

29. dicembre

Focolai inevitabili: Come impedire a un'era di spillover di diventare un'era di pandemie

Parte seconda

L'irrimediabile, imponderabile, ineluttabile, inqualificabile inadeguatezza dell'essere.

Il punto di partenza logico per la prevenzione della pandemia è fermare lo spillover. Poiché i principali driver dei salti virali sono tendenze a lungo termine difficili da invertire - crescita della popolazione, migrazione, cambiamento climatico, invasione dell'habitat - può sembrare che si possa fare poco. Ma le innovazioni nella sorveglianza delle malattie animali stanno consentendo agli scienziati di rilevare i virus zoonotici prima che facciano il salto nell'uomo. Attraverso app mobili e hotline, le persone possono ora segnalare malattie insolite nel bestiame o nel pollame e morire inaspettate tra la fauna selvatica, dando alle autorità la possibilità di identificare la malattia, abbattere gli animali infetti secondo necessità e mettere in quarantena gli esseri umani nelle vicinanze.

Questi programmi sono convenienti e più pratici che mai, data l'ubiquità dei telefoni connessi a Internet, e meritano investimenti. Per chiudere un'altra via di spillover, i governi dovrebbero reprimere il commercio illegale di fauna esotica e la loro vendita in mercati affollati, che non solo consentono la diffusione della malattia, ma contribuiscono anche al pericolo delle specie. Per ridurre il rischio di incidenti di laboratorio, i governi dovrebbero stabilire standard internazionali forti e trasparenti che richiedano attente precauzioni, specialmente nei laboratori che raccolgono campioni animali.

Realisticamente, tuttavia, per il prossimo futuro, un certo grado di ricaduta è inevitabile. Gran parte del lavoro di prevenzione delle pandemie dovrà attendere fino a quando il virus non infetterà la sua prima vittima umana, quindi il tempo è essenziale. Quanto più rapidamente viene rilevato lo spillover, tanto prima può essere contenuto lo spread. Interrompere la trasmissione diventa più difficile man mano che i virus si adattano agli esseri umani, poiché i patogeni diventano più efficienti nella riproduzione e migliori nell'eludere il nostro sistema immunitario, come chiariscono le quasi 100 combinazioni e mutazioni di SARS-CoV-2. Fortunatamente, le nuove tecnologie e una forza lavoro sanitaria pubblica più numerosa hanno consentito un rilevamento più rapido. Vent'anni fa, potevano volerci sei mesi prima che la notizia di un focolaio in una regione remota arrivasse a un dipartimento sanitario nazionale, un'eternità in termini epidemiologici. Oggi, lo stesso focolaio potrebbe essere trovato in una o due settimane.

Alcuni degli sviluppi più stimolanti provengono dai punti caldi di spillover in Asia. Le trasmissioni da animale a uomo dell'influenza aviaria e dei coronavirus sono solitamente associate al sud e al sud-est asiatico, in particolare all'interno e intorno al bacino del fiume Mekong. (La regione ha una micidiale combinazione di fattori: è un punto di strozzatura per gli uccelli migratori, ha molti allevamenti in cui polli e maiali si nutrono l'uno accanto all'altro e ha un'alta densità di popolazione.) L'influenza asiatica del 1957-58, l'influenza di Hong Kong del 1968 e l'epidemia di SARS del 2002-2004 ha avuto origine nella Cina meridionale e nei dintorni.

Ma la tecnologia può mitigare questi rischi. Nel 2016, ad esempio, il Ministero della Salute cambogiano ha collaborato con l'organizzazione senza scopo di lucro Ending Pandemics (di cui uno di noi, Mark Smolinski, è a capo) per lanciare una hotline per la segnalazione di focolai. Semplicemente componendo 1-1-5, i cambogiani potevano dire a un sistema vocale automatizzato se avevano assistito a malattie o decessi nel pollame o nel bestiame o se loro o i loro familiari si erano ammalati. Il sistema ha registrato una media di quasi 600 chiamate giornaliere durante i suoi primi quattro anni di funzionamento, con conseguenti 20-30 azioni di follow-up da parte delle autorità ogni mese. Ad un certo punto, ad esempio, i funzionari della sanità pubblica hanno risposto a un rapporto di un allevatore che aveva chiamato la hotline dopo che uno

dei suoi polli era morto e sua figlia si era ammalata. Le autorità hanno rapidamente testato l'uccello morto e hanno scoperto che era infetto da H5N1,

FERMARE LA DIFFUSIONE

Anche se una malattia non è contenuta alla fonte, c'è ancora tempo per impedire che l'epidemia diventi globale. Come per gli sforzi per rilevare i focolai, la nuova tecnologia ha notevolmente migliorato la capacità dei funzionari della sanità pubblica di riconoscere le epidemie. Grazie all'esplosione di dati raccolti online, i detective delle malattie possono monitorare le malattie emergenti più velocemente che mai. Albania, Bangladesh, Cambogia, Pakistan e Tanzania, ad esempio, stanno collaborando con Ending Pandemics per creare dashboard di dati che combinano feed provenienti da una varietà di fonti: articoli di notizie locali, post sui social media, sistemi digitali di sorveglianza delle malattie, dati sulle acque reflue e consigli dalle hotline.

Gli aggiornamenti tecnologici sono stati accompagnati da miglioramenti al sistema sanitario pubblico globale. Solo pochi decenni fa, l'OMS potrebbe rispondere a un focolaio solo se fosse stato segnalato dal governo del paese in cui si è verificato. Ma dal 2005, quando gli Stati membri dell'OMS hanno aggiornato le loro regole, l'organizzazione è stata in grado di rispondere a un focolaio indipendentemente da come ne venisse a conoscenza. Nell'ambito di tale riforma, l'OMS ha anche creato il proprio strumento ad alta tecnologia per rilevare i primi segni di potenziali pandemie. L'iniziativa Epidemic Intelligence from Open Sources scansiona continuamente 20.000 fonti digitali alla ricerca di segnali d'allarme, cercando di tutto, da una notizia locale sulla chiusura del mercato a un picco nelle ricerche online di termometri pediatrici. Sono necessari molti più investimenti in tale consapevolezza situazionale. Sebbene le nazioni ricche possano permettersi le attrezzature, le forniture e il personale necessari per identificare e monitorare le minacce infettive, i paesi a basso e medio reddito,

La cooperazione è un elemento chiave della sorveglianza. In un segno promettente, i paesi condividono sempre più informazioni sulla salute pubblica oltre i confini, contribuendo a garantire che la diffusione locale o nazionale non diventi globale. Ventotto paesi segnalano regolarmente suggerimenti tramite Connecting Organizations for Regional Disease Surveillance, o CORDS, un gruppo fondato nel 2009 dalla Nuclear Threat Initiative e dalla Rockefeller Foundation e sostenuto da diverse agenzie delle Nazioni Unite e varie organizzazioni private. Tale condivisione precoce delle informazioni è fondamentale perché consente una risposta coordinata, offrendo ai funzionari della sanità pubblica una migliore possibilità di impedire che diventi globale. E crea fiducia, qualcosa che è molto più difficile da generare una volta iniziata una pandemia.

VIRUS IN LIBERTÀ

Nel momento in cui un'epidemia è sfuggita ai confini nazionali o regionali per diffondersi in tutto il mondo, è per definizione una pandemia e quindi troppo tardi per la prevenzione. Tuttavia, interventi tempestivi possono minimizzarne l'impatto. I governi dovranno emettere e applicare le classiche raccomandazioni sulla salute pubblica: limitare i viaggi, isolarsi, lavarsi le mani, indossare una maschera ed evitare assembramenti. E il sequenziamento virale, che ora è più veloce ed economico che mai, è essenziale per lo sviluppo di test diagnostici e dovrebbe essere reso più disponibile a livello globale. Anche i medici nei paesi in via di sviluppo hanno bisogno di questo potente strumento.

In definitiva, i vaccini sono la via principale per uscire da una pandemia. Dopo lo scoppio del COVID-19, decenni di investimenti nella tecnologia dei vaccini hanno dato i loro frutti, consentendo la produzione di miliardi di dosi di vaccini altamente efficaci in tempi record. L'umanità può fare ancora meglio, tuttavia, poiché ci sono ancora limiti alla rapidità con cui la produzione può essere aumentata e le dosi possono essere distribuite. Potrebbe essere possibile accelerare la distribuzione dei vaccini sviluppando rapidi test sui vaccini per determinare la sicurezza e l'efficacia, velocità che sarà cruciale quando il virus imparerà a eludere i vaccini di prima generazione. Altrettanto vitale sarà un'infrastruttura più distribuita per la produzione di vaccini. Una delle principali fonti di ritardo nella lotta contro il COVID-19 è stato quello che alcuni dicono sia stato l'accaparramento di vaccini da parte dei paesi che li hanno sviluppati e fabbricati. Per essere sconfitto,

Per ora, lo sviluppo del vaccino richiede ancora troppo tempo per fermare il tipo più probabile di pandemia: quella causata da un nuovo virus respiratorio, come un virus dell'influenza o un coronavirus. Entrambi sono virus a RNA, che mutano molto più facilmente dei virus a DNA, da qui le dozzine di varianti e sottovarianti derivate dalla versione originale di SARS-CoV-2. La propensione alla mutazione dei virus a RNA spiega come si adattano a nuovi ambienti e passano a nuove specie. Li rende anche obiettivi mobili per lo sviluppo del vaccino. Questo non vuol dire che i vaccini non abbiano alcun valore contro i virus a RNA; sono ancora meravigliosi nel proteggere le persone da gravi malattie e morte. Ma la natura mutaforma dei virus a RNA richiede interventi che mantengano la loro potenza anche mentre i patogeni si evolvono.

A differenza dei funghi e della maggior parte dei batteri, che possono crescere sulle superfici, i virus sono "parassiti obbligati", incapaci di riprodursi senza il meccanismo all'interno delle cellule che infettano. I farmaci antivirali attaccano quel tallone d'Achille, colpendo varie fasi del ciclo di vita di un virus mentre si replica all'interno delle cellule. Mentre un virus a RNA può evolversi relativamente facilmente per eludere i vaccini, è bassa la probabilità che possa sviluppare contemporaneamente tutte le mutazioni necessarie per sopravvivere a un attacco su più fronti da parte di un farmaco antivirale. E poiché molti virus utilizzano le stesse strategie riproduttive, i ricercatori possono sviluppare farmaci che probabilmente funzioneranno contro classi di virus che non sono ancora emerse. Tali farmaci non elimineranno la necessità di vaccini e sono più costosi da produrre e distribuire. Ma dovrebbero costituire un pilastro della preparazione alla pandemia.

LA CATTURA PIÙ LETALE

Per le pandemie catastrofiche, la modernità è sia causa che cura. Come lo spillover stesso, tutti questi strumenti per combatterne le conseguenze sono il prodotto dei progressi umani. Alcuni di questi strumenti sono già disponibili; altri sono lontani. Ma tutti mantengono la promessa di recidere uno o più anelli nella catena di eventi che porta una singola mutazione in un virus in un pipistrello a sconvolgere il mondo intero: dallo straripamento all'epidemia, dall'epidemia all'epidemia, dall'epidemia alla pandemia moderata, e da pandemia moderata a pandemia catastrofica.

In questo sforzo, il mondo sviluppato dovrebbe accettare di doversi accollare il fardello, non solo per altruismo ma anche per interesse personale. Come ha chiarito la pandemia di COVID-19, anche i paesi più ricchi e presumibilmente più preparati possono essere invasi da virus originari di angoli remoti del mondo. I paesi ricchi devono investire in tutto il mondo nei sistemi di sorveglianza e nella produzione di vaccini.

Ma una cosa che nessuna somma di denaro può curare è la mancanza di fiducia. La pandemia ha messo a nudo la sfiducia tra i paesi, con alcuni governi che nascondono dati e altri che accumulano vaccini. E ha messo in luce la sfiducia tra le popolazioni e i propri funzionari della sanità pubblica, con tensioni che esplodono su mandati di maschera, chiusura delle scuole e vaccinazioni. La fiducia è la differenza tra chiamare una hotline e scegliere di non farlo, tra condividere informazioni a livello internazionale e nasconderele, tra seguire le regole di quarantena e violarle, e tra condividere i vaccini e accumularli. Senza fiducia, anche le migliori politiche di sanità pubblica falliranno. È questo elemento umano che, soprattutto, determinerà se il mondo può usare il dono della scienza della modernità per evitare la catastrofe.

A chi legge

Questo report è costruito dai contributi di

LARRY BRILLIANT

medico-epidemiologo, CEO di Pandefense Advisory e Senior Counselor presso la Skoll Foundation.

MARK SMOLINSKI

è un epidemiologo medico e presidente di Ending Pandemics

LISA DANZIG

Infettivologa esperta di vaccini e consulente presso Pandefense Advisory.

W. IAN LIPKIN

direttore del Center for Infection and Immunity della Columbia University



Un anno fa... Baedeker/Replay del 29. Dicembre

Molte cose che sappiamo su questa pandemia sono false o inattendibili

Attualmente una quantità incredibile di dati "ospedalieri screditati" a livello globale continuano ad essere citati in letteratura come "affidabili" nelle principali riviste e riproposti dai soli tele-esperti in più occasioni. Questi dati palesemente inesatti costituiscono l'impalcatura di supporto all'intero edificio di conoscenze sulla pandemia e la loro veridicità condiziona scelte terapeutiche e il nostro stile di vita da adottare. Prendere decisioni significa ragionare in condizioni di incertezza che aumenta in presenza di dati inesatti che creano problemi per una corretta applicazione dei criteri MCDA Multi-Criteria Decision Analysis bloccando l'attuazione di Modelli di prioritizzazione attraverso matrici decisionali per stabilire i criteri, i livelli di rischio, di un intervento. Nel giugno 2020, nell'ambito del più grande scandalo di ricerca della pandemia, due delle più prestigiose riviste mediche ritiravano ciascuno uno studio di alto profilo sui pazienti COVID-19. Migliaia di notizie, tweet e commenti accademici denunciarono lo "scandalo", ma a quanto pare molti ricercatori non se ne accorsero. In un esame dei più recenti 200 articoli accademici pubblicati nel 2020 che citano quei documenti, Science ha scoperto che più della metà, inclusi molti nelle riviste più importanti, hanno utilizzato i documenti caduti in disgrazia (inattendibili) per supportare i risultati scientifici ed hanno ignorato le ritrattazioni.

Il COVID-19 è un argomento così scottante che gli editori erano e continuano ad essere disposti a pubblicare senza un'adeguata verifica anche di fronte alle ritrattazioni che hanno fatto notizia a livello mondiale, come ad esempio le osservazioni fortemente critiche del Medical College of Wisconsin a uno studio ritirato del 1998 su The Lancet che collegava erroneamente la vaccinazione all'autismo. Entrambi i documenti dello scandalo ritirati sul COVID-19, uno sul New England Journal of Medicine (NEJM) e l'altro su Lancet, erano basati su quello che sembrava essere un enorme database di cartelle cliniche compilato dagli ospedali di tutto il mondo, Surgisphere, una piccola azienda gestita dal chirurgo vascolare Sapan Desai.

In allegato troverai dossier di Lo scandalo Surgisphere: cosa è andato storto? Catherine Offord Che ti consentirà di aver un quadro preciso sul mondo delle ritrattazioni pandemiche Ma dei 200 articoli esaminati da Science, tutti pubblicati dopo le ritrattazioni, 105 citavano impropriamente uno degli studi screditati. In diversi casi è stata una fonte primaria per una meta-analisi che combinava più studi per trarre conclusioni generali. Nella maggior parte degli studi, questi sono stati citati come un supporto scientifico. Science ha anche selezionato una manciata di articoli che citavano acriticamente un influente preprint di aprile basato sullo stesso set di dati di Surgisphere, che descriveva il farmaco antiparassitario ivermectina come utile nei casi critici di COVID-19. Ma in quel periodo la produzione editoriale pandemica era fuori controllo. Ivan Oransky, co-fondatore del sito web Retraction Watch, afferma che tali errori si verificano perché "le persone o intenzionalmente o per negligenza non controllano i riferimenti". Molti autori copiano

e incollano elenchi di citazioni apparentemente rilevanti da documenti simili senza leggerli effettivamente, dice. "È spaventoso. È terribile, ma comune."

Nella sezione Anatomia Patologica di versonondove (vedi) scrivevo :

Agli amici della FIMP ed a chi legge: nelle ultime settimane (maggio), durante la stesura di questo draft, ho più volte provato difficoltà ed un certo imbarazzo. Alcuni lavori contenuti in molte metanalisi, se letti dettagliatamente, presentano errori metodologici ed evidenti incongruenze statistiche, inoltre molte delle references riportate derivano da database che assicurano di gestire "numeri" provenienti da ospedali di tutto il mondo, ma che in realtà sono dei contenitori vuoti (SURGISPHERE) che forniscono "dati manipolati" per dimostrare l'efficacia e la nocività di farmaci e molecole in sperimentazione in pazienti COVID-19. Se ne sono accorti anche 182 ricercatori che, pochi giorni fa, in una lettera a Lancet hanno denunciato la proliferazione "virale" di lavori poco attendibili che purtroppo alimentano il sensazionalismo irresponsabile dei media e consentono a discutibili "esperti" di discettare dall'alba al tramonto in demenziali talk televisivi. Lo stesso Lancet e il New England Medicine nel giro di un mese hanno ritrattato i risultati sperimentali pubblicati, da prestigiosi ricercatori della Harvard Medical School o del Policlinico universitario di Zurigo che peraltro, hanno ritirato frettolosamente quanto pubblicato. E' uno scenario caotico con sempre più ricercatori cooptati da aziende che perseguono l'obiettivo di far entrare una loro molecola, o un test diagnostico nel "mercato del COVID". Il risultato è che al momento non sappiamo se la cloroquina e l'eparina sono veramente efficaci e ogni mattina mi chiedo quanto rischio se prendo o non prendo l'ACE inibitore per la mia pressione. Poco fa ho ricevuto la mail di un mio amico ricercatore di qualità attento e obiettivo che mi scrive "ormai credo che i dati diffusi siano manipolati a fini economici e politici". Nello specifico il mio problema personale è la consapevolezza della responsabilità indiretta che mi assumo nei Vostri confronti e nei Vostri pazienti di fornirvi, inconsapevolmente, informazioni che possono contribuire a farvi aderire a linee guida terapeutiche costruite su dati non veri. Denunciare le anomalie presenti nel "mercato della salute" e dubitare degli "esperti" e di certa editoria scientifica è come sbattere contro il "solito muro di gomma". Ho 74 anni, ed ho trascorso più di mezzo secolo tra laboratori e aule universitarie nella convinzione che per un vero ricercatore falsificare o inventare un risultato sperimentale è inutile, a volte criminale, ma fondamentalmente stupido. E' come barare a solitario.

Intanto molte delle "citazioni contaminate" continuavano ad apparire in articoli pubblicati da riviste poco conosciute, ed almeno una dozzina hanno trovato la loro strada in pubblicazioni importanti. Ad esempio, tre articoli su PLOS ONE, l'importante rivista ad accesso aperto, hanno citato i documenti ritirati nelle discussioni sulle condizioni di pandemia in Europa. Un articolo del 28 dicembre negli Atti della National Academy of Sciences (PNAS), una delle riviste più influenti, ha discusso i rischi e i benefici dei farmaci per il trattamento del COVID-19 e ha notato la ritrattazione di Lancet nelle sue citazioni, ma il testo si è limitato a notare i risultati dell'articolo sull'idrossicloroquina come "controversi". I redattori di queste due pubblicazioni hanno promesso che avrebbero corretto i riferimenti e avrebbero adottato misure per prevenire tali problemi in futuro.

Renee Hoch, un editore di PLOS ONE e responsabile dell'etica della pubblicazione, ha scritto in una e-mail che una pubblicazione si affida agli autori e ai suoi esterni, editori volontari per controllare le citazioni, ed è stata colta di sorpresa quando è stata contattata da Science. "Attualmente stiamo seguendo questo problema con alta priorità alla luce delle implicazioni per la salute pubblica e della ricerca COVID-19 in corso", ha scritto. Hoch ha aggiunto che fare affidamento sul lavoro ritirato, "direttamente o sotto forma di referenze di supporto", può essere dannoso. "quando il lavoro ritirato ha implicazioni cliniche, questo può comportare rischi diretti per i pazienti". In una risposta scritta alle domande sulla citazione del documento Lancet, May Berenbaum, caporedattore di PNAS, ha affermato: "Gli autori avrebbero dovuto rimuovere la citazione, aggiungere più testo sul motivo per cui l'hanno inclusa o citare l'avviso di ritiro stesso." Dato che nessun editore o revisore ha colto il problema, ha detto: "Ho intenzione di discutere con lo staff l'integrazione di tale screening nell'elaborazione del manoscritto". Una coautrice del documento, la biostatistica Clelia Di Serio dell'Università Vita-Salute San Raffaele, ha affermato in seguito che il riferimento al documento Lancet sarebbe stato cancellato.

Alcuni redattori di riviste hanno segnalato fattori attenuanti. In *Stroke*, una delle principali riviste mediche, un articolo di dicembre sull'ictus ischemico nei pazienti COVID-19 ha fatto riferimento al documento del NEJM senza menzionare la retrazione. Il caporedattore di *Stroke* Ralph Sacco ha scritto in una e-mail che la ritrattazione è avvenuta dopo che l'articolo è stato inizialmente ricevuto. Tuttavia, secondo il documento stesso, una revisione dell'articolo è stata ripresentata mesi dopo l'evento. Sacco ha detto che non emetterà alcuna correzione perché la ritrattazione "non è materiale per i risultati". Un documento del 16 dicembre sulla genetica SARS-CoV-2 in *Nature Communications*, un'altra rivista di alto profilo, ha anche citato l'articolo del NEJM senza fare riferimento alla ritrattazione. Elisa De Ranieri, caporedattore della rivista, ha detto a *Science* che il suo giornale non controlla regolarmente "ritirazioni o altri aggiornamenti post-pubblicazione". Un autore principale del documento, il biomatematico Maik Pietzner dell'Università di Cambridge, ha affermato che sebbene il documento sia stato presentato dopo che si sono verificate le ritrattazioni, è stato scritto in anticipo e "l'attuale pandemia richiede una risposta immediata". Tuttavia, il documento è stato pubblicato 4 mesi dopo la sua presentazione. Suelzer afferma che le citazioni inappropriate di articoli ritirati sono difficili da giustificare.

Retraction Watch pubblica un database di retrazione gratuito che è stato integrato in una serie di servizi automatizzati per controllare le citazioni, tra cui Zotero e Redac Tk Il mancato utilizzo di tali strumenti "è un disservizio per lettori e ricercatori". Eppure Oransky stima che in biomedicina, fino al 90% delle citazioni di articoli ritirati non menzionano la loro caduta in disgrazia. Anche un tratto di matita, cancellato, lascia il segno. Quel che è accaduto non può essere cancellato, ma si può impedire che accada di nuovo. (Anna Frank)

Lo scandalo Surgisphere: cosa è andato storto? di Catherine Offord
(Per continuare vai all'originale)

you are invited

Sabato 31 dicembre

dalle ore 20.00

daccapo, Capodanno

Videoveglione

Domenica 1 gennaio

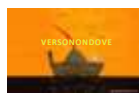
dalle ore 12.00

Time off

Concerto di Capodanno

Rod Stewart e la

Philharmonic Orchestra di Londra



versionondove.com