

Studi e Analisi

Quotidiano on line
di informazione sanitaria
Mercoledì 07 APRILE 2021

me Cronache Governo e Parlamento Regioni e Asl Lavoro e Professioni Scienza e Farmaci Studi e Analisi Archivio

segui **quotidianosan**

weet [Condividi 225](#) stampa

ronavirus. Accademia dei Lincei: “Stiamo sperimentando una medicina e una ricerca di guerra. Poco a che punto siamo”

irizio Cecconi, Guido Forni, Alberto Mantovani

ipo spesso siamo chiamati a rispondere al dramma dei pazienti con approcci irrici. Nonostante questi limiti, una valutazione rigorosa dei dati rimane e nta sempre più un obbligo assoluto. Trovare un equilibrio tra le emergenze rigore metodologico diventa la sfida centrale. Obiettivo di questo primo porto quello di fornire gli strumenti per comprendere meglio e far fronte alla t senza precedenti che stiamo affrontando



ACCADÉMIA NAZIONALE
DEI LINCEI

01 APR - La Commissione Salute dell'Accademia Nazionale dei Lincei ha reso pubblico oggi [un documento](#) sviluppato dai suoi soci **Guido Forni** e **Alberto Mantovani** insieme al prof. **Maurizio Cecconi** dell'Università-Medicina Humanitas di Milano. Questo documento, che da oggi sarà aggiornato tutti i mesi per assicurarne la validità, affronta con criteri profondamente ed esclusivamente medico-scientifici, tutti gli aspetti del Coronavirus SARS-CoV-2 e della COVID-19.

Dopo la descrizione del virus, inquadrato nella storia delle precedenti malattie da virus, il documento riassume criticamente le odierne strategie medico-epidemiologiche per affrontare la COVID-19, sintetizzando quindi i temi della clinica, della diagnostica e della terapia con farmaci e vaccini.

guito il testo integrale del documento che Quotidiano Sanità ha scelto di rendere disponibile ai lettori:

Accademia dei Lincei RAPPORTO COVID-19 (25 marzo 2020)

A cura di:
Maurizio Cecconi, Guido Forni, Alberto Mantovani
(in ordine alfabetico)

La Commissione Salute prevede di aggiornare questo documento con cadenza mensile. I pareri espressi dalle Commissioni Lincee rientrano nella loro autonoma responsabilità.

Si ringraziano: Gianni Bussolati, Univ. Torino; Silvio Garattini, Istituto Farmacologico Mario Negri, Milano; Jacopo Meldolesi, Univ. Vita-Salute San Raffaele, Milano; Giorgio Parisi, Iniv. La Sapienza, Roma; Stefano

fino, Univ. Padova; Paolo Vineis, Imperial College, London, UK; Zhigang Tian, The Key Lab. Innate and Chronic Diseases, Chinese Academy of Sciences, Hefei, China, per i suggerimenti nella stesura documento.

essa
sto momento, l'Italia e tutto il mondo si trovano ad affrontare la sfida drammatica del diffondersi fezione di un nuovo coronavirus, il SARS-CoV-2. Di fronte a questa pandemia inaspettata che sta

ISCRIVITI ALLA NOSTRA NEWS LE
Ogni giorno sulla tua mail tutte le noti:
Quotidiano Sanità.

gli speciali



VACCINI COVID.
Efficacia e sicurezza:
Pfizer-BioNTech,
Moderna e AstraZ

tutti gl

iPiùLetti [7 giorni] [30 giorni]

- 1 AstraZeneca. Ecco i sintomi da sotto controllo dopo la vaccinazione. Ema aggiorna le schede informative del vaccino sul rischio di trombocitopenia e di disturbi di coagulazione

do in difficoltà numerosi, se non tutti, gli aspetti della civiltà umana, la Commissione Salute Accademia Nazionale di Lincei ha ritenuto fosse un suo compito mettere a disposizione della comunità un go, necessariamente provvisorio, delle attuali conoscenze sull'origine, sui meccanismi e sui trattamenti a zione e in preparazione per trattare questa nuova pandemia.

o documento non intende offrire una revisione completa dello stato dell'arte, ma piuttosto un'istantanea situazione in un campo in rapidissima evoluzione. L'arrivo di nuove pubblicazioni scientifiche e di articoli sono importanti evoluzioni del campo e continuo. La preparazione di un Rapporto COVID-19 in questo sto è pertanto un'impresa rischiosa e gli estensori di questo documento sono ben consci dei loro limiti.

limiti della metafora, si può dire che stiamo sperimentando una *medicina di guerra ed una ricerca di i*. Troppo spesso siamo chiamati a rispondere al dramma dei pazienti con approcci empirici. Nonostante i limiti, una valutazione rigorosa dei dati rimane e diventa sempre più un obbligo assoluto. Trovare un rario tra le emergenze ed il rigore metodologico diventa la sfida centrale ¹.

spetta che, con le note di cautela che abbiamo ricordato, questo Rapporto possa provvisoriamente i gli strumenti per comprendere meglio e far fronte alla sfida senza precedenti che stiamo affrontando.

s SARS-CoV-2

s. La malattia da Coronavirus 2019, conosciuta con la sigla COVID-19, è causata dall'infezione da parte us SARS-CoV-2, un coronavirus. I coronavirus sono una grande famiglia di virus i quali provocano ie che vanno dal comune raffreddore invernale a malattie molto più gravi come la Sindrome ratoria del Medio Oriente, conosciuta con la sigla MERS, la Sindrome Respiratoria Acuta Grave, la , e la COVID-19 appunto. Il capsido del virus SARS-CoV-2 è costituito da quattro proteine strutturali, ciute come Spike, Envelope, Membrane e Nucleocapsid. La proteina Spike, che forma una specie di a sulla superficie delle particelle virali, agisce come una vera e propria “ancora” che consente l'attracco, one e l'ingresso della particella virale all'interno delle cellule dell'organismo umano. Una porzione della ola Spike si lega infatti ai recettori dell'enzima ACE-2 (*Angiotensin-Converting Enzyme 2*) espressi sulla rana delle cellule dell'ospite umano².

zione. La COVID-19 inizia con l'arrivo delle particelle virali SARS-CoV-2 sulle superfici delle mucose atorie umane. Le cellule epiteliali che rivestono le mucose ed il muco secreto dalle cellule caliciformi (*cell*s) formano una prima, efficace barriera difensiva. Se il virus riesce a superarla, il rilascio di segnali colo attiva la rapida reazione dell'immunità innata. Non sappiamo ancora se e quante particelle virali -CoV-2 vengano eliminate da questa reazione infiammatoria, tuttavia è ragionevole supporre che icia maggiore o minore di questa reazione iniziale abbia un'importanza cruciale nel determinare se one virale sarà più lieve o più massiccia. Una volta che il virus è entrato dentro la cellula, l'RNA virale immediatamente tradotto dalla cellula infetta in proteine virali. Successivamente, la cellula infetta muore do milioni di nuove particelle virali.

ione dell'infezione. I coronavirus vengono trasmessi tra animali e tra animali e persone umane, cioè i avirus sono *zoonotici*. Negli ultimi vent'anni un coronavirus ha effettuato almeno tre volte il cosiddetto *li specie* passando dal suo ospite naturale alla specie umana: il 3virus SARS-CoV nel 2003 in il virus MERS-CoV in Medio Oriente, nel 2015; il virus SARS-CoV-2 a Whuan, di nuovo in Cina, alla fine 19. E' probabile che, come già accaduto per gli altri coronavirus, anche nel caso del SARS-CoV-2 e originale fosse il pipistrello. Nel mondo ci sono oltre 1,200 specie di pipistrelli che, nel loro insieme, smentano il 20% delle specie di mammiferi della terra, un enorme serbatoio di virus. Si ritiene che per il ggio di un coronavirus da un pipistrello dall'uomo sia necessario un ospite intermedio. Nel caso del virus SARS l'ospite è stato lo zibetto, per il virus della MERS è stato il cammello, sconosciuto ma probabile il ilino per il virus SARS-CoV-2. Il pangolino è una specie in via d'estinzione. Questi animali vengono nente cacciati e commercializzati per le loro squame di cheratina, che sono un importante ingrediente medicina tradizionale cinese, e per la loro carne che, in Cina ed in Viet Nam, è considerata una atezza³.

te l'autunno 2019, varie polmoniti ad eziologia sconosciuta sono state diagnosticate in persone ate al mercato del pesce e di animali vivi della città di Wuhan, nella provincia di Hubei in Cina. Dal o del lavaggio bronco-alveolare di questi pazienti è stata isolata la nuova variante del virus (il SARS-). Il genoma del virus è stato rapidamente sequenziato dagli scienziati cinesi che hanno resa pubblica la nza del virus⁴. emia ha continuato a diffondersi ed il 30 gennaio 2020 è stata dichiarata *emergenza di sanità pubblica resse internazionale*⁵.

bbraio un paziente di 35 anni, senza particolari ragioni per essere stato infettato dal SARSCoV-2 è rovatato positivo al virus mentre era già degente in un'unità di terapia intensiva nell'Ospedale di Codogno, l giorno seguente, a Codogno sono stati trovati altri 36 casi di pazienti positivi senza che fosse possibile re un evidente collegamento con il caso precedente. L'individuazione di questo gruppo di persone infette gnato l'inizio del più grande focolaio di SARS-CoV-2 al di fuori della Cina.

settimane successive focolai d'infezione sono stati individuati nella maggior parte dei Paesi occidentali. arzo 2020, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha modificato lo stato dell'infezione da -CoV-2 portandolo da *epidemia* a *pandemia*.

rcare di limitare la diffusione dell'infezione, prima la Cina, poi la Corea del Sud, l'Italia e, sivamente molti altri paesi del mondo hanno imposto dei limiti allo spostamento delle persone ed i chiuso i confini⁶. Ha così preso origine la più grande quarantena della storia dell'umanità.

mento attuale, l'epicentro di questa pandemia sembra essere in Europa. Sia il numero di persone giate con sintomi della malattia sia quello delle persone decedute a causa della COVID-19 sono in nto in tutti i Paesi europei. La stima della diffusione della COVID-19 è resa difficile sia dalla rapida one dell'infezione sia a causa dei diversi metodi con cui i vari paesi rilevano la malattia. Tuttavia, pur este incertezze, è innegabile che l'Italia sia stata colpita dalla COVID-19 con particolare intensità.

- 2 Decreto Covid. Si al vaccino obbligatorio per i sanitari e allo giuridico, ma solo per i vaccinat Scuole primarie aperte anche in rossa. Fino al 30 aprile Italia so o arancione ma si potrà cambiare colore in base ai dati e ai vaccin effettuati
- 3 Covid. Arriva il nuovo piano vac individuate 5 categorie per età e fragilità. Gli ultimi ad essere vac gli under 60. Restano priorità p scuola, militari, polizia e comun
- 4 Le vaccinazioni nelle persone fr Dubbi e risposte
- 5 Sindrome post-Covid-19: quali e effetti a lungo termine del coronavirus?
- 6 Vaccino Pfizer. Ema: “La seconda va somministrata dopo tre setti dalla prima”
- 7 Covid. A 21 giorni dalla prima d anticorpi già sviluppati nel 99% sanitari vaccinati. Il monitoraggio Bambino Gesù
- 8 Il Decreto Covid in Gazzetta. Da restrizioni all'obbligo vaccinale operatori. Ecco tutte le misure
- 9 Ma perché dovrei farmi vaccina un vaccino che nel 40% dei casi funziona?
- 10 Covid. Seconda dose di AstraZe: distanza di almeno 10 settimane prima. La circolare del Minister Salute

igiene per il contenimento dell'infezione

Ennaio 2020, con qualche ritardo rispetto all'iniziale diffusione della COVID-19, il governo cinese ha bloccato i movimenti di decine di milioni di persone nella provincia di Hubei. Agli abitanti di questa area è stato vietato di lavorare, andare a scuola e ogni forma di aggregazione mentre tutti i negozi sono chiusi con l'eccezione di quelli che vendevano cibo o medicine. In conseguenza di questo blocco, i casi hanno iniziato a rallentare. Il 19 Marzo 2020, per la prima volta, non sono stati segnalati nuovi casi COVID-19 nella provincia di Hubei.

In base all'esperienza cinese, attualmente blocchi (cosciuti come *lockdown*) di vario grado della mobilità delle popolazioni sono in atto in diversi paesi asiatici ed europei, in Inghilterra e negli Stati Uniti.

Lo scopo di questi *lockdown* è ridurre il numero R_t , cioè ridurre il numero di persone che, nel tempo, vengono infettate da ogni persona infetta. L'esperienza di Hubei insegna che in questo modo è possibile bloccare, in un tempo relativamente breve, la diffusione del SARS-CoV-2⁷. Un'efficace riduzione dell'infezione è di grande importanza cruciale per permettere una più efficace assistenza ai pazienti e per una riorganizzazione del sistema sanitario, messo in difficoltà da un inaspettato alto numero di malati.

Per illustrare più avanti, in una percentuale significativa dei casi la COVID-19 può dare origine ad una malattia respiratoria acuta molto grave che richiede il ricovero in reparti di terapia intensiva. Nella maggior parte dei Paesi del mondo, il numero di letti nei reparti di terapia intensiva è relativamente basso. Prima dell'epidemia di COVID-19, in Italia ce ne erano circa 5,000. I dati attuali indicano che circa il 12% dei pazienti di COVID-19 richiede l'ammissione in reparti di terapia intensiva. In pratica, se contemporaneamente 42,000 persone si ammalano gravemente si satura la capacità totale di terapia intensiva del nostro Paese.

Se la disponibilità dei letti in unità di terapia intensiva varia da Paese a Paese, nessun sistema sanitario al mondo potrebbe resistere di fronte ad un aumento illimitato di pazienti che necessitano terapia intensiva. Per questo motivo, di fronte al divampare dell'epidemia, non è possibile pensare solo di aumentare il numero di letti in terapia intensiva ma diviene assolutamente necessario mettere in atto misure in grado di impedire il diffondersi dell'infezione, evitando così di mettere il sistema sanitario di fronte ad un carico che non può più essere gestito.

Un *lockdown* è in grado di ridurre il diffondersi dell'infezione, che cosa ci si deve aspettare nel momento in cui il blocco viene tolto o ridotto? Il rimbalzo dei nuovi casi che possono nascere dalle nuove vie di contagio potrebbe richiedere l'imposizione di un blocco successivo o addirittura di una serie di blocchi realizzati con un intervallo periodico.

Il costo sociale, politico ed economico di un *lockdown* prolungato ed eventualmente ripetuto è probabilmente dinamicamente elevato ed attiva problemi sociali complessi^{7,8}. La prospettiva di misure di blocco meno stringenti che riducano, o per usare un termine più tecnico, *mitighino* anche se non bloccino la probabilità di passaggio dell'infezione da una persona all'altra, sono state inizialmente adottate in Inghilterra e sono attualmente in atto in numerosi altri Paesi^{7,8}.

Per questo proposito, per certi versi appare interessante l'approccio altamente tecnologico adottato dalla Corea del Sud per circoscrivere la diffusione dell'infezione. Utilizzando varie forme di tecnologia digitale e un gran numero di tamponi per accertare l'infezione, è stato possibile individuare le persone contagiate, identificando e mettere in quarantena le persone che ne erano venute a contatto. In questo modo è stato possibile, per contenere la diffusione della COVID-19 senza dover chiudere intere città. Anche se nuovi focolai d'infezione potrebbero ancora emergere, l'esperienza della Corea del Sud suggerisce che il grado di preparazione (la *readiness*) del Paese associato ad approcci tecnologici possono giocare un ruolo molto importante nel controllo della diffusione delle infezioni^{9, 10}.

In conclusione, attualmente sembra possibile delineare tre scenari per il contenimento della COVID-19: il *lockdown* o blocco completo, la *mitigazione* della probabilità dei contatti ed una combinazione dei due scenari adattata a risvolti altamente tecnologici. Il *lockdown* è la strategia di contenimento oggi in atto in Italia ed in altri Paesi europei. La *mitigazione*, che consiste in interventi più lievi di contenimento, è stata attualmente attuata in Inghilterra ed è ancora in atto in certi Paesi, europei e non. La diversità del tipo di intervento è scelta in diretta relazione con l'intensità dell'infezione presente in una particolare popolazione.

Si può aspettare che, con l'attenuarsi della drammaticità della situazione del nord Italia, potranno venire attuati periodi successivi di *lockdown* e di *mitigazione* in modo di andare incontro alle necessità delle società allo stesso tempo, controllarle le possibili ondate successive dell'epidemia.

Immunità

Immunità innata. L'immunità innata è una prima, efficace linea di difesa contro i microbi. Le evidenze sperimentali indicano che essa è in grado di bloccare oltre il 90% delle invasioni dei microbi. Per ora, le evidenze sperimentali sul ruolo dell'immunità innata nel controllo dell'infezione da parte del virus SARS-CoV-2 sono limitate: dopo l'infezione il numero dei linfociti diminuisce (si ha una *linfopenia*) mentre aumenta il numero dei linfociti. In genere si assiste ad un aumento delle linfocine che promuovono l'infiammazione (per esempio IL-6, del TNF e delle chemochine). Mentre i virus SARS-CoV e MERS-CoV (responsabili della SARS e MERS) infettano i macrofagi e i linfociti, questo non sembra il caso del virus SARS-CoV-2, che invece sembra promuovere la produzione degli interferoni, una famiglia di citochine che regola numerosi aspetti della risposta immunitaria¹¹. Questi dati, come riportato più sotto, permettono di comprendere meglio il quadro clinico della COVID-19.

Immunità adattativa. Anche in questo caso, le conoscenze sono ancora scarse e basate principalmente su dati sperimentali. Si è imparato studiando la SARS e la MERS¹². Come comunemente avviene durante le infezioni virali, la risposta protettiva sembra essere basata sull'azione dei linfociti T *helper*1 che orchestrano una complessa risposta immunitaria¹³.

Le anticorpi dei pazienti di SARS, di MERS e di COVID-19 sono stati isolati anticorpi contro il virus SARS-

antidoti, anticorpi che sono in grado di neutralizzarne la capacità infettiva¹². I coronavirus, però, sono virus particolarmente efficaci nel sopprimere vari meccanismi protettivi della risposta immunitaria¹⁴. Sopprimono la produzione degli interferoni e bloccano la presentazione degli antigeni da parte delle glicoproteine del recettore, il che rende il virus meno suscettibile all'azione maggiore di istocompatibilità (HLA) di Classe I e di Classe II.

La questione che assume un'estrema importanza per le conseguenze nella terapia e nella prevenzione della COVID-19 sia nella messa in atto di differenti misure di *lockdown*, è stabilire se nelle persone infettate dal SARS-CoV-2 si instaura una memoria immunitaria protettiva e per quanto tempo questa memoria è in grado di proteggere da una successiva infezione. I dati a disposizione suggeriscono che le infezioni da coronavirus, incluse quelle da SARS-CoV-2, inducono una memoria protettiva. Ralph Baric ha recentemente affermato che sia la risposta immunitaria che la resistenza all'infezione dovrebbero durare almeno 6-12 mesi¹⁵. L'estrema necessità di più dati sull'immunità verso la COVID-19 è più che evidente.

Segni clinici

La infezione da SARS-CoV-2 si manifesta con una gran varietà di sintomi: può essere totalmente asintomatica o presentarsi con sintomi gravi. In Italia, il Paese che mentre si scrive ha la più elevata incidenza mondiale di nuovi casi, circa il 67% dei pazienti di COVID-19 presenta sintomi lievi mentre circa il 30% presenta sintomi che richiedono il ricovero in ospedale. I sintomi più comuni sono febbre, tosse e dispnea. Una piccola percentuale di casi riporta sintomi gastrointestinali prima della comparsa dei sintomi respiratori¹⁶.

I rapporti che sono arrivati dalla Cina indicavano che solo il 5% delle persone infette aveva bisogno del ricovero in un'unità di terapia intensiva, mentre meno del 3% aveva necessità di un respiratore per la ventilazione meccanica¹⁵. Invece, i dati più recenti che derivano dalla Lombardia mettono in evidenza un numero più alto di ricoveri in unità di terapia intensiva, dell'ordine del 12% di tutti i casi di COVID-19, molto di più ospedalizzati¹⁷.

Il tasso di mortalità per ogni caso di COVID-19 (il *Case Fatality Rate*) varia nei vari Paesi del mondo. In Italia il tasso di mortalità è stimato al momento dell'8,5%, ma esso varia significativamente tra le fasce d'età. Fino a 40 anni non si ha quasi nessun decesso mentre tra le persone di oltre novant'anni la mortalità varia dallo 0,3 al 1%. La probabilità di avere una malattia con decorso più grave e di morire è più alta nei pazienti che presentano anche altre patologie¹⁷.

Test diagnostici: virus e anticorpi

Test del virus. La pietra miliare nei test diagnostici è costituita dai saggi basati sulla PCR (*Polymerase Chain Reaction*) che permettono di rilevare la presenza dell'RNA del virus SARS-CoV-2 nei tamponi nasali. Il test attualmente utilizzato deve essere eseguito da personale specializzato e richiede circa 4 ore. Questo test di gravi limitazioni, ad esempio, in pazienti avanzati, i tamponi nasali possono essere negativi mentre i test di broncoalveolari sono positivi e la frequenza dei falsi negativi in pazienti asintomatici può essere più alta. Inoltre, al momento della stesura di questo documento, i tamponi che inattivano il virus non sono più disponibili, almeno in Lombardia. Un test di un'ora (DiaSorin, Italia), sempre basato sulla PCR è stato appena approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti e ciò potrebbe migliorare la potenzialità diagnostica¹⁹. Sempre negli Stati Uniti la FDA ha approvato dei “test a casa”: i tamponi vengono spediti a casa insieme a istruzioni dettagliate. Successivamente il tampone viene rispedito ad un laboratorio diagnostico per l'analisi²⁰.

Test degli anticorpi. L'individuazione degli anticorpi presenti nel siero è una tecnica di estrema importanza, sia per la diagnosi individuale sia per gli studi epidemiologici. Al momento in cui si scrive i test diagnostici disponibili commercialmente basati sugli anticorpi non sono stati ancora validati e messi in paragone con i test basati sulla PCR. Tuttavia, il recente documento di un'istituzione accademica suggerisce che test basati sulla rilevazione di anticorpi contro il SARS-CoV-2 potranno presto fornire dati molto interessanti²¹. La messa a punto di test validati ed affidabili che rilevino la presenza di anticorpi anti SARS-CoV-2 sarà presto di fondamentale importanza sia per la diagnosi, sia per le stime epidemiologiche della diffusione dell'infezione e per valutare la persistenza della memoria immunitaria. Questo tipo di analisi fornirà anche le informazioni necessarie sulle persone che possono tornare al lavoro, pressoché senza pericolo, quando i *lockdown* saranno attenuati o eliminati.

Trattamenti

Trattamento farmacologico. In condizioni non controllate, una gamma molto varia di farmaci è stata somministrata ai pazienti di COVID-19. Questi vanno dai farmaci anti-retrovirali e anti-virali ai preparati della medicina tradizionale cinese. Una discussione dettagliata di tutti i composti e delle strategie terapeutiche adottate va al di là dello scopo di questo rapporto. Però, come affermato nell'Introduzione, mentre comprendiamo la natura della sfida costituita da una *medicina di emergenza*, non possiamo non essere di accordo con il parere editoriale dell'autorevole *New England Journal of Medicine* sul fatto che “... *studi clinici di alta qualità, avviati rapidamente, possono essere realizzati anche in situazioni di epidemia e anche nelle circostanze così difficili che sono state riscontrate a Wuhan*” e con l'editoriale del *Journal of American Medical Association* che chiede l'attivazione di studi clinici rigorosi^{1, 22}.

È proprio perché l'efficacia di vari farmaci è stata molto spesso proclamata senza che siano stati fatti seri studi che recentemente l'OMS ha annunciato l'attivazione di un ampio studio globale, chiamato SOLIDARITY, studiato proprio per stabilire se qualcuno dei farmaci fino ad ora somministrati ai pazienti di COVID-19 sia risultato efficace. Si tratta di uno sforzo senza precedenti, che coinvolge molte migliaia di pazienti in una ventata di Paesi, volto ad ottenere finalmente solide certezze cliniche²³.

Trattamenti essenziali: il supporto respiratorio e l'insufficienza d'organo. Attualmente non esistono terapie specifiche per la COVID-19. La terapia di supporto è ciò che può far guadagnare tempo al paziente operante a valle delle funzioni di base. Nel contesto di una grave ed acuta insufficienza respiratoria, la terapia di supporto potrebbe voler dire ventilazione meccanica invasiva e / o non invasiva (sotto forma di ossigeno ad alto flusso, pressione positiva e continua sulle vie aeree o ventilazione non invasiva). I pazienti che richiedono ventilazione meccanica invasiva di solito sono molto malati e hanno bisogno delle risorse delle unità di terapia intensiva, sia in termini di assistenza infermieristica che di tempo e tecnologie medicali. Molti di questi

ti sviluppano una forma di insufficienza respiratoria acuta definita come ARDS (*Acute Respiratory Syndrome*).

ei cardini del trattamento dell'ARDS è la cosiddetta "strategia polmonare protettiva". Questa modalità di nento consiste nell'utilizzare le pressioni più basse e ridurre i volumi della ventilazione necessaria per nare il sangue, in modo da evitare che sia proprio la ventilazione a causare un danno al polmone. Nei iù gravi di ARDS, l'ossigenazione extracorporea a membrana (*Extra Corporeal Membrane Oxygenation*,) può essere utilizzata per sostituire temporaneamente lo scambio gassoso dei polmoni malati. In casi, il paziente viene messo in posizione prona per sfruttare l'effetto della gravità sul flusso di sangue le parti dei polmoni che sono meglio aerate.

ncentrando l'attenzione sulla protezione dei polmoni e lasciando loro il tempo di guarire, è necessario re particolare attenzione anche a sostenere gli altri organi. Farmaci vasopressori devono essere ati per mantenere un'adeguata perfusione sanguigna, i fluidi organici devono essere attentamente titolati itare sia l'ipovolemia che l'ipovolemia. Nel caso si sviluppasse una lesione renale acuta può essere aria una terapia dialitica sostitutiva.

è al momento non vi siano prove convincenti sull'efficacia di nessun altro farmaco sui pazienti di D-19 con insufficienza respiratoria acuta, sono stati sviluppati vari protocolli clinici basati su farmaci anti-clorochina, farmaci anti-infiammatori, solo per citarne qualcuno. Si riporta il razionale e le evidenze e di alcuni di questi trattamenti.

aci antivirali

navir / ritonavir. La combinazione di questi due farmaci, comunemente utilizzata per il trattamento fezione da HIV, è stata frequentemente somministrata ai pazienti di COVID-19. Tuttavia, un recente randomizzato su pazienti in stadio avanzato non ha messo in evidenza alcun beneficio²⁴. A questo ulteriori studi clinici basati su un alto numero di pazienti sono necessari per valutare se questa nazione è efficace nelle fasi più precoci della malattia.

desivir. Questo farmaco dimostra una potente attività anti-virale sia in saggi *in vitro* sia in un modello le di MERS. La sua efficacia sui pazienti di COVID-19 è in corso di valutazione²⁵.

ochina e idrossiclorochina. Queste due sostanze sono dotate di attività antivirale e hanno la capacità di mere la reazione infiammatoria (vedi più sotto). Il loro potenziale nel trattamento della COVID-19 deve a essere stabilito.

terferoni. Il razionale che sta alla base dell'utilizzazione degli interferoni, sia per via sistemica che per ol, è già stato menzionato al punto 3. In precedenza, gli interferoni sono stati utilizzati in casi di Ebola e ²⁷. Sarà interessante valutarne il potenziale curativo in sottogruppi di pazienti di COVID-19 selezionati ase delle citochine in circolo e dei profili immunitari.

ro farmaci che sembrano essere più promettenti e che saranno inclusi nell'ampio studio globale MS (SOLIDARITY, vedi sopra) sono il remdesivir, la clorochina e l'idrossiclorochina, i lopinavir e gli in combinazione con l'interferone-beta²³.

ori dell'infiammazione. Numerose evidenze sperimentali e cliniche mettono in evidenza che una ta immunitaria non ben controllata o un'eccessiva infiammazione possono amplificare il danno dei i, dimostra nei pazienti di SARS, potrebbe essere vera anche nei pazienti di COVID-19. Gli alti livelli chine pro-infiammatorie (ad esempio di IL-6, di TNF, di IL-1 e di chemochine) e il significato prognostico anno gli alti livelli di IL-6 nei pazienti infetti da coronavirus giustificano appieno le strategie terapeutiche a limitare la risposta infiammatoria²⁸.

ibire risposte infiammatorie eccessive vengono utilizzati anticorpi monoclonali contro l'IL6, contro il ore dell'IL-6 (tocilizumab), contro l'IL-1 (ad esempio il canakinumab) e viene anche utilizzato un onista del recettore dell'IL-1 (anakinra). Alternativamente si interferisce con le funzioni del Complemento ilizzano inibitori delle vie di segnalazione dei recettori delle citochine (JAK1,2) come ad esempio il inib. Va ricordato che la clorochina, proposta come farmaco anti-virale, ha anche proprietà osoppressive e anti-infiammatorie. A questo proposito, l'ipotesi che l'uso della clorochina come co antimalarico sia alla base dell'apparente maggior resistenza dell'Africa alla diffusione della COVID-19 ene conto del fatto che, da lungo tempo, questo farmaco non è quasi più usato per trattare la malaria.

izumanb, un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il recettore delle IL-6 è l'unico, tra questa i farmaci, per cui siano disponibili numerosi dati clinici. Questo anticorpo è usato, anche se amente, per il trattamento dell'artrite reumatoide e per controllare la "sindrome da rilascio di citochine" manifesta nella terapia cellulare CAR-T basata sulla somministrazione di linfociti geneticamente cati. Al meglio delle nostre conoscenze, il Prof. Haiming Wei, Hefei, Cina, ha portato avanti la prima inistrazione sperimentale di tocilizumanb su un piccolo numero di pazienti di COVID-19, cui ha fatto o un uso diffuso di questo farmaco in Cina e la sua inclusione nelle linee guida emesse in Cina il '2020²⁹. E' da notare che successivamente nuovi studi con tocilizumanb sono stati avviati in Cina ed in arti del mondo, tra cui l'Italia, dove sono svolti sotto l'egida dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

orpi terapeutici. Il plasma dei pazienti guariti è stato usato come sorgente di anticorpi fin dai primi dell'Immunologia. Anche se l'efficacia terapeutica di quest'approccio è ancora da stabilire, in Cina e in arti del mondo, tra cui l'Italia, il plasma dei pazienti guariti è stato usato per trattare i malati di D-19, come era stato fatto in precedenza con i pazienti affetti da Ebola.

rpi monoclonali umani diretti contro i componenti del virus SARS-CoV-2, ed in particolare contro la ra Spike, sono in fasi diverse di sviluppo in numerosi laboratori accademici ed industriali^{30,31}. Benché approccio sia molto interessante, va notato che, sia nel caso del virus della SARS che di altre infezioni gli anticorpi possono, in particolari condizioni, facilitare l'ingresso del virus dentro le cellule (fenomeno ciuto come ADE, *Antibody Dependent Enhancement*)³³ e causare un danno dei tessuti³³. Ribadendo

ncetto già più volte espresso, anche nel caso delle terapie basate sugli anticorpi sarà necessario
dere a rigorose valutazioni cliniche della loro efficacia e delle possibili controindicazioni.

ni anti SARS-CoV-2*

*sta sezione è una rielaborazione di “G Forni e A Mantovani, COVID-19: Si fa presto dire vaccino”,
o apparso sul blog dell’Accademia, Huffington Post*

luzione. La speranza e l’enfasi che i media e le persone comuni stanno ponendo sull’aver al più presto
cino che protegga contro la COVID-19 derivano dai grandi trionfi che i vaccini hanno avuto e stanno
o nel controllo delle malattie infettive¹².

emi preliminari. Non sempre, però, i vaccini proteggono bene. Abbiamo ancora una lunga lista di gravi
ie infettive verso le quali i vaccini sono solo parzialmente efficaci ed abbiamo una serie di clamorose
tte. In effetti, ogni malattia costituisce un problema immunologico a sé: anche oggi, con tutti i dati in
possesso, è difficile prevedere quale vaccino possa essere veramente efficace. Questa difficoltà si
tua nel caso della COVID-19, una malattia giovane su cui gli studi in corso nei laboratori di tutto il
o stanno portando incessantemente nuovi dati. Inoltre, i virus a RNA vanno incontro a frequenti
ioni, motivo questo per cui è spesso non facile preparare vaccini in grado di proteggere efficacemente
le malattie causate da virus a RNA.

nde aperte. Per quanto riguarda la possibilità di avere un efficace vaccino per la COVID-19 è
sario poter rispondere con certezza ad alcune domande essenziali³⁴:

ienti che sono guariti, sono protetti verso una re-infezione?

uesta protezione esiste, per quanto tempo persiste?

rotezione immunitaria contro l’infezione da parte del virus SARS-CoV-2 si basa principalmente sugli
rpi anti-virus o sulla reazione dei linfociti T *killer*?

ti casi, la guarigione da una malattia virale dipende dall’azione degli anticorpi presenti nei fluidi organici,
neutralizzano le singole particelle virali, combinata con l’attività *killer* dei linfociti che scovano ed uccidono
ule dell’organismo infettate dal virus che si stanno trasformando in fabbriche di milioni di nuove
lle virali. Ci sono tuttavia malattie virali la cui guarigione dipende principalmente, se non
ivamente, dalla risposta anticorpale ed altre in cui, invece, è essenziale l’azione distruttiva dei linfociti T
Qual è il caso della COVID-19?

o della Coalition for Epidemic Preparedness and Innovations (CEPI). Nel gennaio 2017, durante il
Economic Forum a Davos, è stata istituita la CEPI, un’organizzazione internazionale con sede ad Oslo,
a lo scopo di promuovere lo sviluppo e lo stoccaggio di vaccini contro quei microbi che si prevede
bero causare nuove e spaventose epidemie: una quantità significativa di fondi è stata elargita dalla Bill
inda Gates Foundation, dal Welcome Trust e dai governi di numerosi paesi. Le principali compagnie
ceutiche multinazionali hanno annunciato la loro collaborazione.

itata proprio la CEPI che, insieme a numerose altre iniziative pubbliche e private, già durante le
sime fasi dell’epidemia di COVID-19 ha attivato, finanziato e coordinato numerosi progetti per la
razione di vaccini contro il virus SARS-CoV-2 seguendo strategie concettuali e tecnologiche tra loro
diversificate. Questa diversificazione è apparsa subito essenziale proprio perché, per molte malattie,
incipalmente nel caso di una malattia nuova come la COVID-19, è difficile prevedere quale sia il tipo di
ta immunitaria, e quindi quale sia il tipo di vaccino, che meglio protegga contro l’infezione³⁵.

ni a RNA. Il 17 marzo 2020, il Dr. Michael Witte ha iniettato ai volontari la prima dose di un vaccino a
contro il virus SARS-CoV-2 preparato da Moderna, una società di biotecnologie di Cambridge, MA³⁶
orizzata dalla CEPI. I vaccini a RNA sono stati sviluppati proprio per essere prodotti in brevissimo
o. L’RNA specifico per una particolare proteina virale viene veicolato dentro le cellule da particelle simili
s, nei liposomi oppure legato a nanoparticelle. Una volta che l’RNA è penetrato dentro le cellule
ganismo, queste utilizzano la sua informazione genetica per produrre la proteina verso cui si vuole
e la reazione immunitaria.

ni a DNA. Altre ditte di biotecnologie, tra cui la TAKIS Biotech, Castel Romano, stanno sperimentando,
a su animali, vaccini a DNA contro il SARS-CoV-2. Anche i vaccini a DNA si basano sulla possibilità di
e le cellule del corpo a produrre per un breve tempo le proteine contro cui si vuole indurre la risposta
itaria. Dati, ormai acquisiti da tempo, indicano che i vaccini a DNA stimolano la produzione di anticorpi
ssono anche indurre l’attivazione dei linfociti T *killer*. Tuttavia, sia i vaccini a RNA che i vaccini a DNA
ono stati ancora specificatamente saggiati sulle persone anziane, la fascia di popolazione che ha il
or bisogno di un efficace vaccino anti COVID-19³⁷.

ni proteici. Oltre ai vaccini innovativi a RNA e a DNA, più veloci ed economici da mettere a punto, altri
tori, come quelli della Queensland University in Australia stanno preparando, sotto l’egida della CEPI,
i anti COVID-19 utilizzando la tecnica della *reverse vaccinology* sviluppata da Rino Rappuoli della GSK
a. Partendo dalla sequenza dell’RNA del virus SARSCoV-2 vengono identificate le proteine della
icie virale. Frammenti selezionati di queste proteine, prodotti in laboratorio con la tecnologia del DNA
inante, vengono mescolati con i nuovi adiuvanti di origine sintetica che sono in grado di indurre risposte
itarie ottimali anche negli anziani.
boratori stanno seguendo strategie ancora più innovative o strategie più tradizionali che richiedono più
per essere messe a punto.

zione del vaccino. La somministrazione del nuovo vaccino su un numero limitato di volontari, come
à avendo luogo con il vaccino sviluppato da Moderna, consente di capire se il vaccino induce una buona
ta anticorpale e/o l’attivazione dei linfociti T *killer* e se la sua somministrazione causa eventi avversi
rti. Successivamente, la vera valutazione dell’efficacia del nuovo vaccino si baserà su studi
mizzati e controllati che confronteranno l’incidenza della COVID-19 in gruppi di persone vaccinate e non
iate.

estensione di queste valutazioni a gruppi progressivamente più numerosi e per periodi più lunghi potrà
re se uno, numerosi o nessuno dei nuovi vaccini anti COVID-19 è in grado di prevenire con efficacia e

mpi prolungati l'infezione da parte del virus SARS-CoV-2 e se la sua somministrazione è associata o a eventi collaterali importanti.

le connesse ad una valutazione accelerata. E' probabile che, a fronte dell'enorme pressione data dall'incombere della pandemia di COVID-19, vengano inizialmente utilizzati indicatori indiretti (*gate markers*) dell'efficacia del vaccino, come la valutazione della quantità di anticorpi o l'intensità della risposta dei linfociti T *killer* indotti dal vaccino sui volontari per decidere se, inizialmente, il vaccino possa inciare ad essere utilizzato.

è l'urgenza del vaccino che, per verificarne l'efficacia, si prospetta anche l'eventualità di vaccinare e di re col SARS-CoV-2 volontari informati³⁸. Tuttavia, ancora una volta si ribadisce che anche nel caso COVID-19, la somministrazione del vaccino deve essere associata ad un rigoroso studio della sua zza. Questo punto assume una particolare importanza proprio perché un vaccino non è un farmaco per re ammalate che rischiano la vita quanto piuttosto un trattamento che viene somministrato a chi sta per prevenire il rischio di ammalarsi³⁸.

sa per mettere a punto un vaccino anti COVID-19 non solo è giustificata ma assolutamente necessaria. ia, nella sua messa a punto deve essere incluso il tempo necessario per valutarne gli effetti collaterali. ni casi, vaccini preparati contro altri coronavirus o virus di altro tipo hanno peggiorato la malattia³⁹ o indotto immunopatologie di tipo T *helper2*⁴⁰. Queste eventualità devono venire attentamente valutate luse prima che un vaccino appena prodotto venga distribuito per combattere la pandemia e le sue ssive comparse.

emi connessi con la produzione. Una volta che il nuovo vaccino sia stato validato, i problemi ssivi saranno correlati alla produzione e distribuzione di milioni (miliardi?) di dosi del nuovo vaccino. nno essere affrontati i complessi problemi tecnologici, organizzativi, regolatori ed economici connessi ia produzione e distribuzione. Produrre centinaia di milioni di dosi di un vaccino a RNA o DNA potrebbe ò complicato, e ciascuna dose potrebbe risultare costosa in quanto per immunizzare efficacemente e, inolare per immunizzare efficacemente una persona anziana, potrebbe essere necessaria una quantità amente alta di RNA o DNA³⁷.

este considerazioni nasce l'idea che i vaccini anti COVID-19, se efficaci, difficilmente saranno omente disponibili prima di un anno o più. Questo lungo intervallo solleva un altro problema: come ci si se tra uno o due anni i vaccini anti COVID-19 non fossero più importanti o se venissero utilizzati solo da ccola popolazione in una particolare area del mondo? Non possiamo prevedere quale sarà l'evoluzione COVID-19, se la pandemia si esaurirà, se l'infezione persisterà solo in particolari aree, o se icamente nel mondo serpeggeranno nuove epidemie.

vaccini e il BCG. Al momento non sono disponibili dati attendibili sull'impatto della vaccinazione anti- ziale e dei vaccini anti-pneumococco sull'incidenza e progressione clinica della COVID-19. Tuttavia, va neato che si concorda per varie ragioni con il raccomandare la vaccinazione anti-pneumococcica agli ri, per la sua efficacia contro le infezioni da pneumococco, perché protegge contro la superinfezione da dello pneumococco nel corso delle infezioni virali e perché permette di ridurre la comparsa di batteri anti agli antibiotici.

in qualche modo collegato ai vaccini è da menzionare l'ipotesi che il "vecchio" vaccino antitubercolare ò Calmette Guerin (il BCG) riduca il rischio di infezione da parte del virus SARSCoV-2. Per valutare a ipotesi, un gruppo di ricercatori dei Paesi Bassi sta avviando una sperimentazione clinica su 1,000 ori sanitari. Studi simili in altri Paesi valuteranno se il vaccino BCG aumenta la resistenza delle persone ie verso l'infezione da parte del virus SARSCoV-2⁴¹. L'immunità innata discussa più sopra (Vedi 4, ità innata) svolge un ruolo chiave nel controllo delle prime fasi dell'infezione. Pertanto, è interessante ategie che aumentano l'immunità innata, come avviene in seguito all'inoculo del BCG, siano vagliate pidemiologi e in studi clinici controllati.

redness o l'essere preparati

nte all'enorme tragedia di morte e sofferenza provocata dalla pandemia di COVID-19, di fronte al ro sociale ed economico che sta causando, è inevitabile chiedersi quanto il mondo nel suo complesso e in particolare erano o avrebbero dovuto essere preparati.

ido il "2019 Global Health Security Index ranking"^{42, 43} l'Italia non era particolarmente attenta ai mi posti dalla diffusione delle malattie infettive. E' giustificato questo giudizio? In poche settimane oltre dici e 50 infermieri in Italia hanno perso la vita a causa della pandemia e un numero ancor maggiore è osto in isolamento perché infetto. E' una perdita gravissima che non dovremo mai più permetterci.

nente si sarebbe potuto fare di più, in numerosi aspetti di cui alcuni molto importanti e relativamente ici^{44, 45}. D'altra parte, molti altri paesi e gli stessi organismi internazionali si sono mossi in modo poco nato, spesso confuso e a volte contraddittorio.

isogna dimenticare, però, che solo pochi mesi or sono l'ipotesi di destinare energie e risorse per essere o preparati verso una possibile, ma comunque ipotetica pandemia non avrebbe avuto la forza di are indifferenza, scetticismo, atteggiamenti anti-scientifici e sospetti di oscuri interessi e corruzione. arebbe stato possibile indurre un paese che ha difficoltà a convincere una quota elevata della sua azione dell'importanza delle vaccinazioni basilari dell'infanzia, a destinare una parte significativa delle ò per essere preparati verso un evento mai visto, come una nuova pandemia? Quasi tutti i paesi del o hanno questo tipo di problema che declinano ognuno in modo diverso sulla base della propria cultura

alutazione di come l'Italia ed il mondo potevano essere meglio preparati e di come si sta reagendo di alla pandemia, potrà essere fatta solo quando la pandemia sarà finita. E' comunque probabile che in la *preparedness* sarà molto più al centro dell'interesse nella politica della salute pubblica⁴³.

ione sui pericoli di atteggiamenti anti-scientifici e sugli errori nell'allocazione delle risorse che l'Italia ed il o stanno vivendo è complessa e durissima, così dura che oggi non si può avere un'idea chiara del

' che ci sta aspettando.

RENZE ([vedi qui](#))

ile 2020

oduzione riservata

amenti: 0

Ordina per

giungi un commento...

[Log-in Commenti di Facebook](#)

articoli in Studi e Analisi



Giornata mondiale della Salute 2021. "Costruire un mondo più giusto e più sano perché il Covid ha aumentato le disuguaglianze in sanità". Ecco le 5 azioni promosse

[L'Oms](#)



"L'equità in sanità come valore. Al via il 'ReSpes' dove saranno censite tutte le buone pratiche". Intervista a Gianfranco Costanzo (Inmp)



Coronavirus. Brusaferrò (Iss): "Non parlerei di 'picco' ma di un 'plateau' dell'epidemia, da cui iniziare lenta discesa"



Coronavirus. Lieve incremento dei casi ma trend stabile. Il totale arriva a 105 mila, di cui 15.729 guariti e 12.428 decessi. **Quasi 10 mila i sanitari contagiati**



Ripensare i servizi in una ipotesi di convivenza con pandemie virali



Covid-19. Meglio un Ssn basato sulla "Patient Centered" o sulla "Community Centered"

quotidianosanita.it
giornale online
di informazione sanitaria.
Quotidianosanita s.r.l.
00187 Roma
Tel. 06.89.27.28.41

incompagnia, 16
via - Roma

Stazione Caracciolo, 18
00187 Roma (RM)

Direttore responsabile
Cesare Fassari

Direttore editoriale
Francesco Maria Avitto

Presidente e AD
Vincenzo Coluccia

Direttore generale
Ernesto Rodriguez

Redazione
Tel (+39) 06.59.44.62.23
Tel (+39) 06.59.44.62.26
Fax (+39) 06.59.44.62.28
redazione@qsedizioni.it

Pubblicità
Tel. (+39) 06.89.27.28.41
commerciale@qsedizioni.it

Copyright 2013 © QS Ediz
Tutti i diritti sono riservati
- P.I. 12298601001
- iscrizione al ROC n. 233;
- iscrizione Tribunale di Roma
115/3013 del 22/05/2013

Riproduzione riservata.
[Policy privacy](#)