

Immunità di gregge

Tutti ne parlano, pochi la conoscono

Modelli matematici e propaganda
sulla legge vaccinale e sulla necessità di raggiungere in Italia
determinati livelli di copertura

di **Marco Mamone Capria***

Uno dei punti frequentemente condivisi nel dibattito sul decreto-legge 73/2017 sui vaccini, e poi sulla legge di conversione 119/2017, è stato quello della necessità di raggiungere in Italia determinati livelli di copertura vaccinale.

Spesso anche chi si opponeva al rafforzamento dell'obbligo vaccinale esprimeva il proprio dissenso in termini della preferenza per una diversa strategia verso lo stesso obiettivo: raccomandazione dei vaccini e persuasione dei genitori esitanti, piuttosto che multe e altre punizioni ai genitori che si rifiutino di vaccinare i figli. Ma sempre alla «massima copertura vaccinale» (qualunque cosa ciò significasse) si puntava.

Lo scopo di questo articolo è mettere in discussione il presupposto di questo accordo di fondo, esaminando negli aspetti essenziali le basi scientifiche della individuazione di livelli di copertura vaccinale ottimali.

Il concetto chiave è quello di “immunità di gregge”. La ripetizione ossessiva lo ha trasformato quasi in uno slogan, ma che cosa significa esattamente?

Premesso che il termine è tuttora utilizzato nella letteratura scientifica in una molteplicità di accezioni [18], il senso principale si può spiegare così: per una data malattia contagiosa, vi sono livelli di immunità di una popolazione tali che, se in essa entra un individuo infetto, questi non potrà provocare un'epidemia. Se la

popolazione soddisfa questa condizione, si può dire che gode di immunità di gregge relativamente a quella malattia.

Qualitativamente, l'idea è che una malattia contagiosa (come il morbillo o il raffreddore, ma non il diabete, l'Alzheimer o il cancro) si diffonde attraverso normali interazioni sociali da un individuo infetto a un individuo suscettibile, il quale a sua volta contagierà altri individui suscettibili, e così via. Ora, ogni catena infettiva si interrompe non appena incontra un individuo immune. Ne segue che se si riesce ad aumentare la frazione immune della popolazione, si ridurrà la contagiosità della malattia in quella popolazione, fino a impedirne la diffusione al di là del focolaio iniziale. L'espressione “immunità di gregge” sta appunto a indicare che anche chi non è immune è (parzialmente) protetto dall'infezione: la probabilità che una catena infettiva lo raggiunga è infatti ridotta dalla presenza di individui immuni che le impediscono di prolungarsi fino a lui.

Si deve notare che rendere immune una parte degli individui di una popolazione non è la sola maniera per impedire il prolungamento delle catene infettive: rafforzamento del sistema immunitario tramite una alimentazione adeguata, igiene, disinfezione, evitamento di comportamenti a rischio, isolamento dei malati, quarantena sono da secoli (e cioè da ben prima che si sapesse che l'agente infettivo era un organismo microscopico – o che esistessero i microscopi) i principali presidi sanitari per contrastare la diffusione di malattie contagiose [5, 6, 8, 20].

Tuttora non esiste un vaccino contro l'AIDS, ma la sua incidenza in Italia è diminuita a partire dagli anni '80 e si è stabilizzata a meno di un quarto del picco epidemico. Non esiste nemmeno un vaccino contro la scarlattina (è questa la ragione per cui sul

* Dipartimento di Matematica e Informatica
Università di Perugia.



sito dell'Istituto Superiore di Sanità non esiste una pagina dedicata?), ma la sua mortalità in Italia era scesa a zero già nel 1950 (ed era diminuita ben prima dell'avvento della penicillina) [17].

Ammettiamo però che per una certa malattia si voglia privilegiare la strategia dell'aumento degli individui immuni. Sarebbe naturale pensare che in tal caso si debba cercare di immunizzare tutti. Ma c'è un modello matematico, molto utilizzato, che implica che una percentuale di immuni minore del 100% è sufficiente a prevenire lo scoppio di epidemie [19, 14, 23, 3, 4]. Il modello in questione, nella sua versione basilare, è detto SIR dalle iniziali delle tre classi in cui suddivide una popolazione rispetto a una malattia infettiva: suscettibili, infetti, rimessi.

I "rimessi", per la verità, includono sia quelli che hanno superato l'infezione, sia anche i deceduti (nel caso di malattie letali) e quelli che godono di immunità naturale: ciò che li accomuna è che non possono trasmettere l'infezione. Il modello SIR adotta una descrizione continua della popolazione (il che è accettabile se si tratta di una popolazione abbastanza numerosa) e si esprime come sistema non lineare di tre equazioni differenziali ordinarie del prim'ordine.

Esso predice che se la frazione s dei suscettibili è, all'inizio t_0 della presenza dell'infezione in quella popolazione, inferiore a un certo valore, allora l'epidemia non scoppierà, cioè la frazione infetta potrà solo decrescere. La disequaglianza che deve essere soddisfatta a tale scopo è molto semplice:

$$s(t_0) \leq 1/R_0,$$

dove R_0 è il numero di contatto della malattia. Il secondo membro è nella maggior parte dei casi inferiore a 1: il che significa che una percentuale di immuni minore del 100% basta a creare immunità di gregge.

Il numero di contatto è definito come il numero medio di infezioni provocate da un infetto che entri in una popolazione totalmente suscettibile, e che interagisca casualmente con altri individui (ma mai due volte con lo stesso), senza che nessun provvedimento sanitario o regole di prudenza siano adottati dalle autorità o dai singoli per evitare il contagio.

Ora, è chiaro che questa è una nozione ideale: se ci basiamo su dati reali, troveremo un valore inferiore a R_0 che è l'effettivo numero medio di contatti infettanti per individuo infetto, diciamo R_{eff} ; questo numero, oltre che dipendente dal tempo, è anche, fin dal primo momento, altamente dipendente dal contesto sociale, culturale, sanitario e demografico.

Con le variabili qui introdotte, si avrebbe, al tempo iniziale $R_{\text{eff}}(t_0) = R_0 (1-r(t_0))$, dove $r(t_0)$ è l'iniziale frazione immune, e R_0 si ricava allora conoscendo $R_{\text{eff}}(t_0)$ e $r(t_0)$, che sono stimabili a partire dai dati epidemiologici. Questo però è solo uno dei metodi con cui si è cercato di valutare R_0 , e metodi diversi danno spesso risultati diversi [13].

Supponiamo adesso che prima di t_0 , diciamo al tempo t_{-1} si sia proceduto a una campagna di vaccinazioni, che preveda la somministrazione di un vaccino di effettività α a una frazione β della classe dei suscettibili.

L'effettività è la proporzione dei vaccinati che saranno realmente immunizzati – una distinzione che non andrebbe mai dimenticata, in contrasto con l'abuso linguistico, frequente anche nella letteratura scientifica, consistente nell'utilizzare i verbi "vaccinare" e "immunizzare" come se fossero sinonimi. Dunque all'inizio dell'infezione la frazione suscettibile non è più $s(t_{-1})$ bensì:

$$s(t_0) = s(t_{-1}) - \alpha (\beta s(t_{-1})) = s(t_{-1}) (1 - \alpha \beta).$$

Per conoscere la frazione minima di suscettibili che dobbia-

mo vaccinare basta allora sostituire questa espressione nella disequazione precedente, e così si ottiene:

$$\beta \geq 1/\alpha (1-1/(s(t_1)R_0)).$$

Il secondo membro di questa disequazione, che denoto con β^* , si può chiamare la soglia della copertura vaccinale necessaria per l'immunità di gregge. Uno dei meriti di questa disequazione è che mette in luce che, se $\beta^* > 1$, non è possibile raggiungere l'immunità di gregge con quel vaccino in quella popolazione nemmeno vaccinando tutti i suscettibili.

Per trovare un esempio significativo di questo tipo non bisogna andare troppo lontano: è l'influenza. Per il vaccino antinfluenzale, controllando l'andamento negli USA di α tra il 2004-05 e il 2017-18 sul sito dei CDC [7] si trova che tra queste 14 stagioni il massimo di effettività si è avuto nel 2010-11 ed è stato 0,6, mentre la media è stata 0,4. Il numero di contatto dell'influenza è comunemente indicato come uguale a 2-3. Se dunque nella disequazione inseriamo i valori $\alpha = 0,4$ e $s(t_1) = 1$, otteniamo, per $R_0 = 2$ e 3 rispettivamente $\beta^* = 5/4$ e $5/3$, cioè in entrambi i casi $\beta^* > 1$. Naturalmente il modello SIR contiene diverse idealizzazioni, tra cui l'ipotesi di costanza numerica della popolazione, l'ipotesi

di omogeneità anagrafica e geografica della popolazione, e l'ipotesi che la malattia conferisca un'immunità definitiva (almeno nel corso dell'epidemia considerata): come per ogni modello matematico c'è da verificare in ogni caso concreto se le idealizzazioni che incorpora non siano in conflitto con caratteristiche importanti del sistema reale a cui lo si vuole applicare.

Per limitarci alla questione dell'omogeneità anagrafica, un programma vaccinale come quello concepito dalla legge 119/2017 in Italia, si occupa della frazione della popolazione compresa tra 0 e 16 anni, cioè di circa il 15% della popolazione italiana. Poiché tale sottopopolazione non è "chiusa" rispetto al contagio (si pensi soltanto al personale ospedaliero che è totalmente al di fuori di essa, e in generale a tutte le professioni che comportano contatti ravvicinati con gli utenti di un servizio), è a rigore privo di senso difendere in nome dell'"immunità di gregge" un tentativo di immunizzazione di massa che si limiti a questa sola fascia d'età. Inoltre la determinazione di β^* , che è essenziale per l'applicazione alle politiche vaccinali, non è in generale affare da poco, e richiede molte più informazioni di quelle che si possono ottenere in un laboratorio di microbiologia.

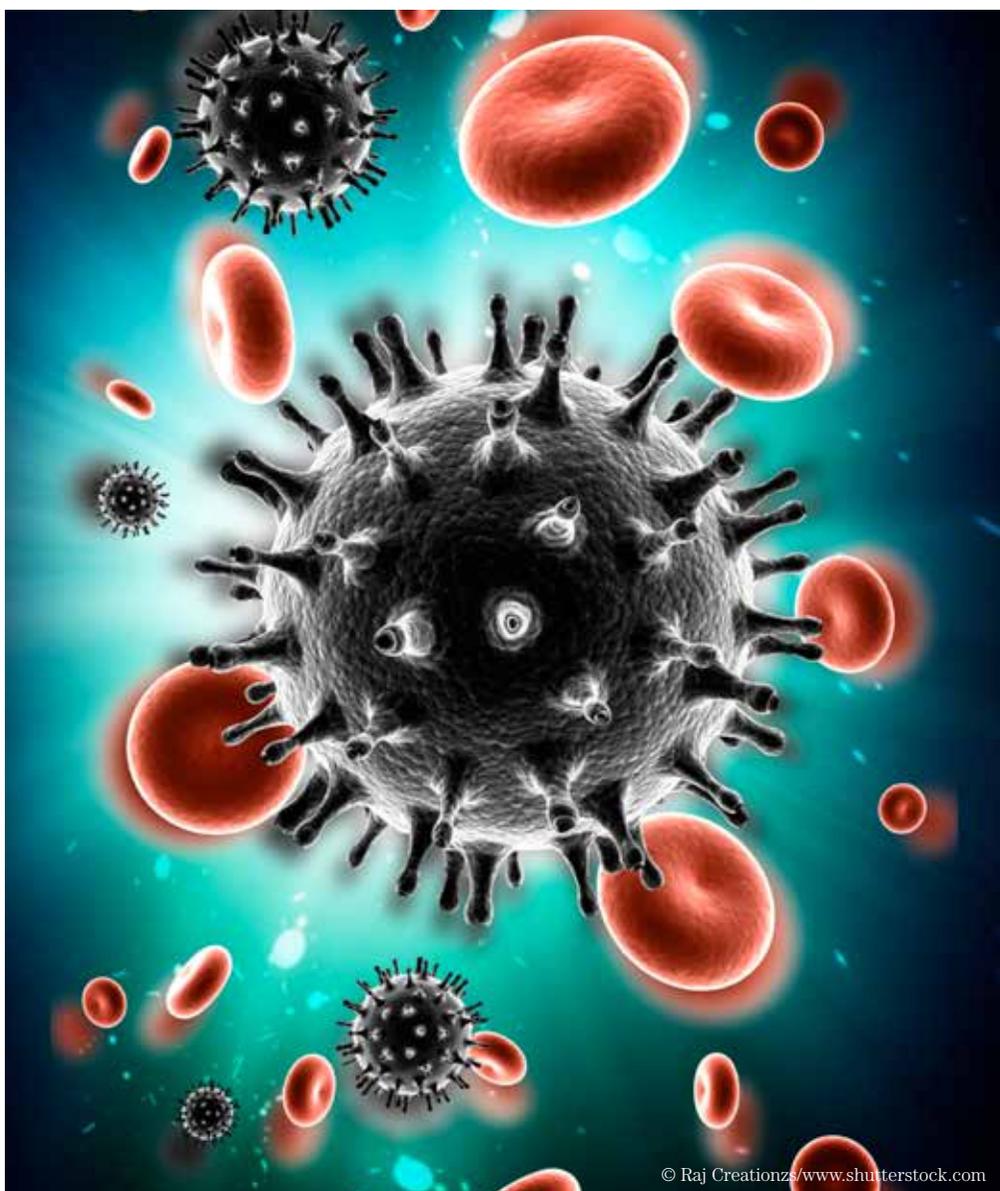
Consideriamo uno dei problemi. Si stima che globalmente 844 milioni di persone non hanno accesso ad acqua potabile sicura e 2,3 miliardi mancano di servizi igienici [1]; è ovvio che per queste persone non è così facile applicare uno dei sistemi più efficaci, effettivi ed efficienti per evitare le infezioni: il lavarsi le mani con acqua e sapone [2].

Ne segue che i proponenti di un programma di profilassi vaccinale che equiparano, in relazione alla trasmissione di una certa malattia infettiva, paesi che si trovano agli estremi opposti nella disponibilità di queste risorse essenziali fanno nascere giustificate preoccupazioni sulla qualità scientifica complessiva della loro proposta.

Si potrebbe supporre che un tale errore non lo commetterebbero mai autorità scientifiche e sanitarie di qualche rilievo. Purtroppo non è così, e tutte le volte che qualcuna di esse ha detto, implicitamente o esplicitamente, che $\beta^* = 0,95$ (la tanto citata percentuale del 95% di copertura vaccinale) ha commesso precisamente questo errore. Per esempio, i rappresentanti dell'ISS dichiararono il 19 giugno 2017 alla Commissione Sanità del Senato (le virgole sono come nell'originale) [16]:

«Considerando che l'OMS raccomanda il 90% per tutti i vaccini, per garantire la cosiddetta "immunità di gregge", è necessario non scendere al di sotto del 95% per proteggere, sia, indirettamente coloro che, per motivi di salute, non possono vaccinarsi che i soggetti che non rispondono ai vaccini».

Ora, anche le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità devono essere vagliate alla luce dell'evidenza scientifica e dei condizionamenti, indubbiamente



© Raj Creationz/www.shutterstock.com

Virus Aids.

pesanti, a cui è soggetta [9]. Non-dimeno sarebbe incredibile (e di fatto è falso [26]) che l'OMS possa aver raccomandato una singola copertura per tutti i vaccini, per tutte le malattie contagiose vaccinabili, in tutti i contesti socio-sanitari. E aumentare del 5%, sempre in generale, la percentuale "raccomandata" dall'OMS può essere una simpatica manovra da venditore al dettaglio ("per buona misura"), ma sicuramente non si addice all'organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale. Peggio ancora, sia l'ISS [15] sia l'Accademia dei Lincei [10] avevano nel maggio 2017 citato tra le malattie a cui si applicherebbe la percentuale del 95% («considerata la soglia ottimale per tenerle sotto controllo») anche il tetano: eppure basta la più vaga nozione di ciò di cui si tratta per capire che al tetano, che non è una malattia contagiosa, la soglia dell'immunità di gregge non può applicarsi (oppure, se si vuole, si può dire che è negativa: cioè, con o senza vaccinazioni un'epidemia di tetano non può scoppiare).



Bambino con varicella.

C'è una linea di demarcazione abbastanza netta tra comunicazione scientifica e propaganda, ed errori così madornali suggeriscono che anche istituzioni di garanzia come quelle citate sono pronte a oltrepassarla quando si tratta di appoggiare scelte politiche su cui sono stati fatti importanti investimenti, economici e di credibilità. Da tali istituzioni ci si aspetterebbe invece qualcosa di molto diverso: da un lato, che affidino questioni relative alla profilassi vaccinale a professionisti che abbiano superato lo stadio del fraintendimento delle nozioni di base sui modelli matematici in epidemiologia; e dall'altro che promuovano ricerche intese a fondare su evidenze solide la valutazione dei parametri necessari all'applicazione di quei modelli.

È apparsa alla fine del 2017 una revisione sistematica canadese [13] riguardante le stime del numero di contatto del morbillo (una malattia su cui si è venuta a creare una curiosa convergenza tra fautori e critici della legge 119/2017). Il valore medio più comunemente citato dalle autorità sanitarie (e dall'Accademia dei Lincei [10]), è dovuto a Anderson e May [3,4] ed è molto alto: $R_0 = 15$. (È interessante constatare che è anche l'unico in cui, alla voce sul "Tipo di dati" da cui proviene, gli autori hanno annotato: "Ignoto"). Gli autori hanno individuato 18 ricerche sul tema soddisfacenti i loro criteri di inclusione, e ne hanno messo in evidenza l'eterogeneità dei metodi, la diversa qualità dei dati, e la grande variabilità delle stime. Queste separano, anche se non sempre, i paesi più sviluppati (con R_0 minore) da quelli meno sviluppati (con R_0 maggiore), e soprattutto quelli a basse e, rispettivamente, alte densità di popolazione e crescita demografica.

La revisione sottolinea, inoltre, che fattori rilevanti, associabili al grado di sviluppo e alla regione geografica, comprendono «schemi di contatto dettati da determinanti sociali includenti pratiche culturali, alimentazione, clima e stagionalità, misure di controllo dell'infezione includenti isolamento e quarantena e, in situazioni in cui la malattia è già stata eliminata, l'effetto del declino dell'immunità e le importazioni». È chiaro che non tener conto di questi fattori significa cadere nell'errore commesso dalle citate autorità sanitarie e scientifiche italiane. In sostanza non esiste attualmente un canone aureo per la valutazione del numero di contatto (e a maggior ragione per la soglia della copertura vaccinale necessaria per l'immunità di gregge), e nel caso del morbillo la metà delle stime censite è minore di 15: si arriva anche a $R_0 = 4,6$ che, sostituito nella formula per β^* insieme a $\alpha = 0,95$ e $s(t_{-1}) = 1$ (un valore, quest'ultimo, non realistico, perché trascura del tutto l'immunità a vita ottenuta da quelli che si erano ammalati in precedenza) dà $\beta^* = 0,82$, invece di $\beta^* = 0,98$, il valore che si ottiene scegliendo il convenzionale $R_0 = 15$. Questo piccolo calcolo mostra che, senza dati solidi e specifici al contesto socio-sanitario, alla soglia β^* possono essere attribuiti valori molto diversi. Certo, per chi è principalmente interessato a far funzionare a pieno regime la megamacchina vaccinale la stima più alta del numero di contatto sarà sempre la migliore: ma che cosa ha questo a che fare con la scienza?

Non esiste per il morbillo, come per nessuna malattia contagiosa, una singola soglia di copertura vaccinale razionalmente "prescrivibile" alle diverse popolazioni in nome del raggiungimento dell'immunità di gregge, e ovviamente nemmeno una

stessa soglia per tutte le malattie anche all'interno della stessa popolazione. Esistono peraltro buone ragioni per pensare che, anche se si vaccinassero tutti i suscettibili, non si raggiungerebbe l'obiettivo di evitare nuovi focolai di morbillo – che del resto si sono verificati recentemente anche in popolazioni con altissime coperture vaccinali [21,22,24]. Le vaccinazioni antimorbillo falliscono su una percentuale di individui che va dal 2% al 10% dei casi e possono avere un'efficacia di durata limitata, col rischio di un pericoloso posticipo della malattia [21], mentre, quando ancora non esistevano, più del 90% della popolazione diventava immune a vita contro questa malattia entro i 10 anni di età [25]. E vale la pena aggiungere che, anche se il vaccino antimorbillo, a differenza di ogni altro farmaco, fosse privo di reazioni avverse, il cosiddetto "errore umano" nella preparazione, conservazione e somministrazione di vaccini a grandi masse di persone è sempre in agguato, e può trasformare le migliori intenzioni in un incubo per i destinatari [11, 12].

In conclusione insistere, come troppo spesso è stato fatto negli ultimi anni, su una singola soglia miracolosa significa sottovalutare irresponsabilmente le complessità di difficili problemi biomedici e sanitari, degradare la modellistica matematica a numerologia, e rafforzare i dubbi sulla scientificità delle indicazioni date ai cittadini in materia di profilassi vaccinale. ■

Riferimenti

1. The Water Crisis, <https://water.org/our-impact/water-crisis/>.
2. The Global Handwashing Partnership, <https://globalhandwashing.org/global-handwashing-day/>.
3. Anderson R., May R.M. 1982: "Directly Transmitted Infectious Diseases: Control by Vaccination", *Science*, NS, vol. 215, 1053-60.
4. Anderson R., May R.M. 2013: *Infectious diseases of humans - Dynamics and control*, Oxford University Press.
5. Bianucci R., Benedictow O.J., Fornaciari G., Giuffra V. 2013: "Quinto Tiberio Angelerio and New Measures for Controlling Plague in 16th-Century Alghero, Sardinia", *Emerging Infectious Diseases*, vol. 19, 1478-83.
6. CDC 2014: "Quarantine and Isolation", Centers for Disease Control and Prevention, 28 agosto, <https://www.cdc.gov/quarantine/quarantineisolation.html>.
7. CDC 2018: "Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness, 2005-2018", Centers for Disease Control and Prevention, 15 febbraio, <https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/effectiveness-studies.htm>.
8. Delaporte E, Wyler Lazarevic CA, Iten A, Sudre P. 2013: "Large measles outbreak in Geneva, Switzerland, January to August 2011: descriptive epidemiology and demonstration of quarantine effectiveness", *Euro Surveill*, vol. 18 (6), <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.18.06.20395-en>.
9. Dentico N. 2017: "L'incerto futuro dell'OMS", *Salute Internazionale*, 1 marzo, www.saluteinternazionale.info/2017/03/lincerto-futuro-delloms/.
10. Forni G., Mantovani A., Moretta L., Rezza G. 2017: *I vaccini*, 12 maggio, Roma, Accademia dei Lincei.
11. Gharib M. 2017: "A Botched Vaccine Campaign For Measles Killed 15 Children in South Sudan", *NPR*, 2 giugno, [\[ne-campaign-for-measles-killed-15-children-in-south-sudan\]\(https://www.npr.org/sections/goatsandsoda/2017/06/02/531268150/a-botched-vaccine-campaign-for-measles-killed-15-children-in-south-sudan\).](https://www.npr.org/sections/goatsandsoda/2017/06/02/531268150/a-botched-vacci-

</div>
<div data-bbox=)

12. Guardian 2014: "At least 34 Syrian children die from contaminated measles vaccine", *The Guardian*, 17 settembre, <https://www.theguardian.com/world/2014/sep/17/syrian-children-die-contaminated-measles-vaccine>.
13. Guerra F.M., Bolotin S., Lim G., Heffeman J., Deeks S.L., Li Y., Crowcroft N.S. 2017: "The basic reproduction number (R_0) of measles: a systematic review", *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 17 (12), e420-e428.
14. Hethcote H.W. 2000: "The Mathematics of Infectious Diseases", *SIAM Review*, vol. 42, pp. 599-653.
15. ISS 2017: "Sale il coro pro vax. L'Iss: «Ecco le evidenze scientifiche a sostegno dell'obbligo»", *Il Sole-24 ore*, 18 maggio, www.sanita24.ilsole24ore.com/art/dal-governo/2017-05-18/sale-coro-pro-vax-l-iss-ecco-evidenze-scientifiche-sostegno-dell-obbligo-184549.php?uud=AEqteIOB.
16. ISS 2017: "Risposte ai quesiti dei componenti della Commissione Sanità del Senato", Istituto Superiore di Sanità, 19 giugno, https://www.senato.it/application/xmanager/projects/leg17/attachments/documento_evento_procedura_commissione/files/000/005/209/ISS_1.pdf.
17. ISTAT 2014: *La mortalità dei bambini ieri e oggi in Italia: Anni 1887-2011*, https://www.istat.it/it/files/2014/01/Mortalita_-_sotto_i_5_anni-.pdf. COMILVA 2010: *Malattie infettive e statistiche - I dati ISTAT per l'Italia e il confronto con gli altri paesi*, www.vaccini-liberascelta.it/?mdocs-file=8364.
18. John T.J., Samuel R. 2000: "Herd immunity and herd effect: new insights and definitions", *European Journal of Epidemiology*, vol. 16, 601-6.
19. Kermack W.O., McKendrick A.G. 1927: "A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics", *Proceedings of the Royal Society of London -- Series A*, vol. 115, 700-21.
20. MS 1998: "Misure di profilassi per esigenze di sanità pubblica: provvedimenti da adottare nei confronti di soggetti affetti da alcune malattie infettive e nei confronti di loro conviventi o contatti", 13 marzo, circolare, Ministero della Sanità, www.salute.gov.it/imgs/c_17_normativa_1467_allegato.pdf
21. Poland G.A., Jacobson R.M. 2012: "The Re-Emergence of Measles in Developed Countries: Time to Develop the Next-Generation Measles Vaccines?", *Vaccine*, vol. 30(2), 103-4.
22. Sà Machado R., Perez Duque M., Almeida S., Cruz I., Sotomayor A., Almeida I., Oliveira J.R. Antunes D. 2018: "Measles outbreak in a tertiary level hospital, Porto, Portugal, 2018: challenges in the post-elimination era", *Euro Surveill.*, 23(20), <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.20.18-00224>.
23. Smith D., Moore L. 2000: *The SIR Model for Spread of Disease*, Duke University, <https://services.math.duke.edu/education/ccp/materials/diffcalc/sir/index.html>.
24. Wang Z., Yan R., He H. et al. 2014: "Difficulties in Eliminating Measles and Controlling Rubella and Mumps: A Cross-Sectional Study of a First Measles and Rubella Vaccination and a Second Measles, Mumps, and Rubella Vaccination", *PLoS ONE*, 9(2):e89361. doi:10.1371/journal.pone.0089361.
25. WHO 2009: "Measles vaccines: WHO position paper", *World Health Organization*, Ginevra, agosto 2009.
26. WHO 2018: "Immunization coverage", 11 aprile, www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage.