

» INTERVISTA**CAMPAGNA VACCINALE ANTI COVID-19:
VERSO LA RIPRESA.**

*INCONTRO CON FRANCO LOCATELLI, PRESIDENTE DEL
CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITÀ E COORDINATORE
DEL COMITATO TECNICO SCIENTIFICO*

L'INFN ha promosso e organizzato lo scorso 22 marzo il webinar "Campagna Vaccinale Anti Covid-19: verso la ripresa". Introdotto dal presidente dell'INFN Antonio Zoccoli, il seminario è stato tenuto da Franco Locatelli, presidente del Consiglio Superiore di Sanità e recentemente incaricato del coordinamento del Comitato Tecnico Scientifico che supporta il Governo nella gestione dell'emergenza sanitaria da CoVid-19. L'incontro, rivolto alla comunità dell'INFN, è stato organizzato per fare il punto sulla diffusione del contagio e l'evoluzione della pandemia, in particolare nel nostro Paese, e come momento di informazione e confronto sulla campagna vaccinale.

Proponiamo qui di seguito una sintesi, organizzata per temi, del seminario, la cui registrazione completa [in italiano] è disponibile nella pagina web Emergenza CoVid-19 dedicata alla comunità INFN sul sito dell'Istituto, [questo il link diretto](#).

L'attuale quadro della situazione dal punto di vista epidemiologico

Inizio presentando alcuni dati. Per dare un'idea dei numeri globali, ieri [21 marzo, N.d.R.] sul sito del *John Hopkins Coronavirus Resource Center* erano registrati 123.308.000 casi di soggetti che sono stati infettati da SarsCov-2: tutto il globo terrestre è stato sostanzialmente interessato dalla pandemia. L'altro dato tristissimo è che purtroppo nel mondo ci sono già ormai più di 2.716.000 persone che hanno perso la vita, con numeri straordinariamente alti negli Stati Uniti, piuttosto che in Brasile o in Messico. E come ben sapete anche in Italia ormai circa 105.000 persone hanno perso la vita. Se mi permettete una nota personale, io sono di Bergamo e questo numero corrisponde esattamente alla popolazione residente nella città dove sono nato. Guardando ai dati dello *European Centre for Disease Prevention and Control* più o meno tutta Europa è ancora interessata dalla circolazione del nuovo coronavirus, con alcune aree, come quella del Centro Europa, di particolare rilievo dal punto di vista della diffusione epidemica. Abbiamo evidenza di come il nostro Paese sia investito da quella che possiamo definire una terza ondata,

» INTERVISTA

dove in termini di nuovi contagiati c'è certamente una decelerazione della curva e forse anche una riduzione: abbiamo 2.600 casi in meno rispetto a quelli osservati nella settimana scorsa. Ma il carico sulle terapie intensive è particolarmente elevato: l'occupazione di posti letto nelle terapie intensive, oggi al 36%, vede il 30% come la soglia critica rispetto alla quale vengono interrotte, o hanno un rallentamento importante, tutta una serie di altre attività che necessitano di un supporto di letti rianimatori.

Posso poi darvi due informazioni aggiuntive: l'età media dei casi è di 47 anni - vi ricordo invece che l'età mediana dei casi dei soggetti che perdono la vita è di poco superiore agli 80 anni - e ci sono stati circa 127.000 casi tra gli operatori sanitari.

I più comuni indicatori dell'andamento dei contagi

A proposito di indicatori, commento in particolare il parametro dell'incidenza cumulativa a 7 giorni, che è stato ultimamente integrato come indicatore per determinare l'attribuzione della classe di rischio. Globalmente il Paese, nella settimana tra l'8 e il 14 di marzo, aveva un'incidenza cumulativa di 250 casi esatti, che è la soglia che è stata fissata per determinare il passaggio automatico in fascia rossa. Sostanzialmente, c'è un numero assai elevato di Regioni che hanno dei numeri decisamente superiori a questa soglia. Un altro modo per presentare quella che è la situazione epidemica del Paese consiste nel guardare ai Comuni che non sono stati interessati da nemmeno un caso a negli ultimi 14 giorni, dall'1 al 14 di marzo, erano pochissimi, e quasi tutti localizzati in Sardegna, e questo vi spiega perché alla Sardegna era stata assegnata la cosiddetta fascia bianca.

Di fatto l'incremento di casi della cosiddetta terza ondata ha interessato tutte le fasce di età. Quello che si è osservato, a differenza di quanto invece veniva registrato in passato, è anche un incremento nella popolazione tra 0 e 18 anni. Questo, da un punto di vista squisitamente biologico, è da attribuirsi a una maggiore contagiosità della cosiddetta variante inglese nella popolazione pediatrica, senza però - lo voglio ribadire a chiarissime lettere - che il tutto si traduca in una maggior severità dei casi che si riscontrano dai 18 anni in giù.

Prima abbiamo parlato tristemente di morti e prima di arrivare ai vaccini fatemi fare un passaggio per dirvi quello che è stato l'incremento della mortalità rispetto al quinquennio precedente. Attraverso i dati dell'ISTAT si vede chiaramente come nella zona del Nord Italia, in particolare in Val d'Aosta, Piemonte, Lombardia e Province autonome di Trento e Bolzano, si sia riscontrato l'incremento maggiore di decessi rispetto al quinquennio precedente.

Il CoViD-19 rappresenta la quarta più frequente causa di morte nel Paese, e credo che questo dato dia più in generale un'idea precisa di quanto drammatico sia stato l'impatto della pandemia da SarsCoV-2 in tutto il mondo e ovviamente l'Italia non fa eccezione.

» INTERVISTA

La valutazione dell'impatto della pandemia

Per stimare adeguatamente l'impatto della pandemia da CoViD-19, forse val la pena parlare di quello che è l'impatto indiretto, e lo faccio prendendo ad esempio due patologie in particolare: le malattie cardiovascolari e le malattie oncologiche ematologiche. Per ciò che riguarda le malattie cardiovascolari, SarsCov-2 può determinare un danno diretto e indiretto all'organismo. Ci sono però anche effetti indiretti che pertengono alla riduzione di ospedalizzazioni per malattie cardiovascolari, che a sua volta si traduce in un incremento della cosiddetta mortalità indiretta, anche in relazione a una riduzione delle procedure elettive [*non urgenti, N.d.R.*] e delle strategie di prevenzione cardiovascolare. Rispetto all'anno precedente la Federazione dei Cardiologi Italiani (IFC) ha documentato, per esempio, quasi una quadruplicazione del *case fatality rate* per infarto miocardico acuto, e questo rende conto di come la pandemia abbia determinato sostanzialmente anche una serie di mortalità indirette legate a patologie rispetto alle quali tutti i sistemi di diagnosi tempestiva e di trattamento altrettanto veloce sono venuti in qualche modo a mancare. Se facciamo riferimento al numero di arresti cardiaci al di fuori dell'ospedale osservati nella scorsa primavera, nel 2020 c'è un netto incremento rispetto a quanto osservato nell'anno precedente, in una chiara correlazione con il numero di casi da CoViD-19. Sulla patologia oncologica, va purtroppo riconosciuto che sia trattamenti chirurgici sia chemioterapici o radianti sono stati ridotti, o addirittura cancellati, anche per riallocare personale alla gestione dei malati di CoViD-19. Soprattutto dobbiamo essere coscienti del fatto che per alcune neoplasie - quelle della vescica, della mammella, del colon o del distretto testa-collo - ritardare i trattamenti significa incrementare il rischio di avere un esito sfavorevole. C'è poi la grande problematica degli *screening*. Il *National Cancer Institute* (NCI) degli Stati Uniti, per esempio, prevede per i prossimi 10 anni qualcosa come 10.000 morti in più per tumore della mammella piuttosto che per neoplasia del colon-retto, e ugualmente nel Regno Unito è previsto un incremento della mortalità fin quasi al 17% per le neoplasie del colon-retto, e del 10% per i tumori della mammella. È chiaro quindi che dobbiamo uscire il prima possibile da questa situazione critica per ripristinare tutta una serie di attività che permettano di annullare anche questo effetto sulla mortalità indirettamente esercitato dalla pandemia, e l'unico modo per farlo è quello di avere vaccini e soprattutto di vaccinare il numero più elevato possibile di persone. A parte le misure di contenimento e mitigazione non farmacologiche che abbiamo imparato largamente ad adottare in questi mesi, ossia il distanziamento interpersonale, l'uso dei dispositivi di protezione individuale, il lavaggio frequente delle mani ed evitare assembramenti, l'unica strada per eradicare o quantomeno contenere una malattia infettiva, rendendola endemica e con un basso impatto di mortalità, è adottare larghe strategie vaccinali, campagne di vaccinazione di massa. Mi permetto di ricordarvi che grazie appunto all'uso dei vaccini in tutto il mondo siamo riusciti a eradicare l'infezione da virus del vaiolo, così come in Europa non sono più registrati casi di poliomielite.

» INTERVISTA

I vaccini attualmente disponibili e loro funzionamento

In generale, le piattaforme vaccinali che sono state sviluppate sono quattro. Ci sono vaccini basati su virus morti o attenuati: il modello, per esempio, è quello della poliomielite, e uno di questi vaccini è il cosiddetto vaccino Sinovac sviluppato in Cina. Ci sono poi vaccini basati sulla proteina *spike* coniugata con un adiuvante per incrementarne il potere immunogeno. Ci sono infine due piattaforme decisamente innovative. La prima è basata sull'impiego di un vettore virale, per il quale si impiega un virus innocuo non replicante (sostanzialmente un adenovirus). Prima della pandemia da CoViD-19 questa tipologia di piattaforma vaccinale era stata sviluppata solamente per il virus ebola. Completamente nuovi sono i vaccini basati sugli acidi nucleici, in particolare sull'RNA. I due esempi di vaccini già entrati nella disponibilità nel nostro Paese sono i vaccini a RNA sviluppati da Moderna e da Pfizer-BioNTech.

Credo che possa anche essere utile guardare quello che è stato l'investimento dei vari Paesi nello sviluppo di candidati vaccini. Ventisette candidati vaccini sono stati sviluppati negli Stati Uniti, sedici in Cina e poi scendiamo a numeri a una cifra per tutti gli altri Paesi. L'Italia al momento ha due candidati vaccini nelle varie fasi di sviluppo. Le fasi di sviluppo sostanzialmente fanno riferimento prima al disegno del vaccino in funzione delle quattro piattaforme vaccinali di cui vi ho fatto appena menzione, poi alla conduzione di studi sull'animale, e successivamente alla conduzione di studi secondo quelle che si chiamano le *boot clinical practices* nelle differenti fasi che sono la fase uno, la fase due e la fase tre, per arrivare, una volta approvato un vaccino, alla sua commercializzazione e al suo impiego su grandi numeri.

Che cosa è comune sostanzialmente a tutti i vaccini? Il fatto che innescano una risposta immunitaria di quello che possiamo definire come il sistema dell'immunità adattiva, rappresentata dai b-linfociti che, maturando in plasmacellule, producono anticorpi, e dai t-linfociti che svolgono un'azione facilitatrice sullo sviluppo della risposta immunitaria, oltre alla generazione di popolazioni citotossiche sulle cellule che vengono a essere infettate da un determinato patogeno virale, nel nostro caso da SarsCov-2. Ad esempio, per i vaccini a RNA, una volta iniettata la dose, le cellule vengono penetrate da questo RNA con la produzione poi delle proteine che vengono captate e "digerite" dalle cellule che presentano l'antigene, fisiologicamente deputate a innescare una risposta immunitaria, sia di tipo umorale sia di tipo cellulare.

Differenze tra i diversi vaccini in termini di conservazione e numero e distanziamento delle dosi da somministrare

Provarei a condividere con voi qualche altra riflessione sui vaccini, e per farlo partiamo da un'osservazione. Sono tredici i vaccini che sono stati approvati in varie parti del mondo, e in particolare quattro al momento sono stati approvati in Italia e in Unione Europea: questi ultimi sono il vaccino a RNA di Pfizer-BioNTech, quello a RNA di Moderna, e i due vaccini a cui facevo prima riferimento, che impiegano un vettore

» INTERVISTA

adenovirale per trasportare l'informazione genetica all'interno delle cellule, AstraZeneca, che si basa su un adenovirus di scimpanzé, e il vaccino di Johnson & Johnson, che si basa invece su un adenovirus umano. Il cosiddetto vaccino Sputnik è anch'esso un vaccino basato sull'impiego di vettori adenovirali, con la peculiarità che nel caso di questo vaccino l'adenovirus impiegato nella prima somministrazione differisce da quello utilizzato nella seconda.

Tutti e due i vaccini approvati Pfizer-BioNTech e Moderna richiedono due dosi: Pfizer-BioNTech a distanza di 21 giorni, Moderna a distanza di 28 giorni. Le condizioni di mantenimento, di *storage*, differiscono. Quelle del vaccino di Pfizer-BioNTech sono più impegnative perché deve essere mantenuto tra -60 °C e -80 °C, e resiste cinque giorni a una temperatura tra 2 °C e 8 °C, mentre a temperatura ambiente non va tenuto per più di due ore. Più favorevoli invece le condizioni di storage di Moderna, che va mantenuto tra i -15 °C e i -25 °C, ha una stabilità di un mese tra 2 °C e 8 °C, mentre a temperatura ambiente resiste sostanzialmente senza alterarsi per 12 ore. L'efficacia di questi vaccini è clamorosamente alta: 100% per entrambi dopo la seconda dose.

Queste sono invece le informazioni sugli altri due vaccini approvati. Il vaccino Johnson & Johnson è stato approvato l'11 di marzo dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) e un paio di giorni dopo dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ma le prime dosi arriveranno nel Paese ad aprile, e richiede solo una dose: questo lo rende indubbiamente attraente proprio perché determina immunizzazione con una sola dose. Nel caso di AstraZeneca, i migliori risultati in termini di immunizzazione si sono osservati quando tra le due dosi erano intercorse 12 settimane. Il tutto è spiegabile con un'osservazione di tipo immunologico, perché una somministrazione troppo ravvicinata rischia di generare una risposta immunitaria contro il vettore adenovirale, che in qualche modo riduce la capacità immunizzante del vaccino. Anche qui, rispetto alle forme gravi di malattia la protezione è straordinariamente elevata. Per quanto riguarda AstraZeneca certamente avrete notato che non è ancora stato approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA). Ci sono poi vaccini basati sull'uso della proteina *spike* con un neoadiuvante. Novavax verrà di fatto sottoposto a valutazione da parte di EMA molto presto e, anche qui, il vaccino prevede due dosi, facilità di mantenimento tra 2 °C e 8 °C e fino a sei mesi. I dati preliminari che sono stati condivisi mostrano una significativa efficacia anche per il vaccino di Novavax. Quello basato su un virus inattivato è per esempio il vaccino CoronaVac, che prevede due dosi a due settimane l'una dall'altra. Se guardiamo alla lista dei Paesi in cui c'è stata un'approvazione per uso emergenziale, notiamo che alcune parti del globo terrestre, in particolare in Sud America e la Cina, hanno fatto una larga utilizzazione di questa piattaforma vaccinale.

Il piano vaccinale

Tocchiamo quello che secondo me è un punto cruciale: cioè le priorità rispetto a chi vaccinare. Voi

» INTERVISTA

sapete che nel Paese è stata fatta la scelta di dare inizialmente priorità agli operatori sanitari e poi alle persone che risiedono nelle RSA, piuttosto che a chi ci lavora, e poi agli ultraottantenni. Sugli operatori sanitari è mia personale opinione che vaccinarsi è un prerequisito imprescindibile per esercitare la professione, perché chi si rivolge agli ospedali e al pronto soccorso deve avere la sicurezza che è stato messo in campo tutto quello che è ragionevolmente possibile per evitare il rischio di essere contagiato. Sul perché vaccinare i pazienti ultraottantenni basta l'osservazione che vi ho fatto prima: l'età mediana delle persone che sono decedute è di poco superiore agli 81 anni, quindi evidentemente immunizzarle vuol dire risparmiare la perdita di tante vite. È chiaro che l'obiettivo è esattamente quello di ridurre la mortalità, perché quello che sappiamo per certo è che i vaccini che abbiamo a disposizione conferiscono la protezione dalla malattia, mentre è ancora un po' dibattuto se la conferiscano completamente nell'ottica della prevenzione del contagio. I vaccini che abbiamo a disposizione danno immunità da malattia, ma non sappiamo compiutamente se danno immunità sterilizzante. È possibile che qualche vaccinato possa eventualmente contagiarsi, ma certamente non svilupperà più - proprio per i dati di efficacia rispetto alle forme gravi di malattia - le forme più pericolose di CoViD-19. Peraltro, questa incertezza sull'immunità sterilizzante giustifica la ragione per cui si raccomanda anche nei vaccinati l'uso dei dispositivi di protezione individuale. Vi ho accennato prima qualche dato che mostra l'efficacia nel Paese della campagna vaccinale: dall'inizio delle vaccinazioni il destino, in termini di crescita del numero dei casi, differisce clamorosamente tra gli operatori sanitari e la popolazione normale, perché ormai si vede un numero assai esiguo di casi tra gli operatori sanitari. Anche il dato della protezione per gli ospiti delle strutture residenziali assistite, se andate a vedere la percentuale di focolai sul totale riportati nelle RSA dopo l'inizio delle seconde vaccinazioni, cala di nuovo in maniera clamorosa. Il tutto evidentemente dà ulteriore ragione dell'efficacia e dell'opportunità dei vaccini.

Attuali evidenze sull'efficacia dei vaccini a livello globale

Nella giornata di ieri [21 marzo, N.d.R.] nel Regno Unito dove, certo, ci sono state anche misure di *lockdown* ma soprattutto c'è un numero di vaccinati straordinariamente elevato, il numero delle persone che hanno perso la vita è stato di 17. Il 26 di gennaio, quindi sostanzialmente meno di due mesi fa, eravamo esattamente sopra di due logaritmi, perché eravamo a 1.600 decessi registrati nel Regno Unito. Non più di 5 giorni fa, sulla rivista *Cell* è stato pubblicato un lavoro sulle incidenze cumulative di infezione da SarsCov-2 nei soggetti vaccinati o con vaccino Pfizer-BioNTech o con vaccino Moderna, paragonato al gruppo di controllo che nello studio di fase tre ha ricevuto il placebo. Osservando i dati, potete accorgervi che già a 10-12 giorni dalla somministrazione della prima dose le curve si aprono a forbice in maniera clamorosa, determinando così una chiara dimostrazione dell'efficacia dei vaccini. Curve di questo tipo

» INTERVISTA

sono rarissime a osservarsi e possono essere definite a buon diritto una dimostrazione della straordinaria efficacia che hanno avuto la biologia e la medicina nel mettere a punto in meno di un anno dei vaccini per iniziare il percorso di vaccinazione.

Varianti e persistenza della protezione vaccinale

La cosiddetta variante inglese si connota per maggior capacità contagiante, mentre i dati rispetto a una sua possibile maggiore letalità sono ancora da consolidare. Ma vi sono anche altre varianti: avrete sentito parlare anche di variante brasiliana e sudafricana. È una sorta di fenomeno fisiologico che emergano dei ceppi con delle mutazioni nucleotidiche e conseguentemente delle mutazioni amminoacidiche a livello della proteina *spike*, in particolare di quella parte che si lega al recettore. Io non sono tra coloro che pensano che queste varianti possano davvero determinare una resistenza ai vaccini. Ci sono lavori scientifici che non confermano affatto questa ipotesi, addirittura documentano risultati in senso opposto. Che cosa invece non conosciamo ancora compiutamente? Non sappiamo la durata della protezione, non sappiamo se avremo quindi bisogno di *boost* vaccinali di richiamo e quanto spesso.

Questa mattina [21 marzo, N.d.R.] ho letto uno studio scientifico in cui si documentava che, mentre nella popolazione sana già dopo la prima dose c'è un livello di protezione clamorosamente elevato, nei pazienti oncologici e oncoematologici una protezione che vada sopra l'85-90% si ottiene solamente dopo la somministrazione della seconda dose: dopo la prima dose, questi soggetti hanno un livello di protezione in termini di risposta anticorpale che non va oltre il 20%.

L'altro e ultimo punto è quello riferito alla capacità che hanno i vaccini di indurre un'immunità sterilizzante. Sulla capacità sterilizzante i dati devono essere ancora valutati, analizzati, consolidati per poter trarre delle conclusioni definitive. Ma sappiamo certamente che danno una protezione formidabile dalla malattia. ■