



## **L'epidemia Covid-19 in Italia. Riflessioni dopo 60 giorni dal paziente 1**

*Giampiero Carosi*

1.

### Dati epidemiologici

Fra i positivi al tampone rino-oro-faringeo per SARS-COV-2, analizzati per genere, le donne, che in un primo tempo apparivano in qualche modo “protette” dall'acquisizione dell'infezione e dalle sue complicanze rappresentando poco più del 40% ora, alla data del 24 aprile, hanno raggiunto la percentuale paritaria del 50% con gli uomini. Probabilmente resta minore l'impatto sulle complicanze. Per quanto concerne l'età, i giovani fino a 18 anni sono meno del 2% e le persone con <50 anni meno del 30%.

I soggetti migranti di etnia africana appaiono meno rappresentati nella statistica Covid-19 rispetto alla loro effettiva prevalenza nella popolazione. Fra le ipotesi che si affacciano per spiegare il fenomeno (la cui effettiva incidenza reale è tutta da verificare) si pensa, oltre al fatto che si tratta di popolazione giovane e sana, a un effetto protettivo della vaccinazione anti-tubercolare (BCG) o a fattori genetici di dimorfismo del recettore ACE 2. Ma vi sono nel mondo dati in contrasto: gli afro-americani della Louisiana ad es. sono fra i gruppi più colpiti e per essi si ipotizza che questo dipenda dal fatto che sono diventati ormai “americani poveri” con abitudini di cattiva nutrizione (obesità) e con limiti di accesso alle strutture sanitarie. Queste condizioni potrebbero avere minore impatto per i migranti in Italia, almeno per quelli “regolari”. Ma il dato per l'Italia è tutto da verificare poiché esiste un'ampia quota (oltre 600.000) di migranti “irregolari” che oggi vivono come fantasmi ignoti ed evitano certamente di recarsi alle strutture sanitarie e sottoporsi a tamponi.

Degli oltre 106.000 soggetti con infezione, oltre 80.000 si trova in quarantena a domicilio e 21.000 sono ospedalizzati. Il 6%, 2.000 circa, necessita di terapia intensiva. Circa il 13% (26.600) è venuto a morte.

Fra i deceduti, circa l'1% sono di età <50 anni, circa il 4% <60 anni mentre nessuno in età pediatrica o adolescenziale presenta forme gravi o letali.

Oltre 10.000 di circa 20.000 persone del personale sanitario impegnato nell'assistenza al Covid-19 è stato contagiato e oltre 150 medici e 50 infermieri a oggi sono morti. Dei circa 130.000 ospiti delle case di riposo per anziani, RSA, praticamente tutte strutture private convenzionate, un numero vario, tuttora in accertamento ma certamente >7.000, sono deceduti per o con Covid-19. Vi è stato un momento in cui, specie nella Lombardia travolta dallo tsunami, i letti per i ricoveri e per terapie intensive risultavano saturi e insufficienti per accogliere nuovi casi. L'idea è stata quindi di chiedere alle RSA che ne avessero disponibilità di accogliere alcuni pazienti Covid in miglioramento ma non ancora guariti. In realtà, pur non in grado di creare percorsi e procedure separate, molte di queste RSA hanno risposto positivamente. Mettere pazienti Covid insieme ad anziani con co-morbidità croniche è stato, letteralmente, come gettare un cerino nel pagliaio. Si valuta che attualmente oltre il 40% dei nuovi casi di contagio (il 53% in Lombardia) sia ascrivibile alle RSA.

Il calcolo dell'indice di letalità dell'epidemia italiana e il confronto con i dati dell'epidemia cinese sono complessi e aleatori. Il primo punto di difficoltà, come si è detto, è l'entità del denominatore. Non esisteva infatti fino a poco tempo fa nei report una precisa definizione di "caso Covid-19", se epidemiologica, clinica/radiologica o virologica: questa è stata variata nel tempo. Se definita dai tamponi positivi per PCR RNA, come ufficialmente oggi richiesto nei rapporti dell'ISS, questi sono stati eseguiti in maniera erratica: ai soggetti sintomatici, quarantinati a domicilio o ospedalizzati, ai loro contatti stretti e al personale ospedaliero come in un primo tempo raccomandato dall'O.M.S.? Non sempre. Ai soggetti asintomatici per screening e valutazione della prevalenza e individuazione dei focolai? Solo in certe occasioni, raramente.

Ma anche vi sono dubbi per quanto riguarda il numeratore. Può essere sovrastimato poiché in Italia (ma non in altri paesi) nella scheda di morte è specificamente richiesto di indicare, quando possibile, la diagnosi etiologica (di Coronavirus).

Ma anche sottostimato: un numero imprecisato, ma almeno doppio, di soggetti muore a casa o nelle RSA senza avere fatto un tampone diagnostico e venire classificato per Coronavirus.

Comunque, assumendo per validi i dati sulla mortalità forniti dall'ISS, dobbiamo cercare di stabilire se questi siano morti PER o CON Coronavirus. E' interessante notare a questo proposito che: mentre l'età media degli infetti è 62 anni (contro i 46 della Cina), l'età media dei soggetti defunti è >79 anni e che tali soggetti nel 60% dei casi presentavano 3 co-morbidità associate, nel 20% 2 co-morbidità e nel 20% 1 co-morbidità. Con tutti i distinguo di cui sopra, a oggi la letalità di questa malattia, rispetto al 5.8% dell'Hubei (in revisione essendo registrati a posteriori 1.200 ulteriori casi), è del 13% circa in Italia e del 18% in Lombardia!

Per un calcolo più attendibile tuttavia va tenuto presente che si ritiene che la COVID-19 rappresenti la punta di un iceberg nascosto la cui base è rappresentata da soggetti infetti ma asintomatici e la cui entità è variamente stimata ad almeno 5 volte superiore. Per cui i casi reali, stimati in Italia 195.000 (106.000 attualmente positivi cui si aggiungono 26.600 deceduti e 65.000 guariti), dovrebbero essere moltiplicati almeno 4/5 volte e stimati quindi pari a 800.000/900.000 circa. E' importante notare che i casi asintomatici sono trasmettitori, meno efficaci dei casi sintomatici, ma importanti per il mantenimento dell'epidemia e creare in futuro condizioni di endemia. E questo, fra l'altro, pone il problema del ruolo dei bambini che, in larghissima misura asintomatici, possono svolgere un ruolo importante di trasmettitori, come nel caso dell'influenza.

## 2. Dati clinici

La malattia può evolvere in varie fasi. Sulla base di una larga percentuale di infezione da SARS Cov-2 asintomatica, la COVID-19 può manifestarsi in forme cliniche non necessariamente susseguenti: con sintomi respiratori lievi o moderati, con polmonite interstiziale gestibile o necessitante di terapia subintensiva e di ventilazione assistita e infine con manifestazioni micro-emboliche diffuse, coagulazione

intravascolare disseminata (CID) e scompenso multiorganico (MOF). Queste fasi sono condizionate in larga misura dallo sviluppo di una reazione immunitaria, che può essere protettiva o scatenante una “tempesta citochimica”. Per riferirci grosso modo ai numeri percentuali della presentazione clinica dei soggetti virologicamente infetti e sintomatici, il 35% è pauci-sintomatico, il 45% presenta sintomatologia lieve/moderata, il 20% sintomatologia severa e il 2.5% critica e necessitante di ricovero in Terapia Intensiva.

Questa evoluzione prognostica è condizionata da fattori predisponenti (sesso maschile, età avanzata, co-morbosità cardiovascolari, renali, neurologiche etc.) e segnalata da alterazioni emato-cliniche (PCR, D. Dimero, Ferritina, Procalcitonina, PLR etc. Il management, particolarmente complesso, richiede sorveglianza della saturazione di ossigeno, di esami radiologici (Rx torace, Ecografia, TAC) etc.

A proposito di co-morbosità è importante considerare che se la durata di vita media in Italia è di 83.6 anni, la durata di vita sana si ferma a 61 anni (di 11 anni inferiore alla Svezia!): viviamo più a lungo ma con più anni di disabilità, debilitati da 20 anni di “tagli alla sanità” e da un “piano per la cronicità” decretato nel 2016 ma largamente disatteso (solo recepito attualmente da 5 Regioni), non partecipato e comunque inefficace. E quando arriva il SARS-Cov-2 infrange questi soggetti fragili.

### 3. Diagnostica

Per quanto riguarda la diagnostica “diretta”, questa si basa sulla determinazione della presenza di RNA-emia mediante PCR nei campioni di secreto ottenuti con tampone rino-oro-faringeo, che peraltro nella prassi è positivo in non più di due terzi dei casi. La diagnosi di guarigione riposa su un duplice tampone effettuato a 14 giorni dalla guarigione clinica. Sono stati peraltro riscontrati non rari casi ancora positivi dopo 28 giorni e oltre. Il virus viene eliminato anche con le lacrime e le feci, dove si ritrova anche dopo 1 mese. La diagnostica “indiretta” si basa classicamente sul rilievo di anticorpi della classe IgM (precoci e fugaci, che compaiono dopo 7 giorni circa

dall'esordio) e IgG (persistenti, che compaiono dopo circa 14 giorni), con prelievi dal sangue capillare (qualitativi) o da prelievo venoso (quantitativi). Nessun test dei numerosi utilizzati in Italia è stato finora ufficialmente validato. La determinazione anticorpale è utile per stabilire la "prevalenza" dell'infezione ai fini epidemiologici mentre ai fini diagnostici questi test sono meno utili e comunque, in caso di positività, devono essere confermati da tampone virologico. Per analogia con altre infezioni respiratorie (ad es. SARS e MERS), si assume che la presenza di anticorpi conferisca protezione del soggetto guarito includendo una quota di anticorpi "neutralizzanti". Non è stata tuttora stabilita la durata di tale supposta immunità, che si ritiene possibile almeno per qualche mese ma non esclude che un soggetto guarito, con anticorpi, possa reinfettarsi. Con tutte queste incertezze, esistono casi di tamponi a lungo negativi anche in presenza di sintomatologia e segni radiologici o TC positivi e viceversa casi di pazienti che non sviluppano anticorpi. Tuttora insoluto è pertanto, in caso COVID si ripresenti dopo la "guarigione", se si tratti sempre di recidive o siano possibili casi di reinfezioni.

#### 4. Terapie mediche

Per quanto riguarda le terapie mediche disponibili, va detto che non esiste tuttora alcun farmaco registrato per l'indicazione Covid-19. Ciò non sorprende trattandosi di un virus patogeno nuovo. Anche nel caso dell'HIV si è a lungo ricorsi al trattamento con un farmaco sviluppato per l'oncologia (la zidovudina) e solo dopo molti anni si è giunti ad una terapia specifica altamente efficace (HAART).

Oggi si sperimentano farmaci "aneddoticamente" efficaci. Sono stati proposti, ma dai primi risultati non sembra abbiano superato il vaglio di trials, almeno per le forme severe, farmaci antiretrovirali: lopinavir e darunavir "potenziati" da ritonavir o cobicistat.

Un altro antivirale dotato di efficacia nei confronti di Ebolavirus, di SARS e di MERS, il Remdesivir, è in via di sperimentazione con trial clinici formali, così come un farmaco anti-infiammatorio (anti-IL6), Tocilizumab. Questo è un farmaco registrato per

l'artrite reumatoide e usato off-label sulla base del presupposto patogenetico della tempesta citochimica". Così come sono stati proposti un antico antimalarico, la idrossi-cloroquina. Altre proposte riguardano l'interferone beta e la ribavirina e financo un farmaco anti-parassitario, l'ivermectina. E' stato anche proposto un farmaco anti-influenzale, non registrato né da FDA né da EMA, Avigan (favipiravir). Ma tutti questi farmaci devono essere sottoposti al vaglio scientifico dei trials controllati e randomizzati (RCT), che sono già in corso per tutti ma in particolare per Remdesivir, per Tocilizumab e Idrossi-cloroquina (di cui è sconsigliata l'associazione con azitromicina).

## 5. Conclusioni

Una analisi dell'epidemia Covid-19 in Italia dopo 60 giorni dal suo inizio ha evidenziato alcuni aspetti che meritano approfondimenti e suscitano una serie di quesiti:

1. sotto il profilo epidemiologico è evidente che l'intensità enormemente più elevata in Lombardia, Emilia-Romagna, Piemonte e Veneto è motivata dal fatto che in queste regioni si concentra la più elevata densità di attività industriali, che ne inquina l'ambiente, che concentra negli ambienti di lavoro milioni di persone tutti i giorni e ne condiziona la vivace mobilità sui mezzi di trasporto affollati. Altre cause prevalenti, ma non esclusive del Nord Italia, fanno riferimento ai contagi intra-ospedalieri poiché uno tsunami si è abbattuto su strutture e personale in una prima fase impreparata e male equipaggiata a farvi fronte. Altra causa drammatica è stata il trasferimento in RSA, dove sono accolti gli anziani più fragili, di pazienti Covid ancora positivi nell'urgenza di liberare letti ospedalieri per acuti. Si valuta che attualmente almeno il 40% dei nuovi contagi (il 53% in Lombardia) si sia realizzato nelle RSA. Inoltre un potente moltiplicatore è legato al contagio intra-familiare dei casi "quarantinati" con diagnosi virologica e/o clinica di Covid. Anche qui si valuta che fino al 30% dei nuovi contagi sia ascrivibile a contagi intra-familiari. Infine è noto che i casi asintomatici o paucisintomatici (fra cui verosimilmente i bambini) possano trasmettere il contagio, sia pure con minore intensità, ma che diviene di

notevole proporzione dato che questi costituiscono la larga base dei soggetti infettati.

Tutte queste modalità andranno ulteriormente indagate e approfondite ma fino da ora impongono l'adozione di strategie di prevenzione: più importanti di tutte sono il distanziamento fisico e sociale, la dotazione di dispositivi di protezione individuale (DPI), l'identificazione capillare dei casi e la tracciatura dei contatti (contact tracing) idealmente con l'impiego di test sierologici affidabili ma di semplice esecuzione e di strumenti digitali (es. app e diari informatizzati). Parallelamente è importante la disponibilità di strutture (alberghi, caserme, collegi) per assicurare quarantena non domiciliare in sicurezza per chi non ha possibilità di assicurarsi un efficace isolamento a casa. Infine è comunque necessario che vengano stabiliti in tutti i casi percorsi e procedure differenziate per i pazienti Covid.

2. Sotto il profilo clinico è essenziale la messa a punto di algoritmi e linee-guida gestionali che classifichino le varie fasi e condizioni di malattia, definendo le metodologie cliniche, laboratoristiche e strumentali per l'assistenza.
3. Sotto il profilo diagnostico è essenziale che vengano validati test sierologici (elisa o immunoluminescenza), con specificità >95% e sensibilità >90%, che rivelino anticorpi neutralizzanti da applicare, possibilmente in maniera uniforme, in tutta Italia, ai fini diagnostici (in congiunzione con tampone rino-oro-faringeo per RNA-emia PCR) e epidemiologici (per mappatura delle aree di prevalenza e identificazione precoce dei focolai di contagio).
4. Sotto il profilo terapeutico, in attesa di farmaci specifici che ricevano l'indicazione per Covid-19, è necessario implementare gli studi RCT (una ventina sono già approvati da AIFA) che stabiliscano scientificamente la validità di farmaci usati per uso compassionevole o off-label, già registrati per altre indicazioni e segnalati sulla base di esperienze aneddotiche come dotati di qualche beneficio e relativa sicurezza per questa malattia.