

I medici UPO rispondono: chiarezza sulle fake news

di Dott. Jefferson Galapon Binala e Dott. Federico Pagnoni

Dipartimento di Medicina Traslazionale, Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina preventiva

- **Il/la Covid-19 è solo una normale influenza**

La sindrome respiratoria acuta grave Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) è il nome dato al nuovo coronavirus identificato nel 2019. COVID-19 è il nome dato alla malattia associata al virus.

I coronavirus sono una famiglia di virus che circolano normalmente tra gli animali, ed alcuni di essi hanno la capacità di infettare anche l'uomo.

Il COVID-19 e l'influenza stagionale presentano numerose similitudini, soprattutto nella sintomatologia, ma non sono la stessa patologia. Infatti le due malattie vengono trasmesse da due virus diversi che appartengono a famiglie differenti e non si comportano allo stesso modo: per quanto riguarda la trasmissibilità, sia il COVID-19 che l'influenza possono diffondersi tra persone che sono a stretto contatto l'una con l'altra, attraverso droplet (goccioline), contenenti le particelle virali, che vengono espulse dalla persona infetta quando tossisce, starnutisce o parla. Queste particelle possono essere poi inalate dalle persone che si trovano nelle vicinanze. Una differenza importante riguarda la contagiosità: il virus che causa il COVID-19 è generalmente più contagioso dei virus dell'influenza poiché si diffonde più rapidamente e velocemente.

Sia il COVID-19 che l'influenza si possono presentare con segni e sintomi simili: febbre, tosse, mal di gola, mal di testa, debolezza, affaticamento e dolori muscolari.

Il COVID-19 è caratterizzato da febbre, solitamente con una temperatura maggiore di 37,8°C, una tosse persistente (di solito secca), una perdita/diminuzione del senso del gusto e/o dell'olfatto ed affaticamento respiratorio. Inoltre altri sintomi meno specifici possono includere cefalea, brividi, mialgia, astenia, vomito e/o diarrea.

L'influenza è più comunemente contraddistinta da febbre, stanchezza, tosse secca, dolori e mal di testa. I pazienti a volte avvertono congestione nasale o mal di gola. A volte può verificarsi diarrea nei bambini. Generalmente non si manifestano starnuti o mancanza di respiro.

Sia il COVID-19 che la malattia influenzale possono causare gravi malattie e complicazioni. I soggetti a più alto rischio sono: anziani, persone con comorbidità e donne in stato di gravidanza. Nel complesso però, il COVID-19 sembra causare malattie più gravi anche in persone sane (evento più raro nel caso influenzale): i pazienti più gravi possono infatti presentare polmonite, sindrome da distress respiratorio acuto e altre complicazioni che hanno un rischio maggiore di ricovero e decesso.

(Ministero della Salute, Centers for Disease Control and Prevention)

- **Il vaccino è sperimentale**

Tutti i vaccini, compresi quelli contro il Covid-19, vengono autorizzati solo dopo un'attenta valutazione del profilo di sicurezza in base agli studi effettuati nella fase di sperimentazione. In ogni caso il profilo di sicurezza viene continuamente monitorato anche dopo l'autorizzazione. L'Agenzia italiana del farmaco pubblica report periodici, con cadenza mensile, sulla farmacovigilanza dei vaccini Covid-19.

Come illustrato dall'AIFA, i vaccini attualmente disponibili sono stati messi a punto per indurre una risposta immunitaria in grado di bloccare la proteina Spike ed impedire quindi al virus di infettare le cellule. Questi vaccini introducono in alcune cellule dell'organismo umano non il coronavirus SARS-CoV-2, ma l'informazione genetica necessaria per produrre, per un breve periodo di tempo, la proteina Spike. La presenza di questa proteina estranea stimolerà il sistema immunitario a reagire contro di essa producendo anticorpi che, legandosi alla proteina Spike, impediranno al virus di entrare dentro le cellule e di infettarle. Inoltre verranno attivati anche i linfociti T che guidano la produzione degli anticorpi e che uccidono le cellule infettate dal virus. Alcuni di questi linfociti sopravvivono per vari mesi ('linfociti di memoria') e permettono al sistema immunitario della persona immunizzata di attivare rapidamente una formidabile reazione contro una eventuale invasione di SARS-CoV-2.

Gli studi che hanno portato alla messa a punto dei vaccini COVID-19 non hanno saltato nessuna delle fasi di verifica dell'efficacia e della sicurezza previste per lo sviluppo di un medicinale; anzi, questi studi hanno visto la partecipazione di un numero assai elevato di volontari: circa dieci volte superiore a quello di studi analoghi per lo sviluppo di altri vaccini. La rapida messa a punto e approvazione si deve alle nuove tecnologie, alle ingenti risorse messe a disposizione in tempi molto rapidi e a un nuovo processo di valutazione da parte delle Agenzie regolatorie, che hanno valutato i risultati man mano che questi venivano ottenuti e non, come si faceva precedentemente, solo quando tutti gli studi erano completati. Tale procedimento prende il nome di Rolling Review. Questi studi, frutto dello straordinario sforzo messo in atto dai ricercatori di tutto il mondo, hanno ampiamente dimostrato l'efficacia e la sicurezza dei vaccini.

(Ministero della Salute; AIFA; Centers for Disease Control and Prevention; Fritts R. "When will Covid-19 vaccines will be fully approved": Science2021, 21 Luglio; Food and Drug Administration "Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19": Giugno2020; Johns Hopkins University "Vaccines FAQ")

- **Il vaccino contiene sostanze tossiche (grafene, trometamina, polisorbato, PEG polietilenglicole)**

L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e l'AIFA hanno autorizzato due vaccini anti COVID-19 a mRNA: Pfizer mRNA BNT162b2 (Comirnaty) e COVID-19 Vaccine Moderna mRNA -1273 (Spikevax); ed hanno autorizzato due vaccini a vettore virale contro il COVID-19: Vaxzevria (ex COVID-19 Vaccine AstraZeneca) e COVID-19 Vaccine Janssen.

È possibile esaminare con chiarezza tutti i componenti dei vaccini disponibili consultando, come per tutti i farmaci, foglietto illustrativo e scheda tecnica del prodotto. Come per tutti i farmaci sono sempre presenti:

Principio Attivo, in questo caso studiato per indurre immunità contro il virus della Sars Covid 19 (molecola di acido ribonucleico per i due vaccini Cominarty® e Spikevax®; un adenovirus incompetente per la replicazione che trasporta l'informazione nei due vaccini Vaxzevria e Janssen)

Eccipienti, cioè altri ingredienti, inattivi, che hanno la funzione di migliorare l'effetto del principio attivo, stabilizzare chimicamente il prodotto e conservarlo al meglio.

Analizziamo gli eccipienti dei vaccini singolarmente:

- **COMINARTY:**
 - ❖ ((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)
 - ❖ 2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)
 - ❖ 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
 - ❖ Colesterolo
 - ❖ Potassio cloruro
 - ❖ Potassio diidrogeno fosfato
 - ❖ Sodio cloruro
 - ❖ Fosfato disodico diidrato
 - ❖ Saccarosio
 - ❖ Acqua per preparazioni iniettabili
- **SPIKEVAX:**
 - ❖ Lipide SM-102
 - ❖ Colesterolo
 - ❖ 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)
 - ❖ 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metossipolietilenglicole-2000 (PEG2000 DMG)
 - ❖ Trometamolo
 - ❖ Trometamolo cloridrato
 - ❖ Acido acetico
 - ❖ Sodio acetato triidrato
 - ❖ Saccarosio

- ❖ Acqua per preparazioni iniettabili
- VAXZEVRIA:
 - ❖ L-istidina
 - ❖ L-istidina cloridrato monoidrato
 - ❖ Magnesio cloruro esaidrato
 - ❖ Polisorbato 80 (E 433)
 - ❖ Etanolo
 - ❖ Saccarosio
 - ❖ Sodio cloruro
 - ❖ Disodio edetato (diidrato)
 - ❖ Acqua per preparazioni iniettabili
- JANSSEN:
 - ❖ 2-idrossipropil- β -ciclodestrina (HBCD)
 - ❖ Acido citrico monoidrato
 - ❖ Etanolo
 - ❖ Acido cloridrico
 - ❖ Polisorbato 80
 - ❖ Sodio cloruro
 - ❖ Sodio idrossido
 - ❖ Citrato trisodico diidrato
 - ❖ Acqua per preparazioni iniettabili

Per quanto riguarda il PEG: l'analisi approfondita di uno dei primi casi di anafilassi a seguito della vaccinazione con vaccino anti COVID-19 di Pfizer-Biontech conferma che una delle sostanze scatenanti è il polietilenglicole (PEG) usato come stabilizzatore delle nanoparticelle lipidiche. Il PEG è usato in alcuni farmaci tra cui lassativi, depo-progesterone e depo-metilprednisolone, ma anche prodotti come dentifrici, shampoo e docciaschiuma. (Priya S. "Polyethylene glycol (PEG) is a cause of anaphylaxis to the Pfizer/BioNTech mRNA COVID-19 vaccine": Clin Exp Allergy, 2021 Jun)

Per quanto riguarda la Trometamina: è un noto componente di mezzi di contrasto radiografici e di alcuni farmaci somministrabili per via orale e parenterale; è contenuta nel vaccino Spikevax (Moderna)

Il Polisorbato contenuto nei vaccini Covid-19 a vettore virale Vaxzevria (AstraZeneca) e Janssen (Johnson&Johnson) è rappresentato dal Polisorbato 80, sostanza ampiamente utilizzata nel settore farmaceutico e alimentare ed è presente in molti farmaci inclusi vaccini e preparazioni di anticorpi monoclonali.

Per quanto riguarda il Grafene: l'Ossido di Grafene non è elencato nella lista degli ingredienti del vaccino Pfizer, né in qualsiasi altro vaccino contro il Covid-19. La teoria ha origine da un'analisi del

vaccino Pfizer condotta nel giugno 2021 da Pablo Campra, professore di Scienze chimiche all'Università di Almería in Spagna. Lo studio era stato commissionato da Richard Delgado, gestore del sito *LaQuintaColumna.net*, che si autodefinisce un crociato contro «la tirannia del Covid-19». L'Università di Almería ha negato di aver approvato i risultati dello studio definendo la pubblicazione «un report non-ufficiale di un professore universitario su un'analisi condotta su un campione di origine sconosciuta».

Ovviamente controindicazione specifica nei confronti di uno o più dei vaccini attualmente utilizzati in Italia rimane l'ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

(Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA)

▪ **Il vaccino è fatto con feti umani**

Nel foglietto illustrativo di Vaxzevria, prodotto da AstraZeneca, possiamo leggere: “Prodotto in cellule renali embrionali umane geneticamente modificate HEK293 e mediante tecnologia del dna ricombinante”. Anche nel foglietto illustrativo del vaccino di Johnson&Johnson si legge: “Prodotto nella linea cellulare PER.C6 TetR e mediante tecnologia del dna ricombinante”.

Ricordiamo che i vaccini di Johnson&Johnson e di AstraZeneca sono a DNA ricombinante: sono cioè vaccini che utilizzano un virus del raffreddore inattivato e inerte (adenovirus) come trasportatore della sequenza genetica di quella piccola parte di SARS-CoV-2 (la proteina Spike) contro la quale si vuole generare la risposta immunitaria: il sistema immunitario infatti riconosce la proteina Spike come estranea e comincia a produrre anticorpi che proteggono da future infezioni da Coronavirus.

Per ottenere grandi quantità dell'adenovirus, e quindi per produrre i vaccini, è necessario introdurlo all'interno di particolari tipi di cellule, affinché possa replicarsi (Dicks et al., 2012). Le cellule utilizzate da AZ sono conosciute con il nome di HEK293 (cellule renali embrionali umane); mentre le cellule utilizzate da Johnson&Johnson sono note come PER.C6 (cellule embrionali umane della retina). Questo tipo di cellule ha la capacità di replicarsi indefinitamente: si produce una "linea cellulare", che mantiene gran parte delle caratteristiche delle cellule di partenza. Quando è necessario utilizzarle vengono messe in coltura a condizioni di temperatura, umidità e nutrienti controllati; quando poi non vengono più utilizzate, si conservano a temperatura estremamente bassa, in azoto liquido, mantenendosi vitali ma dormienti per anni. (Graham et al., 1977).

Entrambe le due le linee embrionali utilizzate per la produzione dei vaccini anti-COVID-19 derivano da un aborto volontario (avvenuto nei Paesi Bassi nel 1972 per HEK293 e nel 1985 per PER.C6).

Dopo aver ottenuto una grande quantità di adenovirus contenenti la proteina Spike del coronavirus, l'adenovirus viene isolato e purificato dalle cellule embrionali per essere incluso nel vaccino. Dal punto di vista della sicurezza quindi i vaccini prodotti in questo modo in ogni caso non contengono né cellule embrionali né i loro residui, anche perché provocherebbero reazioni di rigetto da parte dell'organismo. Tali vaccini sono estremamente purificati e sono sottoposti a centinaia di controlli

lungo tutta la filiera produttiva: di conseguenza non è plausibile che impurità di questo tipo rimangano nel prodotto immesso in commercio, tanto meno si è mai verificato.

Anche Moderna e Pfizer/BioNTech hanno utilizzato le cellule HEK 293 nei loro test iniziali per testare l'effettiva acquisizione delle informazioni genetiche contenute in questi vaccini e la produzione delle proteine Spike. Ma entrambe le linee cellulari embrionali umane non sono state utilizzate per la produzione di nessuno dei vaccini finali delle aziende.

Ricordiamo che le HEK 293 rappresentano una linea cellulare ampiamente utilizzata nella ricerca biomedica: sono infatti adoperate in molti ambiti, dalle biotecnologie (come quella premiata nel 2020 con il Nobel per la medicina, la Crispr/Cas9) allo studio di malattie oncologiche, immunitarie e neurodegenerative (Stepanenko & Dmitrenko, 2015).

Inoltre l'uso di cellule embrionali da aborti volontari per la produzione dei vaccini non è nuovo: due linee cellulari embrionali umane, note come WI-38 e MRC-5, sono state usate storicamente per lo sviluppo di vaccini basati su virus indeboliti o inattivati contro la varicella, l'Herpes zoster, la rosolia, l'epatite A, la poliomielite e la rabbia.

Prima che fossero disponibili le linee cellulari di cellule embrionali umane, in passato venivano usate linee cellulari animali, come quelle renali di scimmia o di cane, e cellule embrionali di pollo per la produzione di vaccini.

Quindi se è vero che questi virus sono coltivati su cellule di origini embrionale, non esiste assolutamente un commercio di feti e non vi è alcun incentivo ad abortire: la notizia errata deriva soltanto dalla decontestualizzazione delle informazioni contenute nella documentazione del prodotto.

(Speidel A. "Cells from human foetuses are important for developing vaccines – but they're not an ingredient" March 26, 2021)

▪ **Il vaccino è un siero genico/ Il vaccino modifica il DNA dell'uomo**

Da un punto di vista legale, per evitare di creare confusione e interpretazioni scorrette quando si parla di farmaci, il legislatore nel D.Lgs. 219/2006, *Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano*, all'art. 1, titolo I definisce il prodotto medicinale o medicinale, di seguito indicato con il termine "medicinale" come segue:

- «1) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane;
- 2) ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica».

Per medicinale immunologico si intende: «ogni medicinale costituito da vaccini, tossine, sieri o allergeni. I vaccini, tossine o sieri comprendono in particolare: gli agenti impiegati allo scopo di indurre una immunità attiva (vaccini e tossine) o un'immunità passiva (Sieri) e gli agenti impiegati allo scopo di diagnosticare lo stato d'immunità».

Il vaccino è quindi uno degli «agenti impiegati allo scopo di indurre una immunità attiva, cioè di anticorpi protettivi da parte dell'organismo, conferendo una resistenza specifica nei confronti di una determinata malattia infettiva (virale, batterica, protozoaria)».

Il vaccino è uno strumento di immunizzazione preventiva artificiale, ossia permette di immunizzare una persona a una determinata patologia prima che questa colpisca il paziente. Il vaccino conta sull'effetto di memoria immunologica del sistema immunitario.

Il vaccino agisce grazie all'utilizzo degli antigeni trattati, cioè dalla parte che viene riconosciuta dal sistema immunitario, del microorganismo o della sostanza contro cui ci si vuole immunizzare. Gli antigeni stimolano la produzione di anticorpi, rendendo il soggetto immune alla malattia per cui lo si vaccina grazie al concetto di memoria immunologica. L'effetto del vaccino, tuttavia, non è immediato come nel caso del siero, ma dura per diversi anni, a volte per tutta la vita.

Molti vaccini vengono somministrati in via preventiva ai bambini come iniziativa nazionale o internazionale, oppure sono obbligatori o consigliati prima di un viaggio in un particolare paese.

Il siero è invece definito nello stesso D.Lgs. 219/2006, «uno degli gli agenti impiegati allo scopo di indurre (..) un'immunità passiva».

In campo biomedico, il siero, per definizione, si ottiene quando viene sottratta la frazione corpuscolata da un liquido biologico, come il sangue (in questo caso gli elementi corpuscolati sono rappresentati da globuli rossi, dalle piastrine, dai granulociti, dai monociti e dai linfociti).

Nel dizionario: «S. immune (o immunsiero, o assol. siero): siero di sangue di uomo o di animali contenente anticorpi; i sieri immuni attualmente utilizzati nella sieroprofilassi e nella sieroterapia sono preparati pressoché esclusivamente nel cavallo mediante inoculazione di dosi crescenti di tossine o di batteri (s. antitetanico, s. antidifterico, s. antivipera)».

Il siero quindi fornisce difese già sviluppate in altri organismi viventi e si somministra sia per prevenire la malattia (ad esempio subito dopo che potenzialmente si è entrati in contatto con il patogeno) sia per curarla. Dopo un periodo di tempo, generalmente breve, gli anticorpi vengono eliminati dall'organismo e la persona non è più difesa in quanto difesa "passiva".

Ne deriva che i sieri ottenuti da pazienti guariti o che si siano comunque immunizzati nei confronti del virus SARS-CoV-2, così come nei confronti di qualsivoglia agente patogeno (i cosiddetti "sieri iperimmuni"), possono trovare favorevole impiego nella terapia della CoViD-19 - in maniera largamente sovrapponibile a quanto avviene per le terapie a base di "anticorpi monoclonali" -, così come di altre patologie ad eziologia infettiva per le quali non siano ancora disponibili farmaci "ad hoc".

Il vaccino, dunque, non può essere chiamato siero, né viceversa: appellare un “vaccino” col nome di “siero”, costituisce pertanto un grossolano errore.

Per quanto riguarda il termine “genico”, nel vocabolario si legge «Genico: In biologia, di gene, che si riferisce al gene o ai geni». Da questo si può dedurre che questa teoria vuole far intendere che il vaccino (o in questo caso il siero) modifica il codice genetico.

Ricordiamo come funzionano i due vaccini a mRNA (Pfizer e Moderna): in questi vaccini, il piccolo segmento di mRNA del virus è inserito all’interno di microscopiche vescicole lipidiche che, fondendosi con le cellule umane, lo conducono all’interno della cellula. Qui, il segmento di mRNA (RNA messaggero) virale avvia la produzione temporanea delle proteine Spike che, riconosciute come estranee, stimolano la risposta immunitaria, con l’attivazione dei linfociti e la produzione di anticorpi. Dopo la vaccinazione, alcuni dei linfociti che hanno reagito contro la proteina Spike sopravvivono per vari mesi. La presenza di questi “linfociti memoria” permetterà al sistema immunitario della persona immunizzata di attivare rapidamente una formidabile risposta contro un’eventuale invasione del virus del COVID-19. Il compito dell’mRNA quindi è solo quello di trasportare le istruzioni per la produzione delle proteine Spike.

Nei vaccini a vettore virale invece si utilizzano come trasportatori gli adenovirus, che penetrano in alcune cellule della persona vaccinata dove il frammento di DNA trasportato dal virus avvia la produzione temporanea della proteina Spike: a questo punto il procedimento di stimolazione del sistema immunitario è identico. Questi vaccini non utilizzano virus interi, attivi o inattivati né frammenti del virus, ma solo un piccolo segmento di DNA che contiene le istruzioni per far produrre la proteina: quindi il DNA trasportato dal virus ha soltanto il compito di avviare la produzione della proteina Spike: non si integra nel DNA umano e di conseguenza non causa una sua modificazione.

(Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA)

▪ **Il vaccino fa morire (reazioni avverse)**

Evento avverso, reazione avversa ed effetti indesiderati sono la stessa cosa?

L'evento avverso è un qualsiasi episodio sfavorevole che si verifica dopo la somministrazione di un farmaco o di un vaccino, ma che non è necessariamente causato dall'assunzione del farmaco o dall'aver ricevuto la vaccinazione.

Una reazione avversa, invece, è una risposta nociva e non intenzionale a un farmaco o a una vaccinazione per la quale è possibile stabilire una relazione causale con il farmaco o la vaccinazione stessa. Per distinguere, quindi, se siamo di fronte a un evento avverso o a una reazione avversa, dobbiamo valutare se è possibile risalire a una causa legata al prodotto medicinale. Non è sufficiente che l’evento si sia verificato a breve distanza dalla vaccinazione o dall’assunzione del farmaco.

Un effetto indesiderato è un effetto non intenzionale connesso alle proprietà del farmaco o del vaccino, che non è necessariamente nocivo ed è stato osservato in un certo numero di persone. Si tratta quindi di un possibile effetto noto, verificatosi nel corso del tempo e considerato accettabile.

In particolare un evento avverso che segue la vaccinazione (Adverse Event Following Immunization - AEFI) è un qualsiasi episodio sfavorevole di natura medica che si verifica *dopo* la somministrazione di un vaccino (relazione temporale), ma che non necessariamente è *causato* dalla vaccinazione (relazione causale). Molti eventi avversi possono essere solo coincidenti o determinati da altre cause (conosciute o non conosciute) precedenti o contemporanee alla vaccinazione stessa. Tuttavia le attività di farmacovigilanza, soprattutto negli studi iniziali, chiedono di segnalare qualsiasi evento negativo per la salute che venga osservato tra le persone vaccinate: ciò permette di indagare *ogni* eventuale evento che compare dopo una vaccinazione e di raccogliere quante più informazioni possibili e aumentare la possibilità di individuare gli eventi davvero sospetti di cui è importante capire la natura, o che non sono mai stati osservati in precedenza, con l'obiettivo di accertare se esiste un nesso causale con la vaccinazione. In questo modo, le autorità regolatorie come AIFA e EMA possono verificare la sicurezza dei vaccini nel mondo reale, confermando quanto è stato osservato negli studi precedenti all'autorizzazione ed eventualmente identificando nuove potenziali reazioni avverse, soprattutto se rare (1 su 10.000) e molto rare (meno di 1 su 10.000).

Se si intende segnalare un qualsiasi evento che si è verificato a seguito della somministrazione del vaccino ci si può rivolgere al medico di famiglia, al Centro Vaccinale, al farmacista di fiducia o alla ASL di appartenenza. La segnalazione può essere effettuata anche direttamente da chiunque osservi o ne venga a conoscenza, sia esso operatore sanitario o cittadino, compilando la scheda disponibile sul [portale dell'AIFA](#). La scheda compilata va inviata al Responsabile Locale di Farmacovigilanza (RLFV) della propria struttura di appartenenza via e-mail o fax. Inoltre, è possibile fare la segnalazione direttamente online tramite l'applicativo VigiFarmaco seguendo la procedura guidata.

Le valutazioni, svolte in continuo a livello nazionale e comunitario porteranno a indicazioni diverse a seconda delle diverse conclusioni:

- il rapporto beneficio/rischio del prodotto resta invariato e non è necessario modificare le informazioni sul prodotto
- il rapporto beneficio/rischio del prodotto resta invariato, ma è necessario effettuare variazioni alle informazioni sul prodotto (riassunto delle caratteristiche del prodotto e foglio illustrativo)
- i rischi superano i benefici della vaccinazione e l'autorizzazione del vaccino può essere sospesa o revocata e il prodotto ritirato.

Le reazioni avverse più frequentemente osservate durante la campagna vaccinale in corso sono le reazioni locali nel sito di iniezione (es. dolore, gonfiore, arrossamento), la febbre, la stanchezza, il mal di testa e i dolori muscolari o articolari. Si tratta di reazioni non gravi, di entità lieve o moderata che, seppur fastidiose, si risolvono in poche ore o pochi giorni, spesso senza nemmeno ricorrere a trattamenti sintomatici (antidolorifico o simili). Ma possono esserci anche eventi più gravi: **sintomi influenzali, febbre molto alta, reazioni anafilattiche, miocardite, pericardite.**

Come per tutti i farmaci, sono inoltre possibili, seppur rarissime, reazioni di tipo allergico fino allo shock anafilattico. Per questo le vaccinazioni vengono eseguite in contesti sicuri da personale addestrato ed è previsto un periodo di osservazione di almeno 15 minuti dopo la vaccinazione. Un altro aspetto di cui si tiene conto è che, in seguito all'iniezione, si possono verificare anche reazioni di tipo ansioso con fenomeni vaso-vagali che vanno dalla sensazione di stare per svenire fino allo svenimento vero e proprio, per cui il personale presta attenzione a evitare traumatismi da caduta.

Il monitoraggio delle reazioni avverse viene descritto nei rapporti di sorveglianza redatti dall'AIFA.

Gli effetti collaterali riportati nel Rapporto di Sorveglianza redatto a fine Settembre 2021 sono stati registrati nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza tra il 27 dicembre 2020 e il 26 settembre 2021, in relazione ai quattro vaccini utilizzati durante la campagna vaccinale: Comirnaty (Pfizer-BioNTech), Spikevax (Moderna), Vaxzevria (AstraZeneca) e Janssen (Johnson&Johnson).

LE SEGNALAZIONI – Nel periodo considerato sono pervenute 101.110 segnalazioni su un totale di 84.010.605 dosi somministrate (tasso di segnalazione di 120 ogni 100.000 dosi), di cui l'85,4% riferite a eventi non gravi.

EVENTI NON GRAVI – Si tratta di problemi post-vaccinazione lievi, come dolore in sede di iniezione, febbre, astenia/stanchezza e dolori muscolari. Indipendentemente dal vaccino, dalla dose e dalla tipologia di evento, la reazione si è verificata nella maggior parte dei casi (76% circa) nella stessa giornata della vaccinazione o il giorno successivo e solo più raramente l'evento si è verificato oltre le 48 ore successive.

EVENTI GRAVI – Le segnalazioni gravi corrispondono invece al 14,4% del totale, con un tasso di 17 eventi gravi ogni 100.000 dosi somministrate

I DECESSI CORRELABILI AI VACCINI – Complessivamente, nel periodo dal 27 dicembre 2020 al 26 settembre 2021, sono 16 i casi di mortalità (3,7%), sui 435 valutati, che sono risultati correlabili ai vaccini Covid (circa 0,2 casi ogni milione di dosi somministrate), di cui 14 già descritti nei Rapporti precedenti. Le rimanenti segnalazioni si riferiscono a due pazienti di 76 e 80 anni con condizione di fragilità per pluripatologie, deceduti a causa del Covid-19 dopo aver completato il ciclo vaccinale.

SEGNALAZIONI PER SINGOLO VACCINO - La maggior parte delle segnalazioni - gravi e non - sono relative al vaccino Pfizer-BioNTech (69%), finora il più utilizzato nella campagna vaccinale. Seguono i vaccini Vaxzevria (24,7% delle segnalazioni), Moderna (5,2% delle segnalazioni) e Johnson&Johnson (1,1% delle segnalazioni).

La maggior parte degli eventi avversi sospetti dopo la somministrazione del vaccino Pfizer-BioNTech riguardano soprattutto reazioni nel sito di inoculazione, febbre e stanchezza, seguite da cefalea e parestesie, dolore muscolare e articolare, e infine nausea, vomito e diarrea.

Complessivamente, l'iperpiressia e le linfoadenopatie rappresentano gli eventi avversi gravi correlabili più comunemente segnalati (circa 1,6 casi ogni 100.000 dosi somministrate), seguite da cefalea intensa (circa 1,4 casi ogni 100.000 dosi somministrate) e da parestesie (circa 1,3 casi

ogni 100.000 dosi somministrate). Frequenti sono anche le segnalazioni che riportano dolori articolari, dolori muscolari e astenia. Molto rare, infine, sono le paralisi del nervo facciale, le reazioni anafilattiche e la **miocardite/pericardite**.

La miocardite è un'infiammazione del muscolo cardiaco. La causa più frequente è un'infezione virale. Tuttavia, in alcuni casi la miocardite può verificarsi, specie nei Paesi in via di sviluppo, anche come conseguenza di una malattia reumatica o di un'infezione batterica. I sintomi più comuni sono: dolore al petto, affanno e palpitazioni. Una volta diagnosticata, l'infiammazione viene generalmente risolta con la somministrazione di farmaci antinfiammatori. Possono però esserci delle conseguenze a lungo termine che variano a seconda della patologia che ha causato la miocardite. In alcuni casi, ad esempio, i pazienti possono arrivare a sviluppare, anche anni dopo la diagnosi, una cardiomiopatia o un'insufficienza cardiaca.

Le prime evidenze scientifiche relative a una possibile relazione tra vaccini a mRNA e rischio di miocardite sono state pubblicate sulla rivista *Pediatrics* in un report relativo a sette adolescenti, tutti maschi e di età compresa tra i 14 e i 19 anni, colpiti dall'infiammazione nel corso dei quattro giorni successivi la seconda dose del vaccino Pfizer. Una seconda casistica, pubblicata sulla rivista *Circulation*, ha poi descritto sette pazienti colpiti da miocardite in seguito alla somministrazione di un vaccino anti-Covid-19 (Pfizer in cinque casi, Moderna e Johnson & Johnson negli altri due). Anche in questo caso i soggetti in questione erano tutti maschi, di età compresa tra 19 e 39 anni e ricoverati tra tre e sette giorni in seguito alla vaccinazione. Un report successivo, pubblicato su *JAMA Cardiology*, ha poi descritto gli esiti degli esami di risonanza magnetica cardiaca di sette pazienti che avevano sviluppato una miocardite nel periodo tra febbraio e aprile 2021, quattro dei quali (tre uomini di età compresa tra 23 e 36 anni e una donna di età superiore ai 70 anni) colpiti dall'infiammazione entro cinque giorni dopo la somministrazione della seconda dose di un vaccino anti Covid-19 a mRNA (Moderna in due casi, Pfizer negli altri due). Un altro studio, pubblicato anche in questo caso su *JAMA Cardiology*, ha effettuato un'analisi su 23 militari statunitensi di età compresa tra 20 e 51 anni (età media: 25 anni) giunti in ospedale per una miocardite emersa nel corso dei quattro giorni successivi la seconda dose di un vaccino anti-Covid-19 a mRNA (7 Pfizer e 16 Moderna). Tutti i pazienti descritti in queste quattro casistiche sono stati trattati e dimessi nell'arco di qualche giorno.

È stata poi presentata un'analisi preliminare dei Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in cui **si segnalava un'incidenza bassa ma superiore a quella attesa di miocardite nei giovani sottoposti a un vaccino anti-Covid-19 a mRNA, specie dopo la seconda dose**: nello specifico l'incidenza di miocardite è risultata superiore ai valori attesi sia nella fascia di età 16-17 anni che in quella 18-24 anni. Non sono state fornite indicazioni, invece, per quanto riguarda la fascia di età 12-16, per la quale non sono ancora disponibili dati sufficienti.

Nell'ultimo Rapporto sulla Sorveglianza dell'AIFA, si fa riferimento a 14 casi di miocardite (età media 32,3 anni) emersi in seguito alla somministrazione del vaccino Pfizer. Le segnalazioni in questione si sono verificate dopo la prima dose nel 50% dei casi e dopo la seconda dose nel restante 50% dei casi. Cinque casi di miocardite (età media 29 anni) sono stati segnalati anche in seguito alla somministrazione del vaccino Moderna, con un tasso di segnalazione di 0,1 casi ogni 100.000 dosi.

Al momento, si legge nel rapporto dell'AIFA, la relazione tra vaccini anti Covid-19 a mRNA e miocardite è in corso di discussione a livello europeo.

La maggior parte degli eventi segnalati su Moderna è relativa a sintomi come febbre, dolore in sede di iniezione e astenia/stanchezza. Seguono in ordine di frequenza gli eventi che rientrano fra le patologie del sistema nervoso, soprattutto mal di testa, parestesie e capogiri. Più raramente sono riportate le patologie gastrointestinali, come nausea, vomito e diarrea.

Circa il 18,1% delle segnalazioni relative al vaccino Moderna sono inserite come 'gravi' (circa 3 segnalazioni ogni 100.000 dosi). L'evento avverso grave correlabile più comunemente segnalato è l'iperpiressia. Seguono cefalea e nausea/vomito. Più raramente astenia, i dolori articolari e muscolari, le parestesie, le linfoadenopatie, le reazioni cutanee.

La maggior parte degli eventi avversi segnalati per il vaccino Vaxzevria è rappresentata da febbre, reazioni locali nel sito di inoculazione e stanchezza/astenia, seguite dalle patologie del sistema nervoso, (prevalentemente cefalea) e dalle patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo (per la maggior parte dolori muscoloscheletrici), spesso in associazione fra loro e con l'aumento della temperatura.

Il 18% delle segnalazioni a Vaxzevria è stata inserita come 'grave' (11 ogni 100.000 prime dosi somministrate e 1 ogni 100.000 seconde dosi somministrate). Gli eventi avversi più segnalati sono l'iperpiressia, la cefalea, nausea e vomito. Fra gli eventi avversi molto rari ci sono la reazione anafilattica (intorno a 2 casi ogni milione di dosi somministrate), le neuropatie acute e subacute (fra cui la Sindrome di Guillain-Barrè) e le trombosi venose intracraniche o in sede atipica con piastrinopenia (VITT) e la trombocitopenia idiopatica, queste due ultime reazioni avverse sono inoltre in corso di ulteriore approfondimento, sia a livello nazionale che europeo con l'obiettivo di verificare la reale frequenza nelle varie classi di età o in base al sesso e di identificare eventuali fattori di rischio.

Il vaccino Janssen è il meno somministrato. La maggior parte delle segnalazioni di sospetto eventi avversi riguarda febbre e reazioni locali in sede di iniezione e stanchezza/astenia. Più frequentemente osservata è l'iperpiressia, seguita dalle artromialgie diffuse, frequentemente associate fra loro. I casi di "trombosi venosa cerebrale o in sede atipica con o senza piastrinopenia, di polineuropatie acute o subacute o di reazioni di tipo allergico grave" sono molto rari.

La possibilità che si verificano casi di trombosi e piastrinopenia dopo la somministrazione dei vaccini Vaxzevria e Janssen quindi è molto bassa, ma i vaccinati devono comunque essere consapevoli dei sintomi, in modo da poter ricorrere ad un trattamento medico tempestivo per favorire la ripresa ed evitare complicazioni.

Si consiglia, pertanto, di consultare immediatamente un medico se si manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi nelle tre settimane successive alla vaccinazione con i vaccini Vaxzevria e Janssen:

- respiro affannoso
- dolore al petto

- gonfiore alle gambe
- dolore addominale persistente
- sintomi neurologici, come mal di testa grave e persistente o visione offuscata
- piccoli lividi sulla pelle al di fuori del sito di iniezione.

La maggior parte dei sospetti eventi avversi per il vaccino Janssen sono relativi soprattutto a febbre, reazioni locali in sede di iniezione e stanchezza/astenia, seguiti dalle patologie del sistema nervoso (prevalentemente, cefalea) e dalle patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo (per la maggior parte mialgie e artralgie).

Circa il 24% delle segnalazioni sul vaccino Janssen è stato inserito come “grave” (circa 5 segnalazioni ogni 100.000 dosi). La reazione avversa grave più frequentemente osservata è l'iperpiressia, seguita dalle artromialgie diffuse. Il numero di casi di trombosi venosa cerebrale o in sede atipica con o senza piastrinopenia, di polineuropatie acute o subacute o di reazioni di tipo allergico grave è molto esiguo.

È indispensabile anche affrontare la questione della vaccinazione eterologa come possibile causa di reazioni avverse che possono portare a decesso. Come funziona la vaccinazione eterologa, cioè quella in cui si fa la seconda dose con un vaccino diverso?

La vaccinazione eterologa consiste nel variare la tipologia di vaccino usato nella prima e nella seconda somministrazione. Non è la prima volta che si combinano vaccini diversi, in alcuni casi con risultati positivi (come nel caso dei vaccini contro lo pneumococco e contro la poliomielite), in altri con studi ancora in corso (come per il vaccino per contrastare l'HIV).

Qual è il vantaggio della vaccinazione eterologa? Lo spiegano bene Fiona Russell e John Hart su *The Conversation*: “Combinare e abbinare i vaccini aumenterebbe notevolmente la flessibilità. Avere un programma d'immunizzazione flessibile consente di rispondere meglio ai limiti dell'offerta globale. Se manca un vaccino, invece di interrompere l'intero ciclo per attendere la fornitura delle dosi, si può continuare con un vaccino diverso, indipendentemente da quale sia stato somministrato come prima dose. Se un vaccino è meno efficace di un altro contro una determinata variante, i **programmi mix and match potrebbero garantire che chi ha ricevuto la prima dose di un vaccino con un'efficacia bassa ottenga un richiamo con un prodotto più efficace contro la variante**”. La vaccinazione eterologa, inoltre, potrebbe fornire al sistema immunitario **più strade per riconoscere il virus sfruttando le peculiarità di ciascun vaccino**. In particolare, i vaccini a mRNA – come quelli di Pfizer-BioNTech e Moderna – sarebbero particolarmente efficaci nel generare risposte immunitarie sotto forma di anticorpi. Al contrario i vaccini a vettore adenovirale – come quelli di AstraZeneca e Janssen – sarebbero particolarmente indicati per sviluppare la produzione di linfociti T, che hanno il compito di attaccare le cellule già infettate dal virus per poi distruggerle.

Ma la vaccinazione eterologa è sicura? Nel dare il parere sull'eterologa, AIFA ha citato diversi studi svolti sull'utilizzo di due vaccini diversi nell'ambito dello stesso ciclo di vaccinazione. Tra questi, **uno studio inglese realizzato su 830 partecipanti ha mostrato buoni risultati in termini di sicurezza**. Nonostante, infatti, si sia osservato che le persone che hanno ricevuto vaccini diversi hanno avuto

una maggiore probabilità di avere effetti collaterali lievi e moderati (brividi, affaticamento, febbre, mal di testa, dolori articolari, malessere, dolori muscolari e dolore sul punto di iniezione), si è trattato di reazioni di breve durata e non hanno destato preoccupazioni. Altre ricerche sono state condotte in Spagna. In particolare, uno studio realizzato su 676 partecipanti ha offerto i risultati dell'utilizzo di una seconda dose del vaccino di Pfizer-BioNTech in persone con meno di 60 anni che avevano ricevuto una prima dose del vaccino AstraZeneca. **Il sistema immunitario ha risposto in modo corretto e non si sono verificate particolari reazioni avverse: la totalità dei partecipanti ha sviluppato anticorpi neutralizzanti Covid-19 in due settimane.** Dunque la vaccinazione eterologa – spiega un articolo pubblicato su *The Lancet* relativo allo studio spagnolo sopra citato – sembra avere le potenzialità per produrre una risposta più forte, con una migliore efficacia ai fini dell'immunizzazione.

È importante sottolineare inoltre che all'atto dell'anamnesi prima della vaccinazione, il medico analizza la scheda anamnestica compilata dal paziente ed indaga in maniera scrupolosa eventuali allergie o patologie che devono essere esaminate più attentamente: esiste un algoritmo per la stratificazione del rischio e l'invio a consulenza allergologica (in presenza/telemedicina) codificato dalla Società Italiana di Allergologia, Asma ed Immunologia Clinica (SIAAIC). Lo stesso documento redatto dalla SIAAIC esamina le situazioni a basso-medio rischio e quelle ad alto rischio che si possono riscontrare, indirizzando l'operatore al giusto iter procedurale. Inoltre sono presenti in appendice anche delle tabelle in cui si elencano le sostanze o i vaccini che contengono PEG o Polisorbato, da poter consultare.

Infine è bene tenere presente che la sorveglianza può essere attiva oppure passiva, come nel caso dell'archivio Vaers (da cui spesso i detrattori dei vaccini attingono per confutare la loro sicurezza). In questo caso però è bene fare attenzione perché sorveglianza passiva significa che chiunque indiscriminatamente può inviare segnalazioni di effetti avversi senza che ci sia un controllo. Questo può facilmente generare l'idea che i vaccini hanno una scarsa sicurezza ma, al contrario, gli enti regolatori hanno dimostrato la sicurezza del vaccino.

(Sagar S et al. "Myocarditis", *Lancet* 2012; Marshall M et al. "Symptomatic Acute Myocarditis in Seven Adolescents Following Pfizer-BioNTech COVID- 19 Vaccination", *Pediatrics* 2021; Rosner CM et al. "Myocarditis Temporally Associated with COVID-19 Vaccination"; *Circulation* 2021; Kim HW et al. "Patients With Acute Myocarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination". *JAMA Cardiology* 2021; Montgomery J, Ryan M, Engler R, et al. "Myocarditis Following Immunization With mRNA COVID-19 Vaccines in Members of the US Military". *JAMA Cardiology* 2021; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). "Clinical Considerations: Myocarditis and Pericarditis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines Among Adolescents and Young Adults"; Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, "Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19"; Bozkurt B et al. "Myocarditis with COVID-19 mRNA Vaccines", *Circulation* 2021; European Centre for Disease Control and Prevention. "Assessing SARS-CoV-2 circulation, variants of concern, non-pharmaceutical interventions and vaccine rollout in the EU/EEA, 15th update"; Zimmer C. "Getting one vaccine is good. How about mix-and-match?", *The New York Times*; Russel F et al. "Can I get AstraZeneca now and Pfizer later? Why mixing and matching COVID vaccines could help solve many rollout problems". *The Conversation*, 30 maggio 2021; Vogel G. "Mixing vaccines may boost immune responses". *Science* 11 Jun 2021; Callaway E. "Mix-and-match COVID vaccines trigger potent immune response". *Nature*, 19 maggio 2021; Shaw RH et al. "Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data". *The Lancet*, 12 maggio 2021; Borobia AM et al. "Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial". *The Lancet*, 25 giugno 2021; Duarte-Salles T, Prieto-Alhambra D. "Heterologous

vaccine regimens against COVID-19". The Lancet, 2021; Schmidt T et al. "Prime-boost vaccination compared with homologous vaccine regimens". medRxiv, 15 giugno 2021)

▪ **Bisogna fare esami del sangue prima di vaccinarsi**

La circolare del Ministero della Salute sulle Certificazioni di esenzione alla vaccinazione anti Covid-19 così scrive: "Si ribadisce che l'esecuzione di test sierologici, volti a individuare la risposta anticorpale nei confronti del virus, non è raccomandata ai fini del processo decisionale vaccinale; per tale motivo la presenza di un titolo anticorpale non può di per sé essere considerata, al momento, alternativa al completamento del ciclo vaccinale". Diversi medici o centri privati, però, propongono di sottoporsi a un test sierologico Covid-19 prima della vaccinazione: questa procedura è scoraggiata con forza dalle autorità sanitarie perché può portare a decisioni sbagliate sulla scelta di volersi vaccinare o meno, perché non ci sono prove che la presenza di anticorpi da pregressa infezione basti a proteggere da un nuovo contagio e possa quindi rendere inutile la vaccinazione, né è stato dimostrato che la vaccinazione di una persona già parzialmente o totalmente immune possa essere pericolosa e possa aumentare il rischio di effetti indesiderati.

Dall'Organizzazione Mondiale della Sanità ai Centri per la Prevenzione e la Cura delle Malattie (CDC) del governo statunitense, fino al nostro Ministero della Salute, affermano che al di fuori di studi epidemiologici o attività di sanità pubblica, oppure, in casi eccezionali, di particolari condizioni mediche, la ricerca degli anticorpi nel singolo individuo è inutile, sia prima sia dopo la vaccinazione. Ad oggi non disponiamo soprattutto di un valore soglia oltre il quale una persona possa considerarsi protetta e sotto al quale si debba viceversa preoccupare.

La positività indica solo che l'organismo è venuto a contatto col virus o con il vaccino, ma ciò di per sé non garantisce protezione dall'infezione o dalla malattia. Il test sierologico Covid-19, infatti, misura nel sangue la quantità di anticorpi indirizzati contro una determinata molecola del virus (per esempio la Spike, o la proteina N), ma non dice quanti di questi hanno la capacità di neutralizzare il virus stesso, cioè di bloccarne l'azione, proteggendo l'individuo. Potremmo avere quindi molti anticorpi, ma poco efficaci, e infettarci nonostante la loro presenza. Oppure, viceversa, potremmo averne di meno, ma tutti ben mirati al bersaglio giusto.

Esistono comunque delle situazioni in cui il medico può ritenere opportuno richiedere il dosaggio degli anticorpi in una persona molto fragile e immunodepressa. In questi casi, ci si può aspettare che anche due dosi di vaccino non abbiano dato una buona risposta e un risultato scarso può raccomandare maggiori cautele o far prendere in considerazione l'opportunità di un richiamo.

Più spesso, la maggiore utilità di questi esami è a livello di ricerca ed epidemiologia. I ricercatori possono per esempio sottoporre gruppi di volontari a un test sierologico Covid-19 per capire quanto il virus si sia già diffuso in maniera asintomatica nella popolazione oppure se e come la vaccinazione abbia indotto una risposta, quanto questa sia intensa e duratura e così via. In termini di sanità pubblica, inoltre, la ricerca degli anticorpi nella popolazione può aiutare a creare modelli più attendibili su quali potrebbero essere le future evoluzioni della pandemia, mostrando per esempio

se in una zona il contagio troverà davanti a sé una popolazione completamente vulnerabile oppure che ha già in larga parte incontrato il virus.

I test sierologici possono quindi essere molto utili nella gestione della pandemia, ma non devono interferire con la scelta di vaccinarsi oppure no.

(Ministero della Salute, "Certificazioni di esenzione alla vaccinazione anti-COVID-19"; Bonanni P, et al. "The Role of Serology Testing to Strengthen Vaccination Initiatives and Policies for COVID-19 in Europe"; Manisty C et al. "Antibody Response to First BNT162b2 Dose in Previously SARS-CoV-2-Infected Individuals", Lancet 2021; World Health Organization. "Coronavirus Disease (COVID-19): Serology, Antibodies and Immunity"; Centers for Disease Control and Prevention. "Test for Past Infection"; Food and Drug Administration. "EUA Authorized Serology Test Performance"; Vengesai A et al. "A systematic and meta-analysis review on the diagnostic accuracy of antibodies in the serological diagnosis of COVID-19". Syst Rev 2021; Krammer F. "A correlate of protection for SARS-CoV-2 vaccines is urgently needed". Nat Med 2021; Winter AK et al. "The Important Role of Serology for COVID-19 Control". Lancet Infect Dis 2020)

▪ **L'immunità di gregge non esiste**

L'espressione "immunità di gregge", traduzione dell'inglese "herd immunity", indica la protezione che in alcuni casi e per alcune malattie infettive può essere conferita, a chi non è immune, dal fatto di avere intorno una larga maggioranza di persone che invece sono già al sicuro da una determinata infezione. Talvolta infatti, chi ha sviluppato una risposta immunitaria efficace – grazie alla vaccinazione o per aver contratto in passato la malattia – può bloccare la trasmissione e la circolazione dell'agente infettivo, creando così una sorta di barriera intorno a chi è più vulnerabile per non aver risposto alla vaccinazione, per non essersi voluto vaccinare, o non averlo potuto fare a causa di controindicazioni mediche, età o altro.

Il fenomeno è descritto con equazioni matematiche complesse, che mostrano come la soglia di persone immuni necessaria a proteggere gli altri vari in relazione al R_0 . Per il morbillo, che è tra i virus più contagiosi, con un R_0 tra 15 e 18, la soglia per raggiungere l'immunità di gregge è stimata intorno al 95%; per l'influenza stagionale, che ha un R_0 appena sopra 1, in una popolazione può bastare meno di una persona immune su quattro a creare un ambiente più protetto per gli altri.

Per il ceppo originale di SARS-CoV-2, che aveva un R_0 intorno a 3, si era parlato di una soglia del 65-70% di popolazione immune da raggiungere per ridurre al minimo la circolazione del virus, ma adesso si deve valutare la presenza delle nuove varianti: con la alfa, si è cominciato a parlare dell'80%. Con la delta l'obiettivo è salito ulteriormente al 90% di tutta la popolazione, ma in realtà non è nemmeno certo che sia realisticamente raggiungibile: Vittorio Sambri, docente di Microbiologia dell'Università di Bologna, durante una conferenza promossa dalla Fondazione Golinelli, ha sottolineato che l'immunità di gregge, con il Covid, è difficilmente raggiungibile. Durante la discussione rimarca però che il vaccino è e rimane indispensabile: "Il soggetto vaccinato si può infettare, ma si ammala in maniera molto blanda o non si ammala proprio". Per il Prof. Sambri "l'unica maniera per uscire da questa pandemia è rendere il Covid-19 una forma endemica come ne abbiamo tante, la vaccinazione quindi è assolutamente fondamentale".

I vaccini, infatti, proteggono da ospedalizzazione e morte. L'R0 dipende anche dal comportamento che assumiamo: se a inizio 2020 c'era poca consapevolezza sui comportamenti da tenere per proteggere noi e gli altri, ora la situazione è diversa. Con distanziamento, mascherine e tutti gli altri accorgimenti che ormai conosciamo bene l'R0 si abbassa e la percentuale legata all'immunità di gregge torna a portata. Insomma, come ormai era chiaro da tempo dipende tutto da noi. Difficile però pensare di eliminare completamente il virus: è più probabile abbassare l'R0 intorno all'1.4/1.2 e farlo diventare una sorta di "influenza".

In realtà, ottenere un'immunità diffusa nella popolazione in maniera "naturale", senza l'aiuto dei vaccini, è possibile, ma ciò comporterebbe un numero di morti notevolmente ampio: lasciar circolare liberamente l'infezione in attesa che la popolazione si immunizzi significa quindi fronteggiare un numero enorme di casi gravi, l'impossibilità di curare le altre malattie e un incalcolabile carico di conseguenze a lungo termine, tra cui possibili danni neurologici, cardiovascolari e addirittura, secondo qualche esperto, una possibile pandemia di diabete all'interno della pandemia da Covid-19, dovuta alla distruzione delle cellule deputate a produrre l'insulina nelle isole pancreatiche.

Diverso è il caso dell'immunità di gregge ottenuta con le vaccinazioni. Proprio il morbillo è il miglior esempio di come una vaccinazione di massa estesa, se non lascia sacche o fasce di età suscettibili, possa evitare epidemie anche dove emerge sporadicamente qualche caso. Il morbillo, però, così come la vaccinazione per evitarlo, conferiscono una immunità vivace e permanente, capace di impedire il contagio, non solo i sintomi della malattia.

Purtroppo per ora sembra che né un'infezione da Covid-19 né alcuno dei vaccini a oggi disponibili possano garantire l'immunità di gregge. Infatti la concentrazione di anticorpi nel sangue delle persone guarite o vaccinate tende a scendere nel tempo. Secondo i dati epidemiologici il dato si riflette in un sostanziale calo dell'efficacia nel prevenire l'infezione. Rimane per ora una buona protezione nei confronti della malattia grave e i decessi, che ovviamente sono l'elemento cruciale, ma che non incidono sulla possibilità di avere un'immunità di gregge. Al calare dell'efficacia del vaccino, aumenta la percentuale di persone da vaccinare per poter raggiungere l'immunità di gregge, ma sotto un certo valore di efficacia questa diventa irraggiungibile anche vaccinando il 100% della popolazione.

L'ottimismo di chi pensava di poter raggiungere l'immunità di gregge con un buon tasso di vaccinazione della popolazione generale è stato incrinato soprattutto dalla comparsa delle varianti. Le mutazioni di cui è portatrice la variante delta, per esempio, ormai prevalente in Italia e in Europa, la rendono più contagiosa delle varianti precedenti, aumentando l'asticella del tasso di vaccinazione necessario per una protezione collettiva. Inoltre, la variante delta è in grado di eludere almeno in parte la risposta anticorpale indotta sia dalla malattia sia dal vaccino, per cui oggi è più facile che anche una persona con anticorpi contro la versione originaria di SARS-CoV-2 si possa infettare e trasmettere il virus ad altri. Il suo rischio di ammalarsi gravemente e finire in ospedale è sempre molto ridotto, ma la protezione nei confronti di chi gli sta vicino è inferiore.

Infine, c'è da considerare anche il resto del mondo. L'immunità di gregge si può ottenere in un ambiente chiuso, ma la società in cui viviamo è, per fortuna, una società aperta: finché molti Paesi del mondo (non solo i più poveri) avranno tassi di vaccinazione molto più bassi del nostro, sarà sempre possibile che si verifichino focolai con lo sviluppo di nuove varianti.

“L'immunità di gregge, intesa come livello di immunizzazione che azzerava la circolazione di un virus, non è obiettivo che ci possiamo porre con il SarsCov-2”, sottolinea Silvio Brusaferro, presidente dell'ISS e portavoce del Comitato tecnico scientifico: egli stesso si pone “altri” obiettivi contro SarsCov-2: “Ridurre il più possibile la circolazione e i contagi e contenere al minimo ricoveri e morti”.

(Britannica, “Herd immunity”; World Health Organization. “Coronavirus disease (COVID-19): Herd immunity, lockdowns and COVID-19”; Guerra FM et al. “The basic reproduction number (R0) of measles: a systematic review”, Lancet Infect Dis 2017; Delamater PL et al. “Complexity of the Basic Reproduction Number (R0)”, Emerg Inf Dis 2019; Aschwanden C. “Five reasons why COVID herd immunity is probably impossible”, Nature 2021; Kulldorff M et al. “Great Barrington Declaration”; Roberts L. “How COVID hurt the fight against other dangerous diseases”, Nature 2021; Marshall M. “COVID and the brain: researchers zero in on how damage occurs”, Nature 2021; Montefusco L et al. “Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection”, Nat Metab 2021; Epicentro. Gruppo di lavoro ISS e Ministero della Salute “Sorveglianza vaccini COVID-19”. “CS N°50/2021-Covid-19, l'efficacia dei vaccini a mRNA resta alta”; Levin E et al. “Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months”; Chemaitelly H et al. “Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar”; Fine P et al. “Herd immunity”: a rough guide”; Clinical Infectious Diseases 2011)

- **Le statistiche dell'estate 2021 (col vaccino) sono uguali a quelle del 2020 (senza vaccino)**

Tutti i dati sono stati calcolati a inizio Dicembre 2021, quando ancora la circolazione della variante Omicron in Italia non era particolarmente attiva. Nel rapporto di fine Novembre 2021 pubblicato dall'Istituto Superiore della Sanità si legge che il 45,3% dei decessi legati al coronavirus è stato registrato tra chi non è immunizzato, nemmeno con una dose. Così anche il 64% dei ricoveri nelle terapie intensive. Sei mesi dopo il completamento del ciclo vaccinale primario la protezione dei farmaci scende dal 95% all'82%.

Per quanto riguarda le infezioni gravi, i decessi e i ricoveri, i dati elaborati dall'ISS nel consueto monitoraggio settimanale sulla pandemia, dimostrano ancora una volta che i vaccini anti-Covid sono efficaci nel ridurre le complicanze legate a un decorso grave della malattia. Lo scarto è alto: la percentuale di decessi legati al Covid-19 è 9 volte più alta tra i non vaccinati rispetto a chi è immunizzato.

Per quanto riguarda i decessi, la distanza tra i numeri scende a sei mesi dal completamento del ciclo vaccinale (una dose con il farmaco di Johnson&Johnson e due dosi con quelli prodotti da AstraZeneca, Pfizer e Moderna). Trascorso mezzo anno, il tasso di decesso tra i non vaccinati è sei volte più alto di quello tra i vaccinati: le morti per Covid-19 tra i non vaccinati sono 65 ogni 100mila casi positivi; quelle tra chi si è vaccinato, entro sei mesi dalla seconda dose sono sette ogni 100mila casi positivi; quelle tra chi si è vaccinato, dopo sei mesi dalla seconda dose sono 11

ogni 100mila casi positivi. Nell'ultimo mese (dall'8 ottobre al 7 novembre 2021), fa sapere l'ISS, il 45,3% dei decessi sono stati registrati tra chi non è vaccinato contro il coronavirus, nemmeno con una dose

Per quanto riguarda le terapie intensive il 64% dei ricoveri nei reparti di terapia intensiva ha riguardato fasce di popolazione non immunizzata. I vaccinati completi, da meno di sei mesi, a essere stati ricoverati in terapia intensiva sono il 26,7%. Il 2,1% dei ricoverati nelle aree critiche si registra tra chi è vaccinato con una sola dose, il 6,8% tra i vaccinati con ciclo completo da oltre sei mesi; lo 0,3% tra chi ha ricevuto anche la dose aggiuntiva.

Per quanto riguarda invece i nuovi positivi sono il 39,9% del totale i nuovi casi di coronavirus notificati tra i non vaccinati; le nuove infezioni tra i vaccinati con ciclo incompleto sono il 3,1%, mentre quelle fra gli immunizzati con ciclo completo entro sei mesi sono il 47,7%, l'8,9% fra i vaccinati con ciclo completo oltre i sei mesi e 0,4% tra chi ha già ricevuto anche la dose aggiuntiva.

I ricoveri nei reparti ordinari sono rappresentati dal 51% da chi non ha ricevuto alcuna dose di vaccino.

Sempre nel report dell'ISS viene sottolineato come la protezione contro la malattia grave offerta dal vaccino anti-Covid, per i vaccinati da più di sei mesi, cali dal 95% all'82%: l'Istituto parla di "una forte diminuzione dell'efficacia vaccinale nel prevenire le diagnosi", in corrispondenza di tutte le fasce di età. In generale, "su tutta la popolazione, l'efficacia vaccinale passa dal 79% nei vaccinati con ciclo completo entro sei mesi rispetto ai non vaccinati, al 55% nei vaccinati con ciclo completo da oltre sei mesi rispetto ai non vaccinati".

Sottolineiamo che per valutare quanto stanno proteggendoci i vaccini i dati assoluti possono essere fuorvianti: questo perché quando le vaccinazioni nella popolazione raggiungono alti livelli di copertura si verifica il cosiddetto "effetto paradosso", per cui il numero assoluto di infezioni, ospedalizzazioni e decessi può essere simile tra vaccinati e non vaccinati, per via della progressiva diminuzione nel numero di questi ultimi.

Stiamo parlando però di numero assoluto, e non - come sarebbe corretto fare - di incidenza (il rapporto tra numero di casi e totale della popolazione). Se consideriamo la percentuale di casi tra vaccinati e non vaccinati, si nota subito lo straordinario effetto protettivo dei vaccini da contagi, ricoveri e decessi.

I vaccini anti-Covid, come tutti i vaccini, non proteggono al 100%. Come specificato nel rapporto dell'Istituto Superiore di Sanità, «la vaccinazione anti-COVID-19, se si effettua il ciclo vaccinale completo, protegge all'88% dall'infezione, al 94% dal ricovero in ospedale, al 97% dal ricovero in terapia intensiva e al 96% da un esito fatale della malattia». Mano a mano che l'effetto dei vaccini diventa più visibile, i contagi nella popolazione generale diminuiscono e questo può far sembrare i pochi casi di contagi tra i vaccinati apparentemente più numerosi. In popolazioni con una copertura vaccinale molto elevata si potrebbe addirittura arrivare a situazioni in cui il numero assoluto di casi tra i vaccinati è simile o più alto rispetto al totale di casi tra non vaccinati. È un paradosso dettato dal fatto che la

maggior parte della popolazione è stata vaccinata, e dunque è normale che, visto che qualche contagio è comunque atteso, possa essercene qualcuno in più nel gruppo più numeroso.

Andando a fare un confronto quindi tra il periodo prima della disponibilità del vaccino anti-Covid e quello dopo, si assiste anche ad una diminuzione dei casi gravi rispetto alle infezioni: il principale effetto delle vaccinazioni è di abbattere il numero di casi di Covid-19 gravi, ossia tali da richiedere un ricovero ospedaliero o in terapia intensiva, oppure da causare la morte del paziente. E in questo senso l'effetto della campagna vaccinale si coglie guardando al rapporto tra persone ricoverate in ospedale e casi attivi (ossia persone attualmente positive).

Inoltre si è visto che l'età media dei decessi è in calo: per capire che cosa abbia a che fare l'effetto della vaccinazione con l'età media delle persone decedute, è necessario tenere conto che le somministrazioni non stanno procedendo in modo uniforme per tutte le età, ma che al momento è ancora molto sbilanciata verso le persone delle fasce anagrafiche più avanzate. Quello che ci si aspetterebbe da una campagna di vaccinazione efficace, in pratica, è che in proporzione muoiano sempre meno persone anziane rispetto alle giovani, dunque che l'età media dei decessi diminuisca mano a mano. Ebbene, è proprio quello che sta succedendo. Dalla prima settimana di febbraio in poi l'età media dei pazienti positivi deceduti è stata in continua diminuzione, passando da 81,77 anni ai 79,71 della prima settimana di marzo, poi ai 78,74 di inizio aprile ai 76,66 di inizio maggio. Attualmente, con qualche oscillazione di settimana in settimana, ci si colloca intorno ai 75 anni. La diminuzione dell'età media dei decessi, peraltro, si accompagna a una diminuzione di altri parametri, come l'età media degli ospedalizzati e dei pazienti ricoverati in terapia intensiva. E anche l'età media delle persone positive è scesa di molto, arrivando nel mese di luglio per la prima volta sotto i 50 anni.

Attualmente quindi il Sars-Cov-2 appare meno letale: rispetto al numero complessivo di casi positivi registrati, sono in diminuzione tutti gli indicatori di malattia grave. Una diminuzione piuttosto netta, tale da riflettersi in maniera apprezzabile anche nella variazione della letalità media complessiva di Covid-19 da inizio pandemia. Secondo i dati del 2020, infatti, l'infezione virale aveva una letalità media del 3,4%, mentre già a inizio marzo la media complessiva si era abbassata a 3,3% e a inizio maggio era ulteriormente scesa al 3%.

Tutti i dati sopra riportati vengono continuamente aggiornati dall'Istituto Superiore della Sanità, ma analizzando i Rapporti emessi settimanalmente, i dati si discostano di poco ad ogni pubblicazione.

(Istituto Superiore della Sanità)

- **Il vaccino genera varianti**

Dal momento che di varianti si è cominciato a parlare quando è iniziata la campagna vaccinale **si è diffusa nell'opinione pubblica l'idea che siano state le campagne vaccinali stesse a indurre il virus a trovare nuovi modi per sfuggire all'azione degli anticorpi prodotti dal sistema immunitario.** Non

è così, e possiamo dirlo con certezza per il fatto che la variante alfa (quella che fino a qualche tempo fa chiamavamo “inglese”) è emersa nel sud-est dell’Inghilterra a settembre 2020, ben prima che i vaccini anti SARS-CoV-2 venissero autorizzati e si cominciasse a vaccinare a tappeto la popolazione. Lo stesso si può dire delle varianti beta e gamma, che si sono selezionate rispettivamente in Sud Africa e Brasile alla fine del 2020, quando il virus circolava in maniera estesa in una popolazione non vaccinata, provocando rispettivamente il maggior numero di casi e vittime di tutto il continente africano e la terribile recrudescenza della pandemia nella città di Manaus, che si credeva già largamente protetta dall’immunità creata nel corso della prima ondata. La variante delta, infine, è stata identificata per la prima volta nell’ottobre del 2020 nello stato indiano del Maharashtra ed è poi dilagata nella primavera del 2021 in Nepal e India, in circostanze simili, su una popolazione vaccinata per non più del 3%. Infine, non dimentichiamo che già la prima versione del Coronavirus responsabile della prima ondata in Italia, chiamato in sigla “D614G”, era una variante più contagiosa rispetto al ceppo originale di Wuhan.

Quindi come si generano le varianti di un virus? Ogni volta che un virus entra in una cellula e inizia a replicarsi è possibile che avvengano errori, detti mutazioni. Nella maggior parte dei casi da ciò ne deriverà un cambiamento che lascia inalterata la struttura del virus, qualche volta possono svilupparsi mutazioni svantaggiose, ma talvolta, sui grandi numeri, è possibile che con le imprecisioni con cui la cellula copia le particelle virali si sviluppino varianti più contagiose o letali.

Occasionalmente quindi, molto di rado rispetto all’enorme numero di replicazioni che avvengono in natura, **una o più di queste modifiche possono dar luogo a una variante che si trova in qualche modo avvantaggiata rispetto alla versione originale**: per esempio, come nel caso della variante delta, perché comporta una carica virale nelle alte vie aeree molto maggiore (si parla di oltre 1.000 volte), che permette al virus di diffondersi più facilmente contagiando un maggior numero di persone, ottimizzando le sue possibilità di replicarsi di nuovo. Come in ogni altro fenomeno evolutivo, a selezionare uno o più caratteri è la pressione esercitata dall’ambiente circostante: **avrà la meglio sulle altre la versione più adatta alle circostanze specifiche, quella che permette di sopravvivere fino ad avere una maggiore discendenza**. Lo stesso accade ai batteri, alle cellule e a ogni organismo vivente.

“Dato che varianti capaci di eludere la risposta immunitaria sono emerse ben prima che i vaccini fossero distribuiti su larga scala, è difficile prendere in considerazione l’ipotesi che i vaccini stessi o le strategie per distribuirli siano stati fattori importanti nel determinare questa capacità di evasione” ha scritto in un report sul New England, insieme a un nutrito gruppo di esperti della Food and Drug Administration e di altre istituzioni sanitarie di tutto il mondo, Mike Ryan, direttore esecutivo del programma per le emergenze sanitarie dell’Organizzazione Mondiale della Sanità. **“Tuttavia, una replicazione virale prolungata in presenza di una immunità parziale potrebbe aver contribuito allo sviluppo di varianti che possono almeno in parte sfuggire alla risposta immunitaria umana”** precisa, sottolineando che ciò si potrebbe essere verificato per esempio in pazienti immunocompromessi (come si suppone sia accaduto nel caso della variante alfa, forse selezionatasi in un individuo sottoposto a ripetute somministrazione di plasma immune). “L’uso di

trattamenti a base di anticorpi, per esempio anticorpi monoclonali o plasma di convalescenti, in circostanze in cui sono di limitata o non dimostrata efficacia, può contribuire ulteriormente alla evoluzione di varianti preoccupanti (VOC, variants of concern) che potrebbero superare non solo la protezione conferita da queste, ma anche da altre risposte anticorpali. Gli interventi con efficacia parziale possono quindi incoraggiare l'evoluzione virale" aggiungono gli esperti, **non perché inducano le mutazioni, ma perché conferiscono ai virus che ne sono portatori un vantaggio rispetto alle altre varianti.**

Maggiore quindi è il numero di persone infette – in maniera sintomatica o asintomatica, con forme gravi o leggere importa poco, se non in relazione al carico virale presente – maggiore è il numero di replicazioni virali e maggiore la probabilità che emergano nuove varianti.

La vaccinazione crea immunità senza far affrontare agli individui disagi, pericoli, conseguenze a lungo termine legate alla malattia, ma anche senza far replicare il virus come accade nel corso dell'infezione. "Per questo" concludono gli autori del report, "strategie efficaci di salute pubblica come il distanziamento, l'uso delle mascherine, e l'utilizzo mirato di vaccini efficaci che riducano sia l'infezione sia la trasmissione del virus possono aiutare a limitare l'evoluzione virale. Limitare la trasmissione nella popolazione generale è estremamente importante per rallentare la comparsa di ulteriori varianti di preoccupazione" ribadiscono.

I vaccini non hanno causato le attuali varianti, ma questo è un fenomeno teoricamente possibile e che potrebbe avvenire. Attualmente però, visto che la maggioranza della popolazione mondiale non è vaccinata, è molto più probabile che sia la malattia naturale a crearle. **I vaccini, inoltre, da soli non possono ancora arginare un'ondata di infezione come quella in corso.** Almeno fino a quando un'alta percentuale della popolazione non sarà efficacemente protetta, per cui anche la circolazione del virus nel mondo scenderà a bassissimi livelli, occorre mantenere anche altre precauzioni.

(Davies N et al. "Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England", Science 2021; Tegally H et al. "Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa", Nature 2021; Faria N et al. "Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil". Science 2021; Sabino E et al. "Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence". Lancet 2021; Callaway E. "Delta coronavirus variant: scientists brace for impact". Nature 2021; Our World in Data. "Coronavirus (COVID-19) Vaccinations"; Isabel S et al. "Evolutionary and structural analyses of SARS-CoV-2 D614G spike protein mutation now documented worldwide". Sci Rep 2020; Li B et al. "Viral infection and transmission in a large, well-traced outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta variant"; Krause PR et al. "SARS-CoV-2 Variants and Vaccines". N Engl J Med 2021; Taylor L. "Covid-19: Is Manaus the final nail in the coffin for natural herd immunity?". BMJ 2021; Griffin S. "Covid-19: Herd immunity is 'unethical and unachievable', say experts after report of 5% seroprevalence in Spain". BMJ 2020; Pollán et al. "Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study". Lancet July 2020; Eckerle I, Meyer B. "SARS-CoV-2 seroprevalence in covid-19 hotspots". Lancet July 2020)

- **Le mascherine avvelenano**

Il gestore del sito complottista "AttivoTV", Mida Riva, aveva pubblicato un video sull'utilizzo della mascherina, il tutto effettuando un «test» per cercare di dimostrare che «ci stiamo avvelenando».

Egli infatti afferma che l'ipercapnia, cioè l'eccesso di CO₂, dovuto all'utilizzo delle mascherine porti alla morte.

Ovviamente non esistono evidenze scientifiche che dimostrino che l'uso prolungato di mascherine possa provocare intossicazione da CO₂ o carenza di ossigeno. Le mascherine rappresentano un fondamentale strumento per proteggere noi stessi e gli altri dal possibile contagio da SARS-CoV-2, insieme al distanziamento sociale e al lavaggio frequente delle mani.

Michael Campos, esperto del Miami Veterans Administration Medical Center e dell'università di Miami, ha condotto con un team di colleghi uno studio riguardo pubblicato su "Annals of the American Thoracic Society". "Alcune persone affermano falsamente che indossare mascherine possa mettere a rischio la salute delle persone. Lo studio mostra il contrario", evidenziano gli autori che hanno valutato eventuali problemi con lo scambio di gas, cioè eventuali cambiamenti nel livello di ossigeno o di anidride carbonica, sia in individui sani che in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), persone queste ultime che "devono lavorare di più per respirare, il che può portare a mancanza di respiro". "Noi abbiamo dimostrato che gli effetti sono minimi anche in pazienti con insufficienza polmonare molto grave", afferma Campos.

Le persone arruolate sono state esaminate prima e durante l'utilizzo di mascherine chirurgiche. I risultati, ribadiscono gli esperti, "contraddicono le affermazioni che collegano l'uso di mascherine", accusate di intrappolare CO₂, "all'avvelenamento da anidride carbonica".

Per quanto riguarda la sensazione di mancanza di respiro che alcune persone sane possono provare, Campos spiega che "la dispnea, la sensazione di mancanza di respiro, avvertita con le mascherine da alcuni non è sinonimo di alterazioni nello scambio di gas. Probabilmente si verifica per la limitazione del flusso d'aria con la mascherina, in particolare quando è necessaria una maggiore ventilazione, quindi sotto sforzo". Per esempio, dicono gli autori, se si sta camminando a passo svelto su un pendio, si potrebbe provare una sensazione di affanno. Sensazione che può aumentare se si indossa una mascherina troppo stretta. La soluzione è semplicemente rallentare o scostare la mascherina se ci si trova a distanza di sicurezza dalle altre persone.

"Anche in pazienti con malattie polmonari" è "improbabile" che i dispositivi di protezione causino una sovraesposizione alla CO₂: anzi chi soffre di malattie polmonari, in particolare, dovrebbe evitare un eventuale contagio e indossare una mascherina, in abbinamento alle misure del lavaggio mani e del distanziamento sociale, che hanno dimostrato di ridurre il rischio.

È da sottolineare anche il fatto che le mascherine vengono testate e certificate affinché possano essere utilizzate per lungo periodo: le mascherine certificate hanno la capacità di filtrare permettendo comunque il passaggio d'aria senza sforzo respiratorio in condizioni di riposo.

Anche una ricerca italiana, condotta a Bolzano dal Laboratorio di Analisi aria e radioprotezione dell'Agenzia provinciale per l'ambiente e la tutela del clima (Appa), ha offerto un quadro dettagliato della situazione: «La concentrazione di anidride carbonica re-inalata indossando una copertura naso-bocca è sui livelli di quella rilevata in ambienti chiusi e risulta essere molto inferiore rispetto a quella espirata». Naturalmente, è vero che svolgere le proprie attività quotidiane indossando

mascherine implica che una parte dell'aria espirata venga trattenuta all'interno del dispositivo indossato e quindi re-inalata. Durante lo studio sono state effettuate 350 prove con e senza dispositivi di copertura indossati, quantificando la percentuale di CO₂ re-inalata rispetto a quella espirata prendendo in esame diverse tipologie di dispositivi di copertura naso-bocca: mascherina artigianale, chirurgica, FFP2 o KN95, visiera e scaldia collo. «L'aria che espiriamo – dichiara Luca Verdi, direttore del Laboratorio Analisi e radioprotezione – contiene un'elevata concentrazione di anidride carbonica (circa 40.000 ppm). Dallo studio è emerso che indossando un dispositivo di copertura naso-bocca si ha comunque un notevole ricambio d'aria che porta anche ad una consistente riduzione della concentrazione di CO₂. Più precisamente la percentuale di anidride carbonica espirata che viene re-inalata varia da un minimo del 3% (visiera) a un massimo del 14% (mascherina artigianale)».

Ciò non toglie che respirare attraverso le mascherine possa restituire effettive sensazioni di fastidio a chi le indossa, ma si tratta di una percezione legata alla temperatura e all'umidità prodotta all'interno della mascherina e non alla CO₂. Oltre a caratterizzare la qualità dell'aria inspirata, lo studio ha infatti voluto valutare una possibile fonte di disagio avvertito con l'uso prolungato di tali dispositivi di copertura. «Grazie ad una termocamera abbiamo misurato la temperatura superficiale del viso, con e senza mascherina - spiega Clara Peretti, consulente per il Laboratorio Analisi aria e radioprotezione nell'ambito del progetto europeo "QAES" – Dalla prova è emerso che nella zona del viso coperta dal dispositivo di copertura la temperatura superficiale aumenta in media di due gradi. Innalzamento di temperatura e conseguente sudorazione possono creare una sensazione di fastidio».

Anche Fabrizio Pregliasco, virologo dell'università di Milano e direttore sanitario dell'IRCCS Galeazzi di Milano, afferma che: «L'uso costante della mascherina può comportare probabilmente un fastidio, soprattutto per chi non l'ha mai indossata. Si tratta più che altro di un approccio psicologico alla questione. Bisogna solo abituarsi». Pregliasco continua dicendo che: «Il personale sanitario ne usava 30milioni ogni anno Prima del Covid-19 In molti casi anche per tutto il giorno, in quanto è una protezione per chi lavora in ospedale e per i pazienti E, ripeto, nessuno è mai morto indossandola». Quindi alle persone asmatiche può creare problemi? «Non comporta alcun problema aggiuntivo. Ovviamente nel momento in cui un asmatico ha una crisi legata all'asma, sente il bisogno di togliere la mascherina. Ma di certo la crisi non arriva dall'indossare la mascherina» conclude Pregliasco.

Sull'utilizzo della mascherina nei bambini la Società italiana di pediatria ha precisato, inoltre, che “la quantità della propria anidride carbonica respirata da un bambino sano che indossa la mascherina chirurgica è pressoché impercettibile” e che “i bambini sani che indossano la mascherina chirurgica per più ore al giorno non rischiano la carenza di ossigeno né la morte per ipossia”.

(Ministero della Salute; Rajesh Samannan and Michael Campos et al. “Effect of Face Masks on Gas Exchange in Healthy Persons and Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease”, Ann Am Thorac Soc, 2021 Mar; Gianmaria Fulci et al. “Qualità dell'aria durante l'utilizzo di dispositivi di copertura di naso e bocca”, Laboratorio Analisi aria e radioprotezione Agenzia provinciale per l'ambiente e la tutela del clima – Appa)

- **Long Covid**

Il **Long Covid** è una **sindrome post-virale** che può debilitare una persona sotto molti aspetti anche per parecchie settimane dopo la negativizzazione, cioè dopo la guarigione e la conseguente eliminazione del virus dall'organismo: questi soggetti possono presentare manifestazioni cliniche che non si esauriscono con la guarigione virologica, ma possono persistere a **lungo**, oppure possono sviluppare sequele a distanza dall'infezione a carico di svariati organi, ad esempio polmoni, cuore, apparato osteoarticolare o sistema nervoso centrale. La durata della persistenza dei sintomi non sembra essere collegata all'intensità degli stessi durante la malattia: può succedere, infatti, che anche le persone che hanno avuto una *forma lieve di Covid-19* sviluppino *problemi a lungo termine*. È molto importante individuare tempestivamente eventuali effetti a lungo termine: i medici di medicina generale devono monitorare attentamente i pazienti che hanno avuto il Covid-19 per verificare sintomi e disturbi permanenti anche dopo la guarigione dall'infezione.

Nel Luglio 2021 l'Istituto Superiore di Sanità ha elaborato delle indicazioni ad interim sui principi di gestione del Long Covid, così da supportare i medici nella gestione del paziente con sintomi persistenti dopo la fase acuta della malattia, e proposto una classificazione in base al tempo di presentazione e durata dei sintomi dopo la guarigione da COVID-19.

Malattia COVID-19 sintomatica persistente: segni e sintomi attribuibili al COVID-19 di durata compresa tra 4 e 12 settimane dopo l'evento acuto;

Sindrome post-COVID-19: segni e sintomi che si sono sviluppati durante o dopo un'infezione compatibile con il COVID-19, presenti per più di 12 settimane dopo l'evento acuto e non spiegabili con diagnosi alternative.

Il Long Covid comprende sia la forma sintomatica persistente sia la sindrome post-COVID.

I **disturbi caratteristici del Long Covid** possono essere causati da diversi meccanismi:

- un danno diretto agli organi del corpo provocato dal virus o dalla malattia;
- effetti e compromissione del sistema nervoso;
- risposta anomala del sistema immunitario che, nel tentativo di eliminare il virus, innesca una specie di autoimmunità per cui aggredisce "per sbaglio" anche organi e tessuti del proprio corpo, danneggiandoli.

Infatti secondo uno studio appena pubblicato sul New England Journal of Medicine, gli anticorpi anti-idiotipo potrebbero rappresentare una rilevante componente implicata nella dibattuta e, per molti aspetti, ancora misteriosa patogenesi del Long Covid. Gli anticorpi anti-idiotipo, descritti per la prima volta da Niels Jerne nel 1974, verrebbero prodotti dall'ospite in risposta alle immunoglobuline originariamente elaborate dalle plasmacellule nei confronti di qualsivoglia antigene, interagendo quindi con queste ultime e dando così vita ad un "complesso antigene-anticorpi primari-anticorpi anti-idiotipo" causando quindi una risposta autoimmunitaria.

Studi recenti mostrano che la percentuale di persone guarite dall'**infezione da SARS-CoV-2** che necessita di **assistenza sanitaria anche a distanza di settimane o mesi** dalla negatività al test si aggirerebbe intorno al **50%**. Riguardo la durata dei sintomi, uno studio pubblicato su Nature Medicine ha analizzato più di 4.000 pazienti guariti dall'infezione da SARS-CoV-2, ottenendo che:

- il 13% delle persone coinvolte nello studio presentava i sintomi del long Covid per più di 28 giorni;
- il 5% per più di 8 settimane;
- il 2% per più di 12 settimane;

I **sintomi del Long Covid** possono interessare diversi organi. Il sintomo sicuramente più diffuso è la **stanchezza**, seguito dalla **perdita del gusto e dell'olfatto**. Un altro sintomo riportato molto frequentemente è la "**nebbia mentale**", condizione caratterizzata da *problemi di memoria e di concentrazione in aggiunta alla costante sensazione di stanchezza*. Dal punto di vista scientifico questa condizione è nota come "*encefalomielite mialgica*" o "*sindrome da stanchezza cronica*", che in molti casi si manifesta proprio in seguito a un'infezione. I meccanismi alla base dello sviluppo di questa condizione, però, non sono ancora del tutto chiari.

Secondo l'ISS, le manifestazioni cliniche del Long Covid sono molto **variabili** e possono essere divise in **due categorie**: manifestazioni generali e manifestazioni organo-specifiche. Tra le prime vengono rilevate: fatica persistente-astenia, stanchezza eccessiva, febbre, debolezza muscolare, dolori diffusi, mialgie, artralgie, peggioramento dello stato di salute percepito, anoressia, riduzione dell'appetito, sarcopenia. Tra le seconde: problemi polmonari come dispnea, affanno e tosse persistente. Tra gli altri sintomi sono descritti anche disturbi cardiovascolari, neurologici, gastrointestinali e psicologici.

Per questo è molto importante l'identificazione del **paziente Long-Covid**.

Difficoltà ancora maggiori sono poi riscontrate da chi deve imparare a gestire **malattie croniche preesistenti con tutti gli altri sintomi del Long Covid**:

- vertigini
- mal di testa
- difficoltà nel sonno
- respiro corto
- palpitazioni e battito irregolare
- sintomi neurologici come ansia o stress
- disturbi gastrointestinali
- iper-sudorazione
- eritemi cutanei
- perdita di capelli
- debolezza delle unghie
- dolori muscolari
- problemi renali.

La **diagnosi di Long Covid** si basa sulla persistenza di sintomatologia trascorsi i **due mesi dalla negativizzazione**: proprio per le possibili conseguenze nel tempo e per l’impatto che può avere sulla vita quotidiana, è importante che i pazienti con sospetto Long COVID vengano valutati mediante **un approccio ampio e multidisciplinare** che comprenda aspetti clinici, funzionali, cognitivi, psicologici e nutrizionali, grazie a un **supporto specialistico appropriato e flessibile**, in base alle condizioni del paziente.

Appare fondamentale svolgere, infatti, una valutazione della storia clinica completa che comprenda:

- storia di COVID-19 acuto (sospetto o confermato)
- natura e gravità dei sintomi precedenti e attuali
- tempistica e durata dei sintomi dall’inizio del COVID-19 acuto
- storia di altre condizioni di salute
- trattamento farmacologico attuale e pregresso
- valutazione dei segni e sintomi specifici di Long-COVID
- valutazione dell’impatto psicologico del COVID-19 e del Long-COVID, con particolare attenzione alla comparsa di sintomi di ansia, depressione e all’isolamento sociale
- valutazione dell’impatto del COVID-19 e del Long-COVID sugli aspetti nutrizionali, le modifiche del peso corporeo e la perdita di interesse nel mangiare e nel bere, in particolare nelle persone anziane
- valutazione della presenza di nuovi sintomi cognitivi o annebbiamento cerebrale (“brain fog”), utilizzando uno strumento di screening validato per valutare lo stato cognitivo

Questi elementi rappresentano un set minimo di valutazioni da svolgere nei pazienti che presentino o riferiscano segni o sintomi attribuibili al COVID-19 presenti per più di 4 settimane dall’infezione acuta.

Ad oggi, purtroppo non esistono terapie specifiche per curare i disturbi legati al Long Covid. Si è costretti a convivere con i sintomi fino alla loro regressione e cercare per quanto possibile di alleviarli, risalendo alle cause e trovando soluzioni personalizzate per ogni paziente. Le terapie possono prevedere:

- esercizi di riabilitazione fisica;
- diete alimentari per riprendere peso o massa muscolare o, al contrario, per perdere peso;
- supporto psicologico per coloro che presentano stress post-traumatico (Post-Traumatic Stress Disorder, PTSD).

Per quanto riguarda i fattori di rischio, gli effetti a lungo termine dell’infezione causata dal nuovo coronavirus possono manifestarsi in tutte le persone che lo hanno contratto, indipendentemente dall’età e dalla gravità della malattia. Il **Long Covid** colpisce uomini e donne di ogni età, ma sono soprattutto le **donne tra i 40 e 60 anni** a soffrirne. Si è osservato anche qualche caso in età pediatrica. Oltre all’essere donne, anche l’**età avanzata** e il **sovrappeso** potrebbero essere fattori di rischio per lo sviluppo del Long Covid.

La vaccinazione aiuta a curare i sintomi del Long Covid?

In Italia anche le persone con pregressa infezione da SARS-CoV-2 devono sottoporsi alla vaccinazione, secondo quanto stabilito nella Circolare del Ministero della Salute di marzo 2021: “la somministrazione di un’unica dose di vaccino anti-Covid in quelli che hanno manifestato infezione sia in maniera sintomatica che asintomatica deve essere eseguita ad almeno 3 mesi di distanza dalla documentata infezione e preferibilmente entro i 6 mesi dalla stessa”.

Uno studio osservazionale prospettico inglese, pubblicato come preprint a Marzo 2021, ha dimostrato un piccolo miglioramento dei sintomi da **Long Covid** in persone che avevano già contratto l’infezione da coronavirus e che si sono sottoposte al vaccino. Il numero di pazienti coinvolti tuttavia è troppo piccolo per trarre conclusioni solide. Ma a supporto di questi risultati giungono anche quelli di un’altra analisi che affermano lo stesso concetto: i **vaccini contro il Covid-19** potrebbero **alleviare i disturbi causati dal Long Covid**. A distanza di almeno una settimana dalla prima dose, il 57% dei 900 partecipanti ha riferito meno sintomi di Long Covid. Inoltre, sempre secondo l’indagine ora sottoposta a peer review, i *vaccini a mRNA sono stati associati a un maggiore miglioramento dei sintomi* (Pfizer/BioNTech 24%, Moderna 31%), rispetto a quanto ottenuto con i vaccini a vettore virale (AstraZeneca e Johnson&Johnson). In particolare, chi ha ricevuto il vaccino Moderna, ha riferito statisticamente più spesso una riduzione dei disturbi. Questo studio, però, ha un limite: di tutti i partecipanti coinvolti solo 130 avevano ricevuto la seconda dose.

(Istituto Superiore della Sanità; Murphy WJ and Longo DL “A possible role for anti-idiotypic antibodies in SARS-CoV-2 infection and vaccination”, N Engl J Med November, 2021; Jerne NK “Towards a network theory of the immune system”, Ann Immunol (Paris), 1974)