quanto riguarda la capacità di mutare è importante sottolineare che questo non è un comportamento anomalo di Covid-19, con il passare del tempo tutti i virus (seppure con minore intensità) sviluppano mutazioni, si tratta di cambiamenti nelle singole lettere del loro codice genetico che possono raggrupparsi in nuove varianti e ceppi virali; sicuramente per i coronavirus questo comportamento è più radicale. In parole povere al termine scientifico mutare si può far corrispondere “arte di arrangiarsi”, ovvero sia modificare il proprio genoma per far fronte alle modifiche a cui periodicamente, e talvolta tumultuosamente, l'ambiente va incontro. Da questo punto di vista i virus a RNA sono quelli che hanno appreso meglio questa “arte di arrangiarsi”.

Tornando alla pandemia, nella tarda estate del 2020 una mutazione genetica con

la caratteristica di una maggiore infettività si è realizzata, sembra in Spagna ove è stata individuata e, complice la spinta turistica, ha presentato una rapida espansione nella penisola iberica. In particolare sembra che il focolaio iniziale si fosse originato tra i lavoratori agricoli spagnoli. La comparsa di questa variante ha contribuito al diffondersi della cosiddetta seconda ondata epidemica in Europa registrata durante l'autunno-inverno. Questa variante virale è stata denominata 20A.Eu1.

In tempi ravvicinati una variante di Covid-19 assimilabile al ceppo spagnolo, con alto indice d'infettività, è stata individuata con alta frequenza in Irlanda, nel Regno Unito, in Danimarca. È verosimile che l'alta diffusione in questi paesi sia correlata al fatto che i ricercatori inglesi, irlandesi e danesi, sono stati più incisivi nel rilevarla -avendo a disposizione un sistema di tracciamento virologico più efficiente- e grazie a questo sistema di tracciamento sono stati in grado di lanciare l'allarme per primi rispetto al resto d'Europa.

Di seguito presentiamo le curve di crescita virali che si sono realizzate in Irlanda, nel Regno Unito, e nell'Unione Europea nei mesi autunnali con il drammatico picco osservato ai primi di gennaio 2021.

In termini di sanità pubblica per quanto riguarda i rischi diffusivi, è stato confermato che dal punto di vista delle misure di prevenzione e controllo non farmacologiche, la circolazione delle varianti, compresa la variante delta diffusa a livello mondiale dalla primavera del 2021, non richiede una modifica delle misure di prevenzione e protezione basate sul distanziamento fisico, sull'uso delle mascherine e sull'igiene delle mani, mentre permane necessaria un'applicazione estremamente attenta e rigorosa di dette misure di prevenzione. Inoltre -aspetto molto importante- sino ad oggi non sono cambiate le indicazioni di prevenzione e controllo delle infezioni, non avendo avuto conferma -per le varianti virali attualmente circolanti- un diverso meccanismo di trasmissione dell'infezione.

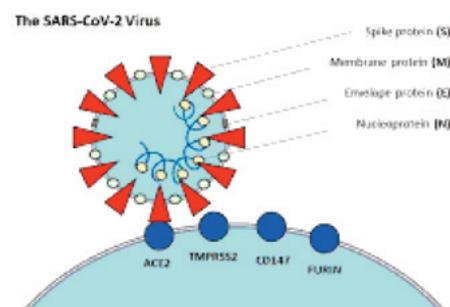
La scommessa del vaccino

Nell'inverno del 2021 nei confronti del Covid-19 si è innescata una corsa contro il tempo e l'arma del vaccino, implementata dai vari sistemi sanitari con difforni percentuali di efficacia, è lo strumento più importante per ridurre l'impatto delle varianti ad alta infettività. Schematicamente il Covid-19 presenta questo comportamento: più sono le persone che contraggono l'infezione non soccombendo, maggiori sono le probabilità che si realizzino varianti di ceppi con mutazioni favorevoli la diffusione. In altri termini il virus per evitare la pres-

sione vaccinale si "difenderebbe" acquisendo resistenze. Calcoli fatti mediante modelli matematici prevedono che riuscendo a vaccinare il 75% della popolazione oltre a ridurre considerevolmente le persone suscettibili all'infezione, si permetterà in pari tempo di ridurre in maniera significativa i casi di ceppi virali mutanti che presentano un'alta infettività.

L'alta infettività della variante denominata B.1.1.7 (cosiddetta variante inglese), che, precisiamo, in base al tracciamento dei contatti, presenta una trasmissibilità di circa 1.5 volte rispetto al ceppo "classico" non è di per sé più letale del ceppo che durante la prima ondata ha colpito il nostro paese. Tuttavia essendo superiore il numero delle persone che si infettano, ne consegue che sarà maggiore la quota di persone che si ammalano e che possono morire. La presenza di altre varianti con alta infettività -più recentemente il concetto va riformulato per la variante delta che sta rapidamente soppiantando anche in Italia le precedenti varianti-, con circolazione significativa in Europa, finirà purtroppo per determinare l'innalzamento dell'asticella per il raggiungimento dell'immunità di gregge. Pertanto, se secondo i calcoli fatti con i modelli matematici, in presenza dei ceppi "standard" bisognerebbe vaccinare il 65% della popolazione italiana, con l'inserimento nel quadro epidemico dei ceppi ad alta infettività, si dovrà raggiungere la quota di più del 75% dei vaccinati. In alternativa se non è possibile bloccare la diffusione del virus con una accelerazione della campagna vaccinale -aspetto non facile da attuare in quanto collegato più che alle forniture di lotti (nell'estate del 2021 ormai superato) al fatto che esiste una quota significativa di popolazione "strutturalmente" no vax, o di persistenti timorosi- si dovrà riscrivere il rischio diffusivo mediante misure di controllo sempre più stringenti; l'introduzione della cosiddetta green pass nel mese di luglio del 2021 va in questo senso. Il raggiungimento dell'immunità di comunità consentirebbe una sempre minor circolazione del virus; inoltre è importante sottolineare che una buona percentuale di vaccinati permette di ridurre il valore dell'indice Rt, che come è noto è l'indicatore del numero di persone che vengono contagiate in media da una sola persona infetta in un determinato arco di tempo.

Al momento nessuna delle varianti individuate sembrerebbe ridurre l'efficacia dei vaccini. Uno studio condotto sul vaccino Pfizer-BioNTech dalla stessa azienda e dall'università del Texas ha dimostrato che questo vaccino rimane efficace contro 16 diverse mutazioni del virus, compresa una variazione presente sia nella variante inglese del virus sia in quella sudafricana.



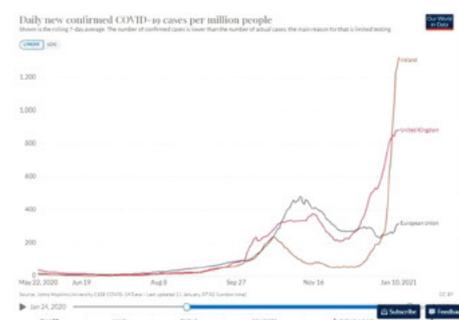
La possibilità che gli anticorpi generati dal vaccino proteggano anche dalle varianti è stata osservata anche da uno studio condotto in Italia. Anche dagli esperimenti in vitro condotti dall'Istituto zooprofilattico di Puglia e Basilicata è emerso che gli anticorpi protettivi sviluppati dai pazienti con altre varianti del Sars-CoV-2, tra cui quella spagnola, sono in grado di inibire la crescita della variante inglese del virus.

A tale riguardo, dal punto di vista epidemiologico, è dato acquisito (per ora) che l'infezione, pur colpendo i giovani con frequenza significativa, raramente dà luogo ad una grave malattia infatti i decessi, come è noto, sono stati relativamente pochi nelle classi di età più giovani.

In uno scenario negativo, con il passare del tempo, questo comportamento del Covid-19 potrebbe non essere scontato in quanto si potrebbe realizzare un nuovo percorso adattativo con l'evoluzione di una nuova *quasi specie* in grado di acquisire una ulteriore "porta d'entrata a livello cellulare", espressa in un caso, che sarebbe molto sfortunato, anche in persone più giovani. Questa malaugurata evoluzione inevitabilmente modificherebbe, ampliandolo, lo scenario epidemico. Questa ipotesi nel momento in cui stiamo ultimando la scrittura di questo contributo va considerata remota.

Il virus, come abbiamo già detto, danno frequentemente sorprese. È opportuno ricordare - compiendo una digressione - quello che avvenne nel corso della pandemia del 1918-1919 (comunemente denominata *Spagnola*) quando, nel corso della seconda ondata, furono i giovani che pagarono un prezzo particolarmente caro in termini di vite umane.

A tale riguardo è necessario ricordare



che l'epidemia influenzale (causata dal virus H1N1) si innescò in un contesto socio-politico disastroso, al termine del primo conflitto mondiale, con livelli di denutrizione delle popolazioni europee e americane non confrontabili con gli attuali. In quel momento storico la tubercolosi e altre malattie infettive (tifo petecchiale, colera, meningiti, infezioni da pneumococco) erano molto diffuse nelle popolazioni europee e mondiali in assenza di presidi terapeutici efficaci. Nella prospettiva di questo nostro articolo la pandemia di *Spagnola*, collegata, come si è detto, alle altre citate epidemie, nonché all'indubbio stato di denutrizione e depressione collettivo costituì un esempio scolastico di sindemia.

Ricordiamo che in Italia, colpita pesantemente al termine del conflitto nell'autunno del '18 dalla *Spagnola*, era in vigore un razionamento alimentare, l'acquisto era infatti consentito solo mediante tessera anonaria. Ogni individuo poteva acquistare al mercato pubblico mensilmente: 700 gr di pasta, 2 kg di riso, 1 kg di farina gialla, 200 gr di burro, 100 gr di formaggio da grattugiare, 200 cc. di olio, 320 gr di zucchero, 250 gr di carne fresca, 450 gr di carne congelata. A causa del dilagare dell'epidemia alla fine di ottobre del '18 il Governo fu costretto ad impartire la disposizione alle Intendenze di finanza perché venissero messe in vendita, a beneficio degli ammalati senza obbligo di tesseramento, farine di cereali e di leguminose, semolino di riso e prodotti confezionati per l'alimentazione dei bambini. Se l'allentamento del razionamento nei confronti dei malati e dei bambini tentò di migliorare le condizioni alimentari, le condizioni economiche delle fasce sociali più disagiate rimanevano disastrose. Nel corso del conflitto i prezzi dei generi alimentari erano saliti alle stelle. L'indice del costo della vita, fatto pari a 100 nel 1914, era più che raddoppiato passando a 264 nell'autunno del 1918. Soltanto i salari operai delle aziende cosiddette ausiliare, legate alla produzione bellica, erano riusciti a tener dietro agli aumenti. In tutte le altre aziende e nel pubblico impiego l'indice del salario reale era sceso a picco, rispettivamente al 64% al 47%. Il guadagno medio giornaliero degli operai più garantiti (conciapelli, metallurgici) era pari a 6-8 lire. Vista questa situazione economica il concetto di sindemia risulta particolarmente calzante nel biennio 1918-'19; fame e malattia erano due aspetti nefasti che interagivano sinergizzandosi: dopo il contagio infettivo ci si ammalava gravemente perché debilitati dalle privazioni, si stentava poi a guarire perché mancavano gli alimenti. In questo contesto perverso s'innescava un terzo elemento: mancavano braccia lavorative per le attività agricole. In Italia l'emigrazione dei decenni precedenti, verso le Americhe di giovani uomini -le regioni del Sud e il Veneto in questo senso erano state grandi tributarie dell'emigrazione- aveva innescato un primo depauperamento di forze lavorative; poi la perdita di vite umane (650.000 furono i giovani periti a causa del conflitto) ed infine la sottrazione di braccia, collegata alla coscrizione militare anche della classe del 1899 dopo la rotta di Caporetto del '17, aveva spopolato le campagne.



Lo spettro della carestia alimentare, per difficoltà a intraprendere i lavori agricoli della mietitura estiva, era imminente, con le conseguenze sociali collegate. Queste conseguenze furono drammatiche l'anno seguente, quando, concluso il conflitto, i granai rimasero vuoti. Con il ritorno dei prigionieri di guerra -denutriti e frequentemente ammalati- dai campi di concentramento austro-ungarici, a cui si aggiungeva la smobilizzazione dell'esercito, si dovette innescare, rapidamente, la riconversione produttiva dell'industria che, dopo 4 anni di guerra, era tutta proiettata sulla produzione bellica. Il risultato di tale tempesta fu la perdita, stimata, di centinaia di migliaia di giovani italiani.

Concludendo, con la pandemia di *Spagnola* s'instaurò nella patocenosi mondiale una nuova devastante patologia che si stima abbia determinato, per difetto, circa 50 milioni di morti e quella volta le persone giovani furono alla fine della pandemia le più colpite.

Ritorniamo ora rapidamente all'interesse precipuo di questo scritto soffermandoci sulla questione delle risposte date dalle comunità scientifiche (non a caso utilizziamo il plurale) all'emergenza relativa alla pandemia da COVID 19.

Dal punto di vista igienico-sanitario di prevenzione della diffusione epidemica -sulla scorta dell'esperienza acquisita nel

2002- la Cina, la Corea, Taiwan e nel complesso tutto il Sud Est asiatico hanno dimostrato, nei fatti, un livello di preparazione superiore agli apparati sanitari Occidentali. In particolare i cinesi hanno dimostrato -al di là degli evidenti e colpevoli ritardi nella comunicazione dell'epidemia all'Organizzazione Mondiale Sanità- un "apparente" efficienza organizzativa, adeguata al problema, già all'esordio dell'epidemia, nel fronteggiare l'evidente pericolo diffusivo.

Appena si registrò una impennata dei casi, la Cina chiuse la provincia di Hubei -teatro principale del focus iniziale-, che conta una popolazione di 57 milioni, sviluppando un monitoraggio a tappeto e, in pari tempo, le autorità sanitarie cinesi promossero a tempi di record la costruzione di ospedali e aree di quarantena (per i pazienti asintomatici) dedicate solamente al contrasto dell'emergenza COVID, riuscendo così ad isolare i pazienti con infezione Covid-19 da quelli meritevoli di ricovero ospedaliero per altri motivi.

C'è un ulteriore aspetto da considerare. L'apparato scientifico cinese poté contare da subito sui laboratori di virologia di Wuhan con conoscenze storiche sui coronavirus ben strutturate. Infatti già nel 2015, un gruppo di scienziati aveva sviluppato ricerche di successo dimostrando la possibilità che un coronavirus di pipistrello era in grado d'infettare cellule He La. Il team di ricercatori cinesi aveva progettato in quegli anni un virus ibrido, combinando un coronavirus di pipistrello con un virus SARS che era stato adattato per crescere nei topi e imitare le malattie umane. Venne inoltre dimostrato che il virus ibrido era in grado di infettare le cellule umane.

Problematiche sanitarie specifiche che hanno presentato esacerbazione o nuova insorgenza durante l'epidemia.

Una riflessione particolare merita il settore dell'igiene mentale, sia nei soggetti con problematiche pre-esistenti alla pandemia, sia in relazione alla comparsa di disagi psico-affettivi in persone che in precedenza, apparentemente, non denunciavano problemi ed ove la pandemia ha finito per costituire il *trigger* per l'emergere di patologie psicologiche o psichiatriche. In questo caso la dimensione sanitaria collegata al Cov-2 non può essere disgiunta dall'aspetto economico/sociale collegato alle chiusure nei periodi di confinamento sociale con segregazione in ambienti domestici, convivenze forzate, impedimento alle uscite da comune o regione. È banale ricordare che alle chiusure per mesi per il lockdown di tanti esercizi, verificatesi durante la prima fase (marzo-giugno) è seguita una seconda chiusura -in questo caso più fram-

mentata ma non meno problematica- nel periodo autunnale.

In questa prospettiva è opportuno ricordare che il nostro paese ha subito nel 2020 un danno economico complessivo stimato nella riduzione del PIL pari al 9%, accusando riflessi particolarmente significativi nel settore commerciale, nei servizi di ristorazione, nelle vendite al dettaglio ecc. La pressione economica intrecciata con l'incertezza sanitaria individuale, dei famigliari e amici, senza contare il danno psichico devastante per coloro che hanno avuto lutti in famiglia, con il passare dei mesi, ha indubbiamente creato le premesse per l'insorgere di scompensi psicologici fino all'emergenza di vere e proprie patologie depressive e/o psicotiche.

È opinione comune che questi problemi psico-sociali protrarranno i loro effetti anche quando l'emergenza infettiva si sarà risolta. Una particolare attenzione dovrà essere dedicata alle fasce più giovani in età scolare che a causa dell'epidemia hanno dovuto interrompere per lunghi mesi in diverse fasi le attività scolastiche e ricreative.

Questioni aperte ed elementi di riflessione

È possibile raggiungere l'immunità di gregge senza la vaccinazione di massa?

Come è noto in termini generali il vaccino consente di raggiungere l'immunità da un determinato agente infettivo, attivando nell'organismo del soggetto cui viene somministrato la memoria immunologica del virus, riducendo in tal modo drasticamente il numero di pazienti che contraggono l'infezione. I vaccini, infatti, sono costituiti da sostanze che sollecitano il sistema immunitario a scatenare una risposta analoga a quella che verrebbe stimolata dall'agente patogeno. In questo modo l'organismo è in grado di ricordare e riconoscere il patogeno in questione e, in caso di aggressione, attivare rapidamente una risposta immunitaria adeguata.

Mentre un basso livello di immunizzazione della popolazione generale consente ai virus e ai batteri di diffondersi rapidamente, man mano che aumenta il numero di soggetti immuni diminuisce la progressione dell'agente infettivo, fino ad arrivare a un'immunizzazione quasi completa della popolazione -esclusi però tutti gli individui che per la loro storia clinica non possono vaccinarsi- che blocca la diffusione degli agenti infettivi andando a garantire la sicurezza anche della fascia più debole e non vaccinata della comunità.

L'immunità di comunità, chiamata anche di *gregge*, può essere raggiunta anche in modo spontaneo, ma il prezzo, in

sofferenza e morte, sarebbe ovviamente altissimo.

Ricordiamo che all'inizio della pandemia, ricercatori epidemiologi inglesi -l'epidemiologia è stata fondata nel Regno Unito nel XIX secolo- avevano ipotizzato la scelta di adottare la strategia della cosiddetta immunità di *gregge*. Ovvero si prevedeva di tutelare -si presume con la vaccinazione appena disponibile o con una strettissima quarantena- le persone più vulnerabili (anziani, immunodepressi), lasciando senza alcuna chiusura o protezione individuale, ma anzi facendo circolare liberamente il virus nella restante parte di popolazione. Questo approccio, che suscitò immediatamente forti critiche, presupponeva la seguente logica: i più forti e sani si sarebbero infettati, andando a realizzare la tanto agognata "immunità di *gregge*". Accadde però un evento che forse condizionò l'abbandono di questa strategia: il premier britannico Boris Johnson (persona relativamente giovane, di 56 anni) fu ricoverato in ospedale perché aveva contratto in forma grave la malattia da Covid-19. Forse dopo tale evento, unitamente alle critiche in precedenza suscitate, fu maturata la convinzione che la scelta draconiana prospettata era oltremodo pericolosa. In effetti l'ostacolo principale alla scelta di raggiungere una immunità di *gregge* al "naturale" è l'impossibilità di prevedere il decorso dell'infezione nel singolo individuo. L'esperienza dimostrò, fin dai primi mesi della pandemia, che una persona anche non particolarmente anziana può essere clinicamente asintomatica; pertanto la diagnosi si può ottenere solo mediante test di laboratorio oppure presentare sintomi molto lievi, tanto da poter essere curato a domicilio, o altrimenti dover essere ricoverato e magari dover essere intubato e ventilato artificialmente.

Ritornando alle prospettive più recenti, a parere del generale dell'Esercito Francesco Paolo Figliuolo responsabile per l'organizzazione logistica complessiva della campagna di vaccinazione, il raggiungimento dell'immunità di *gregge* nel nostro paese sarà raggiunto quando verrà vaccinato l'80% della popolazione. Questo obiettivo a suo parere potrebbe essere raggiunto a fine settembre, se durante l'estate si riuscirà a convincere gli incerti a vaccinarsi. Passaggi importanti dovrebbero però essere raggiunti anche nei mesi precedenti, quando si raggiungerà l'obiettivo intermedio di ottenere il 60 e il 70% dei vaccinati. È opportuno ricordare che alla data del 31 luglio 2021 la campagna vaccinale ha raggiunto (con almeno una dose) il 60.8% della popolazione totale, le persone vaccinate sono 32.139.726 (54,21% di persone viventi in Italia). Di queste 1.353.607

(2,3% con vaccino monodose) di cui con pregressa infezione 951.630 persone (1.6% della popolazione). Il 10,5% è in attesa della seconda dose e il 64,7% è almeno parzialmente protetto.

A metà estate è diventato strategico convincere la massa di persone sopra i 60 anni d'età che sono ancora restie a vaccinarsi, nonostante le evidenze ottenute, sottoponendosi alla vaccinazione nei prossimi mesi. Appare evidente che alla fine del mese di luglio la campagna vaccinale nel nostro paese non ha raggiunto lo "zoccolo duro" degli oltranzisti (no vax) e la fascia grigia dei così detti perplessi, ovvero coloro che si ritengono personalmente non coinvolti dal problema e che non sono disposti a vaccinarsi.

In riferimento all'efficacia dei vaccini in Italia i dati pubblicati *on line* il 16 giugno 2021 dall'Istituto Superiore di Sanità hanno dimostrato che i rischi di infezione da SARS-CoV-2, ricovero, ammissione in terapia intensiva e decesso diminuiscono rapidamente dopo le prime due settimane e fino a circa 35 giorni dopo la somministrazione della prima dose. Dopo i 35 giorni si osserva una stabilizzazione di questa riduzione che è di circa l'80% per il rischio di diagnosi d'infezione, pari al 90% per il rischio di ricovero e di ammissione in terapia intensiva raggiungendo il 95% per il rischio di decesso. Questi effetti sono simili sia negli uomini che nelle donne e in persone in diverse fasce di età. Anche per gli operatori sanitari e per gli ospiti delle RSA si osservano simili riduzioni di rischio di ricovero. Inoltre a partire dai 105 - 112 giorni dalla vaccinazione si osserva una ulteriore riduzione del rischio di diagnosi, con un effetto simile negli uomini, nelle donne e in persone in diverse fasce di età. Al momento non vengono rilevati aumenti nel rischio di diagnosi nei periodi di osservazione più lunghi dopo la vaccinazione, questo suggerisce una protezione protratta nel tempo. Ovviamente questi dati vanno riportati al ceppo virale attualmente in maggiore circolazione nel nostro paese, se si dovessero introdurre in maniera massiccia altre varianti a maggiore capacità diffusiva la situazione potrebbe ancora cambiare.

Per migliorare le *performance* organizzativa è auspicabile il coinvolgimento nella campagna vaccinale dei 43.000 medici di famiglia e 20.000 farmacie, questo potenziamento potrebbe consentire di aumentare considerevolmente il numero dei vaccinati, che già intorno al 20 giugno 2021 si aggirava, giornalmente, sulle 500.000 unità al giorno. È evidente che è stata ingaggiata una lotta contro il tempo per ridurre il più possibile l'emergere di variabili di covid-19 capaci di "bucare" il vaccino, abbattendo il rischio che quelle già presenti pos-

sano espandersi riducendo la potenza della copertura vaccinale a livello di massa.

È inutile ricordare che SARS-CoV-2 è molto contagioso sia nel ceppo originario sia (ed in termini maggiori) nella variante Alfa (ceppo inglese), sia nella Delta (ceppo indiano) e per quanto nei mesi passati sia stato ampiamente studiato, presenta ancora diverse incognite.

In riferimento al contesto globale (in particolare, in Africa, India e Sud America) per raggiungere la cosiddetta immunità di gregge per via naturale, ovvero senza un'adeguata copertura vaccinale, dovrebbe essere esposta al virus una porzione di popolazione molto estesa; questa scelta avrebbe come effetto un incremento sensibile del rischio di morte nella popolazione fragile: anziani e soggetti affetti da co-morbosità, denutriti ecc., mettendo in ginocchio i sistemi sanitari nazionali dei paesi meno organizzati e più poveri.

Ritornando alla questione della variabilità e imprevedibilità fenotipica dell'infezione/malattia da Covid-19, che ha giustamente bloccato l'idea di perseguire l'immunità di gregge per via naturale va precisato quanto segue. Nei paesi ove si può contare su sistemi sanitari attrezzati, anche se non completamente adeguati, questa strada risultò da subito inaccettabile, in quanto gli ospedali sarebbero "esplosi" a causa del numero esorbitante di ricoveri. Inoltre questa strada era eticamente inaccettabile in quanto si sarebbe determinato un impatto demografico devastante in termini di decessi.

Diversa purtroppo è la situazione in paesi poveri e sovrappopolati -in India nel 2019 sono stati censiti 1 miliardo e 366 milioni di abitanti-; anche se nessuno ha ufficialmente scelto questa strada, nei fatti, considerando quello che sta succedendo, l'immunità di gregge si raggiungerà anche per via naturale, nonostante gli sforzi per sostenere le campagne vaccinali.

Vi è un altro aspetto da considerare, ovvero la spiccata propensione di Covid -19, a mano a mano che la pandemia allunga dal punto di vista temporale la sua nefasta azione a livello globale, il rischio di sviluppo di varianti virali ad alta infettività aumenta, come è possibile che s'incrementi la già paventata probabilità che insorgano ceppi ove gli attuali vaccini non inducano, sempre e comunque, una copertura dal punto di vista della risposta immunitaria.

In conclusione il rapido raggiungimento dell'immunità di comunità a livello globale consentirebbe sicuramente una sempre minor circolazione del virus nel pianeta. Tuttavia è importante sottolineare che già una buona percentuale di vaccinati permette di ridurre il valore dell'indice Rt, indicatore del numero di persone che ven-

gono contagiate in media da una sola persona infetta in un determinato arco di tempo.

In una prospettiva planetaria è evidente che il raggiungimento dell'immunità di gregge grazie ai vaccini deve prevedere un approccio globale, in quanto gli scambi rapidi e intensi in tutto il pianeta non possono prevedere "isole felici" ove il virus è scomparso grazie alla vaccinazione e nazioni ove l'epidemia imperversa in quanto la massa delle persone da vaccinare è enorme e le risorse sono insufficienti. Ribadiamo che ove l'epidemia non è controllata con i vaccini c'è il forte rischio di sviluppo di nuove *quasi specie* e varianti che finirebbero nel tempo per condizionare negativamente anche le coperture vaccinali implementate nei paesi più efficienti nel condurre le campagne vaccinali. Questo scenario alla luce delle attuali evidenze, fortunatamente, è solo teorico.

Alla recente Assemblea Mondiale della Sanità (24 -31 maggio 2021) il Direttore generale dell'OMS Tedros Adhanon Ghebreyesus ha affermato, con forte accento, che la fine di questa pandemia è legata strettamente al controllo della situazione in ogni paese e in tutti i continenti e non solo nei paesi più ricchi.

Purtroppo il programma internazionale di accesso equo ai vaccini (COVAX) sta segnando il passo. Allo stato decine di milioni di dosi vengono inviate nei paesi più in difficoltà del continente africano, ma vi è già la chiara evidenza che a causa di un deficit strutturale delle locali organizzazioni sanitarie, milioni di dosi vadano sprecate. In sintesi manca il substrato umano, ci sono pochi medici e infermieri rispetto alle necessità, per poter raggiungere i piccoli villaggi, inoltre il problema si riflette anche nelle metropoli. È molto difficile organizzare ambulatori efficienti che possano garantire programmi vaccinali adeguati alle esigenze specifiche, per es. il mantenimento scrupoloso della catena del freddo.

Nel cosiddetto Terzo Mondo si scontano ritardi secolari e la pandemia Covid-19 costituisce il banco di verifica più pericoloso. Al di là delle problematiche organizzative croniche, se la circolazione del virus non viene interrotta realmente in Africa e in India, il rischio di riaccensioni epidemiche anche in Europa e nelle Americhe continua ad essere presente.

Sono riprese negli ultimi mesi le migrazioni irregolari dall'Africa in Europa e dal Centro e Sud America verso gli USA, è intuitivo pensare che il contagio continui a passare attraverso le rotte dell'emigrazione clandestina.

Allora appare evidente che il contrasto a livello globale alla pandemia si può incrementare solamente lottando contro la

povertà, contrastando il sovraffollamento, la mancanza di cibo e aumentando l'accesso all'acqua pulita per centinaia di milioni di persone. Ma queste giuste aspirazioni sarebbe ingenuo e illusorio pensare che si possano conseguire nei prossimi mesi.

In riferimento invece alla componente migrante regolare i dati raccolti e pubblicati *on line* dall'ISS mostrano che alcune comunità di migranti sono particolarmente esposte al rischio d'infezione, con conseguenze sul numero di ricoveri e decessi. In Norvegia i migranti rappresentano il 42% di tutti i casi (al 27 aprile 2020), in Danimarca il 26% (al 7 settembre 2020) e in Svezia il 32% (al 7 maggio 2020). Inoltre studi condotti in Italia e Spagna suggeriscono che i migranti hanno più probabilità di essere ricoverati in ospedale rispetto alla popolazione residente. Alcune popolazioni migranti hanno subito maggiormente gli effetti negativi delle restrizioni e delle misure attuate per combattere la pandemia. In fine le restrizioni per i viaggi hanno avuto ripercussioni nei ricongiungimenti familiari e nei processi di asilo.

Per quanto riguarda la campagna vaccinale i dati attualmente disponibili sull'accesso alle vaccinazioni sembrano indicare bassi tassi di copertura in alcuni gruppi di migranti e minoranze etniche dei Paesi Ue/SEE. Tuttavia la loro alta esposizione al virus rende necessario mettere in atto interventi mirati su questi gruppi. Si raccomanda che al momento di decidere quali siano i gruppi prioritari per la vaccinazione dovrebbero essere presi in considerazione i migranti ospitati nei campi, nei centri di accoglienza e detenzione, nei rifugi per senza tetto e in altre strutture di aggregazione ad alto rischio.

Le strategie per ridurre la trasmissione e assicurare un accesso equo alla vaccinazione nelle popolazioni migranti nell'UE/SEE dovrebbero comprendere messaggi di sanità pubblica culturalmente e linguisticamente adeguati e mirati, pensati con il coinvolgimento delle comunità migranti, la loro traduzione nelle lingue principali delle comunità migranti e una diffusione efficace. Inoltre, è necessario creare fiducia sui vaccini, contrastare la disinformazione attraverso la diffusione di informazioni solide e accurate, e raggiungere tutti i migranti, sia quelli che risiedono nei centri di accoglienza e detenzione che quelli in comunità, indipendentemente dallo status giuridico, prendendo in considerazione anche i migranti irregolari, non ancora registrati nei sistemi sanitari.

È necessario inoltre migliorare la raccolta dati e sorveglianza sugli esiti, sui test e sulla diffusione della vaccinazione nelle popolazioni migranti, con la condivisione

dei dati in tutta l'Europa, per sostenere lo sviluppo di strategie comuni efficaci al fine di ridurre la trasmissione e migliorare la copertura vaccinale.

Per quanto riguarda gli spostamenti in Europa la soluzione adottata è stata l'istituzione del Certificato COVID per viaggiare nei paesi dell'Unione (approvato dal Parlamento europeo). Entrata in vigore dal 1° di luglio del 2021, questa soluzione seppur giustificabile, a noi pare un escamotage "ingenuo". In realtà può sorgere il sospetto che si vogliano isolare paesi che per motivi politici preesistenti alla pandemia (Brexit del Regno Unito) sono oggi giustamente ritenuti più pericolosi per il rischio contagio. In sostanza si utilizzerebbe una corretta motivazione sanitaria di ordine prudenziale per isolare chi, con la Brexit, ha minato la solidità dell'Unione europea.

È opportuno ricordare che nel mese di giugno 2021, dopo gli ottimi risultati ottenuti nel Regno Unito durante la primavera del 2021, è stata documentata una ripresa epidemica a causa della cosiddetta variante Delta originata nel sub continente indiano. Nella prima settimana di giugno l'Rt nel Regno Unito era stimato tra 1 e 1,2, mentre nel Nord Ovest era pari a 1,3, con un aumento dei contagi in Galles, in Irlanda del Nord e in Scozia. Dal punto di vista epidemiologico si sta osservando un incremento dei ricoveri nel Regno Unito correlato sia a forte incremento della variante Delta che presenta una maggiore infettività, -sembirebbe dal 50 al 70% superiore alla variante Alfa-, sia in relazione ad una acquisita capacità di aggirare parzialmente la protezione dei vaccini (*escape* immunologico) in coloro che hanno praticato una sola dose. Sembrerebbe che in questo caso nel 70% dei casi si avverirebbero dei sintomi generici. Alla fine della seconda decade di giugno, secondo modelli matematici, la variante Delta costituisce il 90% delle varianti virali in circolazione nel Regno Unito, avendo di fatto sostituito la variante Alfa.

Il motivo di questa travolgente diffusione dal punto di vista epidemiologico è chiaro. Ai primi di aprile in India è infuriata una feroce ripresa epidemica, con un livello di contagi giornalieri superiore a 50 volte a quello del Regno Unito. Nonostante questa situazione allarmante i viaggiatori dall'India hanno continuato ad arrivare in Inghilterra senza l'auspicata chiusura da quell'area geografica. È molto probabile che nella scelta di non chiudere subito le frontiere dall'India influì la necessità di concludere un importante trattato commerciale che era in via di definizione tra il Regno Unito e India.

Tutto ciò ha avuto poi un peso nella prudente, seppur tardiva, decisione di posticipare di un mese il piano di riapertura

totale nel Regno Unito. La notizia buona è che la documentata ripresa delle infezioni nel Regno Unito, correlata alla così detta variante Delta, ha consentito di stabilire che il vaccino utilizzato nel Regno Unito (AstraZeneca) è efficace verso questa temibile variante se però sono state praticate tutte e due le iniezioni. La decisione di rallentare la riapertura nel Regno Unito consentì di raggiungere con la copertura vaccinale almeno i due terzi della popolazione inglese (intorno al 20 giugno risulta stata vaccinata il 40%).

Un merito va comunque ascritto alla Sanità inglese, attualmente i laboratori di quel paese sono in grado di tracciare l'emergere di varianti virali più pericolose, testando un considerevole numero di isolati virali (circa 20.000); per fare un confronto in Italia si è in grado di testare a metà giugno circa 1.500 ceppi.

Al termine di questo excursus vogliamo ricordare il grave problema delle fake news che dall'inizio della pandemia hanno inquinato l'informazione e in particolare da quando c'è stato l'accesso ai vaccini hanno confuso le persone sui "pericoli" della vaccinazione. Da un recente censimento -dati pubblicati il 30 luglio 2021- da Mesit (Fondazione per la Medicina Sociale e l'Innovazione Tecnologica) negli ultimi 7 mesi il movimento "no vax" ha inserito in rete 140.000 contenuti fake. In particolare tra novembre 2020 e maggio 2021 sono comparsi oltre 147.000 contenuti sui vaccini anti-Covid online, mille contenuti al giorno. La metà dei contenuti definiti francamente fake riguardano gli effetti avversi (49,3%). In Italia 909.000 persone «seguono pagine, canali o gruppi Facebook e Telegram nei quali si dialoga sul tema vaccini. Oltre la metà di questi (457mila) segue pagine, canali o gruppi no-vax e tra marzo e maggio 2021, gli utenti no-vax Covid-19 sono più che raddoppiati (+136%)».

La categoria tematica in cui nel rapporto ricorrono più frequentemente fake

news è «quella legata alla pericolosità degli effetti dei vaccini contro il Covid-19, all'interno della quale è confluita la metà (49,3%) dei contenuti potenzialmente fake», emerge dalla ricerca. La seconda categoria più popolata «è quella relativa alla natura sperimentale del vaccino (18,2% delle conversazioni potenzialmente fake), dove si incontrano 'news' sulla mancanza di dati sperimentali e sui potenziali effetti catastrofici dei vaccini anti Covid-19 sulla popolazione. Risultano riscuotere interesse anche le conversazioni sulla composizione del vaccino (11,3%) – prosegue l'analisi – e sugli interessi economici delle case farmaceutiche produttrici (10,9%). Più distaccati, dal punto di vista percentuale, le conversazioni relative agli effetti dei vaccini sul Dna (4,3%), con una delle fake news più ricorrenti che 'spiega' come il vaccino sia una terapia genica o possa causare modifiche del patrimonio genetico; infine in relazione ai suoi legami con l'autismo sono pari al 2,3%.

Concludendo bisogna sottolineare che a distanza di 18 mesi dall'insorgere della pandemia, le prospettive per i paesi ove si è in grado di vaccinare l'intera popolazione - grazie ad una organizzazione sanitaria adeguata sono buone-. Molto problematica invece è la prospettiva nei paesi con sistemi sanitari arretrati (continente africano, Sud America e meso America, India). Non sappiamo ancora in questi contesti quali saranno le conseguenze dal punto di vista globale collegate a tali disparità.

L'augurio è che grazie ad una sempre maggiore estensione della copertura vaccinale in tutti i paesi, il Covid-19 sviluppi varianti non particolarmente aggressive nei confronti dei soggetti colpiti dall'infezione, consentendo che l'intera umanità sia, in particolare nei singoli soggetti, nelle condizioni di sopportare l'eventuale stato infettivo assumendo quei presidi farmaceutici normalmente assunti quando si contrae l'influenza o il raffreddore.

