COVID-19: un bilancio dopo tre anni

Luisa Zanolla
Università di Verona

ABSTRACT

COVID-19: an assessment after three years
In May 2023 WHO declared the end of the COVID-19 pandemic, and it is now time to make a balance of what happened and to evaluate what is going to happen in the future. It is estimated that COVID-19 caused over 7 million deaths worldwide. Mortality was significantly reduced with vaccine use, but it remains high in the elderly. Even hospital admissions, and in particular in intensive care, were declining with vaccine diffusion; in the first half of the current year the reduction was progressively evident. It is however wrong to think that COVID-19 is like a flu: mortality remains significantly higher than flu, and in the year after the disease there is an increased risk of death, cardiovascular problems, neurological events, worsening of neurocognitive status and alterations in lipid metabolism. The pandemic has represented a significant increase in the volume of tests for laboratory medicine, with several organizing problems that should be appropriately managed in the event of future emergencies. Even if the worst scenario of COVID-19 is over, both for vaccine protection and for the diffusion of less aggressive variants of the virus, the SARS-CoV-2 is and will be a persisting presence. There is a need for a monitoring of its diffusion, a surveillance on new and potentially worse variants, to avoid the repeating of a tragedy or the rise of a new one.

Parole chiave: *COVID-19, vaccini anti SARS-CoV-2, sindrome post-COVID*

INTRODUZIONE

Il 30 gennaio del 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) dichiarava ufficialmente che la diffusione del COVID-19, malattia causata dal nuovo virus SARS-CoV-2, costituiva una Emergenza Sanitaria Pubblica di Interesse Internazionale (PHEIC), il più alto livello di allarme per la salute pubblica. L'11 marzo la stessa OMS iniziava a parlare dell'epidemia in corso come di una pandemia: in accordo con l'OMS una pandemia è *"un'epidemia che si verifica in tutto il mondo, o in un'area molto vasta, attraversando i confini internazionali e di solito interessando un gran numero di persone"* (1).

È stato solo di recente, il 5 maggio 2023, a più di tre anni dall'inizio della pandemia, che il Comitato di emergenza dell'OMS sul COVID-19 ha raccomandato di cessare la definizione di PHEIC, dato il calo della mortalità e dei ricoveri, e la diffusione dell'immunità; ciò non significa che la pandemia in sé sia finita, ma l'emergenza globale che ha causato lo è, per ora. Il Direttore dell'OMS ha sottolineato che COVID-19 rimane una minaccia per la salute globale e che il nuovo status non significa che i paesi possano abbassare la guardia (2).

Tuttavia, al momento attuale, la sensazione diffusa che si percepisce è quella secondo cui, con l'emergere di varianti del virus meno aggressive, con un numero crescente di persone che avendo sperimentato la malattia si ritengono (a torto o a ragione) meno suscettibili, con la pur contestata diffusione dei vaccini, la dimensione del problema sia sensibilmente ridimensionata. Ne deriva una assai ridotta attenzione ai mezzi di prevenzione, una volta venuto meno l'obbligo normativo.

Ma se andiamo a leggere e interpretare i numeri, quale quadro ne emerge? In questa pandemia i numeri rappresentano una realtà sfuggente; soprattutto nella fase più recente i numeri di infezioni rappresentano una stima non affidabile, con una evidente sottostima, per il diffondersi di strumenti di diagnosi autogestiti, al di là del problema dei numerosi casi asintomatici. Per una valutazione oggettiva diviene quindi necessario considerare gli eventi oggettivabili che si realizzano come effetto della malattia, in primo luogo la morte, quindi ospedalizzazione e ricovero in terapia intensiva. È anche importante capire le ricadute sulla salute a medio termine del COVID-19, e le implicazioni possibili sul nostro futuro.

Corrispondenza a: Luisa Zanolla Via Albere 73 37138 Verona, E-Mail: luisa.zanolla@univr.it

Ricevuto: 22.08.2023 Revisionato: 25.08.2023 Accettato: 29.08.2023

Pubblicato on-line: 15.09.2023 DOI: 10.19186/BC_2023.068

METODOLOGIA

Per raccogliere una documentazione aggiornata sullo stato della pandemia da COVID-19 abbiamo effettuato una ricerca su PubMed, con parole chiave “COVID-19”, “COVID-19 vaccines” associate con l’operatore booleano AND a “prognosis”, “mortality”, “death rate” e “COVID-19 vaccines” associata con l’operatore AND a “complications”. Abbiamo inoltre ricercato i siti istituzionali dell’Istituto Superiore di Sanità, dell’Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT), di EUROSTAT, della Food and Drug Administration (FDA) dell’European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) e del Center for Disease control (CDC), ed il sito “Our World in Data”, basato su dati forniti da ricercatori dell’Università di Oxford.

LE QUESTIONI APERTE

Non si muore più di COVID

Quante volte abbiamo sentito di recente questa affermazione? Il conteggio dei morti per COVID-19 non è semplice ed è spesso controverso, poiché si ritiene che molti morti “con COVID” e non “per il COVID” siano soggetti deceduti per altre patologie che, incidentalmente, risultavano positivi al test per il COVID-19.

La distinzione tra morti “per COVID” e morti “con COVID” non è solo difficile da realizzare, ma anche verosimilmente priva di significato. Innanzitutto, esiste un certo numero di pazienti che muoiono senza che sia stato effettuato un tampone, per cui il decesso non viene ufficialmente attribuito alla pandemia, spesso sono pazienti che muoiono fuori dall’ospedale, senza possibilità di una diagnosi etiologica certa. Non sono infatti conteggiati nelle statistiche ufficiali i pazienti deceduti per i quali il medico curante formula una diagnosi clinica di COVID-19, ma questa non viene confermata dall’esecuzione di un tampone. Esiste poi una quota di mortalità indotta indirettamente dalla malattia: più fonti hanno segnalato come il timore di recarsi in ospedale in corso di pandemia abbia condizionato una riduzione dei ricoveri per infarto miocardico e sindrome coronarica acuta (3,4). Come conseguenza, la mortalità per infarto nei pazienti ospedalizzati risultava aumentata dal 2,8% del 2019 al 9,7% nel 2020 (4). Quanto descritto in dettaglio per la patologia cardiologica è ovviamente altrettanto prevedibile per altre patologie gravi, e per lo screening (mancato o ritardato) delle patologie neoplastiche (5).

Un’indicazione in questo senso emerge da un recente report ISTAT (6); considerando che nelle schede per la denuncia di morte (modello ISTAT D4) era richiesto al medico necroscopo di riportare la presenza di COVID-19, sia che fosse confermata, probabile o sospetta, sono state utilizzate le relative statistiche per l’anno 2020 per distinguere i decessi “con COVID” da quelli in cui la malattia fosse indicata come causa iniziale di morte. Secondo il report ISTAT (6), l’88% dei decessi con COVID era un decesso attribuito dal curante al COVID.

Un modo per aggirare l’ambiguità del COVID-19 come agente causale o come cofattore, viene spesso utilizzato quello di considerare l’eccesso di mortalità per tutte le cause, che tiene conto degli eventi causati, direttamente o indirettamente, dalla pandemia. Occorre però rapportare tale misura al valore atteso, in assenza del fattore che si intende considerare, in questo caso il COVID-19, cioè le morti che si sarebbero realizzate se la pandemia non si fosse verificata. Si tratta di un dato tendenzialmente stabile, come evidenziabile dai dati ISTAT relativi all’ultimo decennio (7). Confrontando con la media di questo periodo l’andamento dei decessi negli anni della pandemia, emerge l’aumento del numero delle morti, ovviamente soprattutto nell’anno 2020 (Figura 1).

Per definire la situazione attuale è interessante una analisi dei dati più recenti pubblicati dal sito Eurostat (8), corrispondenti al giugno 2023: si evidenzia come alcune nazioni presentino ancora aumento percentuale rispetto al periodo precedente la pandemia (indicato dalla scala di colore tendente al viola in Figura 2). Tuttavia, il dato medio dell’Unione Europea è basso (2,5).

Considerando i dati italiani pubblicati dal sito Eurostat (9), si constata come nei mesi del 2023 l’incremento percentuale oscilli, ma sia sceso intorno allo zero, ad indicare che si è al momento tornati prossimi ai dati di mortalità antecedenti alla pandemia. Tuttavia il calcolo sull’intero anno 2022 porta ad un valore di eccesso di mortalità di 9,6%, che corrisponde ad oltre 62 000 decessi. La tendenza successiva è sicuramente al calo, ma solo negli ultimi mesi sembra indicare una reale attenuazione del fenomeno.

Ormai muoiono soltanto i grandi vecchi

Per quanto riguarda la popolazione più a rischio di morire di COVID, i dati ISTAT mettono in forte evidenza come l’età avanzata rappresenti un significativo fattore di rischio (Figura 3, pannello A).

Nonostante il vistoso aumento di mortalità nei grandi vecchi (>85 anni), si osserva come anche fasce di età meno estreme presentino un numero di decessi importante, con una tendenza a ridursi nel secondo semestre del 2021, presumibilmente in relazione alla diffusione delle vaccinazioni.

Il dato, però, va innanzitutto considerato su una scala relativa, come eccesso rispetto alla media del quinquennio precedente (Figura 3, pannello B).

Colpisce come l’eccesso di mortalità si riduca sensibilmente dalla metà del 2021, ma non in modo costante nella classe di età più avanzata, dove pure era stata data maggiore attenzione alla vaccinazione, ma che rimane comunque una categoria a rischio molto elevato.

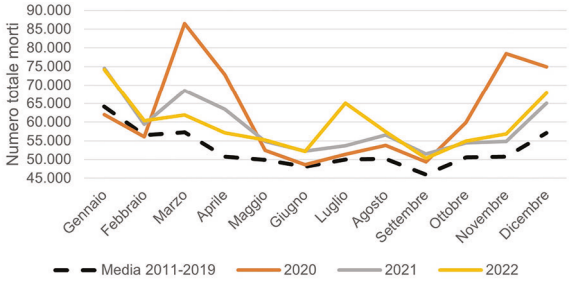

Figura 1

Eccesso di mortalità negli anni 2020-2022 rispetto alla media degli anni precedenti – Fonte: ISTAT (rif.6)

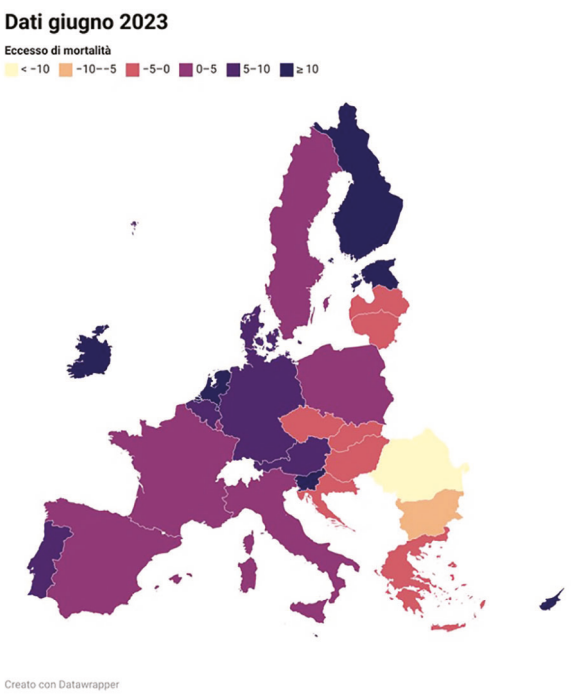

Figura 2
Eccesso percentuale di mortalità nel giugno 2023 rispetto agli anni precedenti la pandemia – Fonte: Eurostat (rif. 8)

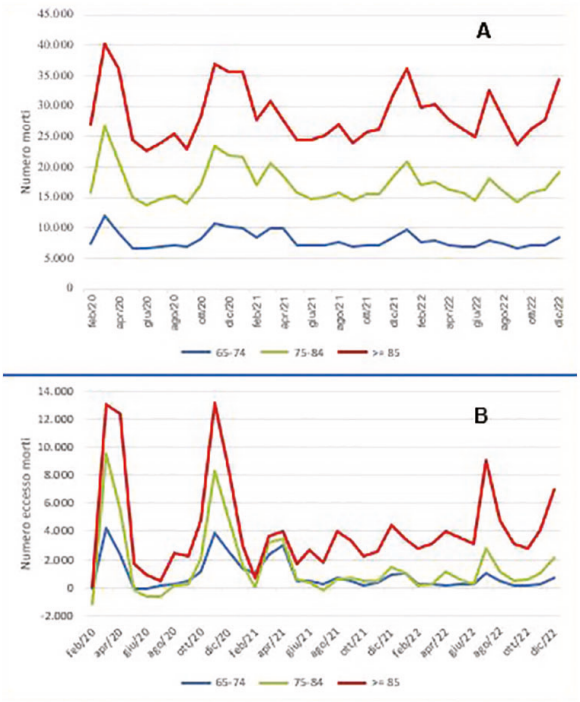

Figura 3
Pannello A: mortalità secondo la fascia di età
Pannello B: eccesso di mortalità secondo la fascia di età
Fonte: ISTAT (rif. 6,7)

È cambiata la storia naturale della malattia?

L'obiettivo prioritario della campagna vaccinale per SARS-CoV-2 era, oltre ad evitare le morti, ridurre le ospedalizzazioni, soprattutto in terapia intensiva. I numeri riportati dal sito "Our world in data" (10) per l'Italia sembrano confermare un calo dei ricoveri ospedalieri nell'ultimo anno (Figura 4).

Questa impressione è convalidata dall'analisi dell'Istituto superiore di Sanità "Impatto della vaccinazione COVID-19 sul rischio di infezione da SARS-CoV-2 e successivo ricovero e decesso in Italia" (11): nell'anno 2021 il tasso atteso di ospedalizzazioni era di 929 per 100 000 abitanti, ma il tasso osservato era di 392 ricoveri; ne deriva la stima di 290 044 ospedalizzazioni risparmiate in corso di campagna vaccinale.

Ma l'impatto più drammatico è stato sui ricoveri in terapia intensiva; il numero atteso nel 2021 era di 122 per 100 000 abitanti, ma il numero osservato 53, da cui si stima un risparmio di 37 706 ricoveri in terapia intensiva evitati. Il bilancio è quindi che i ricoveri ospedalieri sono pressoché dimezzati, con 211 892 ricoveri osservati, ed una riduzione di quasi il 60% dei ricoveri in terapia intensiva, con 28 376 ricoveri osservati. La cadenza temporale orienta ad attribuire questa riduzione all'effetto della campagna vaccinale.

L'interpretazione dei dati, però, si complica quando venga presa in considerazione l'immunità indotta da infezione pregressa (12). Anche negli ultraottantenni, secondo una recente relazione dell'Istituto Superiore di Sanità, il rischio di malattia grave risulta ridotto in modo importante per infezione pregressa recente (Figura 5), oltre a risentire della distanza temporale dall'ultima somministrazione del vaccino.

Ormai è soltanto un'influenza

Il calo della mortalità e delle ospedalizzazioni ha diffuso nell'opinione pubblica e nella stampa l'idea che l'evoluzione della malattia l'abbia resa di gravità modesta, tanto da rapportarla a quella dell'influenza.

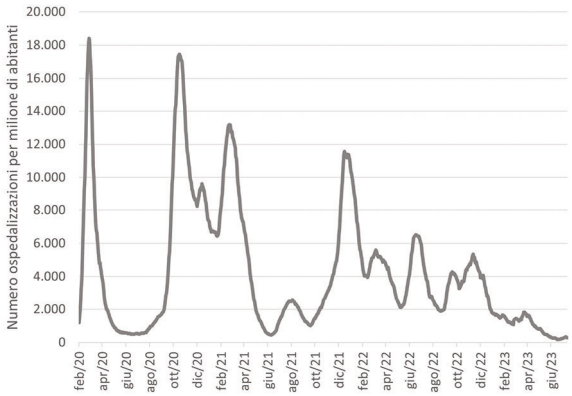

Figura 4
Numero ospedalizzazioni per COVID-19 per milione di abitanti in Italia - Fonte: Our world in data (rif. 10)

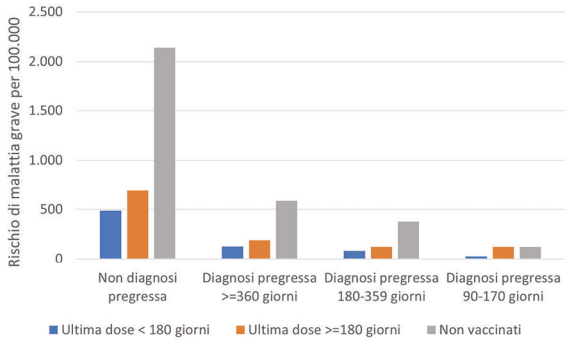

Figura 5
Rischio di malattia grave negli ultraottantenni secondo diagnosi pregressa e stato vaccinale (rif 12)

E non solo: il 17 marzo u.s., Il Direttore esecutivo del programma delle emergenze dell'OMS, Michael Ryan, ha dichiarato in una conferenza stampa: *"penso che stiamo arrivando a un punto in cui possiamo guardare al COVID-19 nello stesso modo in cui guardiamo all'influenza stagionale"* (2).

Occorre però ricordare che anche l'influenza stagionale non è poi una malattia così benigna se la mortalità ad essa attribuita superava in Italia i 20 000 morti nella stagione 2014/2015 (13).

Né per l'influenza né per il COVID-19 disponiamo in fase attuale di dati affidabili di incidenza. Uno sguardo credibile è offerto da una lettera pubblicata ad inizio aprile su JAMA da ricercatori della Veteran Administration (VA) statunitense (14). I ricercatori prendono come riferimento la statistica condotta dalla medesima amministrazione sui decessi per COVID-19 nel periodo tra il 1 febbraio e il 17 giugno 2020 (15); i numeri vengono confrontati con i dati dell'influenza nelle tre stagioni precedenti. In questa fase, sia per le varianti diffuse che per l'assenza di immunità nella popolazione, i dati risultano drammatici. L'hazard ratio (HR) di morte, aggiustato per numerose covariate, era 4,97 (IC95% 4,42-5,58), implicando per 100 pazienti un eccesso di mortalità di 16,85 unità. Nei dati del lavoro riferiti ad epoca più recente (14), con dati tra l'ottobre 2022 ed il gennaio 2023, l'HR risultava 1,61 (IC95% 1,29-2,02), con un eccesso di morti a 30 giorni di 2,23 unità. Benché il confronto supporti il concetto di una forma clinica del COVID-19 attualmente meno aggressiva che all'esordio, l'HR di morte, rispetto ad una malattia tutt'altro che benigna come l'influenza stagionale, risulta ancora aumentato di oltre il 60%.

In un altro studio della VA (16) veniva effettuato un confronto tra 13 654 pazienti con COVID-19 e 13 997 con influenza, ospedalizzati e sopravvissuti oltre i 30 giorni; i pazienti con COVID-19, rispetto a quelli con influenza, presentavano un carico maggiore di problemi cardiovascolari (HR 17,9; IC95% 10,73-24,35), neurologici (HR 19,78; IC95% 12,58-26,19), neurocognitivi (HR 16,16; IC95% 10,40-21,19), del metabolismo lipidico (HR 43,53; IC95% 28,71-57,08)

Un COVID-19 meno aggressivo: vaccino o varianti?

La campagna vaccinale contro il COVID-19 è stata avviata in Italia il 27 dicembre 2020. È ben noto come vi sia stata una ostilità ampiamente pubblicizzata, che sosteneva, tra l'altro, l'inutilità di tale misura.

È da considerare la possibilità che le diverse caratteristiche delle nuove varianti di SARS-CoV-2 contribuiscano alla riduzione di decessi ed ospedalizzazioni, ma la campagna vaccinale, che al 31 gennaio 2022 vedeva il 50% della popolazione trattato con ciclo completo di vaccino e richiamo, a fronte del 10% di non vaccinati, ha sicuramente operato una quota significativa di tali variazioni.

L'andamento attuale, però, presenta un netto rallentamento della copertura vaccinale, anche nelle classi di età più a rischio, nelle quali il 50% dei vaccinati ha ricevuto l'ultima dose da almeno 330 giorni (12): infatti l'intervallo (mediana e intervallo interquartile) dall'ultima vaccinazione era 342 giorni (321-370) per la classe di età 40-59; 338 (216-367) per la classe di età 60-79 e 333 (167-387) per ottantenni ed oltre.

Per quanto riguarda l'impatto sulla mortalità, la relazione dell'Istituto Superiore di Sanità precedentemente citata (11) considerava la popolazione di età ≥12 anni con diagnosi confermata di infezione da SARS-CoV-2 effettuata tra l'11 gennaio 2021 e il 31 gennaio 2022; la scelta della data iniziale corrisponde esattamente a 15 giorni dopo la prima somministrazione di vaccino anti COVID-19 avvenuta in Italia. Con dati aggiornati al 16 marzo 2022, risultavano registrati 8 074 766 casi di COVID-19 e, in questa popolazione, 54 660 decessi. Il numero di eventi evitati con la vaccinazione è stato calcolato secondo un complesso modello statistico, che teneva conto della regione, della fascia di età, dell'efficacia vaccinale mensile nella fascia di età nella regione e dello stato vaccinale.

Nell'anno 2021 il tasso atteso di decessi era pari a 225 per 100 000 abitanti, mentre quello osservato risultava pari a 82: ne deriva una stima di morti evitate di 77 671 decessi, con una riduzione del 64% rispetto agli eventi attesi.

Nella rappresentazione temporale della discrepanza tra decessi attesi e decessi osservati, si assiste ad una netta divergenza delle curve a partire dall'ottobre 2021.

Considerando la distribuzione per fascia di età, l'impatto più evidente è sugli ultraottantenni, dai quali è anche iniziata la campagna vaccinale (Figura 6), anche se in tale classe di età, la mortalità rimane più elevata.

Gli Autori dell'analisi ne sottolineano anche i limiti: in primo luogo, il metodo utilizzato presuppone che l'impatto della vaccinazione sia determinato solo dai suoi effetti diretti, non tenendo in considerazione i suoi potenziali effetti indiretti, come l'impatto sulla trasmissibilità complessiva. Il calcolo, quindi, ha presumibilmente sottostimato il numero di eventi evitati.

Attenendosi ai dati osservati, si rileva come la mortalità sia notevolmente più elevata nei non vaccinati. L'Istituto Superiore di Sanità ha pubblicato una relazione "Report sulle caratteristiche dei pazienti deceduti positivi all'infezione da SARS-CoV-2 in Italia" (17) aggiornato al 10 gennaio 2022.

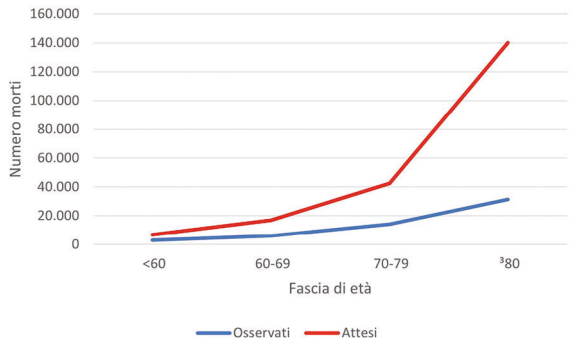

Figura 6
Scostamento tra decessi osservati e valori attesi nell'anno 2021 (rif. 11)

Infatti, con la fine dello stato di emergenza, al 30 marzo 2022, i centri clinici non hanno più inviato le cartelle cliniche e i certificati all'Istituto; pertanto, i rapporti di approfondimento non sono stati più elaborati.

Nell'ultimo pubblicato, nel periodo a decorrere dal 1° febbraio 2021, assunto come inizio dell'effetto della campagna vaccinale, l'84,4% dei decessi COVID-positivi era in non vaccinati, l'11,5% in vaccinati con ciclo completo e il 4,2% in vaccinati con ciclo incompleto (la bassa numerosità di quest'ultima categoria suggerisce una interpretazione con cautela di questo dato). I deceduti vaccinati avevano età media notevolmente superiore rispetto ai non vaccinati (84,7 anni *versus* 78,6), presentavano più spesso cardiopatia ischemica (37,2% *versus* 27,6%), scompenso cardiaco (24,9% *versus* 14,2%), demenza (34,8% *versus* 19,1%).

Nella lettera di ricerca della VA precedentemente citata (14) sono riportati i dati di mortalità a 30 giorni di casi ospedalizzati di COVID-19, a seconda dello stato vaccinale. Il tasso di mortalità, pari a 8,75 nei non vaccinati, si riduceva significativamente a 6,23 nei vaccinati con 1 o 2 dosi (p=0,009) e ancor più a 5,18 nei sottoposti a richiamo (p<0,0001).

E se il vaccino avesse aumentato eventi e mortalità?

Numerosi movimenti ostili alla vaccinazione contro il COVID-19 hanno sottolineato la frequenza di eventi avversi attribuiti alla vaccinazione.

È noto che la vaccinazione si associa alla comparsa di miocardite, prevalentemente in soggetti giovani di sesso maschile, pochi giorni dopo la seconda dose del vaccino. Si tratta innanzitutto di un evento raro: l'incidenza stimata dal Center for Disease Control (CDC) americano è di 4,8 casi per un milione di dosi somministrate (18). Si tratta comunque di una manifestazione non grave, se tra i pazienti ospedalizzati la durata mediana di degenza era di 2 giorni (19), e non vi sono stati nuovi ricoveri o decessi. Anche la pericardite può comparire dopo vaccinazione, prevalentemente in fascia di età più avanzata. In questo caso la degenza mediana era di 1 giorno e non si sono avuti decessi (19). Per altri problemi cardiologici era rimasto il dubbio sulla sicurezza dei vaccini a mRNA nei pazienti più anziani, scarsamente rappresentati negli studi registrativi. Un ampio studio condotto sui registri del sistema sanitario francese (20) nei pazienti oltre i 75 anni di età, escludeva aumento di incidenza di infarto del miocardio, ictus ed embolia polmonare dopo vaccino a mRNA. Una segnalazione in tal senso era stata emessa dal CDC statunitense nel gennaio 2023 (21) ma i dati osservazionali sembrano smentire questa informazione.

Anche per la fibrillazione atriale (FA) vi erano state segnalazioni di nuovi casi dopo somministrazione del vaccino (22). Tuttavia una analisi dei casi riportati nel Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) statunitense, evidenzia 5 casi di FA per milione di dosi di vaccino somministrate (23); occorre tenere presente che il VAERS raccoglie segnalazioni spontanee, e che la percentuale si riferisce all'insieme di tutti i vaccini utilizzati. Da ultimo va considerato che la prevalenza di FA nei pazienti ospedalizzati per COVID-19 è nell'ordine del 10% (24).

Era stato sollevato timore per il rischio di aborto dopo vaccinazione nelle gravide; un ampio studio statunitense su oltre 13 000 aborti spontanei (25) ha escluso una percentuale aumentata di vaccinazione nei 28 giorni precedenti l'aborto, rispetto alle gravidanze regolarmente proseguite. Analogamente, uno studio canadese ha escluso nelle donne vaccinate in gravidanza un aumento delle complicazioni nel peri-parto, emorragia, parto cesareo, corioamniosite, ricovero del neonato in terapia intensiva, basso punteggio Apgar alla nascita (26). Esclusi anche altri effetti sulla fertilità precedentemente ipotizzati (27,28).

Sono stati segnalati casi di vasculite associata ad anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA) dopo vaccinazione (29). Effettivamente una osservazione epidemiologica in Giappone (30) rilevava un aumento di 1,5 volte dei casi di vasculite associata ad ANCA dall'inizio del programma di vaccinazione; benché l'osservazione non consenta di attribuire un ruolo causale alla vaccinazione, anche per limiti metodologici dello studio, la gravità della forma richiederà un monitoraggio nel tempo.

È comunque significativo il fatto che la probabilità di effetti collaterali dei vaccini sia risultata significativamente più elevata in uno studio israeliano, nelle persone che si dichiaravano esitanti rispetto alla vaccinazione (31).

Che impatto ha avuto il COVID-19 sulla Medicina di Laboratorio?

Il COVID-19 ha avuto un impatto drammatico su tutti i servizi sanitari; la Medicina di Laboratorio ne ha risentito non solo per il ruolo importante (32), la complessità dell'adeguamento organizzativo che è stato richiesto, ma anche per l'incremento del volume di lavoro, non solo a carico degli esami diagnostici per SARS-CoV-2. In una recente retrospettiva sull'attività di un singolo centro veneto (33) si documentava un incremento del 10% del volume medio annuale di esami, che rimaneva al 5% escludendo la diagnostica per SARS-Cov-2. Il picco veniva documentato nel 2021 con un aumento del 19%, ma anche nell'anno successivo i valori restavano del 16% superiori ai valori precedenti la pandemia.

Anche il volume per tipo di richieste di esami ha subito numerose modifiche, in parte legate alla patologia, in parte non immediatamente interpretabili; questo assetto parzialmente rinnovato potrebbe richiedere uno sforzo per una verifica di appropriatezza delle richieste.

Non solo il volume dell'attività ha costituito un problema per il Laboratorio, ma anche la disponibilità di materiale diagnostico, e non solo quello legato alla diagnostica per il COVID, ha costituito un problema, non solo a livello italiano. Questo dato è evidenziato da un questionario della European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) (34). Il questionario sottolineava anche come la difficoltà a far fronte alle richieste e l'aumentata aggressività dei pazienti si associassero a burnout degli operatori.

Possiamo dimenticarci del COVID-19?

Nell'annunciare la fine del PHEIC, il Direttore Generale dell'OMS ha messo in guardia i Paesi dall'abbassare la guardia, dallo smantellamento dei sistemi che avevano costruito o dall'inviare il messaggio alla loro gente che *"COVID-19 non è nulla di cui preoccuparsi"*. Ci lasciamo alle spalle quasi sette milioni di morti, secondo la stima dell'OMS, che molti ritengono pesantemente riduttiva rispetto ai dati reali (35).

C'è poi un altro aspetto la cui conoscenza comincia solo ora a delinearsi. Quali possono essere gli effetti residui della malattia?

Il primo aspetto di cui è stata data ampia diffusione è il cosiddetto long-COVID. Sintomi come affaticamento persistente, mancanza di respiro, annebbiamento mentale e depressione potrebbero debilitare molti milioni di persone in tutto il mondo. Eppure si sa molto poco sulla condizione. La linea guida del National Institute for health and Care Excellence (NICE) (36) definisce due diversi quadri:

- COVID-19 sintomatico persistente: segni e sintomi di COVID-19 da quattro a 12 settimane.
- Sindrome post COVID-19: segni e sintomi che si sviluppano durante o dopo COVID-19 e continuano per più di 12 settimane e non sono spiegati da una diagnosi alternativa a COVID-19.

Non esiste tuttavia consenso su queste definizioni . Non esistono chiare caratteristiche biochimiche o radiologiche per aiutare la diagnosi e ci sono potenzialmente diversi fenotipi con presentazioni, prognosi ed esiti diversi. Senza trattamenti comprovati o persino indicazioni riabilitative, il long COVID influisce sulla capacità delle persone di riprendere una vita normale e sulla loro capacità di lavorare. Non è un fenomeno sporadico se un lavoro di Nature Medicine (37) descrive che in una casistica norvegese il 61% dei pazienti presentava sintomi a 6 mesi, indipendentemente dalla severità della malattia iniziale. Anche nella casistica di un ospedale di Wuhan (38), a 6 mesi il 68% dei pazienti presentava sintomi residui e ancora il 49% a 12 mesi. Rispetto agli uomini, le donne avevano un odds ratio di presentare sintomi persistenti pari a 1,43 (IC95% 1,04-1,96) per affaticamento o debolezza muscolare, 2,00 (IC95% 1,48-2,69) per ansia o depressione e 2,97 (IC95% 1,50-5,88) per compromissione della diffusione polmonare. In un'altra casistica cinese (39) il 55% dei pazienti COVID presentava sintomi a due anni, con debolezza muscolare ed affaticamento come sintomi più frequenti.

I sintomi cardiopolmonari tra cui dolore toracico, dispnea, affaticamento, palpitazioni e tosse sono comuni tra i pazienti con long COVID (40).

Ma la sintomatologia persistente non è il solo effetto del COVID-19. Nello studio della VA precedentemente citato (16) su 73 435 pazienti con COVID-19 di gravità limitata, tale da non richiedere ospedalizzazione, confrontati con 4 990 835 pazienti senza COVID-19, si evidenziava che, dopo 30 giorni dalla fase acuta, vi era un rischio significativamente aumentato di morte, con HR di 1,59 (IC95% 1,46-1,73); l'eccesso stimato di morti per 1 000 persone a 6 mesi era 8,39 (IC95% 7,09-9,58). Per quanto concerne i sintomi, i sintomi respiratori comparivano con un HR di 28,51, ipertensione arteriosa di 15,18, i dolori muscolo-scheletrici di 13,89, le aritmie cardiache di 8,41, la broncopneumopatia di 4,44, lo scompenso cardiaco di 3,94; tutte le condizioni non erano presenti prima del COVID-19.

Un ulteriore problema di salute a seguito di SARS-CoV-2 è il diabete di nuova diagnosi, che in una metanalisi di otto studi su 3 700 pazienti ospedalizzati (41) risultava osservarsi nel 14,4% dei casi. Il periodo di maggior frequenza di nuova diagnosi di diabete risultavano essere, ad un'altra metanalisi, i primi tre mesi (42). Anche per il diabete di tipo I è segnalato un marcato aumento di nuova diagnosi nei bambini (43).

È quindi difficile pensare che risultiamo autorizzati a dimenticarci del COVID-19; il profilo della malattia è cambiato, soprattutto ad opera della vaccinazione, ma anche per l'immunità determinata dall'infezione stesa, ma il carico di morti che è costata, il rischio persistente che nuove varianti, favorite dalla circolazione del virus, possano dimostrarsi più aggressive, gli aspetti non noti degli esiti di salute, raccomandano di affrontare anche questa fase con razionalità e prudenza.

TRE ANNI DOPO: QUALE BILANCIO TRAIAMO

Sicuramente il COVID-19 non comporta più gli stessi rischi di esiti avversi osservati nei primi mesi della pandemia. Questi cambiamenti hanno portato ad una percezione diffusa, alimentata da priorità politiche ed economiche, che la pandemia sia alle nostre spalle, che sia tempo di lasciar andare la prudenza e tornare allo stile di vita che conducevamo in precedenza.

La realtà, tuttavia, contraddirebbe nettamente tale convinzione. Nei dati dello scorso inverno, il COVID-19 provocava da 2 100 a 3 500 morti la settimana negli Stati Uniti (44), ed in Italia (45) circa 250, più di una seria stagione influenzale. Con la stagione estiva i dati sono migliorati sensibilmente, abbattendo drasticamente i dati di mortalità. Tuttavia il rischio di nuove varianti incombe sempre, con il timore che una di queste possa risultare resistente ai vaccini e agli antivirali. Rassicura per il momento constatare che a fine luglio la ECDC non segnali varianti che costituiscano motivo di preoccupazione (46).

Tutto, quindi, supporta l'idea che il SARS-CoV-2, pur meno minaccioso, continui a costituire una presenza incombente nel nostro futuro.

Per monitorarne l'evoluzione e quindi prevenirne la diffusione incontrollata, necessitiamo di dati concreti. Ospedalizzazioni e mortalità continueranno a costituire un indicatore importante, ma rappresentano un esito avanzato della malattia, scarsamente utile per la programmazione di strategie di prevenzione. Risulta difficile ottenere dati di diffusione dell'infezione, dato l'uso ormai ubiquitario di sistemi di diagnosi autogestiti, ma è probabilmente proprio questa l'informazione che potrebbe più di ogni altra supportare le scelte di politica sanitaria; forse un sistema di monitoraggio affidato alla medicina generale, come avviene per l'influenza (47), potrebbe fornire un flusso informativo continuo e tempestivo, tale da guidare le scelte che possano prevenire lo sviluppo di una nuova pandemia.

CONFLITTO DI INTERESSE

Nessuno

BIBLIOGRAFIA

1. Kelly H. The classical definition of a pandemic is not elusive. Bull World Health Organ 2021;89:540-1.
2. Lenharo M. WHO declares end to COVID-19's emergency phase. https://www.nature.com/articles/d41586-023-01559-z (ultimo accesso: agosto 2023).
3. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, Calabrò MP, Curcio A, Perrone Fillardi P et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. Eur Heart J 2020;41:2083-8.
4. Mafham MM, Spata E, Goldacre R, Gair D, Curnow P, Bray M, et al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England. Lancet 2020;396:381-9.
5. Mayo M, Potugari B, Bzeih R, Scheidel C, Carrera C, Shellenberger RA. Cancer screening during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes 2021;5:1109-17.
6. Indagine sui decessi e le cause di morte, anno 2020. https://www.istat.it/it/archivio/284853 (ultimo accesso: maggio 2023).
7. https://www.istat.it/it/archivio/240401 (ultimo accesso: settembre 2022).
8. https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/demo_mexrt/default/table?lang=en (utlimo accesso agosto 2023)
9. https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/demo_mexrt/default/table?lang=en (utlimo accesso agosto 2023)
10. https://ourworldindata.org/grapher/current-covid-hospitalizations-per-million?tab=map (utlimo accesso: agosto 2023.
11. Sacco C, Mateo-Urdiales A, Rota MC, Fabiani M, Boros S, Bressi M, Petrone D, Vescio MF, Del Manso M, Bella A, Riccardo F, Pezzotti P. Infezioni da SARS-CoV-2, ricoveri e decessi associati a COVID-19 direttamente evitati dalla vaccinazione. Italia 27/12/2020 – 31/01/2022. Nota tecnica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2022. https://www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19-report-valutazione-vaccinazione (utlimo accesso: agosto 2023).
12. Impatto della vaccinazione e della pregressa diagnosi sul rischio di malattia grave associata a SARS-CoV-2. https://www.iss.it/documents/20126/0/COVID-19_Report+analisi+del+rischio+-+24022023.pdf/0e8941a8-4cf7-c118-2903-b991619b5773?t=1677489594448 (utlimo accesso: agosto 2023).
13. Rosano A, Bella A, Gesualdo F, Acampora A, Pezzotti P, Marchetti S, et al. Investigating the impact of influenza on excess mortality in all ages in Italy during recent seasons (2013/14–2016/17 seasons). Int J Infect Dis 2019;88:127-34.
14. Xie Y, Bowe B, Al-Aly Z. Risk of death in patients hospitalized for COVID-19 vs seasonal influenza in fall-winter 2022-2023. JAMA 2023;329:1697-9.
15. Xie Y, Choi T, Bowe B, Maddukuri G, Al-Aly Z. Comparative evaluation of clinical manifestations and risk of death in patients admitted to hospital with Covid-19 and seasonal influenza: cohort study. BMJ 2020;371:m4677.
16. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. Nature 2021;594:259-64.
17. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-decessi-italia#7 (utlimo accesso: agosto 2023).
18. Wallace M, Oliver S. COVID-19 mRNA vaccines in adolescents and young adults: benefit-risk discussion. Slide 28. Published June 23, 2021. https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-06/05-COVID-Wallace-508.pdf (utlimo accesso agosto 2023).
19. Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, Meier AR, Hutchinson IV, Robicsek A. Myocarditis and pericarditis after vaccination for COVID-19. JAMA 2021;326:1210-2.
20. Jabagi MJ, Botton J, Bertrand M, Weill A, Farrington P, Zureik M, et al. Myocardial infarction, stroke, and pulmonary embolism after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in people aged 75 years or older. JAMA 2022;327:80-2.
21. Centers for Disease Control and Prevention. CDC and FDA identify preliminary COVID-19 vaccine safety signal for persons aged 65 years and older. - https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/bivalent-boosters.html (utlimo accesso: agosto 2023).
22. Chen CY, Hsieh MT, Wei CT, Lin CW. Atrial Fibrillation After mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccination: case report with literature review. Risk Manag Healthc Policy 2023;16:209-14.
23. Kumar A, Shariff M, Bhat V, DeSimone C, Deshmukh A. Atrial fibrillation after vaccination for COVID-19: analysis of the vaccine adverse event reporting system. J Interv Card Electrophysiol 2022;65:1-2.
24. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis 2020;94:91-5.
25. Kharbanda EO, Haapala J, DeSilva M, Vazquez-Benitez G, Vesco KK, Naleway AL, et al. Spontaneous abortion following COVID-19 vaccination during pregnancy. JAMA 2021;326:1629-31.
26. Fell DB, Dhinsa T, Alton GD, Török E, Dimanlig-Cruz S, Regan AK, et al. Association of COVID-19 vaccination in pregnancy with adverse peripartum outcomes. JAMA 2022;327:1478-87.
27. Zaçe D, La Gatta E, Petrella L, Di Pietro ML. The impact of COVID-19 vaccines on fertility-A systematic review and meta-analysis. Vaccine 2022;40:6023-34.
28. Yang L, Neal S, Lee T, Chou A, Schutt AK, Gibbons W. Comparison of female ovarian reserve before vs after COVID-19 Vaccination. JAMA Netw Open 2023;6:e2318804.
29. De Cagna MR, Colucci V, Notaristefano N, Corallo MG, Danza K, Cianciotta F et al. Laboratory findings support the diagnosis of MPO-Anca-associated vasculitis following SARS-CoV-2 vaccination. Biochim Clin 2023;47:e55-7.
30. Sato T, Umeda M, Sato S, Michitsuji T, Shimizu T, Koga T, et al. Increase in the number of new cases of ANCA-associated vasculitis in the COVID-19 vaccine era. Clin

Immunol 2023;252:109656.
31. Hoffman YSG, Levin Y, Palgi Y, Goodwin R, Ben-Ezra M, Greenblatt-Kimron L. Vaccine hesitancy prospectively predicts nocebo side-effects following COVID-19 vaccination. Sci Rep 2022;12:20018.
32. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. Clin Chem Lab Med 2020; 58:1063-9.
33. Pighi L, Henry BM, De Nitto S, Gianfilippi G, Raschella N, Salvagno GL et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the volume of laboratory testing. Biochim Clin 2023;47:171-5.
34. Lippi G, Plebani M. Impact of COVID-19 on laboratory medicine in Italy: national analysis of the EFLM Task Force Preparation of Labs for Emergencies (TF-PLE) questionnaire. Biochim Clin [Letter] 2023;47:381-2.
35. https://covid19.who.int/ (utlimo accesso agosto 2023).
36 COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/chapter/Update-information (utlimo accesso agosto 2023).
37. Blomberg, B., Mohn, K.GI., Brokstad, K.A. Zhou F, Linchausen DW, Hansen BA, et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. Nat Med 2021;27:1607-13.
38. Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. Lancet 2021;398:747-58.
39. Huang L, Li X, Gu X, Zhang H, Ren L, Guo L, et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. Lancet Respir Med 2022;10:863-76.
40. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. Eur Heart J 2022;43:1157-72.
41. Sathish T, Kapoor N, Cao Y, Tapp RJ, Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2021;23:870-4.
42. Zhang T, Mei Q, Zhang Z, Walline JH, Liu Y, Zhu H, et al. Risk for newly diagnosed diabetes after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. BMC Med 2022;20:444.
43. Weiss A, Donnachie E, Beyerlein A, Ziegler A, Bonifacio E. Type 1 diabetes incidence and risk in children with a diagnosis of COVID-19. JAMA 2023;329:2089-91.
44. El-Sadr WM, Vasan A, El-Mohandes A. Facing the new Covid-19 reality. N Engl J Med 2023;388:385-7.
45. https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/archivioBollettiniNuovoCoronavirus.jsp (utlimo accesso: agosto 2023).
46. https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern (utlimo accesso: luglio 2023).
47. https://www.epicentro.iss.it/influenza/influnet (utlimo accesso: agosto 2023).