

19Giugno

Vaccinazioni eterologhe perplessità e domande: l'immunità di gregge.

(Parte quarta)

*L'invincibilità sta nella difesa.
La vulnerabilità sta nell'attacco.
Se ti difendi sei più forte.
Se attacchi sei più debole.*
Sun Tzu,
L'arte della guerra

Uno dei temi epidemiologici più discussi sul COVID-19 è la possibilità di ottenere l'immunità di gregge. L'immunità di gregge è un fenomeno a livello di popolazione in cui il rischio di infezione per gli individui suscettibili e sproporzionatamente vulnerabili è mitigato dalla presenza e dalla vicinanza di individui immuni. Man mano che più persone sviluppano l'immunità, il rischio per la popolazione suscettibile diminuisce, con conseguente riduzione delle opportunità di trasmissione di agenti patogeni (Randolph HE 2020)

L'argomento è stato più volte affrontato nei suoi molteplici aspetti tecnici e non solo.

Baedeker:

16.01.21: Aspettando l'immunità di gregge

27.03.21: Il significato dei linfociti T memory nell'immunità di gregge

02.05.21: Si erano "dimenticati" dei bambini e degli adolescenti...

L'immunità di gregge è particolarmente importante se finalizzata a proteggere coloro che non possono essere vaccinati efficacemente, come i giovanissimi e gli immunocompromessi. Per COVID-19, dove la maggior parte dei decessi e dei sintomi gravi si osserva in pazienti di età pari o superiore a 60 anni, l'immunità di gregge potrebbe svolgere un ruolo importante nella protezione della popolazione anziana fragile e pertanto vulnerabile.

Tuttavia l'idea di essere sopravvissuti al Covid e l'illusione di far parte di un gregge può mettere le persone in una condizione di maggiore vulnerabilità in quanto progressivamente abbassano le difese (distanziamento, igiene indispensabile). Il paradosso dei sopravvissuti è sentirsi sia invincibili che vulnerabili. Sai che ce l'hai fatta, ma hai il terrore che possa accadere ancora.

Lucio Anneo Seneca saggiamente sentenziava che *è invulnerabile non quel che non viene colpito, ma quel che non viene lesa.*

Per ottenere la protezione, una percentuale minima della popolazione, nota come soglia di immunità di gregge (HIT), deve sviluppare e mantenere stabilmente una sua immunità personale. Nella sua forma più elementare, l'HIT è stimato con la formula:

$$(R_0 - 1)/R_0$$

dove R_0 (il numero di riproduzione di base per una malattia infettiva) rappresenta il numero di casi secondari generati da ciascun individuo infetto in una popolazione suscettibile. I primi modelli che hanno analizzato le epidemie localizzate in Cina (Liu Y 2020) stimavano che R_0 per COVID-19 variasse da

1,4 a 6,49

con un valore medio di 3,28

soglia = 69,5%

Sebbene le stime continuino a variare ormai con un andamento settimanale, vi è un consenso generale sul fatto che il valore medio di **R0** per COVID-19 è approssimativamente tra

2 e 3

il che implica secondo il *Rapporto dell'OMS della missione congiunta OMS-Cina sulla malattia da coronavirus 2019 (COVID-19)*. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>

che un minimo dal **50% al 67%** di una popolazione deve raggiungere una resistenza immunitaria prima che l'immunità di gregge possa avere effetto

L'immunità di gregge può essere ottenuta attraverso l'acquisizione naturale (cioè, l'immunità di gregge naturale) o mediante programmi di vaccinazione controllati (Brett T 2020). L'immunità di gregge naturale presuppone che la convalescenza induca una *'immunità sterilizzante'*, e quindi è indispensabile che paradossalmente si instauri una "infezione diffusa" per ottenere "immunità diffusa". Nel contesto di COVID-19, mentre l'immunità di gregge naturale è teoricamente possibile, il suo raggiungimento è eticamente difficile da giustificare data l'elevata mortalità, e la sua morbilità temporale.

Dati attualmente disponibili recenti sulla *sieroprevalenza* mostrano che nessun paese è vicino al raggiungimento dell'immunità di gregge attraverso l'acquisizione naturale . In Svezia, dove non sono state applicate misure di blocco ufficiali durante la pandemia, a maggio 2020, a Stoccolma si registrava solo una *sieroprevalenza* del **15%** (rispetto alla sieroprevalenza prevista del 40%) (Orlowski EJW 2020)

Inoltre, in diversi "punti caldi" di COVID-19 come l'Iran e New York City, dove è stato osservato un gran numero di casi in brevi periodi di tempo, la *sieroprevalenza* non ha mai superato il **25%**. Nella stragrande maggioranza delle altre città e paesi, la sieroprevalenza è generalmente molto inferiore al **10%** Ancora più importante, dato l'elevato rischio di morbilità a lungo termine a causa di danni ai tessuti causati da COVID-19, acquisita naturalmente immunità mandria non può essere eticamente perseguito o incoraggiato (Carfi A 2020, Rapkiewicz AV2020)

Pertanto, il perseguimento dell'immunità naturale di gregge come sadicamente teorizzato da Boris in formato pre-Brexit, Trump, Bolsonaro, etc contro SARS-CoV-2 non è giustificabile in alcuna forma o modo ed è associato a costi sanitari immediati e a lungo termine molto elevati dovuti a malattie croniche.

Un'alternativa più sicura, più efficace ed eticamente sana all'acquisizione dell'immunità di gregge naturale è l'implementazione con programmi di vaccinazione controllata. I vaccini, rigorosamente testati e formalmente approvati, offrono un metodo sicuro ed efficace per aumentare rapidamente l'immunità di una popolazione a un agente patogeno dannoso (Papachristodoulou E 2020)

E' tuttavia importante che i singoli vaccini o i mix proposti in maniera estemporanea senza solidi studi di sostegno inducano una risposta *anticorpale neutralizzante* (vedi quanto riportato ieri)

E' indubbio che l'immunità di gregge acquisita con il vaccino sia teoricamente , più economica e più efficace di immunità naturale di gregge. Tuttavia, è giustificato un cauto ottimismo sui vaccini. Sulla base delle conoscenze acquisite da individui convalescenti SARS-CoV, l'immunità protettiva a lungo termine può durare solo pochi mesi (Kissler SM 2020). In una vaccinazione eterologa sono indispensabili studi sierologici longitudinali per determinare l'estensione e la

durata dell'immunità di gregge raggiunta e stabilizzata e monitorata perché alcuni modelli matematici ipotizzano una possibile ripresa del entro il 2024 (Wu LP 2007) .

Con la diminuzione dell'immunità umorale nel tempo contro un virus altamente diffuso e infettivo, il mantenimento dell'immunità di gregge a livello di popolazione richiederà quasi sicuramente dosi di richiamo e vaccini aggiornati (mi auguro no ago , somministrati attraverso kla mucosa nasale e/o intestinale) per mantenere l'immunità contro le reinfezione da SARS-CoV-2 e le sue inevitabili varianti genetiche che sono pronte a emergere se non modificheremo le condizioni bionaturali che le producono.

Le dichiarazioni delle ultime settimane (*)sull'efficacia delle vaccinazioni eterologhe mi lasciano basito perché promettono, immunità di gregge, immunità di scudo e passaporti di immunità utili per viaggiare e andare in discoteca, tutte promesse basate che una vaccinazione eterologa che implichi una (improbabile) immunità duratura.

(*) Eppure era tutto così semplice. Esattamente come il rasoio bilame della Gillette:la prima lama solleva il pelo, la seconda lo taglia . Nella somministrazione eterologa Astra-Zeneca genera i linfociti T (killer) che attaccano le cellule infettate dal virus per poi distruggerle . Pfizer ed i vaccini ad mRNA invece provocano soprattutto una risposta anticorpale quello che è stato annunciato il 18 maggio in uno studio spagnolo non pubblicato dove **663** over 60 che avevano ricevuto Astra Zeneca dopo aver ricevuto dopo 8 settimane il Pfizer-bion Tech in alcuni test di laboratorio *in vitro* hanno sviluppato una risposta immunogenica superiore a quella sviluppata dai singoli vaccini. Olèesattamente come nei cartoni animati del secolo scorso "siamo fatti così".

Un lavoro speculare consultabile in rete (medRxiv) non revisionato prodotto dal *Dipartimento di Virologia dell'Università di Ulm* conferma di fatto le "osservazioni spannometriche" spagnole e le integra parlando di effetti valutati anche sulle varianti inglesi, sud africana e quella indiana compresa la New entry" delta. Tanta roba ...tutta testata su **26 pazienti**. Tra i commenti "26 pazienti non sono tanti, ma lo studio è così "elegante" da lasciare pochi dubbi"

In rete è disponibile (mi verrebbe da dire "galleggia") un lavoro (medRxiv) prodotto a Berlino su una corte di **340 medici e infermieri** che avevano ricevuto prima Pfizer e poi AstraZeneca, (eterologa invertita !) sempre con intervalli diversi di somministrazione. Il richiamo, con lo stesso preparato agli stessi intervalli, per poter dimostrare che la vaccinazione eterologa offriva davvero vantaggi misurabili. Tutto politicamente rassicurante, peccato che si siano dimenticati di mezzo secolo di metodologia immunologica. Huston abbiamo un problema...

Riferimenti

-Randolph et al Herd Immunity: Understanding COVID-19. Immunity. 2020 May 19;52(5):737-741.

-Liu Y et al. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. J Travel Med. 2020 Mar 13;27(2):taaa021. 202.

-Brett T et al. Strategie di immunità di gregge COVID-19: camminare su una fune elusiva e pericolosa . *medRxiv* (2020). 10.1101/2020.04.29.20082065

-Orlowski EJW et al. Four months into the COVID-19 pandemic, Sweden's prized *herd immunity* is nowhere in sight. J R Soc Med. 2020 Aug;113(8):292-298.

- Carfi A et al .Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 2020 Aug 11;324(6):603-605.
- Rapkiewicz AV et al Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series. EClinicalMedicine. 2020 Jun 25;24:100434.
- Papachristodoulou E et al. Long-term and herd immunity against SARS-CoV-2: implications from current and past knowledge. Pathog Dis. 2020 Apr 1;78(3):ftaa025.
- Kissler SM et al . Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. Science. 2020 May 22;368(6493):860-868.
- Wu LP et al . Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. Emerg Infect Dis. 2007 Oct;13(10):1562-4.
- Carfi A et al .Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 2020 Aug 11;324(6):603-605.
- Rapkiewicz AV et al Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series. EClinicalMedicine. 2020 Jun 25;24:100434.
- Papachristodoulou E et al. Long-term and herd immunity against SARS-CoV-2: implications from current and past knowledge. Pathog Dis. 2020 Apr 1;78(3):ftaa025.
- Kissler SM et al . Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. Science. 2020 May 22;368(6493):860-868.
- Wu LP et al . Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. Emerg Infect Dis. 2007 Oct;13(10):1562-4.