

## 9 PREVENZIONE

Giampiero Carosi

### ■ FATTORI DI RISCHIO

La pandemia di COVID-19 si è diffusa con estrema velocità e pervasività. Fortunatamente la letalità e anche la frequenza di forme critiche di malattia (che richiedono il ricorso alla terapia intensiva) sono limitate al 5% circa delle infezioni.

È vero che il virus causale, SARS-CoV-2, colpisce “a caso”, quando incontra le occasioni favorevoli di trasmissione, e che queste forme gravi di malattia possono interessare tutti, ma, di fatto, la letalità si concentra in alcune popolazioni “a rischio”, che quindi vanno specialmente protette. Abbiamo acquisito dati sufficientemente precisi che consentono di definire queste popolazioni speciali a rischio.

L'età è un fattore indipendente di rischio. Il massimo rischio di letalità è nell'età avanzata, oltre 70 anni. I bambini e gli adolescenti fino a 20 anni sono a debole rischio di malattia grave. Tuttavia anche i bambini trasmettono l'infezione: il dato è di particolare importanza per la diffusione del contagio, specie nei rapporti con genitori e parenti anziani.

L'età avanzata con comorbidità è il maggiore fattore di rischio. D'altronde, l'età si accompagna frequentemente con la presenza di malattie croniche cardiovascolari, diabete, ipertensione, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e tumori. Si valuta che queste siano presenti nel 65% dei soggetti di oltre 70 anni.

Il genere maschile è più a rischio rispetto alle donne per malattia grave e per letalità (2,1% vs 1,6%).

Anche l'obesità (BMI  $\geq 30$ ) è un potente fattore di rischio (è appannaggio in Italia di circa il 20% della popolazione).

I pazienti immunocompromessi, per condizioni patologiche, per chemioterapia antitumorale o per trapianto d'organo, rappresentano una popolazione vulnerabile con un 20% di rischio aggiuntivo (che peraltro va bilanciato con il rischio di interrompere la chemioterapia).

Condizioni di immunocompromissione sono correlate inoltre a tubercolosi, in cui è segnalata una più rapida evoluzione alle forme gravi di COVID-19, e all'infezione HIV/AIDS, che peraltro non sembra rappresenti un serio fattore di rischio, se bene controllata dalla terapia antiretrovirale.

Anche il fumo di tabacco è associato a un rischio almeno doppio di ricovero in terapia intensiva e di morte.

Altre situazioni di rischio “ambientali” si riscontrano in carcerati, soggetti senza tetto e persone disabili, così come negli ospiti di Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA).

### ■ PROFILASSI IMMUNITARIA ATTIVA, PASSIVA E CHEMIOPROFILASSI

Fra le misure di prevenzione delle malattie infettive, tanto più in caso di situazione epidemica, il caposaldo è rappresentato dalla profilassi, in primo luogo dalla profilassi “attiva” mediante vaccinazione.

Nel caso di COVID-19, nella fase iniziale della pandemia non era disponibile un vaccino. D'altronde, l'agente eziologico, SARS-CoV-2, rappresenta una nuova specie di coronavirus apparsa sulla scena ufficialmente solo nel dicembre del 2019 e il cui genoma è stato sequenziato nel gennaio del 2020, addirittura prima dell'annuncio ufficiale della pandemia.

Lo sviluppo di un vaccino nel passato ha richiesto circa 10, a volte anche oltre 20 anni. La pandemia COVID-19, con i suoi drammatici riflessi sanitari (in termini di devastante impatto sui sistemi sanitari), economici (in termini di caduta del Prodotto Interno Lordo, delle attività produttive e commerciali, dei redditi familiari) e sociali (distanziamento fisico e sociale, smart working), ha avuto e ha tuttora un enorme impatto su scala planetaria. Questo, unitamente alla possibilità di avvalersi della bioingegneria, della bioinformatica e delle applicazioni dell'intelligenza artificiale, ha fatto sì che, straordinariamente, nell'arco di un solo anno si sia arrivati ad allestire numerosi candidati vaccini, di

cui molti arrivati alle tappe finali della sperimentazione (fase 3), pronti a completare l'iter registrativo.

Si tratta di vaccini alcuni costruiti sulla base di piattaforme classiche, inattivati o viventi attenuati, a subunità proteiche, a vettori virali replicanti e non replicanti, altri sulla base delle attuali piattaforme più avanzate, a RNA o DNA.

Fra i numerosi vaccini in fase di sperimentazione, cinque finora hanno ottenuto la registrazione dagli enti regolatori statunitensi (FDA) ed europei (EMA) fra il dicembre 2020 e il dicembre 2021. Su questi vaccini necessitiamo tuttora di approfondire una serie di quesiti e di sciogliere vari nodi a livello dell'efficacia, dell'efficienza e sul piano logistico.

In particolare, è importante riflettere sul tipo di protezione conferita, se e in che misura contro l'infezione o contro la malattia. Se il vaccino prevenisse lo sviluppo di forme gravi di malattia, ma non l'infezione, lascerebbe impregiudicato il problema del contagio, per cui con l'uso di questi vaccini si ridurrebbe l'impatto sui sistemi sanitari ma non si potrebbe pensare di arrestare la trasmissione e tanto meno di eliminare l'epidemia attraverso lo stabilirsi di un'immunità “di gregge”.

Poi è importante conoscere la durata della protezione: se fosse inferiore all'anno e poiché almeno 4 dei 5 vaccini richiedono la somministrazione di 2 dosi a circa uno-tre mesi di distanza e tutti una dose di richiamo (booster) a distanza di 4-6 mesi, l'impegno per una campagna di vaccinazioni di massa sarebbe molto gravoso. Abbiamo dati che, nei soggetti guariti, la presenza di anticorpi neutralizzanti si mantiene per almeno 6 mesi e, in più, che l'immunità cellulare determina lo sviluppo di cellule memoria protettive a lungo. Abbiamo dati che fanno ritenere che questi eventi si realizzano anche per l'immunità indotta dal vaccino. Resta da stabilire il correlato di protezione, ossia la soglia anticorpale protettiva. Inoltre, sarà importante conoscere in che misura l'efficacia sarà accertata per tutte le popolazioni, in particolare se anche per gli anziani con comorbidità, che rappresentano i soggetti a maggior rischio.

Si pongono altresì rilevanti problemi logistici: Pfizer prevede la distribuzione diretta in ghiaccio secco agli ospedali del suo vaccino che deve essere mantenuto a  $-75$  °C. Altri vaccini (Moderna, Astrazeneca, Johnson & Johnson e Novavax), sembrano più agevolmente gestibili richiedendo temperature accettabili per la conservazione ( $-20$  °C o anche temperature di frigorifero).

Non ultimo, sarà fondamentale predisporre un'efficace campagna di comunicazione, che tenga conto della presenza inevitabile di negazionisti (no vax) e soprattutto di “esitanti”. Inchieste preliminari segnalano che quasi il 20% della popolazione italiana non è disponibile a sottoporsi spontaneamente alla vaccinazione, mentre è noto che per auspicare lo sviluppo di una “immunità di comunità” la copertura vaccinale dovrà riguardare almeno il 70-80% della popolazione. I risultati dei primi mesi della campagna diranno se sarà necessario/opportuno prendere in considerazione l'ipotesi di stabilire l'obbligo vaccinale per tutti o per quali categorie di popolazione.

Infine, studi tuttora in corso prospettano altresì la possibile utilità, come complemento, di vaccinazioni “aspecifiche” con l'impiego di vaccini già in uso contro differenti infezioni: si fa riferimento in particolare al vaccino trivalente morbillo, parotite e rosolia (MPR) e al vaccino antitubercolare di Calmette-Guérin (BCG) ma anche al vaccino anti-influenza (per cui si preannuncia una co-formulazione con il vaccino anti-Covid Moderna).

Altra classica via di immunoprofilassi, sia pure con limitate indicazioni, è la profilassi passiva, a base di immunoglobuline specifiche, già in uso per esempio per l'epatite A e B o il tetano. Il razionale di questa modalità di profilassi passiva è di fornire da subito anticorpi, nella finestra temporale che il vaccino impiega per produrli.

Una prospettiva moderna di sviluppo in questa linea è offerta dalla produzione di anticorpi monoclonali. Impiegati da tempo in terapia per patologie non infettive (tumori, malattie autoimmuni), l'impiego di anticorpi monoclonali in profilassi rappresenta uno sviluppo teorico della strategia di immunizzazione passiva applicata alla prevenzione della COVID-19.

Gli anticorpi monoclonali sono prodotti industriali ma non di sintesi: si procede partendo da prodotti naturali, gli anticorpi neutralizzanti,

individuati nel siero dei soggetti guariti e questi, mediante processi di clonazione intensiva, vengono riprodotti in grandi quantità.

Alcuni di questi prodotti hanno ottenuto la registrazione da parte dell'FDA e dell'EMA con l'indicazione per il trattamento. Un problema è l'elevato costo di produzione, per cui gli anticorpi monoclonali potranno verosimilmente essere destinati solo ai Paesi a elevato reddito, almeno inizialmente. Tuttavia, la produzione di "biosimilari" consentirà di ridurre drasticamente i costi (come avviene per i farmaci "generici" o "equivalenti") e renderli accessibili anche ai Paesi a economia intermedia o bassa (dove vive l'85% della popolazione mondiale!). In India e in Cina sono già oggi attive numerose *companies* con vaste capacità produttive di biosimilari.

Di fatto, tuttavia, l'impiego degli anticorpi monoclonali non rappresenta una soluzione praticabile per una profilassi passiva, se non per circostanze speciali, rappresentate fondamentalmente da soggetti immunocompromessi esposti a particolari situazioni di rischio. Si parla correttamente di profilassi pre-esposizione (*pre-exposure prophylaxis*, PrEP) che viene attuata con l'impiego, eventualmente in combinazione, di anticorpi monoclonali, specie in formulazione *long-acting* intramuscolare.

Certamente più attuabile ed effettivamente praticato è l'impiego di monoclonali in strategie di profilassi post-esposizione (*post-exposure prophylaxis*, PEP), la cui efficacia è dimostrata se somministrati entro 3-5 giorni dalla comparsa dei sintomi o, ancor meglio, dal contatto stretto con un caso di COVID-19 confermato o sospetto. La stessa strategia viene perseguita con l'impiego di *farmaci antivirali*: da tempo attuata con l'impiego di Remdesivir, due antivirali specifici, Molnupiravir e Paxlovid, sono stati registrati del tutto recentemente.

Classicamente esiste un'ulteriore possibilità di profilassi, la *chemio-profilassi*.

In considerazione di un razionale di efficacia in vitro è stato preconizzato l'impiego della cloroquina e soprattutto dell'idrossicloroquina nella PrEP, confortato anche da risultati di piccoli studi non controllati.

In considerazione dell'esperienza acquisita dal vasto impiego clinico (sia come antimalarico sia come antinfiammatorio) che ne ha testimoniato la sostanziale sicurezza, ma soprattutto in ragione del basso costo, da più parti, anche con veemenza, se ne è sostenuto l'impiego. Tuttavia, in vari studi randomizzati controllati non è emersa una significativa differenza di efficacia fra trattati e non trattati o vs placebo per quanto concerne il raggiungimento degli *end-points* (diminuzione dei contagi, miglioramento clinico). Al contrario sono emerse preoccupazioni per eventi collaterali avversi di tipo cardiologico, che hanno determinato l'abbandono di questa proposta.

## ■ INTERVENTI DI PREVENZIONE NON FARMACOLOGICI

Le strategie di profilassi immunologica "attiva" (vaccini), "passiva" (anticorpi monoclonali) o farmacologica (chemioterapia) di fatto sono al momento praticabili solo per i vaccini. Resta tutta l'importanza delle strategie di contenimento antiche, non tecnologiche, ma sicuramente affidabili: gli interventi di prevenzione non farmacologici fondati sul distanziamento fisico e sociale, sull'impiego di dispositivi di protezione individuali (DPI) e sul frequente lavaggio e disinfezione delle mani.

L'infezione da SARS-CoV-2 si trasmette per via respiratoria. Il principale veicolo di contagio è rappresentato dalle *droplets* (particelle di muco e saliva di diametro > 5-10 µm), emesse con tosse, starnuti e anche semplicemente respirando e parlando, specie ad alta voce.

Le strategie di prevenzione sono dirette quindi alla protezione nei confronti delle *droplets*, responsabili della stragrande maggioranza dei contagi. Accertata è anche l'importanza della diffusione tramite particelle del diametro compreso fra 2 e 5 µm sospese negli aerosol. Questa possibilità è dimostrata sperimentalmente ma è tuttora discusso se in queste condizioni le basse cariche virali siano effettivamente infettanti. Si raccomanda comunque di arieggiare frequentemente gli ambienti chiusi.

La strategia di protezione fondamentale risiede nell'evitare gli affollamenti. Le *droplets*, emesse dai soggetti positivi, sintomatici e anche asintomatici, hanno un raggio di caduta al suolo limitato, valutato in

100-150 cm. Quindi la prima raccomandazione è mantenere le distanze da uomo a uomo di "almeno 1-1,5 metri". Non solo da un malato ma da tutti, essendo noto che possono trasmettere il virus anche i soggetti senza sintomi; pericolosi in quanto inconsapevoli di poter essere contagiosi. Il periodo di incubazione, che precede cioè l'emergenza dei sintomi, è particolarmente pericoloso ed è dimostrato che anche fra gli asintomatici possano essere presenti "superdiffusori".

Ulteriore raccomandazione è di tossire o starnutire nella piega del gomito evitando di coprire bocca o naso con la mano (come si fa istintivamente). Se viene usato un fazzoletto di carta, si raccomanda di gettarlo subito in un cassetto di immondizia e di lavarsi accuratamente le mani evitando di toccarsi naso, bocca e occhi.

Poiché viene inoltre ammessa la possibilità di trasmissione tramite le mani toccando superfici od oggetti contaminati, ne deriva la raccomandazione del lavaggio e disinfezione delle mani. Il lavaggio delle mani, per almeno 20 secondi con acqua e sapone o con un gel alcolico con gradazione di almeno 60% di alcol, è raccomandato più volte nell'arco della giornata, specie se si siano toccati superfici o oggetti in posti pubblici (supermercato, parcheggi, ascensori ecc.).

Inoltre è raccomandato di pulire e disinfettare frequentemente, almeno una volta al giorno, tutte le superfici domestiche (tavolo, interruttori, maniglie) e gli oggetti di uso comune (telefoni, computer), i rubinetti e i lavandini e le toilette.

Una speciale raccomandazione è l'impiego regolare di DPI: si raccomanda di indossare sempre una mascherina facciale quando si esce da casa o anche in casa quando si è in presenza di estranei. Esistono vari tipi di mascherine ma quella chirurgica, che impedisce l'emissione delle *droplets*, è sufficientemente adeguata per l'impiego all'aperto, mentre si raccomanda l'impiego di mascherine Ffp2 nei locali chiusi o nei mezzi di trasporto pubblico. Meno raccomandato è l'uso generalizzato di guanti monouso.

Oltre a queste raccomandazioni rivolte alla popolazione, ovviamente è di capitale importanza attuare il *contact-tracing* identificando i contatti stretti dei pazienti positivi, che andranno isolati se riscontrati positivi o quarantenati se negativi.

Nelle situazioni in cui si rilevasse il fallimento di queste strategie di prevenzione non resta che l'arma finale: il *lockdown*, con le pesanti conseguenze economiche e sociali che l'adozione di questa strategia comporta.

## ■ LETTURE DI APPROFONDIMENTO

- Zhang R, Li Y, Zhang AL et al. Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19. *PNAS*. 2020; 26(117):14857-14863.
- Aguilar J.B., Faust J.S., Westafer L.M., Gutierrez J.B. Investigating the impact of asymptomatic carriers on COVID-19 transmission. *MedRxiv*. 2020.
- Flaxman S. et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature*. 2020; 584:257-261.
- Clark A, Jit M, Warren-Gash C et al. Global, regional and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modeling study. *Lancet Glob Health*. 2020; 8(8):E1003-E1017.

## ■ FOCUS SU VACCINI ANTI-SARS-COV-2

Dalla fine di dicembre 2020 disponiamo in Italia di tre vaccini approvati da EMA (*European Medicine Agency*): due a m-RNA (Pfizer BioNTech e Moderna) e uno a vettore adenovirale (AstraZeneca). Questi vaccini hanno ricevuto rispettivamente l'indicazione per le età sopra i 16 (per Pfizer) e i 18 anni (per Moderna e AstraZeneca). Richiedono la somministrazione per via intramuscolare di due dosi, la seconda a tempi variabili: dopo 21 giorni per Pfizer BioNTech, dopo 28 giorni per Moderna e dopo 4-12 settimane per Astra Zeneca.

A partire da marzo il vaccino Pfizer (*Comirnaty*) è approvato anche a partire da 12 anni e da dicembre è registrato anche per la fascia di età 5-11 anni con riduzione a 1/3 della dose. Per il vaccino AstraZeneca alcuni Paesi UE hanno stabilito "raccomandazioni" per l'impiego preferenziale al di sopra di 60 anni, essendo stato riscontrato al di sotto di questa fascia di età un pur rarissimo evento avverso (piastrinopenia

trombotica) per cui è stato ritenuto considerare plausibile, sotto i 50-60 anni di età, un rapporto causale con tale vaccinazione. Per questo vaccino, registrato con la denominazione *Vaxzevra*, è stato conseguentemente aggiornato il foglio illustrativo.

Un quarto vaccino, sempre a vettore adenovirale, prodotto da Johnson & Johnson e distribuito da Janssen, è stato registrato nel marzo 2021 da EMA e reso disponibile in Europa, con particolare raccomandazione di impiego per i soggetti “difficili da raggiungere” essendo l'unico che richiede una sola dose.

Un quinto vaccino è stato registrato in dicembre 2021 da EMA, prodotto da Novavax e basato su peptidi ricombinanti, una tecnologica più tradizionale, che ci si augura possa essere meglio accettata dai soggetti no-vax o comunque riluttanti alla vaccinazione.

Nella prima fase la campagna vaccinale, iniziata contemporaneamente in tutti i Paesi della UE il 27 dicembre 2020, ha avuto come obiettivo la vaccinazione degli operatori sanitari e sociosanitari e degli ospiti delle RSA.

Dopo questa prima fase l'obiettivo è stato rivolto alla vaccinazione dei gruppi di età a maggior rischio:  $\geq 80$  anni,  $\geq 70$  anni,  $\geq 60$  anni e dei soggetti più fragili affetti da co-morbidità severa e disabilità (e dei relativi caregiver). Inoltre, si è data priorità alla vaccinazione del personale scolastico per garantire l'apertura delle scuole e anche del personale delle forze dell'ordine.

Attualmente (dicembre 2021), la maggior parte della popolazione > 12 anni è vaccinata ma persistono ancora almeno 2,5 milioni di adulti over 50 non vaccinati, oltre che più di 6 milioni di soggetti della fascia pediatrica. Nella difficoltà di introdurre l'obbligo vaccinale, ritenuto socialmente e politicamente “indigesto”, si opera in maniera surrettizia estendendo progressivamente il divieto per i non vaccinati a una serie di attività e di frequentazioni (fra cui l'uso dei mezzi di trasporto pubblici). A partire dal 1° febbraio 2022 viene stabilito l'obbligo per tutti i cittadini over 50.

L'impiego sul terreno su vasta scala dovrà chiarire una serie di punti oggetto di discussione:

1. la reale frequenza e l'entità di rari eventi avversi e collaterali gravi;
2. la reale importanza di controindicazioni mediche e di indicazioni per specifiche popolazioni a rischio;
3. la definizione di precisi correlati di protezione ossia di correlazione fra titoli anticorpali evocati ed effettiva protezione conferita;
4. il tipo della protezione conferita, fino a che punto contro il contagio o contro le manifestazioni gravi della malattia e il decesso;
5. la durata della protezione conferita e il conseguente rischio di recidive e di reinfezioni nei soggetti vaccinati;
6. il livello di immunità evocata dall'infezione naturale, sia sintomatica che asintomatica, e l'opportunità di vaccinare con schedule differenti chi ha contratto l'infezione naturale;
7. la maggiore o minore efficacia della vaccinazione “eterologa”, ossia effettuata con differenti preparazioni vaccinali;
8. la necessità di messa a punto di vaccini di seconda generazione, costruiti sulle caratteristiche delle varianti (VOCs) predominanti.

### Situazione al 31 marzo 2021

Al 31 marzo 2021 sono state somministrate in Italia 10.234.929 dosi di vaccino (7.031.631 prime dosi e 3.203.298 seconde dosi) delle 12.283.800 dosi consegnate.

L'obiettivo della campagna di vaccinazione era di arrivare a una significativa percentuale di circa il 70-80% (per ottenere una “immunità di comunità”, così meglio definibile piuttosto che “immunità di gregge”) entro la fine di settembre 2021. A questa data la campagna di vaccinazione ha “coperto” pressoché per intero gli operatori sanitari e le residenze per anziani, una quota di circa il 50% degli ultra 80enni ma meno del 5% della fascia 70-79 anni di età.

Le curve epidemiche dei casi negli operatori sanitari, che avevano un andamento molto simile a quello della popolazione generale fino alla seconda metà di gennaio (rappresentando circa il 5% del totale), hanno iniziato a divergere mostrando un trend decisamente in calo

(fino all'1%) a fronte di un trend stazionario e poi in aumento nella popolazione generale.

Secondo uno studio dell'ISS l'incidenza di mortalità negli operatori sanitari, che nel dicembre 2020 era il 6,7% del totale, è scesa all'1% a fine marzo, così come l'incidenza nei residenti delle RSA, che era del 3,2%, è scesa allo 0,6%.

Per quanto concerne la popolazione generale, il numero dei casi sintomatici giornalieri registrava in marzo una media di circa 30.000 casi/die e un'incidenza fra 200 e 300 casi per 100.000, il che ha richiesto l'adozione di misure restrittive. Inoltre, per quanto riguarda lo stato clinico, abbiano assistito alla fine di marzo a un numero sproporzionato di ricoveri in reparti Covid e in terapia intensiva, con superamento anche delle soglie di sicurezza (rispettivamente 30% e 40%) in varie Regioni e a un numero di decessi che si attesta stabilmente intorno ai 400-500 al giorno.

La principale causa di questi dati va ricercata nella modesta quota di anziani vaccinati. Globalmente risultano non vaccinati il 93,5% della popolazione generale, inclusi gli ultra 70enni e ultra 60enni, categorie in cui si registrano i maggiori indici di letalità e di ricoveri in terapia intensiva.

Il Regno Unito nell'area europea ha rappresentato invece in questo periodo un esempio virtuoso della campagna di vaccinazione, che ha consentito di piegare la curva dei contagi, dei ricoveri e dei decessi. Nel Regno Unito, che rappresentava record negativi ancora in febbraio (120.000 morti cumulativi!), a fine marzo il 54% della popolazione, pari a 28 milioni, risultava vaccinato. Con il coinvolgimento dell'esercito, con perfetta organizzazione digitalizzata e coordinamento centrale, il 95% degli ultra 65enni ha ricevuto la prima dose con rigoroso rispetto delle priorità per età e soggetti fragili.

In tal modo alla fine di marzo si è registrato da 0 a poche decine di decessi e di ricoveri nei reparti Covid, dove ancora a gennaio si registravano picchi di 5.000 casi giornalieri.

Rispetto all'Italia va detto che il Regno Unito è stato fortemente agevolato per quanto riguarda l'approvvigionamento di vaccini, avendo sostenuto la ricerca di un vaccino proprio (Università di Oxford) e avendo prenotato le dosi in anticipo, quando non ne era ancora accertata l'efficacia, già nel maggio 2020 (l'Europa in agosto). Inoltre, l'EMA ha registrato un mese dopo rispetto a MHRA, l'ente regolatorio britannico. I risultati della vaccinazione nel Regno Unito, assolutamente brillanti, sono stati ottenuti anche grazie alla decisione di vaccinare con la prima dose del vaccino AstraZeneca il maggior numero di soggetti. L'efficacia dopo la prima dose è risultata dell'ordine del 70/75% e, con una riduzione del 30%, viene mantenuta anche vs la “variante inglese” (ridenominata “variante Alfa” dal 31 maggio).

In Europa si è ritenuto di rispettare la schedula vaccinale delle 2 dosi, salvo che per i guariti da Covid, per i quali è stabilito l'impiego di una sola dose *booster*.

A seguito della revisione degli eventi avversi da parte dell'EMA, i Paesi scandinavi hanno deciso di non utilizzare *Vaxzevra* e la più parte dei Paesi europei, fra cui l'Italia, di “sconsigliarne” l'impiego a soggetti con meno di 50 anni. Anche il Regno Unito non raccomanda più l'impiego al di sotto di 50 anni e ha arrestato la sperimentazione nell'età pediatrica. La FDA statunitense non ha inteso di registrare questo “problematico” vaccino.

Tuttavia, va detto che questo vaccino ha caratteristiche (conservazione in frigorifero a temperature di 2°-8 °C, basso costo) che lo fanno preferire ai vaccini a mRNA per campagne vaccinali nei Paesi a basso e medio reddito.

### Impatto della vaccinazione sulle curve epidemiche

Si è registrato:

1. calo marcato dei casi sintomatici negli operatori sociosanitari, a partire dalla metà di gennaio 2021 quando la curva ha iniziato a divergere rispetto a quella, in aumento, della popolazione generale;
2. calo più marcato dei casi sintomatici negli ultraottantenni rispetto alle altre classi di età, a partire dalla metà di febbraio 2021;



3. diminuzione più pronunciata del tasso di ospedalizzazione, di ricovero in terapia intensiva e di mortalità negli ultraottantenni rispetto alle altre classi di età, a partire dalla metà di marzo 2021. Le curve delle relative coperture vaccinali appaiono speculari.

**Situazione al 30 giugno 2021**

Al 30 giugno 2021 sono state somministrate in Italia 52.800.000 delle 58.900.000 dosi di vaccino consegnate (34,3 milioni di prime dosi e 18,5 milioni di seconde dosi).

Al 30 giugno 2021 la copertura vaccinale è stata:

1. per gli operatori sociosanitari e per gli ospiti delle RSA: 1ª dose > 95%, 2ª dose > 80%
2. per gli ultraottantenni: 1ª dose > 90%, 2ª dose > 85%;
3. per la fascia di età 70-79 anni: 1ª dose > 80%, 2ª dose > 35%;
4. per il personale scolastico: 1ª dose > 75%, 2ª dose > 30%.

Complessivamente circa il 60% della popolazione vaccinabile > 12 anni di età ha ottenuto la 1ª dose e poco più di 1 persona su 3 (35%) ha ottenuto la vaccinazione completa.

È stato calcolato che, per ottenere una “immunità di comunità”, che impedisca praticamente la circolazione del virus nella popolazione, è necessario raggiungere una copertura del 70-80%, a patto che il vaccino continui a mantenersi efficace anche nei confronti delle varianti più trasmissibili che si affaccino sulla scena.

**Situazione al 28 dicembre 2021**

A tutto il 28 dicembre 2021 sono state somministrate in Italia 109.646.085 delle 114.016.917 dosi di vaccino consegnate (45.086.247 prime dosi, 46.305.897 seconde dosi e 18.253.942 terze dosi), per cui risulta una copertura vaccinale completa dell’80,3% e una copertura vaccinale con dose booster del 31,7% della popolazione ≥ 5 anni di età.

Nelle fasce di età a maggior rischio, 70-79 e > 80 anni la copertura vaccinale completa è del 92% e del 94% rispettivamente e la vaccinazione con dose booster è attestata a 57,4% e 71,1% rispettivamente. Ma anche nelle fasce di età da 20 a 69 anni la copertura vaccinale completa è ormai superiore all’80% (Tabella 19). È importante considerare che la copertura vaccinale percentuale è crescente nelle successive fasce di età (Figura 25) perché risente delle priorità vaccinali connesse ai soggetti più anziani, a maggiore rischio.

Dal 16 dicembre 2021 è iniziata la vaccinazione pediatrica della fascia di età 5-11 anni.

Per quanto si riferisce alle analisi sulla distribuzione dei casi in relazione allo stato vaccinale e sull’efficacia vaccinale, è importante rilevare che si deve fare riferimento non a tutta la popolazione ma a tutti i “soggetti notificati con una diagnosi confermata da virus SARS-CoV-2”. Questi vengono distribuiti nelle seguenti categorie: “non vaccinati”,

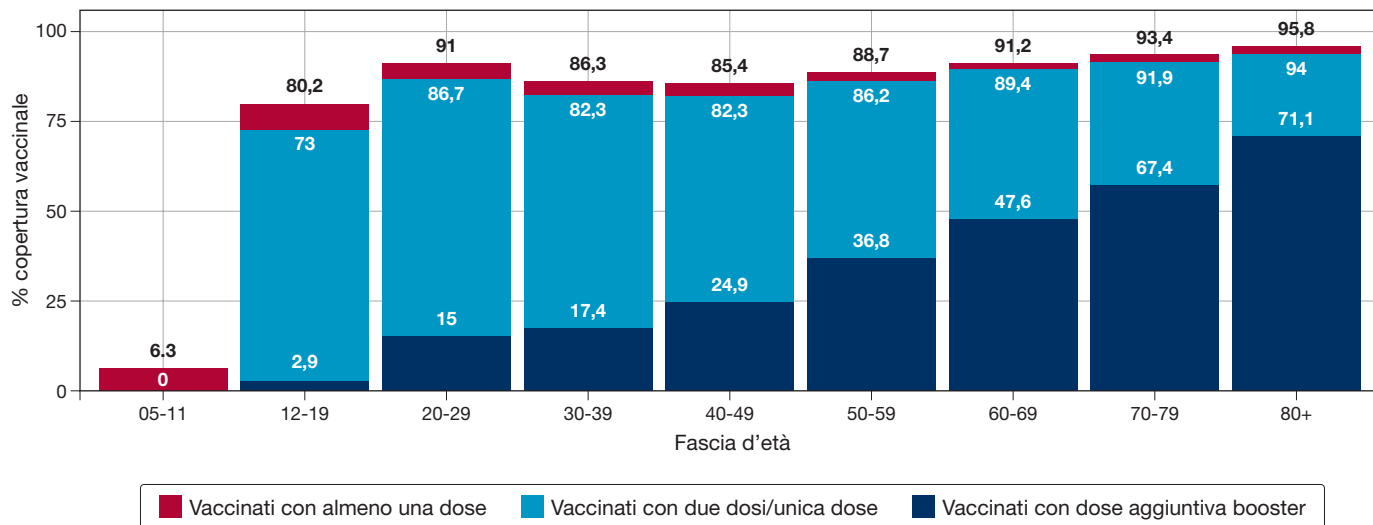
**TABELLA 19 Copertura vaccinale nella popolazione italiana di età ≥ 5 anni per classe d’età**

Classe di età (anni)	Vaccinati con prima dose (%)	Vaccinati con due dosi/unica dose (%)	Vaccinati con dose aggiuntiva/booster (%)
5-11	6,3	0	0
12-19	7,2	73	2,9
20-29	4,3	86,7	15
30-39	4	82,3	17,4
40-49	3,1	82,3	24,9
50-59	2,5	86,2	36,8
60-69	1,8	89,4	47,6
70-79	1,5	91,9	57,4
80+	1,8	94	71,1

“vaccinati con ciclo incompleto” e “vaccinati con ciclo completo”. Questi ultimi, a loro volta, vengono suddivisi nelle sottocategorie da “meno di 120 giorni” e da “oltre 120 giorni”, assumendo che la piena efficacia del vaccino venga mantenuta a partire da 14 giorni ed entro 4 mesi dalla somministrazione della seconda dose. La dose aggiuntiva, di richiamo o booster, si assume che ripristini una completa copertura, anche se somministrata dopo 120 giorni dalla seconda dose.

In risposta al quesito più volte proposto, relativo all’ottenimento di un’immunità di comunità (“di gregge”), va detto di fatto che non appare realizzabile nella pratica e ciò per vari motivi:

- perché la percentuale necessaria per l’ottenimento di questo obiettivo è funzione della contagiosità del virus in causa e questa è variata da Ro 2.5 del virus di Wuhan a incrementi nelle successive varianti: dall’europea D614G alle varie VOCs: “inglese” Alfa, “brasiliana” Beta, “sudafricana” Gamma, “indiana” Delta e infine, attualmente, “Hong-Kong/Botswana” Omicron cui si attribuisce Ro ≥ 6, pari cioè ai virus noti più trasmissibili quali morbillo e varicella;
- perché il livello di copertura vaccinale deve tener conto dell’efficacia vaccinale e questa, come detto, declina nel tempo, anche piuttosto rapidamente.
- perché si deve tener conto del fenomeno di *vaccine escape*, cioè di evasione dell’efficacia vaccinale a fronte di nuove varianti;
- poiché esiste una quota, verosimilmente non estinguibile, di “no vax” o comunque di “esitanti”, annidati specialmente nella fascia di età 50-59 anni, che rappresenta circa il 10% della popolazione, piccola ma sufficiente a mantenere l’attiva circolazione del virus;



**Figura 25** Copertura vaccinale percentuale per fascia d’età ≥ 5 anni.

**TABELLA 20** Incidenza casi di COVID-19 diagnosticati, tasso ospedalizzazioni, tasso ricoverati in terapia intensiva e mortalità per 100.000 abitanti e rischio relativo per stato vaccinale e classe d'età\*

Gruppo	Tasso (per 100.000)				Rischio relativo	
	Fascia anagrafica	Non vaccinati	Vaccinati con ciclo completo < 120 giorni	Vaccinati con ciclo completo + dose aggiuntiva/booster	Non vaccinati rispetto a vaccinati con ciclo completo da < 120 giorni	Non vaccinati rispetto a vaccinati con dose aggiuntiva/booster
Diagnosi 26/11/2021 - 26/12/2021	12-39	2.760,90	827,4	1.209,70	3,3	2,3
	40-59	2.514,20	636,7	600,5	3,9	4,2
	60-79	1.780,50	498,8	249,7	3,6	7,1
	80+	2.056,20	345,54	171,3	6	12
	<b>Totale</b>	<b>2.371,70</b>	<b>639,6</b>	<b>674,3</b>	<b>3,7</b>	<b>3,5</b>
Ospedalizzazioni 12/11/2021 - 12/12/2021	12-39	22,50	1,8	3,6	12,5	6,2
	40-59	87,20	2,9	7	30,1	12,5
	60-79	233,10	17,1	14,1	13,6	16,5
	80+	568,50	66,7	13,7	8,5	41,5
	<b>Totale</b>	<b>143,20</b>	<b>11,5</b>	<b>8,3</b>	<b>12,5</b>	<b>17,3</b>
Ricoveri in TI 12/11/2021 - 12/12/2021	12-39	1,30	0	0	-	-
	40-59	12,90	0,2	0,8	64,5	16,1
	60-79	48,60	2,4	2,8	20,2	17,4
	80+	30,90	3,9	0,4	7,9	77,2
	<b>Totale</b>	<b>19,60</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>19,6</b>	<b>19,6</b>
Decessi 04/11/2021 - 05/12/2021	12-39	0,20	0	0	-	-
	40-59	2,80	0,1	0,6	28	-
	60-79	35,40	1,3	3,9	27,2	-
	80+	218,90	21,6	3,4	10,1	-
	<b>Totale</b>	<b>28,30</b>	<b>2,2</b>	<b>1,5</b>	<b>129</b>	-

\* Il tasso relativo alla popolazione complessiva ("Totale") equivale al tasso standardizzato.

- perché, infine, in un mondo globalizzato, è estremamente improbabile evitare una reintroduzione dell'infezione, anche venisse eliminata, da parte di regioni di quella metà del pianeta non vaccinata.

In ogni caso la stragrande maggioranza della popolazione, circa il 90%, in Italia è attualmente vaccinato, in gran parte con ciclo completo e in misura crescente anche con dose booster. Questo si traduce, per quanto concerne la valutazione dei dati di incidenza (nelle 4 categorie: casi diagnosticati, ospedalizzati, ricoverati in terapia intensiva e decessi), in un "fenomeno paradossale" per cui i numeri assoluti nelle varie categorie possono essere maggiori tra i vaccinati rispetto ai non vaccinati per via della progressiva diminuzione del numero di questi ultimi.

Per rendere possibile il confronto fra queste due diverse popolazioni è pertanto necessario per ognuna considerare il *tasso specifico*, ovvero il numero di eventi per 100.000 occorsi in un certo periodo diviso la popolazione in ciascuna fascia di età.

Le valutazioni analitiche, rapportate alle 4 categorie di stato clinico di cui sopra, si riferiscono quindi al *tasso di incidenza* per 100.000 e alla valutazione del *rischio relativo* per stato vaccinale e per classe di età in un determinato periodo di tempo.

Così, per esempio, per i soggetti della classe di età 80+ non vaccinati, nell'ultimo mese, il rischio relativo di ricovero in terapia intensiva è più elevato di 8 volte rispetto ai vaccinati con ciclo completo da meno di 120 giorni e di 77 volte rispetto ai vaccinati con dose booster (Tabella 20 e Figura 26).

Con riferimento ai vari stati clinici vale il concetto che la protezione conferita dal vaccino, e quindi l'impatto sul rischio relativo, è più elevata nei confronti della malattia severa (ospedalizzazione e ricovero in terapia intensiva) rispetto alla acquisizione dell'infezione (diagnosi).

Analoghe valutazioni ovviamente possono essere fatte per la stima di *efficacia vaccinale*, che misura la riduzione percentuale del rischio.

Nell'esempio precedente di soggetti della classe di età 80+ anni, la riduzione del rischio di malattia severa è dell'89% nei vaccinati con ciclo completo e del 98% nei vaccinati con dose booster. Questi valori sono più elevati rispetto alla riduzione del rischio di contagio, rispettivamente pari all'85% e al 94%.

In sostanza vale il concetto che, in generale, il soggetto vaccinato con ciclo completo ha un rischio minore (di oltre il 71%), anche se presente, di contrarre l'infezione ma un rischio fortemente ridotto (di oltre il 93%) di sviluppare una malattia severa.

Inoltre, si rileva come l'efficacia vaccinale, che declina con il tempo trascorso dalla somministrazione della seconda dose, risalga a valori anche più elevati di quelli iniziali a seguito della somministrazione della dose aggiuntiva/booster (Tabella 21).

A questo proposito va considerato che, a seguito del decadimento dell'immunità conferita dalla vaccinazione, come anche dal superamento dell'infezione/malattia, attualmente sempre più spesso ci confrontiamo con l'eventualità di *reinfezioni*, definite come documentazione con test molecolare/antigenico di un secondo caso di infezione da SARS-CoV-2 a distanza di almeno 90 giorni da una prima diagnosi o anche entro 90 giorni se sostenuta da ceppo virale diverso.

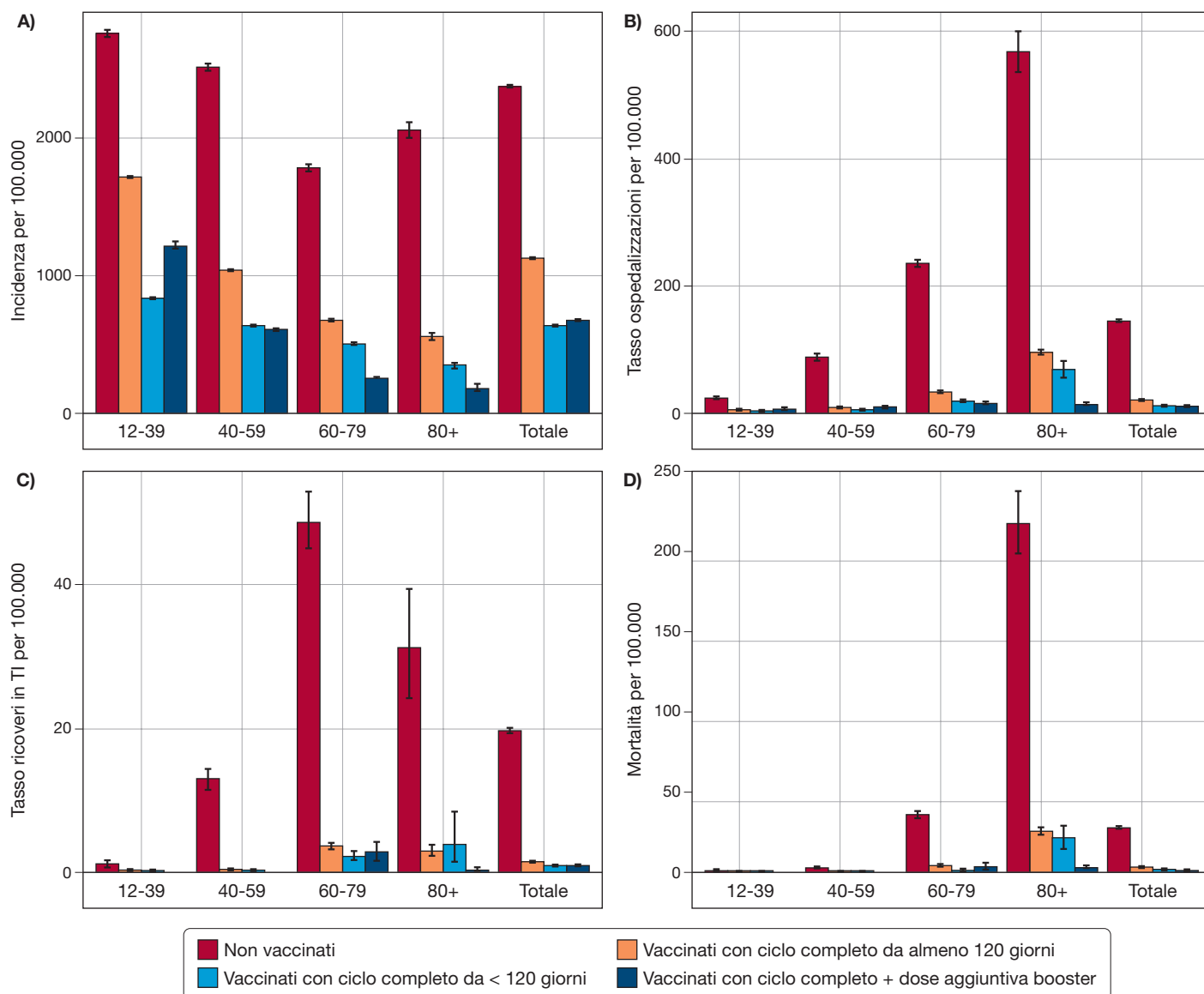
Nel periodo dal 28 agosto (data della definizione di caso di reinfezione) al 28 dicembre 2021 sono stati notificati 15.195 casi di reinfezione (1,4% del totale dei casi del periodo) da attribuire verosimilmente tutti alla variante Delta, essendo state le varianti Omicron segnalate in Italia solo a partire da dicembre.

In effetti attualmente ci troviamo di fronte a 2 epidemie, dei "non vaccinati" e dei "vaccinati", ulteriormente suddivise in 2 sub-epidemie, da "variante Delta" e da "variante Omicron". Abbiamo dati per ritenere che la variante Omicron, sicuramente più contagiosa ma presumibilmente responsabile di malattia meno severa, prenderà il sopravvento fino a diventare prevalente.

Da alcuni studiosi questa eventualità è auspicata poiché potrebbe avviare a stabilire una sorta di immunità generalizzata nei confronti di una patologia non grave e condurre quindi a uno scenario di possibile endemizzazione e "convivenza" con il virus.

#### ■ LETTURE DI APPROFONDIMENTO

Gallais F, Gantner P, Bruel T et al. Anti-SARS-CoV-2 Antibodies Persist for up to 13 Months and Reduce Risk of Reinfection. *medRxiv*. Published online January 1, 2021:2021.05.07.21256823.



**Figura 26** Incidenza casi di COVID-19 diagnosticati (A), tasso ospedalizzazioni (B), tasso ricoverati in terapia intensiva (C) e mortalità (D) per 100.000 abitanti negli ultimi 30 giorni per stato vaccinale e classe d'età.

**TABELLA 21** Stima efficacia vaccinale [ic 95%] nei soggetti vaccinati con dose aggiuntiva/booster, con ciclo completo da meno di 90 giorni, tra 91 e 120 giorni e oltre i 120 giorni rispetto ai non vaccinati nel periodo (1 novembre – 26 dicembre 2021)

Gruppo	Fascia di età	Vaccinati con ciclo completo entro 90 giorni	Vaccinati con ciclo completo da 91-120 giorni	Vaccinati con ciclo completo con dose aggiuntiva/booster
Diagnosi di SARS-CoV-2	12-39	82,3 (81,7-82,8)	70,3 (69,4-71,2)	79,2 (77,3-81)
	40-59	82,4 (81,6-83,1)	74,2 (73,3-75,1)	84,2 (83-85,3)
	60-79	83,1 (81,6-84,6)	71,2 (69,5-72,7)	88,6 (87,6-89,5)
	80+	83,4 (79,3-86,6)	85,1 (80,5-88,6)	94,5 (93,9-95,1)
	<b>Totale</b>	<b>82,7 (82,3-83,1)</b>	<b>71,7 (71,1-72,3)</b>	<b>86,6 (86-87,1)</b>
Malattia severa	12-39	96,5 [92,4-98,4]	94,8 (88,2-97,7)	-
	40-59	98,5 [96,6-99,3]	95,3 (92,9-96,8)	-
	60-79	96,2 [93,5-97,8]	91,1 (88,7-93)	92 (86,3-95,3)
	80+	84,6 [75,2-90,4]	88,9 (79,6-94)	98,4 (97,5-98,9)
	<b>Totale</b>	<b>95,7 (94,2-96,8)</b>	<b>92,6 (91,1-93,9)</b>	<b>97 (95,9-97,8)</b>

- Goldberg Y, Mandel M, Woodbridge Y, et al. Protection of previous SARS-CoV-2 infection is similar to that of BNT162b2 vaccine protection: A three-month nationwide experience from Israel. *medRxiv*. Published online April 2021:2021.04.20.21255670-2021.04.20.21255670.
- Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C et al. Effectiveness of BNT162b2 mRNA Vaccine and ChAdOx1 Adenovirus Vector Vaccine on Mortality Following COVID-19. <https://khub.net/documents/135939561/430986542>
- Pritchard E, Matthews PC, Stoesser N et al. Impact of vaccination on SARS-CoV-2 cases in the community: a population-based study using the UK's COVID-19 Infection Survey. *medRxiv*. Published online April 2021:2021.04.22.21255913-2021.04.22.21255913.
- Wu K, Werner AP, Moliva JI et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv: the preprint server for biology*. Published online January 2021:2021.01.25.427948-2021.01.25.427948.
- Tada T, Dcosta BM, Samanovic MI et al. Convalescent-Phase Sera and Vaccine-Elicited Antibodies Largely Maintain Neutralizing Titer against Global SARS-CoV-2 Variant Spikes. *mBio*. Published online June 1, 2021:e0069621.
- Liu J, Liu Y, Xia H et al. BNT162b2-elicited neutralization of B.1.617 and other SARS-CoV-2 variants. *Nature*. Published online June 10, 2021:1-5.
- Kim P, Gordon SM, Sheehan MM, Rothberg MB. Duration of SARS-CoV-2 Natural Immunity and Protection against the Delta Variant: A Retrospective Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*. Published online December, 2021; doi:10.1093/cid/ciab999
- Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, et al. Emergence of a SARS-CoV-2 variant of concern with mutations in spike glycoprotein. *Nature*. 2021; doi.org/10.1038/s41586-021-03402-9
- Pearson CA, Eggo. Estimates of severity and transmissibility of novel South Africa SARS-CoV-2 variant 501Y.V2. [https://cmmid.github.io/topics/covid19/reports/sa-novel-variant/2021\\_01\\_11\\_Transmissibility\\_and\\_severity\\_of\\_501Y\\_V2\\_in\\_SA.pdf](https://cmmid.github.io/topics/covid19/reports/sa-novel-variant/2021_01_11_Transmissibility_and_severity_of_501Y_V2_in_SA.pdf)
- Gallais F, Gantner P, Bruel T, et al. Anti-SARS-CoV-2 Antibodies Persist for up to 13 Months and Reduce Risk of Reinfection. *medRxiv*. 2021; doi:10.1101/2021.05.07.21256823

## ■ FOCUS SUL CERTIFICATO DI VACCINAZIONE

È in vigore dall'ultima settimana di giugno 2021 in Italia un "certificato di immunizzazione" (*green pass*) suscettibile di diversi utilizzi. Il certificato è inteso prioritariamente ad attestare lo stato di immunità del titolare e consentirne la mobilità fra Regioni o addirittura in specifiche zone ("rosse") all'interno di Regioni. In linea di principio consente anche i viaggi fra diversi paesi dell'Unione Europea, tuttavia per questo è necessario assicurarsi della congruità con le disposizioni vigenti nei Paesi di destinazione, dove è in vigore un non perfettamente analogo *green pass*.

La validità di un tale "certificato di immunizzazione" è stata progressivamente estesa anche a diversi ambiti: per esempio, per avere accesso a cinema, teatri, manifestazioni sportive o ristoranti. Avrebbe cioè anche un significato "premiare". È auspicabile il fatto che questa "premiarietà" possa essere spesa per contrastare il fenomeno della diffusione dei no vax o comunque degli "esitanti" al vaccino, fenomeno di non trascurabile entità anche nel nostro Paese che rischia seriamente di compromettere il raggiungimento di una diffusa immunità di comunità.

In Italia inizialmente il *green pass* veniva rilasciato al soddisfacimento di tre condizioni:

1. certificato di vaccinazione anti COVID-19, valido per 9 mesi, a quanti hanno effettuato la 2ª dose o comunque il ciclo completo di vaccinazione con uno dei vaccini autorizzati da EMA;
2. guarigione da COVID-19 o risoluzione di infezione da SARS-CoV-2, valido per 6 mesi;
3. negatività di tampone molecolare o antigenico eseguito nelle 48 ore precedenti

Le condizioni (1) e (2) sono sufficientemente suffragate da dati scientifici. Disponendo di dati ulteriori si riteneva che i termini di validità

potessero anche essere protratti ma attualmente, considerata la riduzione dell'efficacia vaccinale con il tempo, si ritiene all'opposto che potrebbero essere ridotti a 6 mesi.

La condizione (3) evoca più che qualche perplessità: vi è infatti la possibilità che un'infezione possa venire contratta nel lasso di tempo intercorrente nelle 48 ore e/o che non venga rilevata un'infezione in fase iniziale. Sotto l'aspetto di sanità pubblica, in caso questa disposizione fosse adottata estensivamente, per esempio per l'accesso a ristoranti, cinema o manifestazioni varie, potrebbe comportare rischio di esposizione in condizioni di assembramento di popolazioni non immuni e pertanto suscettibili.

Recentemente si sono verificati alcuni eventi che hanno rimesso in discussione queste condizioni:

- l'introduzione della 3ª dose di richiamo (booster) necessaria per il completamento del ciclo vaccinale;
- il riconoscimento della minore attendibilità di tamponi antigenici, gravati fino a un 30% di "falsi negativi";
- l'obbligo vaccinale stabilito per tutti i soggetti di età superiore a 50 anni.

In sostanza si è creato un "super" *green pass* che viene rilasciato solo in presenza di una vaccinazione completa di richiamo, valido per l'accesso praticamente a tutti gli ambienti, mentre viene riservato al *green pass* "semplice", che prevede ancora il tampone, solo l'accesso a mercati alimentari, farmacie e ai luoghi di lavoro.

Diverso ancora è il criterio di validità per l'accesso ad attività lavorative specifiche: per esempio, un *green pass* può essere richiesto con varie modalità di obbligo per chiunque svolga attività di operatore sanitario (negli ospedali ma anche nelle RSA ecc., in effetti, l'obbligo è stabilito per legge) o di operatore scolastico. È oggetto di discussione l'obbligo di *green pass* in generale per chi voglia accedere a professioni che comportino stretti rapporti con il pubblico (impiegati della pubblica amministrazione, albergatori, ristoratori, commessi di supermercati ecc.).

Si tratta comunque di un documento cartaceo o una app digitale che certifichi lo "stato di immunizzazione", rilasciata dal Ministero della Sanità, e che potrebbe in prospettiva essere eventualmente prolungata nella validità dal riscontro della presenza di titoli anticorpali "sopra soglia" o comunque di dati che documentino una maggiore persistenza dell'immunità conferita dalla guarigione e/o dalla vaccinazione. Attualmente, tuttavia, non è accertata la presenza di una "soglia protettiva" di anticorpi.

In prospettiva, WHO potrebbe considerare la possibilità di un aggiornamento del "certificato internazionale di vaccinazione", nato per tre malattie infettive di grande importanza a livello di sanità pubblica: vaiolo, colera e febbre gialla. Il certificato è tuttora in vigore sia pur limitato alla sola febbre gialla (per il viaggiatore con meno di 70 anni), essendo il vaiolo ufficialmente eradicato e il vaccino anti-colera riconosciuto di limitata efficacia. Comunque, un tale certificato, esteso a COVID-19, verrebbe richiesto ai viaggiatori internazionali al fine di limitare in particolare la diffusione di nuove "varianti" che possano pregiudicare l'efficacia dei vaccini. Se richiesto per i viaggiatori internazionali, non porrebbe problemi per quanto riguarda la privacy dato che restrizioni di vario tipo ai viaggi sono comunemente adottate e accettate. Eventualmente tale misura potrebbe essere "rafforzata" in casi speciali da misure di quarantena e/o da un controllo di negatività del tampone molecolare o antigenico in partenza (viaggi COVID-free) e/o al ritorno (per prevenire la reintroduzione di SARS-CoV-2 o di sue varianti preoccupanti – VOCs).

In sostanza in questa fase della pandemia, sconvolta dall'emergenza di "varianti" VOCs più trasmissibili, il principale problema da esorcizzare è l'intensa circolazione del virus e il rischio connesso di emergenza di nuove varianti. Se i vaccini rappresentano la principale arma per limitare la diffusione, il *green pass* ne rappresenta la chiave di accesso.



## ■ CONSIDERAZIONI GENERALI SULLA PANDEMIA COVID-19 CON FOCUS SULL'ITALIA

- La comparsa di un nuovo virus, altamente contagioso (SARS-CoV-2 wild type Wuhan:  $R_0 \sim 2,5$ ) in popolazioni sprovviste di difese immunitarie e largamente interconnesse, ha determinato il rapido sviluppo di una pandemia. L'Italia si è trovata impreparata di fronte all'emergenza epidemica da cui è stata investita, primo Paese in Europa. Nel primo mese gli operatori sanitari sovente hanno dovuto operare addirittura sprovvisti di dispositivi di protezione individuale (DPI), la cui produzione, non remunerativa per il commercio nazionale, era stata demandata essenzialmente alla Cina. Conseguentemente è stato pagato un pesante tributo di casi e di morti.
- Affrontata per tutto l'arco del 2020 con i classici metodi igienistici di sanità pubblica (isolamento degli infetti, quarantena dei contatti stretti, distanziamento sociale e uso dei DPI), in tempi rapidissimi (a dicembre, in meno di un anno) si è ottenuta la disponibilità di vaccini efficaci e sicuri.
- L'impatto sugli ospedali è stato pesantissimo e aggravato dal fatto che, specialmente nella prima fase, la COVID-19 ha colpito ampiamente gli operatori sanitari, sottraendoli al loro impegno assistenziale. Gli operatori sanitari, pertanto, sono stati l'obiettivo prioritario delle campagne di vaccinazione.
- A metà novembre 2020 in Italia la percentuale dei casi fra gli operatori sanitari superava il 5% del totale, ma dalla metà di gennaio 2021 si è osservato un forte trend in diminuzione, attribuibile al completamento del ciclo vaccinale. Tuttavia, a partire da giugno 2021, essendosi parzialmente vanificato l'effetto protettivo del vaccino e con l'avvento della variante Delta, si è verificata una risalita della curva dei contagi. Da ottobre, con la somministrazione della dose booster, si è assistito a una nuova discesa della curva che ha, nell'ultimo trimestre del 2021, riportato al 2% il rapporto con i casi totali.
- Globalmente dall'inizio dell'epidemia sono stati diagnosticati al 28 dicembre 2021 fra gli operatori sanitari 136.654 casi (pari al 3,2% dei casi totali).
- L'attuazione di campagne di vaccinazioni di massa in Europa ha conseguito, nelle popolazioni vaccinate con adeguata copertura (più precocemente nel Regno Unito), notevoli risultati riscontrati già dopo pochi mesi: riduzione dei decessi e delle forme gravi di malattia, riduzione anche delle forme lievi e dei contagi.

- La comparsa di nuove varianti, in particolare della variante Alfa (ex "inglese") divenuta nella prima metà del 2021 predominante e della variante Delta (ex "indiana") a partire da giugno-luglio 2021 divenuta rapidamente prevalente dapprima nel Regno Unito ma presto in tutta Europa e in Italia, non ha compromesso sostanzialmente l'efficacia dei vaccini disponibili nei confronti della malattia grave, a patto che sia completato il ciclo vaccinale. Tuttavia va considerato che la variante Alfa è del 40% più trasmissibile del ceppo wild type e la variante Delta del 60% più trasmissibile della variante Alfa, il che giustifica l'incremento osservato di casi incidenti, in parallelo con il declino dopo 3-4 mesi dell'efficacia vaccinale.
- In effetti nel Regno Unito prima e presto in tutta Europa si è registrato a partire da giugno 2021 un forte incremento dei casi, cui fortunatamente non ha corrisposto un parallelo incremento di casi gravi e di decessi. Il che può essere interpretato come un'insufficiente protezione vaccinale dal contagio ma ancora presente e valida nei confronti della malattia.
- Un effetto collaterale favorevole è l'impatto positivo che, come già osservato in Australia, nella stagione influenzale 2020-2021 le misure di contenimento adottate per la lotta contro il COVID-19 hanno avuto sull'influenza stagionale, praticamente azzerando la casistica di *influenza-like-illness* (ILI).
- Nel mese di dicembre 2021 si è assistito alla comparsa di una nuova VOC, segnalata a partire da Hong-Kong/Botswana e denominata Omicron. Fra le caratteristiche fenotipiche di questa variante si riconosce una trasmissibilità almeno 2 volte superiore rispetto alla variante Delta, che pertanto viene progressivamente sostituita, un potenziale maggiore di *immune-escape* e, per compenso, una minore gravità clinica. Su questo dato resta peraltro da valutare quanto incida il fatto che l'impatto di Omicron si è verificato su una popolazione di adulti in gran parte vaccinata e di soggetti non ancora vaccinati ma di giovane età.
- Possiamo prevedere un ragionevole controllo dell'epidemia nazionale al raggiungimento di una quota di vaccinazione di oltre l'80% della popolazione con tripla dose. Ma sarà necessario mantenere restrizioni nei viaggi internazionali sia in partenza sia al rientro finché non sarà vaccinata una consistente quota della popolazione mondiale.
- Si deve prendere atto che sui due fronti, della salute e dell'economia, gli interventi non possono essere bilanciati in maniera paritetica: solo la soluzione della crisi sanitaria (largamente affidata ai vaccini) potrà consentire una ripresa sostenibile dell'economia.