

COVID-19.

ANCORA CONTRO IL NEGAZIONISMO E IL RIDUZIONISMO

Francesco Bottaccioli

L'offensiva dei negazionisti della pandemia è in pieno svolgimento: in piazza, con il caravanserraglio della destra estrema violenta; sui social media, con le dichiarazioni di alcuni operatori sanitari. Ora, a parte il fatto che, fossi in questi ultimi, mi preoccuperei di essere in tale compagnia a manifestare "contro la soppressione delle libertà individuali", che, se non fosse oscena, ci sarebbe da sghignazzare, visto il pedigree democratico di Casa Pound e Forza Nuova, ritengo che occorra proseguire nella discussione sui fondamenti erronei del ragionamento proposto. Così come penso sia inaccettabile e pericoloso ridurre la lotta alla pandemia alle misure di contenimento fisico e all'attesa del vaccino.

I NEGAZIONISTI. PRIMO PRESUPPOSTO FALSO: LA PANDEMIA NON ESISTE

I negazionisti fondano il loro ragionamento su due presupposti: la pandemia non esiste e la malattia da SARS-CoV-2 si cura.

Mentre scrivo (7 giugno 2020), i contagiati accertati nel mondo sono 7 milioni e i morti oltre 400.000, con tasso di letalità (rapporto tra contagi accertati e mortalità) medio attorno al 6%; ricordo che il tasso di letalità della influenza stagionale è meno dell'1%. In alcuni Paesi, la pandemia è tutt'ora in forte crescita: Stati Uniti, Inghilterra, Brasile e in generale America Latina, India. In alcune nazioni e in alcune regioni il rapporto tra mortalità e popolazione è particolarmente elevato: Belgio, Svezia, Inghilterra, Lombardia. Solo per fare un esempio clamoroso: la Svezia ha più morti della Cina. La prima ha 10 milioni di abitanti, la seconda un miliardo e quattrocento milioni. Avendo tutti vissuto sulla nostra pelle la pandemia in corso, sappiamo che Stati Uniti, Inghilterra, Brasile, Svezia si sono distinti per la negazione della pandemia e per il rifiuto di adottare rapidamente misure di contenimento dei contatti interpersonali. Il Presidente brasiliano addirittura ha pensato bene di oscurare o manipolare i dati della pandemia. Per inciso: queste vicende mi fanno venire la pelle d'oca al pensiero di quello che sarebbe successo se in Italia ci fosse stato un Governo come quello di Trump e Bolsonaro a gestire l'epidemia.

Ora, chi ha seguito un corso di laurea in medicina e in altre professioni sanitarie, è stato educato all'uso della razionalità e del metodo scientifico per interpretare i fenomeni. A differenza di chi non ha una formazione scientifica e dei metafisici e dei mistici che invocano fenomeni extranaturali oppure relazioni causa-effetto fantasiose, chi usa la razionalità sa che per ogni fenomeno ci sono delle cause. Spesso non si trovano, ma compito della scienza è cercarle. Nella fattispecie, la causa del COVID è chiara perché abbiamo un riscontro di laboratorio (il test che identifica l'RNA virale nella mucosa nasofaringea dei contagiati). Abbiamo anche la sequenza genica del virus che lo assegna alla famiglia dei Coronavirus e lo collega alle recenti varianti (SARS-CoV e MERS-CoV) che hanno prodotto epidemie circoscritte altamente letali. Conosciamo, con un buon grado di approssimazione, il meccanismo molecolare con cui il virus infetta le cellule (legame spike-ACE-2). Abbiamo dati sempre più precisi sulla patogenesi dell'infezione che chiunque abbia una formazione di base aggiornata in immunologia può immediatamente comprendere. Il virus infatti non produce danni o causa solo sintomi lievi-moderati se il sistema immunitario risponde adeguatamente; riesce invece a produrre una malattia grave, anche con esito letale, se non solo si

diffonde a livello degli organi e tessuti, ma anche se fa impazzire la risposta immunitaria, squilibrandola in senso infiammatorio inefficace, che danneggia direttamente i polmoni, altri organi vitali, tra cui cuore e reni, e i vasi con frequente coagulopatia a carico dei vasi piccoli-medi. L'esito letale può quindi verificarsi in virtù del danno combinato a organi vitali e all'emostasi, prodotto dall'infezione virale e dalla risposta immunitaria favorevole all'infiammazione sistemica.

La verifica delle autopsie

Questa ricostruzione della patogenesi comincia ad essere documentata anche dai primi report di autopsie su deceduti da COVID-19, che identificano nei cadaveri i seguenti cambiamenti patologici: "Entrambi i polmoni mostrano un diffuso danno alveolare, con edema, membrane ialine e proliferazione di fibroblasti. Trombosi delle piccole e medie arterie polmonari è stata riscontrata, in vari gradi, in tutti i pazienti studiati"¹. Ma il virus è stato trovato? Un altro Report autoptico lo conferma: è stata identificato "un grave danno endoteliale associato alla presenza di virus intracellulare e di membrane cellulari distrutte"². Lo stesso report ci dà anche un'altra preziosa informazione. Gli anatomopatologi hanno studiato in parallelo deceduti per COVID-19 e deceduti per polmonite da influenza stagionale: "La presenza di trombosi e di microangiopatia dei vasi polmonari è 9 volte superiore nei pazienti morti per COVID rispetto a quelli morti per influenza stagionale ($p < 0.01$)". Da qui la notevole superiore letalità del SARS-CoV-2 rispetto ai virus influenzali noti, che possono anch'essi causare polmoniti mortali.

Conclusione sul primo punto: la pandemia esiste, a livello mondiale è in corso, ed è causata da un virus identificato, SARS-CoV-2, che, basandosi su una risposta immunitaria inadeguata e favorevole alla diffusione dell'infezione, causa, in una quota di contagiati, una malattia grave, con infiammazione sistemica, danno multiorgano e coagulopatia, che può avere un esito mortale.

SECONDO PRESUPPOSTO FALSO: LA MALATTIA È CURABILE

Al momento non abbiamo nessun farmaco specifico che sia in grado di bloccare l'azione del virus. Prove di laboratorio avevano indicato la cloroquina e la idrossicloroquina efficaci nel neutralizzare il virus. Non abbiamo prove cliniche al riguardo. È vero che uno studio pubblicato su *Lancet*, negativo sull'efficacia della cloroquina, è stato ritirato dagli autori perché la ditta che aveva fornito il database si è rifiutata di consegnare le cartelle cliniche a un panel di revisori indipendente, accampano il rispetto della privacy dei pazienti, ma questo non dimostra che i farmaci in questione siano efficaci. Anche qui occorre seguire la logica: il fatto che uno studio sia stato ritirato dimostra solo che quello studio ha delle falle e quindi non va preso in considerazione. Tutto qui. Non dimostra che la cloroquina funziona. Se si vuole mostrare l'efficacia occorrono studi che la dimostrino. Abbiamo invece altri studi, non retrospettivi come era il caso di *Lancet*, ma

¹ Lax SF, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series [published online ahead of print, 2020 May 14]. *Ann Intern Med.* 2020;M20-2566. doi:10.7326/M20-2566

² Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 21]. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMoa2015432. doi:10.1056/NEJMoa2015432

prospettici, che dimostrano l'inefficacia di questi farmaci in ospedale³ e anche nelle prime fasi post-contagio⁴.

Questo vuol dire che dobbiamo mettere una pietra sopra questi farmaci? No, perché dobbiamo aspettare i risultati di altre decine di sperimentazioni in corso che ci diranno se la cloroquina è sicura, il carico di effetti collaterali, il suo eventuale grado di efficacia e in quale stadio della malattia usarla⁵.

In secondo luogo, si è molto discusso sull'uso del plasma ricavato dal sangue dei convalescenti da COVID-19. Prove incoraggianti, ma, purtroppo, ancora non definitive, vengono dal primo trial randomizzato controllato sull'uso di plasma da convalescenti, ricco di anticorpi neutralizzanti il virus⁶. Questa ricerca, realizzata in Wuhan, non ha potuto raggiungere un campione adeguato, perché la pandemia alla fine s'è fermata riducendo così il campione alla metà del necessario per avere la sufficiente potenza statistica. Resta il fatto che questa ricerca dimostra che alcuni miglioramenti si hanno nei pazienti che hanno ricevuto il plasma, ma solo in quelli che non erano in uno stadio critico della malattia. Del resto, anche l'esperienza pregressa dice che l'uso di anticorpi ha il massimo di efficacia se la somministrazione avviene nei primi giorni della malattia. Occorrono quindi altre ricerche per valutare il livello di efficacia di questa promettente terapia. Analoghi discorsi possono essere fatti per le sperimentazioni in corso su altri farmaci come l'antivirale remdesivir, e l'anti-infiammatorio tocilizumab per i quali ad oggi mancano studi controllati.

Questo vuol dire che non si possono trattare a casa, fin dalle prime fasi, persone infettate oppure semplicemente esposte? Oppure che i medici non hanno nessun strumento per intervenire? Non è assolutamente così.

La tragedia italiana è il risultato della carenza della medicina territoriale e dei reparti di terapia intensiva, frutto della ideologia e della politica neoliberista, che, negli ultimi decenni, ha accomunato destra e sinistra e che ha devastato la nostra sanità. La Germania, che ha adottato lo stesso lock down nostro, ha avuto molti meno morti perché aveva un numero di posti di terapia intensiva 5 volte superiore al nostro, una medicina territoriale prontamente allertata e dotata delle protezioni necessarie e un sistema di monitoraggio diagnostico nettamente più efficace. Insomma, la qualità del servizio sanitario nazionale fa la differenza, ma senza lock down nemmeno la super-efficiente Germania ce l'avrebbe fatta a contenere i morti sotto i 10.000, come si è verificato.

Inoltre, lo abbiamo detto e scritto fin dall'inizio della pandemia, noi siamo fermamente convinti che sia possibile contenere ritorni di fiamma e porre fine all'epidemia, in tempi ragionevoli, nel nostro Paese, combinando misure comportamentali di prudenza e cure preventive sul territorio, ricostruendo una sanità territoriale integrata con altre figure sanitarie come psicologi, nutrizionisti,

³ Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 7]. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2012410. doi:10.1056/NEJMoa2012410

⁴ Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMoa2016638. doi:10.1056/NEJMoa2016638

⁵ Cohen MS. Hydroxychloroquine for the Prevention of Covid-19 - Searching for Evidence [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMe2020388. doi:10.1056/NEJMe2020388

⁶ Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. Published online June 3, 2020. doi:[10.1001/jama.2020.10044](https://doi.org/10.1001/jama.2020.10044)

terapeuti manuali, medici esperti in medicina tradizionale cinese, che ha dato ottima prova di sé a Wuhan.

Sanità territoriale integrata capace di erogare cure e indicazioni per mantenere o ripristinare l'equilibrio della principale risorsa contro l'infezione: il sistema immunitario. Diciamo questo con assoluta cognizione scientifica, essendo ampie le evidenze sul ruolo protettivo dell'immunità da parte dell'alimentazione, della gestione delle emozioni, della mobilitazione fisica e delle terapie naturali^{7,8}. Questo approccio potrà anche consentire un uso più sicuro dei farmaci autorizzati o impiegati fuori dalle indicazioni approvate (off-label).

Conclusione sul secondo punto: una cura specifica ed efficace ad oggi non esiste. Quindi, nel mentre va intensificata la sperimentazione clinica su farmaci e altre modalità terapeutiche, come la trasfusione di plasma da convalescenti COVID, potenzialmente efficaci, va altresì promossa con forza una riorganizzazione radicale della medicina di base, che si trasformi in servizio di cure integrate territoriali (SCIT) che includa altre figure sanitarie, sia nell'ambito psicologico che in quello nutrizionale e di cure complementari.

I comportamenti responsabili vanno incentivati, soprattutto da parte dei medici, la cui deontologia obbliga alla verifica scientifica delle opinioni espresse, alla salvaguardia della salute delle persone, sopra ogni altro interesse, personale, politico o di parrocchia.

I RIDUZIONISTI.

Il paradigma riduzionista vede solo misure di contenimento e vaccino. Le prime, in Italia, dove sono state applicate, hanno funzionato. Non sempre sono state applicate. L'esempio più chiaro è il paragone tra tre regioni colpite insieme: Veneto, Lombardia ed Emilia Romagna. Tre regioni economicamente e socialmente molto interconnesse, la cui epidemia è iniziata, nello stesso tempo, con focolai locali: Vo', Codogno, Piacenza. Veneto ed Emilia Romagna hanno circa la metà della popolazione della Lombardia, ma il Veneto ha avuto meno di 2000 morti, l'Emilia Romagna circa 4500, la Lombardia 16.000. Il virus è sempre quello, i numeri parlano da soli. È chiaro che "l'eccellenza sanitaria lombarda" è un colabrodo quando si parla di sanità pubblica.

Tuttavia, è evidente che non è possibile affidarsi solo al contenimento fisico. Il ritornello dei riduzionisti è però sempre quello: l'emergenza finirà quando ci sarà un vaccino. A parte ogni altro discorso, come quello già fatto sulle cure e sulla prevenzione integrata, è realistica questa aspettativa?

È vero che c'è un impiego di risorse umane e finanziarie incredibili⁹ e una competizione acerrima tra produttori per la realizzazione del vaccino prima possibile, ma le prime notizie che giungono dalle sperimentazioni non sono proprio confortanti. L'unico rapporto preliminare pubblicato è quello di ricercatori cinesi, dai cui dati emerge che, per ottenere un livello significativo di

⁷ D. Lazzari, A. G. Bottaccioli, F. Bottaccioli (2020) Promuovere la resilienza della popolazione italiana contro SARS-CoV2, *Pnei Review* 1: 6-25

⁸ Lazzari D, Bottaccioli AG, Bottaccioli F. Letter to the Editor: Kim, S.-W., Su, K.-P. (2020) Using psychoneuroimmunity against COVID-19, *Brain, Behavior, and Immunity* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.025> [published online ahead of print, 2020 May 13]. *Brain Behav Immun.* 2020;S0889-1591(20)30881-3. doi:10.1016/j.bbi.2020.05.036

⁹ Bologna M (2020) Vaccini anti coronavirus: facciamo il punto. Una corsa contro il tempo, ma svolta necessariamente secondo le regole dell'immunobiologia, *Pnei Review* 1: 26-31

produzione di anticorpi neutralizzanti il virus e di linfociti T antivirali, occorre una dose elevata del vaccino, che ha però effetti secondari importanti, come febbre, astenia severa, mal di testa e dolori muscolari. Al punto che i ricercatori hanno deciso di testare in fase 2 solo le dosi medie e basse del vaccino, che però sono anche quelle meno immunogeniche¹⁰. L'altra società, Moderna, che ha annunciato la fine della fase 1 di sperimentazione, ha affidato a un comunicato stampa informazioni alquanto generiche, che comunque segnalano effetti avversi di grado 3 (effetti sistemici)¹¹. Ricordo che la scala di classificazione della gravità degli effetti avversi va da 1 a 5 dove il terzo grado è classificato grave, il quarto minaccioso per la vita o causa di disabilità e il 5 registra la morte¹².

Ma c'è di più. A parte i possibili effetti avversi, alcuni ricercatori mettono in guardia da un possibile peggioramento derivante dalla sollecitazione anticorpale prodotta dal vaccino, poiché, in vitro, è stato visto che la produzione di anticorpi non neutralizzanti, che s'accompagna a quella di anticorpi neutralizzanti, può paradossalmente potenziare il potere infiammatorio del virus, che, caricato di anticorpi non specifici, può incrementare la produzione di citochine infiammatorie da parte delle cellule che infetta¹³.

Tutto ciò ci dice che, per ottenere un vaccino, auspicabile dal nostro punto di vista, che offra una copertura ottimale senza effetti avversi significativi in tutte le fasce di età, in particolare tra gli anziani¹⁴, la strada è complessa, irta di difficoltà e dall'esito assolutamente incerto.

Visto quindi che un vaccino non ci sarà per settembre-ottobre, in tempo per prevenire la possibile nuova ondata 2020-21, la tentazione è quella di offrire comunque qualcosa. Da qui la circolare del Ministro della salute, che fa seguito a una delibera ancora più perentoria della Regione Lazio, che consiglia fortemente la vaccinazione antinfluenzale. La motivazione "scientifica" è che così i medici sarebbero agevolati nella diagnosi differenziale della sintomatologia simil-influenzale del COVID. In effetti, dal punto di vista clinico le prime fasi dell'influenza stagionale e della malattia da SARS-CoV-2 sono assolutamente indistinguibili. Sarebbe possibile una discriminazione tra le due malattie se il vaccino davvero proteggesse in modo significativo dall'influenza stagionale. In realtà, l'efficacia del vaccino antinfluenzale è molto variabile a seconda delle stagioni, per diverse ragioni di cui le principali sono: 1) perché di solito non circola un solo tipo di virus, ma un mix di ceppi e 2) perché i virus in questione sono altamente variabili, rendendo così i vaccini, che sono stati costruiti sul ceppo (o ceppi) dell'influenza precedente, inadatti a intercettare il virus mutato. Per questo i vaccini antinfluenzali sono in generale scarsamente efficaci. Studi dimostrano che in alcune stagioni, a seconda della nazione interessata, il vaccino è servito quasi a niente, in altre ha protetto in media tra il 40- 50% dei vaccinati¹⁵, quindi, se il medico dovesse basarsi sulla notizia

¹⁰ Zhu FC, Li YH, Guan XH, et al. (2020) Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial [published online ahead of print, 2020 May 22]. *Lancet*. 2020;S0140-6736(20)31208-3. doi:10.1016/S0140-6736(20)31208-3

¹¹ <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-positive-interim-phase-1-data-its-mrna-vaccine/>

¹² https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf

¹³ Iwasaki A, Yang Y. (2020) The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):339-341. doi:10.1038/s41577-020-0321-6

¹⁴ Jiang, H.-w. et al. Global profiling of SARS-CoV-2 specific IgG/IgM responses of convalescents using a proteome microarray. Preprint at *medRxiv* <https://doi.org/10.1101/2020.03.20.20039495> (2020).

¹⁵ Redlberger-Fritz M, Kundi M, Popow-Kraupp T. Heterogeneity of Circulating Influenza Viruses and Their Impact on Influenza Virus Vaccine Effectiveness During the Influenza Seasons 2016/17 to 2018/19 in Austria. *Front Immunol*. 2020;11:434. Published 2020 Mar 17. doi:10.3389/fimmu.2020.00434

della vaccinazione, per escludere che un paziente abbia contratto il SARS-CoV-2, prenderebbe una cantonata e sarebbe una tragedia.

Un modo per discriminare la COVID dall'influenza stagionale c'è, è semplice, rapido e disponibile: il tampone nasofaringeo per la ricerca del materiale genetico virale.

Da qui la seguente **personale** conclusione: invece che spendere i soldi per una vaccinazione antinfluenzale di massa, il Ministero li spenda per dotare tutte le strutture sanitarie territoriali di tamponi nasofaringei e di test sierologici affidabili. È così che, a mio parere, ci si prepara all'autunno e non sparando a salve e sperperando denaro pubblico.