

Coronavirus: quello che c'è da sapere – 17 maggio 2021

Sommario

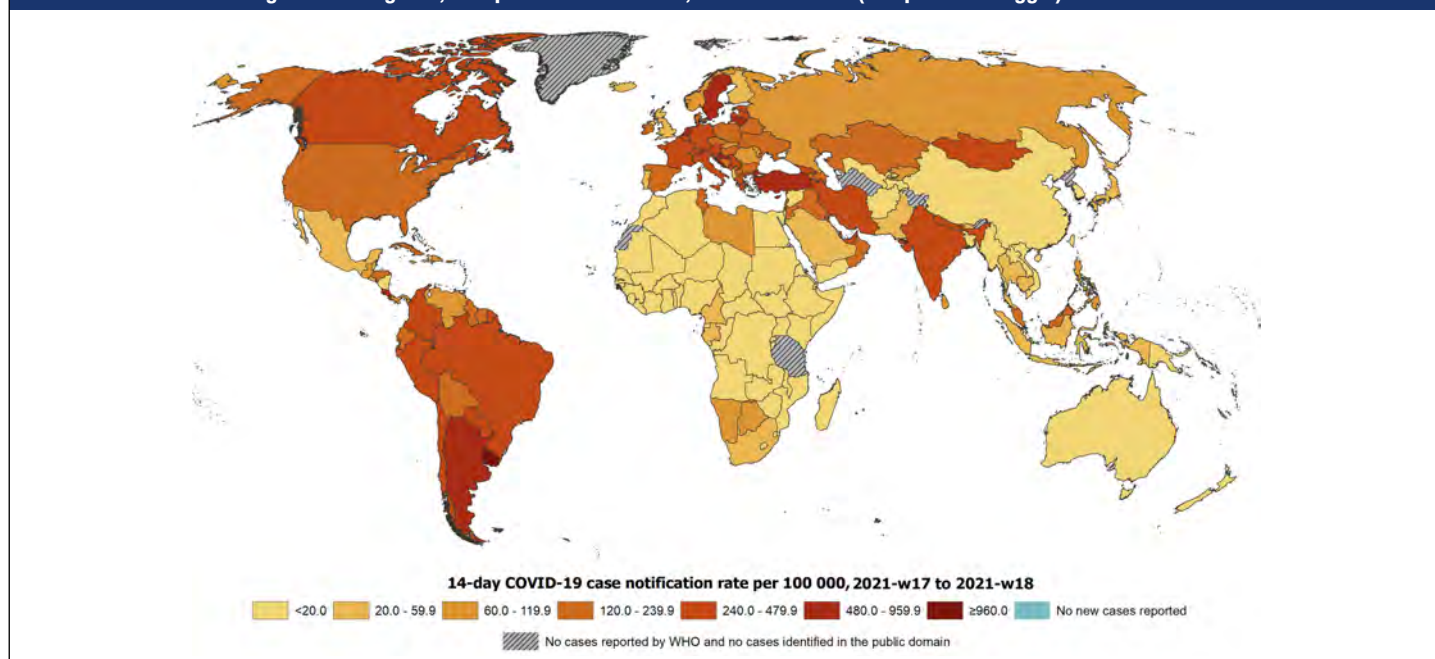
Quando è iniziata l'epidemia?.....	2	Come viene diagnosticata la malattia Covid-19?.....	22
Quando è arrivata in Italia?.....	2	Che cosa sono i test sierologici? a cosa servono?	24
A cosa è dovuta l'infezione?.....	2	Chi viene colpito dalla malattia Covid-19?	24
Quanto è diffusa l'epidemia?	2	Quanto è letale il virus? Quali sono i fattori di rischio?	25
Che cosa sono i coronavirus?	2	Quali sono le conseguenze a medio e lungo termine del Covid-19?	29
Qual è l'origine del virus?	4	Esiste un vaccino?.....	30
Il virus può mutare?	5	Quali sono le terapie disponibili?.....	43
Come si trasmette l'infezione?.....	9	Quali sono i rischi sanitari legati all'epidemia?.....	55
I bambini sono più soggetti all'infezione?	12	Quali sono i rischi politici, economici e sociali legati all'epidemia?	59
La malattia può essere trasmessa da una persona senza sintomi?	15	Quali sono le nazioni più colpite dall'epidemia?.....	60
L'infezione può essere trasmessa dagli animali all'uomo (e viceversa)?.....	16	Quanto è diffusa l'epidemia in Italia?.....	62
Come è possibile limitare la diffusione del virus?	17	Quali misure sono state prese in Italia?.....	64
È utile indossare la mascherina?.....	18	Possiamo viaggiare in Italia ed all'estero?	69
Quanto dura l'immunità? È possibile reinfezzarsi?	19	Dove è possibile trovare informazioni affidabili?	72
Il virus può diventare endemico?.....	21	Il Servizio Sanitario Nazionale e il ruolo dell'Istituto Nazionale Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani"	73
I prodotti alimentari che acquistiamo e l'acqua potabile sono sicuri?.....	22		
Cosa fare se si sospetta di aver contratto l'infezione?.....	22		

Indice dei grafici e delle tabelle

Incidenza del Covid-19 negli ultimi 14 giorni, casi per 100.000 abitanti, settimane 17-18 (26 aprile - 9 maggio)	1	Andamento delle vaccinazioni nel mondo, 17 maggio 2021.....	37
Totale casi e decessi nel mondo, 17 maggio 2021	3	Andamento della campagna vaccinale in Italia, 17 maggio 2021	38
I quattro scenari possibili di inizio dell'epidemia	4	Andamento della campagna vaccinale per regione, 17 maggio 2021	39
Riepilogo delle principali varianti virali	6	Prime 10 nazioni per numero di nuovi casi, 17 maggio 2021	42
Incidenza del Covid-19 in Europa, casi per 100.000 abitanti, settimane 17-18 (26 aprile - 9 maggio)	8	Sperimentazioni cliniche approvate in Italia al 29 aprile 2020	44
Incremento giornaliero dei casi positivi nel mondo nell'ultimo mese	11	L'epidemia in Italia, 17 maggio 2021	48
Strumenti di mitigazione per ridurre la trasmissione del virus.....	12	Nuovi casi positivi in Italia nell'ultimo mese.....	51
Decessi Covid-19 per milione di abitanti, 17 maggio 2021	14	Le dieci Regioni italiane con più casi, 17 maggio 2021	52
Distribuzione dei casi nel mondo e in Europa, 17 maggio 2021	16	Decessi Covid-19 per 100.000 abitanti in Italia, 17 maggio 2021	55
Le dieci nazioni con più casi e decessi, 17 maggio 2021	18	Tasso di positività dei tamponi effettuati in Italia.....	56
Casi positivi per fasce di età in Italia 16 aprile - 16 maggio	24	Trend settimanale e mensile di casi e decessi nelle regioni OMS, 17 maggio 2021	59
Principali patologie associate ai decessi in Italia, 29 aprile 2021.....	25	Indicatori dell'epidemia per regione, 17 maggio 2021	61
Decessi per fasce di età in Italia, 12 maggio 2021	26	Fase 2: monitoraggio regionale 3 - 9 maggio 2021	63
Casi e decessi giornalieri nelle aree più colpite, 17 maggio 2021	28	Mortalità in eccesso in Italia tra il 1 gennaio 2020 e il 28 febbraio 2021 rispetto alla media 2015-2019	65
Vaccini approvati per l'utilizzo e sperimentazioni interrotte, 17 maggio 2021	31	Decessi in Italia 1 marzo 2020 - 28 febbraio 2021 a confronto con la media 2015-2019.....	66
Candidati vaccini in fase clinica, 10 maggio 2021	32	Andamento dei decessi in Italia suddivisi per regione, gennaio 2020 - febbraio 2021	71

Per agevolare la lettura, nell'indice e nel documento sono evidenziate in giallo le parti aggiornate rispetto all'edizione precedente.
<https://www.inmi.it/aggiornamenti-coronavirus>

Incidenza del Covid-19 negli ultimi 14 giorni, casi per 100.000 abitanti, settimane 17-18 (26 aprile - 9 maggio)



Fonte: ECDC

Quando è iniziata l'epidemia?

Il 31 dicembre 2019 le autorità sanitarie cinesi hanno reso nota la presenza di un focolaio di sindrome febbrile, associata a polmonite di origine sconosciuta, tra gli abitanti di Wuhan, città di circa 11 milioni di abitanti situata nella provincia di Hubei, nella Cina Centro-meridionale, alla confluenza tra il Fiume Azzurro e il fiume Han, a circa 1.100 chilometri da Pechino, 800 da Shanghai, 1.000 da Hong Kong. In un primo momento il punto di partenza dell'infezione è stato identificato nel mercato del pesce e di altri animali vivi (c.d. "wet market") di Huanan, al centro della città di Wuhan, che è stato chiuso il 1 gennaio 2020, ma è ormai confermato che il mercato è stato soltanto il primo amplificatore dell'infezione, iniziata settimane prima.

L'analisi del sangue di oltre 38.000 donatori sani a Wuhan e in altre due città cinesi, Shenzhen (estremo sud) e Shijiazhuang (estremo nord) tra gennaio ed aprile 2020) ha evidenziato una prevalenza, ovvero una percentuale di persone che avevano sviluppato anticorpi contro il virus Sars-CoV-2, del 2,66% a Wuhan, dello 0,033% a Shenzhen e dello 0,0028% a Shijiazhuang¹.

Nel corso di una conferenza stampa svoltasi a Wuhan il 9 febbraio 2021 con gli esperti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) chiamati ad indagare sull'origine dell'epidemia, si è appreso che il primo caso di Covid-19 a Wuhan è datato 8 dicembre 2019 e non aveva alcuna relazione con il mercato di Huanan². Nei due mesi precedenti circa 90 persone erano state ricoverate con sintomi simili al Covid-19 nella Cina centrale. Le autorità cinesi hanno eseguito di recente test anticorpali su due terzi di questi pazienti, senza trovare traccia di infezione. Ma a distanza di più di un anno gli anticorpi potrebbero essere scesi a livelli non più rilevabili, ed occorrerebbero quindi studi sistematici su campioni di sangue prelevati all'epoca per capire se il virus si stesse diffondendo in Cina prima del dicembre 2019. Studi, questi, che al momento le autorità sanitarie cinesi non hanno autorizzato³.

Quando è arrivata in Italia?

Le analisi delle acque di scarico condotte dall'Istituto Superiore di Sanità⁴ hanno evidenziato presenza di RNA di SARS-CoV-2 nei campioni prelevati a Milano e Torino il 18 dicembre 2019 e a Bologna il 29 gennaio 2020. In un altro studio pubblicato a maggio dallo stesso gruppo di lavoro⁵ erano state individuate tracce di RNA virale in sei campioni di acque reflue raccolti a Roma e Milano tra febbraio ed aprile 2020, di cui uno relativo ad un prelievo effettuato a Milano il 24 febbraio, tre giorni dopo il primo caso accertato di positività a Codogno.

Sempre a Milano, un gruppo di ricercatori dell'Università statale

ha condotto una analisi retrospettiva⁶ sui tamponi oro-faringei dei casi sospetti di morbillo raccolti tra settembre 2019 e febbraio 2020 nell'ambito della rete di sorveglianza integrata morbillo e rosolia MoRoNet. Dall'analisi è emersa la positività ad un gene del SARS-CoV-2 del campione di un bambino di 4 anni abitante nell'hinterland milanese e senza alcun link con la Cina, che il 21 novembre 2019 aveva manifestato sintomi (tosse e rinite), il 30 novembre era stato portato al pronto soccorso con sintomi respiratori e vomito, il 1° dicembre aveva avuto un'eruzione cutanea simile a quella che si manifesta con il morbillo, e il 5 dicembre aveva effettuato il tampone oro-faringeo per la diagnosi clinica del sospetto morbillo. Un altro studio condotto dall'Istituto Tumori di Milano e dall'Università di Siena⁷ ha cercato gli anticorpi del SARS-CoV-2 nei campioni di sangue prelevati a 959 pazienti che tra settembre 2019 e marzo 2020 si erano sottoposti a screening per la prevenzione del cancro al polmone. Gli anticorpi del coronavirus sono stati individuati nell'11,6% dei pazienti, in alcuni casi in campioni prelevati a settembre del 2019. La ricerca sembrerebbe indicare una circolazione molto precoce del SARS-CoV-2 tra individui asintomatici in Italia diversi mesi prima dell'identificazione del primo paziente. Si tratta di una ipotesi che necessita di ulteriori e solide conferme, da effettuarsi con metodi adeguatamente validati. Al momento, sulla base dell'evidenza delle migliaia di sequenziamenti genomici effettuati in tutto il mondo, lo spillover del virus, ovvero il suo passaggio dall'animale all'uomo, va collocato con elevata probabilità tra la seconda metà di novembre e i primi giorni del mese di dicembre 2019.

A cosa è dovuta l'infezione?

Il 7 gennaio 2020 è stato isolato l'agente patogeno responsabile dell'epidemia: si tratta di un nuovo betacoronavirus, che l'OMS ha denominato SARS-CoV-2, ad indicare la similarità con il virus della SARS, che nel 2002-2003 causò una epidemia globale con 8.096 casi confermati e 774 decessi. L'OMS ha denominato Covid-19 la malattia causata dal virus.

Quanto è diffusa l'epidemia?

In base ai dati forniti giornalmente dall'OMS⁸, ad oggi (17 maggio 2021) i casi accertati complessivi sono 162.704.139, con 3.374.052 decessi. Ad oggi sono complessivamente 220 le nazioni e i territori con almeno un caso di positività.

Sono 17 le nazioni e i territori che non hanno comunicato casi di positività: 13 si trovano in Oceania (Isole Cook, Kiribati, Nauru, Micronesia, Niue, Isola Norfolk, Palau, Isole Pitcairn, Samoa Americane, Tokelau, Tonga, Tuvalu, Isola di Wake), tre in Asia (Isola di Natale, Corea del Nord, Turkmenistan) e una in Africa (Sant'Elena).

Che cosa sono i coronavirus?

I coronavirus, così chiamati per la caratteristica forma a coroncina, sono una famiglia di virus a RNA che causa infezioni negli esseri umani e in vari animali, tra cui uccelli e mammiferi come cammelli, gatti, pipistrelli. Sono molto diffusi in natura, e possono causare malattie

1 Chang, L., Hou, W., Zhao, L. et al. *The prevalence of antibodies to SARS-CoV-2 among blood donors in China*. Nat Commun 12, 1383 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21503-x>

2 Chandler Thornton, *Chinese health official says Huanan market might not be the first place of the Covid-19 outbreak*. CNN, 9 febbraio 2021. <https://cnn.it/3tRWo6z>

3 Drew Hinshaw, Jeremy Page, Betsy McKay, *Possible Early Covid-19 Cases in China Emerge During WHO Mission*, Wall Street Journal, 10 febbraio 2021. <https://on.wsj.com/3dbRnQ9>

4 G. La Rosa, P. Mancini, G. Bonanno Ferraro, et al., *SARS-CoV-2 has been circulating in northern Italy since December 2019: Evidence from environmental monitoring*. Science of the total environment, 2021 Jan 1, 750:141711. Published online 2020, Aug 15. <https://www.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141711>

5 G. La Rosa, M. Iaconelli, P. Mancini, et al., *First detection of SARS-CoV-2 in untreated wastewaters in Italy*. Science of the total environment, 2020 Sep 20; 736: 139652. Published online 2020, May 23. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.scitotenv.2020.139652>

6 Amendola A, Bianchi S, Gori M, Colzani D, Canuti M, Borghi E, et al. *Evidence of SARS-CoV-2 RNA in an oropharyngeal swab specimen, Milan, Italy, early December 2019*. Emerg Infect Dis. 2021 Feb, - online 8 dicembre 2020. <https://doi.org/10.3201/eid2702.204632>

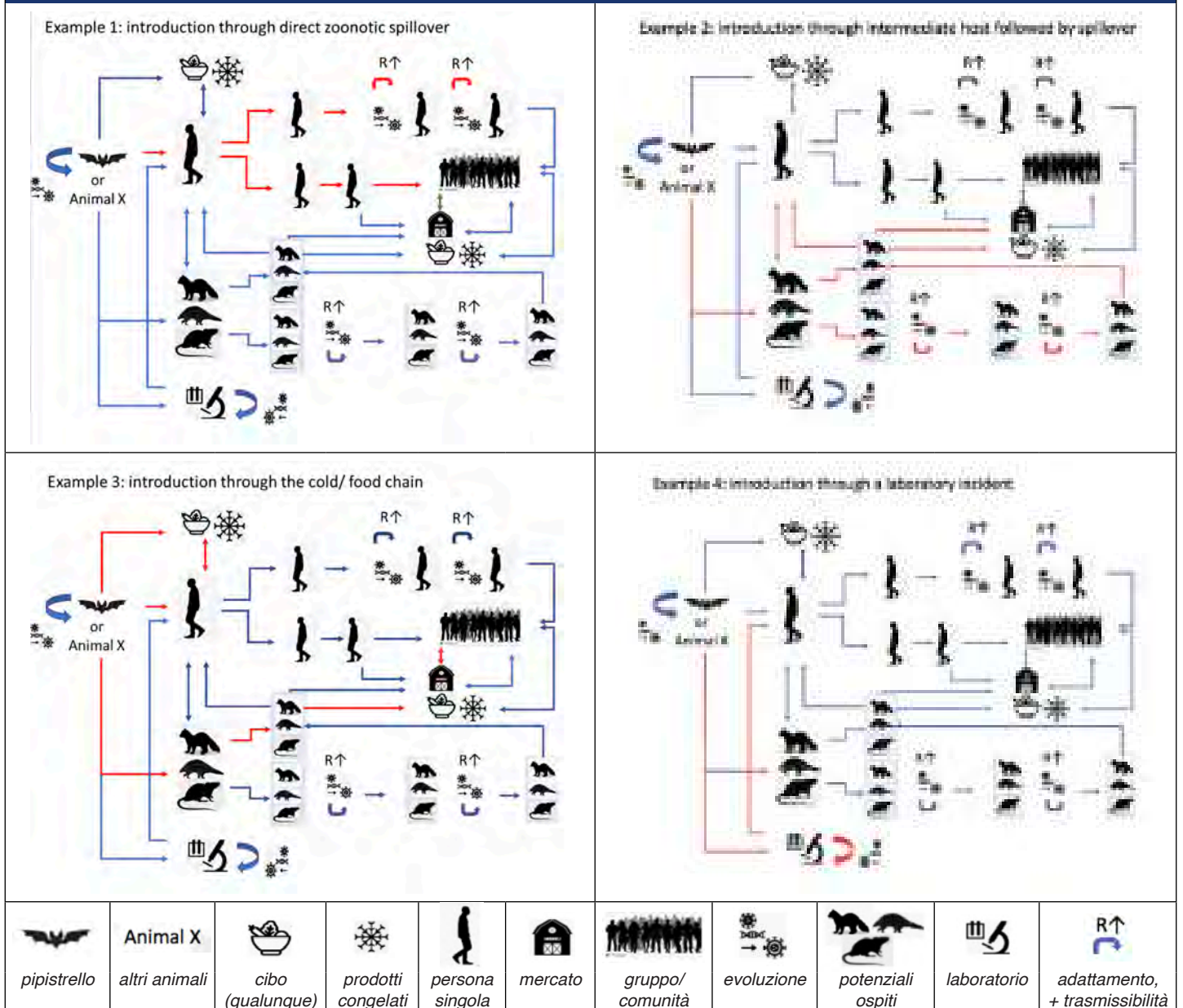
7 Giovanni Apolone, Emanuele Montomoli, et al., *Unexpected detection of SARS-CoV-2 antibodies in the pre-pandemic period in Italy*. Tumori Journal, 11 novembre 2020. <https://doi.org/10.1177%2F0300891620974755>

8 <https://covid19.who.int/>

Totale casi e decessi nel mondo, 17 maggio 2021

Nazione	Contagi		decessi		letalità	Nazione	Contagi		decessi		letalità
	num.	%	num.	%			num.	%	num.	%	
India	24.965.463	15,3%	274.390	8,1%	1,1%	Uruguay	238.079	0,1%	3.419	0,1%	1,4%
Iran	2.751.166	1,7%	76.936	2,3%	2,8%	Honduras	225.964	0,1%	5.954	0,2%	2,6%
Indonesia	1.739.750	1,1%	48.093	1,4%	2,8%	Venezuela	214.231	0,1%	2.382	0,1%	1,1%
Filippine	1.143.963	0,7%	19.191	0,6%	1,7%	Portorico	136.655	0,1%	2.435	0,1%	1,8%
Iraq	1.139.373	0,7%	15.956	0,5%	1,4%	Cuba	124.454	0,1%	804	0,0%	0,6%
Pakistan	877.130	0,5%	19.543	0,6%	2,2%	El Salvador	71.479	0,0%	2.187	0,1%	3,1%
Israele	839.118	0,5%	6.381	0,2%	0,8%	Giamaica	47.319	0,0%	860	0,0%	1,8%
Bangladesh	780.159	0,5%	12.149	0,4%	1,6%	Guyana francese	21.465	0,0%	108	0,0%	0,5%
Giordania	724.154	0,4%	9.259	0,3%	1,3%	Trinidad e Tobago	15.899	0,0%	276	0,0%	1,7%
Giappone	683.175	0,4%	11.508	0,3%	1,7%	Guadalupa	15.429	0,0%	236	0,0%	1,5%
Emirati Arabi Uniti	546.182	0,3%	1.631	0,0%	0,3%	Guyana	15.168	0,0%	338	0,0%	2,2%
Libano	535.488	0,3%	7.604	0,2%	1,4%	Haiti	13.460	0,0%	271	0,0%	2,0%
Malesia	470.110	0,3%	1.902	0,1%	0,4%	Belize	12.714	0,0%	323	0,0%	2,5%
Nepal	455.020	0,3%	5.001	0,1%	1,1%	Curaçao	12.244	0,0%	118	0,0%	1,0%
Arabia Saudita	433.094	0,3%	7.162	0,2%	1,7%	Suriname	11.828	0,0%	224	0,0%	1,9%
Kazakistan	412.236	0,3%	4.760	0,1%	1,2%	Martinica	11.490	0,0%	87	0,0%	0,8%
Territori Palestinesi	332.668	0,2%	3.696	0,1%	1,1%	Bahamas	11.073	0,0%	217	0,0%	2,0%
Kuwait	291.629	0,2%	1.693	0,1%	0,6%	Aruba	10.826	0,0%	104	0,0%	1,0%
Qatar	213.183	0,1%	530	0,0%	0,2%	Nicaragua	5.649	0,0%	184	0,0%	3,3%
Oman	205.501	0,1%	2.193	0,1%	1,1%	St. Lucia	4.818	0,0%	75	0,0%	1,6%
Bahreïn	200.977	0,1%	746	0,0%	0,4%	Barbados	3.965	0,0%	46	0,0%	1,2%
Myanmar	143.065	0,1%	3.212	0,1%	2,2%	Isole Vergini americane	3.267	0,0%	27	0,0%	0,8%
Sri Lanka	142.746	0,1%	962	0,0%	0,7%	Bermuda	2.466	0,0%	32	0,0%	1,3%
Corea del Sud	132.290	0,1%	1.903	0,1%	1,4%	Isola Turks e Caicos	2.404	0,0%	17	0,0%	0,7%
Thailandia	111.082	0,1%	614	0,0%	0,6%	Sint Marteen	2.272	0,0%	27	0,0%	1,2%
Cina e Taiwan	104.428	0,1%	4.858	0,1%	4,7%	St. Vincent e Grenadines	1.940	0,0%	12	0,0%	0,6%
Kirghizistan	100.473	0,1%	1.703	0,1%	1,7%	Saint Martin	1.777	0,0%	14	0,0%	0,8%
Uzbekistan	96.670	0,1%	668	0,0%	0,7%	Paesì Bassi Caraibici	1.591	0,0%	17	0,0%	1,1%
Afghanistan	63.598	0,0%	2.745	0,1%	4,3%	Antigua e Barbuda	1.241	0,0%	33	0,0%	2,7%
Singapore	61.585	0,0%	31	0,0%	0,1%	Saint Barthélemy	994	0,0%	1	0,0%	0,1%
Mongolia	48.642	0,0%	207	0,0%	0,4%	Isole Cayman	565	0,0%	2	0,0%	0,4%
Maldiva	44.523	0,0%	97	0,0%	0,2%	Isole Vergini britanniche	248	0,0%	1	0,0%	0,4%
Siria	23.738	0,0%	1.698	0,1%	7,2%	Dominica	178	0,0%	1	0,0%	0,6%
Cambogia	22.544	0,0%	154	0,0%	0,7%	Grenada	161	0,0%	1	0,0%	0,6%
Tajikistan	13.714	0,0%	91	0,0%	0,7%	Anguilla	109	0,0%	0	0,0%	0,0%
Yemen	6.547	0,0%	1.290	0,0%	19,7%	Isole Falkland	63	0,0%	0	0,0%	0,0%
Timor est	4.458	0	10	0	0	St. Kitts and Nevis	45	0,0%	0	0,0%	0,0%
Vietnam	4.212	0,0%	37	0,0%	0,9%	Groenlandia	31	0,0%	0	0,0%	0,0%
Laos	1.591	0,0%	2	0,0%	0,1%	Saint Pierre et Miquelon	25	0,0%	0	0,0%	0,0%
Bhutan	1.286	0,0%	1	0,0%	0,1%	Montserrat	20	0,0%	1	0,0%	5,0%
Brunei	232	0,0%	3	0,0%	1,3%	TOTALE AMERICA	64.930.129	39,9%	1.587.778	47,1%	2,4%
TOTALE ASIA	40.866.963	25,1%	550.610	16,3%	1,3%	Francia	5.769.839	3,5%	106.778	3,2%	1,9%
Sudafrica	1.613.728	1,0%	55.210	1,6%	3,4%	Turchia	5.106.862	3,1%	44.537	1,3%	0,9%
Marocco	514.944	0,3%	9.098	0,3%	1,8%	Russia	4.940.245	3,0%	115.871	3,4%	2,3%
Tunisia	326.572	0,2%	11.849	0,4%	3,6%	Regno Unito	4.448.855	2,7%	127.675	3,8%	2,9%
Etiopia	266.264	0,2%	3.996	0,1%	1,5%	Italia	4.153.374	2,6%	124.063	3,7%	3,0%
Egitto	245.721	0,2%	14.327	0,4%	5,8%	Spagna	3.598.452	2,2%	79.281	2,3%	2,2%
Libia	181.410	0,1%	3.088	0,1%	1,7%	Germania	3.593.434	2,2%	86.096	2,6%	2,4%
Nigeria	165.709	0,1%	2.066	0,1%	1,2%	Polonia	2.854.079	1,8%	71.664	2,1%	2,5%
Kenia	165.465	0,1%	3.003	0,1%	1,8%	Ucraina	2.153.864	1,3%	48.075	1,4%	2,2%
Algeria	125.311	0,1%	3.374	0,1%	2,7%	Cechia	1.652.840	1,0%	29.901	0,9%	1,8%
Ghana	93.333	0,1%	783	0,0%	0,8%	Olanda	1.593.228	1,0%	17.436	0,5%	1,1%
Zambia	92.436	0,1%	1.260	0,0%	1,4%	Romania	1.071.334	0,7%	29.485	0,9%	2,8%
Camerun	74.733	0,0%	1.144	0,0%	1,5%	Svezia	1.037.126	0,6%	14.275	0,4%	1,4%
Mozambico	70.442	0,0%	826	0,0%	1,2%	Belgio	1.030.071	0,6%	24.686	0,7%	2,4%
Botswana	52.162	0,0%	761	0,0%	1,5%	Portogallo	841.848	0,5%	17.006	0,5%	2,0%
Namibia	51.218	0,0%	718	0,0%	1,4%	Ungheria	798.147	0,5%	29.175	0,9%	3,7%
Costa d'Avorio	46.656	0,0%	298	0,0%	0,6%	Serbia	705.890	0,4%	6.664	0,2%	0,9%
Uganda	42.779	0,0%	347	0,0%	0,8%	Svizzera	676.437	0,4%	10.122	0,3%	1,5%
Senegal	40.850	0,0%	1.125	0,0%	2,8%	Austria	632.398	0,4%	10.207	0,3%	1,6%
Madagascar	40.141	0,0%	763	0,0%	1,9%	Bulgaria	414.041	0,3%	17.250	0,5%	4,2%
Zimbabwe	38.560	0,0%	1.582	0,0%	4,1%	Slovacchia	387.523	0,2%	12.224	0,4%	3,2%
Sudan	34.889	0,0%	2.446	0,1%	7,0%	Grecia	375.831	0,2%	11.365	0,3%	3,0%
Malawi	34.214	0,0%	1.153	0,0%	3,4%	Bielorussia	374.714	0,2%	2.691	0,1%	0,7%
Angola	30.637	0,0%	659	0,0%	2,2%	Croazia	350.390	0,2%	7.708	0,2%	2,2%
Rep. Dem. del Congo	30.562	0,0%	776	0,0%	2,5%	Georgia	330.375	0,2%	4.442	0,1%	1,3%
Isole di Capo Verde	28.168	0,0%	249	0,0%	0,9%	Azerbaijan	329.371	0,2%	4.768	0,1%	1,4%
Rwanda	25.976	0,0%	344	0,0%	1,3%	Danimarca	265.539	0,2%	2.502	0,1%	0,9%
Gabon	23.799	0,0%	143	0,0%	0,6%	Lituania	265.536	0,2%	4.103	0,1%	1,5%
Guinea	22.734	0,0%	151	0,0%	0,7%	Irlanda	254.870	0,2%	4.941	0,1%	1,9%
Reunione	22.644	0,0%	169	0,0%	0,7%	Moldavia	253.736	0,2%	6.016	0,2%	2,4%
Mayotte	20.176	0,0%	171	0,0%	0,8%	Slovenia	249.014	0,2%	4.643	0,1%	1,9%
Mauritania	18.828	0,0%	457	0,0%	2,4%	Armenia	220.860	0,1%	4.323	0,1%	2,0%
Eswatini	18.520	0,0%	672	0,0%	3,6%	Bosnia-Erzegovina	202.143	0,1%	8.981	0,3%	4,4%
Somalia	14.486	0,0%	753	0,0%	5,2%	Macedonia del Nord	154.636	0,1%	5.197	0,2%	3,4%
Mali	14.190	0,0%	511	0,0%	3,6%	Albania	131.978	0,1%	2.429	0,1%	1,8%
Burkina Faso	13.397	0,0%	164	0,0%	1,2%	Lettonia	127.597	0,1%	2.257	0,1%	1,8%
Togo	13.275	0,0%	125	0,0%	0,9%	Estonia	127.053	0,1%	1.222	0,0%	1,0%
Gibuti	11.424	0,0%	151	0,0%	1,3%	Norvegia	118.275	0,1%	774	0,0%	0,7%
Congo	11.343	0,0%	148	0,0%	1,3%	Kosovo	106.800	0,1%	2.213	0,1%	2,1%
Lesotho	10.790	0,0%	320	0,0%	3,0%	Montenegro	98.772	0,1%	1.557	0,0%	1,6%
Sud Sudan	10.652	0,0%	115	0,0%	1,1%	Finlandia	89.686	0,1%	931	0,0%	1,0%
Seychelles	9.184	0,0%	30	0,0%	0,3%	Cipro	70.899	0,0%	346	0,0%	0,5%
Benin	7.984	0,0%	101	0,0%	1,3%	Lussemburgo	68.922	0,0%	806	0,0%	1,2%
Guinea Equatoriale	7.694	0,0%	112	0,0%	1,5%	Malta	30.478	0,0%	417	0,0%	1,4%
Repubblica Centrafricana	6.866	0,0%	95	0,0%	1,4%	Andorra	13.510	0,0%	127	0,0%	0,9%
Gambia	5.946	0,0%	175	0,0%	2,9%	Islanda	6.537	0,0%	29	0,0%	0,4%
Niger	5.333	0,0%	192	0,0%	3,6%	San Marino	5.087	0,0%	90	0,0%	1,8%
Ciad	4.904	0,0%	173	0,0%	3,5%	Gibilterra	4.286	0,0%	94	0,0%	2,2%
Burundi	4.347	0,0%	6	0,0%	0,1%	Jersey	3.236	0,0%	69	0,0%	2,1%
Sierra Leone	4.105	0,0%	79	0,0%	1,9%	Liechtenstein	3.073	0,0%	57	0,0%	1,9%
Comore	3.933	0,0%	146	0,0%	3,7%	Principato di Monaco	2.493	0,0%	32	0,0%	1,3%
Eritrea	3.844	0,0%	12	0,0%	0,3%	Isola di Man	1.590	0,0%	29	0,0%	1,8%
Guinea Bissau	3.746	0,0%	67	0,0%	1,8%	Guernsey	822	0,0%	14	0,0%	1,7%
São Tomé e Príncipe	2.327	0,0%	35	0,0%	1,5%	Isole Faroe	670	0,0%	1	0,0%	0,1%
Liberia	2.129	0,0%	85	0,0%	4,0%	Vaticano	26	0,0%	0	0,0%	0,0%
Mauritius	1.288	0,0%	17	0,0%	1,3%	TOTALE EUROPA	52.099.192	32,0%	1.107.645	32,8%	2,1%
Tanzania	509	0,0%	21	0,0%	4,1%	Australia	29.975	0,0%	910	0,0%	3,0%
TOTALE AMERICA	4.733.277	2,9%	126.641	3,8%	2,7%	Polinesia Francese	18.815	0,0%	141	0,0%	0,7%
Stati Uniti	32.605.236	20,0%	580.166	17,2%	1,8%	Papua Nuova Guinea	13.928	0,0%	136	0,0%	1,0%
Brasile	15.586.534	9,6%	434.715	12,9%	2,8%	Guam	7.856	0,0%	139	0,0%	1,8%
Argentina	3.290.935	2,0%	70.253	2,1%	2,1%	Nuova Zelanda	2.295	0,0%	26	0,0%	1,1%
Colombia	3.103.333	1,9%	80.780	2,4%	2,6%	Isole Wallis e Futuna	454	0,0%	7	0,0%	1,5%
Messico	2.380.690	1,5%	220.384	6,5%	9,3%	Isole Marianne settentr.	173	0,0%	2	0,0%	1,2%
Perù	1.884.596	1,2%	65.911	2,0%	3,5%	Isole Fiji	172	0,0%	4	0,0%	2,3%
Canada	1.323.681	0,8%	24.908	0,7%	1,9%	Nuova Caledonia	124	0,0%	0	0,0%	0,0%
Cile	1.286.548	0,8%	27.832	0,8%	2,2%	Isole Salomone	20	0,0%	0	0,0%	0,0%
Ecuador	410.129	0,3%	19.699	0,6%	4,8%	Isole Marshall	4	0,0%	0	0,0%	0,0%
Panama	370.533	0,2%	6.296	0,2%	1,7%	Vanuatu	3	0,0%	0	0,0%	0,0%
Bolivia	331.516	0,2%	13.493	0,4%	4,1%	Samoa	1	0,0%	0	0,0%	0,0%
Paraguay	311.746	0,2%	7.534	0,2%	2,4%	TOTALE OCEANIA	73.820	0,0%	1.365	0,0%	

I quattro scenari possibili di inizio dell'epidemia



Le linee rosse indicano per ciascuno scenario il percorso di trasmissione del virus.
Fonte: WHO-convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2: China Part

che vanno dal comune raffreddore a malattie più gravi come la sindrome respiratoria mediorientale (MERS) e la sindrome respiratoria acuta grave (SARS).

Qual è l'origine del virus?

Dopo una missione a Wuhan durata quasi un mese, tra gennaio e febbraio 2021, il gruppo di esperti nominati dall'OMS ha pubblicato un documento⁹ nel quale si ipotizzano quattro scenari possibili su come il virus si sia diffuso tra gli uomini:

- (possibile-probabile) trasmissione zoonotica diretta all'uomo (c.d. spillover) da un animale, quasi certamente un pipistrello della famiglia dei Rinolofidi, comunemente definiti "ferro di cavallo";
- (probabile-molto probabile) trasmissione zoonotica indiretta,

- per il tramite di un ospite intermedio, per esempio il pangolino, un felino come il gatto domestico, o un mustelide come il visone;
- (possibile) diffusione attraverso prodotti alimentari animali congelati provenienti da altre aree della Cina o da altri Paesi: al mercato di Huanan, dove come in molti altri mercati giungevano prodotti congelati da oltre venti paesi diversi, in alcuni dei quali sono stati trovati campioni positivi prima della fine del 2019;
- (estremamente improbabile) diffusione, per dolo o errore umano, dall'Istituto di Virologia di Wuhan, che ha tra i suoi interessi principali di ricerca i coronavirus.

Gli esperti non hanno trovato tracce consistenti di presenza del virus nei mesi di ottobre e novembre 2019. Sulla base dei dati delle sequenze del virus, il salto di specie potrebbe essersi verificato anche a fine settembre, ma l'intervallo di tempo più probabile si colloca tra metà novembre e inizio dicembre 2019.

Nel presentare il documento, il direttore generale dell'OMS Tedros

⁹ WHO-convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2: China Part. Joint WHO-China Study, 14 January-10 February 2021 - Joint Report. Geneva, march 2021. <https://www.who.int/health-topics/coronavirus/origins-of-the-virus>

Adhanom Ghebreyesus ha sottolineato le difficoltà che ha avuto il team di scienziati, nel corso della missione in Cina, ad accedere ai dati grezzi, ed ha auspicato ulteriori analisi su tutte le ipotesi individuate dalla ricerca, comprese quelle sul laboratorio di virologia di Wuhan, da effettuarsi per il tramite di una condivisione dei dati “più tempestiva e completa”¹⁰. Una nota ufficiale firmata da 14 nazioni, tra cui Stati Uniti, Gran Bretagna, Giappone, Australia, Canada, Israele, esprime “preoccupazioni condivise sul fatto che lo studio degli esperti internazionali sull’origine del virus SARS-CoV-2 è stato notevolmente ritardato e non ha avuto accesso a dati e campioni completi e originali”¹¹. Secondo una recente ricerca, l’epidemia potrebbe essere stata causata indirettamente da un’altra epidemia, quella da peste suina africana, malattia virale che colpisce i suini e che si è diffusa in Cina tra il 2018 e il 2019, portando all’abbattimento di milioni di capi ed al conseguente aumento dei prezzi della carne di maiale, che è alla base della dieta cinese. Questo aumento dei prezzi è stato particolarmente significativo nelle province meridionali della Cina (Guangdong, Guangxi, Fujian, Jiangxi, Hunan, e Hubei), dove il consumo di fauna selvatica, già più diffuso che nel resto della Cina, ha avuto un ulteriore incremento, portando a maggiori probabilità di trasmissione di virus dagli animali selvatici all’uomo¹². Per circa venti anni il governo cinese ha promosso, nelle zone più povere del sud della Cina, l’allevamento a scopo alimentare di animali selvatici come zibetti, istrici, pangolini, procioni e ratti dei bambù, attività che è arrivata a dare lavoro a oltre 14 milioni di persone con un fatturato di oltre 70 miliardi di dollari e che improvvisamente, il 24 febbraio 2020, è stata messa fuori legge, imponendo la chiusura degli allevamenti e la soppressione degli animali: decisione che, secondo Peter Daszak, uno degli esperti della missione OMS, potrebbe essere stata motivata proprio dalla consapevolezza che l’innesco dell’epidemia sarebbe stato causato da qualche animale selvatico proveniente dal Sud della Cina e finito al mercato di Wuhan¹³.

È altamente improbabile che il virus sia stato creato artificialmente, anche se è possibile creare in laboratorio dei “virus chimera”, creati unendo frammenti di acido nucleico di due o più virus diversi: una delle terapie oncologiche più avanzate, denominata CAR-T (Chimeric antigen receptor T cells) utilizza appunto virus ingegnerizzati, programmati per modificare i linfociti T prelevati dai pazienti oncologici e renderli in grado di attaccare specifiche cellule tumorali. Quindi sarebbe possibile in teoria creare nuovi virus con fini malevoli, ma non è certamente il caso del SARS-CoV-2: è stato chiaramente dimostrato¹⁴ che questo virus non è stato costruito in laboratorio né è stato manipolato artificialmente, dal momento che il suo genoma non deriva da alcun ceppo virale precedentemente utilizzato.

Un recente studio filogenetico ha messo a confronto il Sars-CoV-2 con altri tre beta-coronavirus, il Sars-CoV, il MERS-CoV e il BAT-CoV, ed ha concluso che proprio quest’ultimo è il più vicino al Sars-

CoV-2, rafforzando quindi l’ipotesi che il virus sia stato trasmesso all’uomo dai pipistrelli, direttamente o per il tramite di un ospite intermedio ancora sconosciuto¹⁵.

Un esperimento recentemente condotto ha messo in evidenza le differenze tra il Sars-CoV-2 con il Sars-Cov, con particolare riferimento al meccanismo di ingresso del virus nella cellula umana, che avviene attraverso l’interazione tra la proteina spike del Sars-Cov-2 e la proteina ACE2 presente sulla superficie delle cellule umane. Dall’esperimento è emerso che il legame spike-ACE2 nel caso del Sars-CoV-2 è mediamente più forte del 30-40% rispetto al Sars-Cov. Questo legame più stretto, che potrebbe spiegare la maggiore trasmissibilità del nuovo virus, sembra dovuto all’interazione della proteina spike del virus con un particolare tipo di glicani (polisaccaridi o carboidrati complessi) che si trovano sulla superficie della membrana cellulare umana, interazione che è invece assente nel caso del Sars-Cov¹⁶.

Il virus può mutare?

Durante il processo di replicazione, i virus possono “mutare”, possono cioè verificarsi degli errori nella trascrizione del genoma virale che avviene dentro la cellula umana. Questo processo avviene continuamente, ed il virus SARS-CoV-2 non fa eccezione. Ci sono virus più o meno soggetti a mutare, e il SARS-CoV-2 sembra nel complesso abbastanza stabile. La maggior parte delle mutazioni non ha un impatto significativo sulla diffusione del virus, ma alcune mutazioni o combinazioni di mutazioni possono fornire al patogeno un vantaggio selettivo, come una maggiore trasmissibilità o la capacità di eludere la risposta immunitaria dell’ospite. In questi casi, queste varianti possono costituire un rischio per la salute umana. Per questo motivo è necessario effettuare il maggior numero possibile di sequenziamenti del genoma degli isolati virali. Attraverso questa attività è stato possibile, all’inizio dell’epidemia, identificare rapidamente il virus, sviluppare test diagnostici e avviare la ricerca sui vaccini. Ma continuare a fare sequenziamenti è fondamentale perché la sorveglianza genomica permette di monitorare la diffusione della malattia e l’evoluzione del virus. L’OMS ha recentemente pubblicato¹⁷ una guida all’utilizzo del sequenziamento come strumento di salute pubblica, e l’ECDC ha raccolto in un report¹⁸ le best practice da utilizzare per individuare le varianti, dalla raccolta dei campioni all’uso di sistemi PCR sino al sequenziamento del genoma. Il 17 febbraio 2021 la Commissione Europea ha presentato il progetto “HERA Incubator”, piano europeo di difesa biologica dalle varianti di SARS-CoV-2, per monitorare le varianti, scambiare dati e collaborare all’adattamento dei vaccini.¹⁹ Un gruppo di ricercatori della University of California Davis ha elaborato un modello che, usando le stime istantanee del numero riproduttivo R e i sequenziamenti genomici, collega i focolai emergenti alle mutazioni virali, fornendo capacità predittive in tempo quasi reale sulla

15 Rehman, H.A., Ramzan, F., et al., *Comprehensive Comparative Genomic and Microsatellite Analysis of SARS, MERS, BAT-SARS and COVID-19 Coronaviruses*. J Med Virol. march 30. <https://doi.org/10.1002/jmv.26974>

16 Cao et al., *Biomechanical characterization of SARS-CoV-2 spike RBD and human ACE2 protein-protein interaction*, Biophysical Journal (2021), <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2021.02.007>

17 *Genomic sequencing of SARS-CoV-2: a guide to implementation for maximum impact on public health*. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://bit.ly/3nxeYwc>

18 European Centre for Disease Prevention and Control, World Health Organization. *Methods for the detection and identification of SARS-CoV-2 variants*. 3 March 2021. ECDC: Stockholm; 2021. <https://bit.ly/2PFCdJr>

19 European Commission, *Von der Leyen announces the start of HERA Incubator to anticipate the threat of coronavirus variants*. 17 febbraio 2021. <https://bit.ly>

10 WHO Director-General’s remarks at the Member State Briefing on the report of the international team studying the origins of SARS-CoV-2, 30 March 2021. <https://bit.ly/31BYR7Z>

11 U.S. Department of State, Office of the Spokesperson, Media Note, *Joint Statement on the WHO-Convened COVID-19 Origins Study*, March 30, 2021. <https://bit.ly/3fvqWGN>

12 Xia, W.; Hughes, J.; Robertson, D.; Jiang, X. *How One Pandemic Led To Another: Asfv, the Disruption Contributing To Sars-Cov-2 Emergence in Wuhan*. Preprints 2021, 2021020590 <https://www.doi.org/10.20944/preprints202102.0590.v1>.

13 Michaelen Doucleff, *WHO Points To Wildlife Farms In Southern China As Likely Source Of Pandemic*. NPR, march 15, 2021. <https://n.pr/3twbYn4>

14 Andersen, K.G., Rambaut, A., Lipkin, W.I. et al. *The proximal origin of SARS-CoV-2*. Nat Med (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>

Riepilogo delle principali varianti virali				
	B.1.1.7	B.1.351	B.1.617 (.1, .2, .3)	P.1
primo isolamento	Gran Bretagna	Sudafrica	India	Brasile
paesi in cui è segnalata	114	68	45	37
segnalata in Italia	si	si	si	si
maggior trasmissibilità	+35/+50%	non definita	non definita	non definita
maggior letalità	+60/+65%	non definita	non definita	non definita
mutazioni nella proteina spike	del 69-70 HV, del 144 Y, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H	L18F, D80A, D215G, del 242-244, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V	T19R, G142D, E154K, del 157-158, L452R, T478K, E484Q, D614G, P681H, D950N, Q1071H	L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

in rosso le mutazioni che ricorrono, totalmente o parzialmente, in più varianti

Legenda: syn: sinonimo; ins: inserimento; del: delezione; stop: traduzione interrotta;

Per ulteriori informazioni sulle mutazioni, su come si formano e si diffondono, cfr. S. Curiale, C. Castilletti, A. Di Caro, G. Ippolito, *Le varianti virali: che cosa cambia?* scienziainrete, 22 gennaio 2021. <https://bit.ly/3sJGAlw>

Fonti:

Galloway SE, Paul P, MacCannell DR, et al. *Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage — United States, December 29, 2020–January 12, 2021*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 15 January 2021. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7003e2>. A. Rambaut, Nick Loman, et al, *Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations*, Dec 20, 2020, virological.org, <https://bit.ly/3nWgQ1A>. H. Tegally, E. Wilkinson, et al, *Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa*, MedRxiv, Dec 22, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.12.21.20248640>. F. Navca, V. Nascimento, et al, *Phylogenetic relationship of SARS-CoV-2 sequences from Amazonas with emerging Brazilian variants harboring mutations E484K and N501Y in the Spike protein*, Jan 11, 2021, virological.org, <https://bit.ly/35NRwVC>. N. R. Faria, I. Moraes Claro, et al, *Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings*, Jan 13, 2021, virological.org, <https://bit.ly/3oXqhPL>. Stanford University, *Coronavirus Antiviral & Resistance Database*, <https://covdb.stanford.edu/>

possibile evoluzione dell'epidemia²⁰.

I ricercatori della National Library of Medicine e del MIT di Boston, analizzando le sequenze virali, hanno individuato quattro momenti di evoluzione del virus: un periodo iniziale di rapida diversificazione dei ceppi per area geografica, seguito da un processo di estinzione e di omogeneizzazione globale, caratterizzato dall'affermarsi della mutazione D614G nella proteina spike, conclusosi nel marzo 2020. Tra marzo e luglio 2020, emergono alcune varianti caratterizzate da mutazioni nell'area della proteina N e infine, a partire da luglio 2020, emergono multiple mutazioni specifiche per varie aree geografiche, alcune delle quali hanno mostrato di avere un vantaggio selettivo²¹. Tra i vantaggi selettivi che potrebbero determinare l'affermarsi di una variante può esservi anche un miglior adattamento del patogeno all'ospite, quindi una migliore "convivenza" con l'uomo, con manifestazioni cliniche più lievi. Una ricerca realizzata sequenziando 302 campioni virali di pazienti ricoverati alla Cleveland Clinic, nello stato americano dell'Ohio, ha "fotografato" l'evoluzione della pandemia durante la primavera 2020, quando il ceppo D614G stava diventando dominante. L'incrocio tra i dati filogenetici e i dati clinici dei pazienti ha messo in evidenza come il nuovo ceppo fosse caratterizzato da manifestazioni cliniche meno gravi e da un ridotto tasso di letalità rispetto ai ceppi originali sui quali aveva preso il sopravvento²². A partire dalla fine dell'estate 2020 si è diffusa in Gran Bretagna una nuova variante del virus denominata VOC-202012/01 o B.1.1.7, che appare caratterizzata da una maggiore trasmissibilità (circa il 50%) e da una maggiore letalità (circa il 60%) rispetto al ceppo originario²³,

[ly/2MBVBWv](https://doi.org/10.1101/2020.12.336644)

20 Bandyopadhyay D, D.J.D.R., Weimer, B.C. *Analysis of SARS-CoV-2 genomic epidemiology reveals disease transmission coupled to variant emergence and allelic variation*. Sci Rep 11, 7380 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86265-4>

21 Nash D, Rochman, Yuri I, Wolf, et al., *Ongoing Global and Regional Adaptive Evolution of SARS-CoV-2*. BioRxiv, 2 marzo 2021. <https://doi.org/10.1101/2020.10.12.336644>

22 Esper FR, Cheng Y, et al. *Genomic Epidemiology of SARS-CoV-2 Infection During the Initial Pandemic Wave and Association With Disease Severity*. JAMA Netw Open. 2021;4(4):e217746. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.7746>

23 Erik Volz, Swapnil Mishra, et al., Report 42 - *Transmission of SARS-CoV-2*

e il cui rapido affermarsi in Inghilterra è andato di pari passo con un significativo incremento dell'incidenza, tanto da indurre il governo inglese ad assumere significative misure di contenimento²⁴. Una recente analisi epidemiologica ha utilizzato ed incrociato i dati di 15 paesi, tra cui l'Italia, relativi alla mobilità della popolazione, agli spostamenti da e per la Gran Bretagna, ai ricoveri in ospedale, all'incidenza dei casi positivi e, stimando una maggior trasmissibilità di questa variante nell'ordine del 50%, ha elaborato un modello matematico che permette di stabilire con ampio margine di plausibilità che nella gran parte di questi paesi questa variante era già presente nella seconda metà di ottobre²⁵. Il Sudafrica ha segnalato a fine 2020 un'altra variante della SARS-CoV-2, designata come 501Y.V2 o B.1.351, osservata per la prima volta in campioni prelevati nel mese di ottobre, e in breve diventata dominante in Sudafrica. Questa variante non sembra più trasmissibile rispetto al ceppo originario, mentre maggiori preoccupazioni suscita la sua capacità di "evadere" dal sistema immunitario (vedi più avanti)²⁶. Una terza variante, individuata con la sigla B.1.1.28.1 o più semplicemente P.1, è stata individuata in Brasile;

Lineage B.1.1.7 in England: insights from linking epidemiological and genetic data.

Imperial College London Report 42, 31 dicembre 2020. <https://bit.ly/3pFVVBb>
Nicholas Davies, Sam Abbott, Rosanna C Barnard, et al., *Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England*, Science 03 Mar 2021:eabg3055. <https://www.doi.org/10.1126/science.abg3055>

Davies, N.G., Jarvis, C.I., CMMID COVID-19 Working Group, et al. *Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7*. Nature (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03426-1>

Challen R, Brooks-Pollock E, Read J M, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L et al. *Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study* BMJ 2021; 372 :n579 <https://www.doi.org/10.1136/bmj.n579>
24 WHO Disease Outbreak News, *SARS-CoV-2 Variant – United Kingdom*, 21 December 2020. <https://bit.ly/38pm54p>

ECDC, *Risk Assessment: Risk related to spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA*, 29 dicembre 2020. <https://bit.ly/3n7wkzL>

25 Du Z, Wang L, Yang B, Ali ST, Tsang TK, Shan S, et al. *Risk for international importations of variant SARS-CoV-2 originating in the United Kingdom*. Emerg Infect Dis. 2021 May [march 24, 2021]. <https://doi.org/10.3201/eid2705.210050>

26 Qianqian Li, Jianhui Nie, Jiajing Wu, et al., *No higher infectivity but immune escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 variants*. Cell, 23 febbraio 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.042>

essa condivide alcune mutazioni con la variante sudafricana e si ritiene possa essere caratterizzata anch'essa da una capacità di "evasione" dalla risposta immunitaria data dall'infezione naturale o dai vaccini²⁷. Una recente ricerca epidemiologica²⁸ ha messo in correlazione l'incremento del tasso di fatalità a partire dal mese di febbraio 2021 nello stato brasiliano del Paraná con il contemporaneo aumento di prevalenza della variante P.1.

Nel mese di aprile 2021 in India, in coincidenza con l'aumento esponenziale dei contagi e dei decessi, è stata identificata una nuova variante, denominata B.1.617, a sua volta caratterizzata da tre sottogruppi (.1, .2, .3)²⁹. L'11 maggio 2021 l'OMS ha definito questa variante come VOC (variant of concern), sulla base di evidenze preliminari sull'incremento della trasmissibilità nelle regioni indiane dove questa variante è prevalente, e sulla capacità di questa variante di ridurre l'efficacia del bamlanivimab, l'anticorpo monoclonale della Eli Lilly³⁰.

Man mano che l'attività di sorveglianza genomica si rafforzerà, è lecito ipotizzare che emergeranno sempre nuove evidenze di varianti virali. Un gruppo di esperti di genomica virale ha creato un sito web³¹ dove viene mappata la genealogia del virus, e viene indicata la diffusione e il numero di sequenziamenti per ciascuno dei ceppi virali e delle varianti principali, delle quali vengono elencate le mutazioni.

È possibile che varianti come la B.1.1.7 possano essersi originate da pazienti immunocompromessi con un'infezione di lunga durata³², che permetterebbero al virus di evolversi più a lungo all'interno dell'ospite umano. È stato analizzato³³ il caso di un paziente oncologico, trattato con un farmaco che riduce la produzione di linfociti B, deceduto 101 giorni dopo aver contratto l'infezione. Per i primi due mesi dall'infezione il virus si è replicato senza anomalie, ma dopo un ciclo di trattamento con plasma di convalescente si sono sviluppate significative mutazioni, una delle quali è presente anche nella variante B.1.1.7. In un altro caso³⁴ un paziente immunocompromesso, deceduto dopo 154 giorni dall'infezione e che durante il decorso clinico era stato trattato con corticosteroidi, idrossiclorochina, remdesivir, immunoglobuline per endovena e un cocktail sperimentale di anticorpi monoclonali, ha evidenziato nei campioni prelevati durante il decorso dell'infezione una evoluzione accelerata del virus, con la maggior parte delle mutazioni intervenute nella proteina spike, alcune delle qua-

li presenti anche nella variante B.1.1.7. Un terzo caso³⁵, riguardante una paziente oncologica che ha risolto l'infezione dopo 105 giorni, ha confermato la presenza di numerose variazioni genetiche sviluppate all'interno dell'ospite umano tra due isolamenti virali effettuati al giorno 49 e al giorno 70 dell'infezione, prima che la paziente ricevesse due infusioni di plasma.

Le mutazioni, soprattutto quelle che riguardano la proteina spike, possono avere un impatto anche sulla capacità degli anticorpi monoclonali e dei vaccini di neutralizzare il virus. Essi infatti sono stati costruiti prendendo come bersaglio la proteina spike del virus originario, sequenziato in Cina all'inizio del 2020, e la loro efficacia potrebbe essere ridotta nei confronti delle varianti virali che contengono mutazioni in questa proteina. Uno studio dell'Università di Seattle ha rilevato che le mutazioni che influiscono maggiormente sulla capacità legante degli anticorpi contenuti nel siero dei convalescenti sono quelle che si verificano in alcune posizioni specifiche di un'area della proteina spike detta RBD (Receptor Binding Domain)³⁶. Lo stesso gruppo di ricerca ha mappato le mutazioni virali che sfuggono ad alcuni degli anticorpi monoclonali più diffusamente utilizzati, verificando anche l'insorgenza di mutazioni virali in pazienti trattati a lungo con questi farmaci³⁷. Sono ormai numerosi gli studi che evidenziano la capacità delle tre varianti virali più studiate, B.1.1.7, B.1.351 e P.1, di eludere in tutto o in parte l'attacco degli anticorpi neutralizzanti contenuti nel plasma di chi ha superato l'infezione o ha ricevuto il vaccino, e di molti anticorpi monoclonali efficaci contro il ceppo selvaggio del virus³⁸. Soprattutto l'efficacia dei vaccini dovrà essere costantemente monitorata, se necessario aggiornandone la formulazione per renderli più efficaci nei confronti di queste varianti virali e delle prossime che emergeranno³⁹.

Al momento tuttavia l'efficacia di gran parte dei vaccini approvati o in fase di test avanzato, pur essendo "tarati" in larga maggioranza sulla proteina spike del virus isolato a Wuhan nel gennaio 2020, sembra adeguata anche nei confronti delle varianti emergenti: è quanto emerge da una ricerca condotta alla Duke University, dove i ricercatori hanno immunizzato dei macachi con un vaccino contenente nanoparticelle proteiche dell'area RBD della proteina spike del Sars-CoV-2, ed hanno scoperto che, oltre che nei confronti del ceppo originario, gli anticorpi prodotti dagli animali neutralizzano le varianti B.1.1.7, P.1

27 Nuno R. Faria, Thomas A. Mellan, Charles Whittaker. et al., *Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil*. 2 marzo 2021, <https://bit.ly/30odH2>

28 Maria Helena Santos de Oliveira, Giuseppe Lippi, Brandon Michael Henry, *Sudden rise in COVID-19 case fatality among young and middle-aged adults in the south of Brazil after identification of the novel B.1.1.28.1 (P.1) SARS-CoV-2 strain: analysis of data from the state of Parana*. medRxiv, march 26, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.03.24.21254046>

29 Sarah Cherian, Varsha Potdar, et al., *Convergent evolution of SARS-CoV-2 spike mutations, L452R, E484Q and P681R, in the second wave of COVID-19 in Maharashtra, India*. bioRxiv, may 3, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.04.22.440932>

30 WHO, *Covid-19 weekly epidemiologic update*, may 11, 2021. <https://bit.ly/2RQMnlg>

31 <https://cov-lineages.org/index.html>

32 Kai Kupferschmidt, *U.K. variant puts spotlight on immunocompromised patients' role in the COVID-19 pandemic*. Science, 23 dicembre 2020. <https://www.doi.org/10.1126/science.abg2911>

33 SA Kemp, DA Collier, et al., *Neutralising antibodies in Spike mediated SARS-CoV-2 adaptation*. MedRxiv, 29 dicembre 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.12.05.20241927>

34 Bina Choi, Manish C. Choudhary, James Regan, et al., *Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host*. NEJM, 2020; 383:2291-2293. <https://www.doi.org/10.1056/NEJMc2031364>

35 Victoria A. Avanzato, M. Jeremiah Matson, et al., *Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer*. Cell, Vol. 183, 7, P1901-1912.e9, December 23, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.049>

36 Greaney, A.J., Loes, A.N., Crawford, K.H.D., Starr, T.N., Malone, K.D., Chu, H.Y., Bloom, J.D., *Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies*, Cell Host and Microbe (2021). <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.02.003>.

37 Vedi più avanti, al paragrafo *Quali sono le terapie disponibili?*

38 Constantinos Kurt Wibmer, Frances Ayres, et al., *SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma*. BioRxiv, 19 gennaio 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.18.427166>

Jie Hu, Pai Peng, *Emerging SARS-CoV-2 variants reduce neutralization sensitivity to convalescent sera and monoclonal antibodies*. BioRxiv, 22 gennaio 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.22.427749>

Qianqian Li, Jianhui Nie, Jiajing Wu, et al., *No higher infectivity, cit.*

Daming Zhou, Wanwisa Dejnirattisai, Piyada Supasa, et al., *Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine induced sera*. Cell, 23 febbraio 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.037>

Wanwisa Dejnirattisai, Daming Zhou, et al., *Antibody evasion by the P.1 strain of SARS-CoV-2*. Cell, March 30, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.055>

39 Salim S. Abdool Karim, Tulio de Oliveira, *New SARS-CoV-2 Variants — Clinical, Public Health, and Vaccine Implications*. NEJM, march 24, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2100362>

e B.1.351, il virus Sars-CoV-1 e i beta-coronavirus dei pipistrelli (batCoV)⁴⁰. Scendendo nel dettaglio dei vaccini disponibili, l'efficacia dei vaccini a mRNA attualmente approvati, ovvero Pfizer/BioNTech e Moderna, non sembrerebbe ridotta dalla variante B.1.1.7, mentre per la variante B.1.351 è stata osservata una riduzione della capacità neutralizzante, che però non sembra tale da intaccare l'efficacia del vaccino⁴¹. Va infatti tenuto in considerazione da una parte il fatto che questi vaccini innescano livelli molto alti di anticorpi, che probabilmente compensano il calo di potenza, ma soprattutto il fatto che gli anticorpi sono solo una parte della risposta immunitaria, accanto alla risposta cellulare. Il gruppo di ricerca del La Jolla Institute for Immunology a San Diego ha eseguito un'analisi completa delle risposte delle cellule T CD4+ e CD8+ anti Sars-CoV-2 nei soggetti che hanno superato l'infezione dal ceppo originale del virus, e nei vaccinati con Moderna o Pfizer/BioNTech, rispetto alle varianti più diffuse. Dai dati emerge che la risposta cellulare non è stata granché influenzata dalle mutazioni presenti nelle varianti virali⁴².

Una conferma a questa ipotesi arriva da uno studio⁴³ realizzato dall'università di Oxford, che ha evidenziato che l'immunità indotta dal vaccino a RNA è assai maggiore rispetto a quella garantita dall'infezione naturale, non soltanto nei confronti delle varianti inglese e sudafricana, ma anche nei confronti degli altri coronavirus umani: SARS-CoV-1, MERS e i quattro altri coronavirus endemici.

La variante P.1 o "brasiliiana" al momento è meno studiata, ma le prime indicazioni sembrano avvicinarla alla B.1.351: da uno studio

40 Saunders, K.O., Lee, E., Parks, R. et al. *Neutralizing antibody vaccine for pandemic and pre-emergent coronaviruses*. Nature (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03594-0>

41 Talia Kustin, Noam Harel, et al., *Evidence for increased breakthrough rates of SARS-CoV-2 variants of concern in BNT162b2 mRNA vaccinated individuals*. medRxiv, apr. 9, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.04.06.21254882>

Kai Wu, Anne P. Werner, et al., *Serum Neutralizing Activity Elicited by mRNA-1273 Vaccine - Preliminary Report*. NEJM, march 17, 2021. <https://www.doi.org/10.1056/NEJMc2102179>

Yang Liu, Jianying Liu, et al., *Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum - Preliminary Report*. NEJM, March 8, 2021. <https://www.doi.org/10.1056/NEJMc2102017>

Xuping Xie, Yang Liu, Jianying Liu, et al., *Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K, and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera*. BioRxiv, 27 gennaio 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.427998>

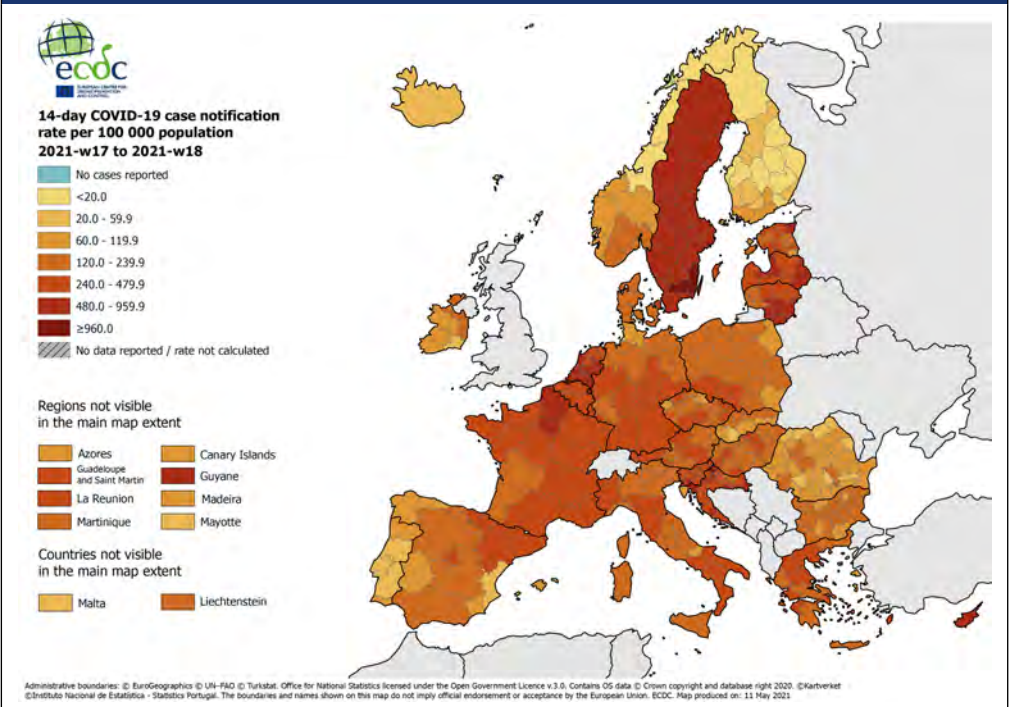
Pengfei Wang, Liu Lihong, et al, *Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7 to Antibody Neutralization*. BioRxiv, 26 gennaio 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.25.428137>

Kai Wu, Anne P. Werner, et al, *mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants*. BioRxiv, 25 gennaio 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.25.427948>

42 Alison Tarke, John Sidney, et al., *Negligible impact of SARS-CoV-2 variants on CD4+ and CD8+ T cell reactivity in COVID-19 exposed donors and vaccinees*. BioRxiv, 1 marzo 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.02.27.433180>

43 Donal T. Skelly, Adam C. Harding, et al., *Vaccine-induced immunity provides more robust heterotypic immunity than natural infection to emerging SARS-CoV-2 variants of concern*. Research Square, 9 febbraio 2021. <https://bit.ly/3b45a80>

Incidenza del Covid-19 in Europa, casi per 100.000 abitanti, settimane 17-18 (26 aprile - 9 maggio)



Fonte: ECDC

emerge infatti che il plasma dei donatori di sangue che avevano superato una precedente infezione ha una capacità neutralizzante 6 volte inferiore contro il P.1. Inoltre, cinque mesi dopo l'immunizzazione di richiamo con il vaccino cinese CoronaVac, che ha effettuato in Brasile una parte dei trial di fase 3, il plasma degli individui vaccinati non è riuscito a neutralizzare efficacemente gli isolati della variante P.1⁴⁴. In un secondo studio uno pseudovirus contenente le dieci mutazioni che caratterizzano la proteina spike di questa variante è stato testato su 18 anticorpi monoclonali, 20 sieri di convalescente e 22 sieri di vaccinati (Moderna o Pfizer/BioNTech). Questi ultimi hanno mostrato una perdita di efficacia molto modesta, mentre hanno significativamente ridotto o addirittura annullato la capacità neutralizzante di gran parte degli anticorpi monoclonali testati e dei sieri di convalescente⁴⁵. Anche sulla variante B.1.617 (c.d. "indiana") cominciano ad accumularsi le prove di neutralizzazione da parte dei vaccini più utilizzati; in particolare, questa variante sembra ridurre in una qualche misura la capacità neutralizzante dei vaccini a mRNA, ma anche in questo caso la riduzione non sembra tale da comprometterne l'efficacia complessiva⁴⁶.

Per quanto riguarda gli altri vaccini, dai trial clinici condotti sino ad oggi e dalle prime evidenze della vaccinazione in Gran Bretagna emerge la piena efficacia del vaccino AstraZeneca contro la variante B.1.1.7; al contrario, i trial condotti in Sudafrica hanno dimostrato

44 de Souza, William M. Amorim, Mariene R., et al., *Levels of SARS-CoV-2 Lineage P.1 Neutralization by Antibodies Elicited after Natural Infection and Vaccination*. Available at SSRN, 1 marzo 2021: <https://ssrn.com/abstract=3793486>

45 Pengfei Wang, Maple Wang, et al., *Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variant P.1 to Antibody Neutralization*. MedRxiv, 2 marzo 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.03.01.433466>

46 Edara, V.-V., Lai, L., Sahoo, M., et al., *Infection and vaccine-induced neutralizing antibody responses to the SARS-CoV-2 B.1.617.1 variant*. bioRxiv, may 9, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.05.09.443299>

Ferreira, I., Datir, R., Papa, G., et al., *SARS-CoV-2 B.1.617 emergence and sensitivity to vaccine-elicited antibodies*. bioRxiv, may 8, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.05.08.443253>

l'inefficacia di questo vaccino nei confronti delle forme sintomatiche lievi o moderate di Covid-19 causate dalla variante virale B.1.351⁴⁷. Il vaccino Covishield (la versione del vaccino AstraZeneca prodotta su licenza in India) appare in grado di neutralizzare anche la variante B.1.617⁴⁸.

Il vaccino a vettore virale Johnson & Johnson, stando alla documentazione pubblicata dalla FDA nel corso della procedura di autorizzazione per l'uso emergenziale, ha una efficacia del 72% negli Stati Uniti, del 64% in Sudafrica e del 61% in America latina⁴⁹.

Tra i vaccini non ancora approvati o approvati fuori dall'Europa:

- il vaccino a proteine ricombinanti Novavax ha evidenziato una efficacia del 96,4% contro il ceppo originario del virus e dell'86% contro la variante B.1.1.7, mentre in un trial condotto in Sudafrica l'efficacia nei confronti della variante B.1.351 è stata del 49,4% per tutti i volontari e del 60,1% per i volontari negativi all'HIV. In tutti i trial il vaccino ha garantito comunque una copertura totale contro i casi severi, le ospedalizzazioni e i decessi⁵⁰.
- Il vaccino russo Sputnik V sembra condividere lo stesso profilo di efficacia del vaccino AstraZeneca: efficace contro la variante B.1.1.7, meno efficace nei confronti delle varianti che contengono la sola mutazione E484K, inefficace contro la variante B.1.351⁵¹.
- I vaccini cinesi Sinopharm (virus inattivato) e Anhui Zhifei (proteine ricombinanti) mantengono capacità di neutralizzazione anche contro la variante B.1.351⁵²
- Il vaccino indiano a virus inattivato Covaxin della Bharat Biotech sembra neutralizzare efficacemente la variante B.1.617⁵³.

Dagli studi sulle varianti virali stanno progressivamente emergendo informazioni su quali siano le mutazioni con il più elevato grado di "evasione immunitaria" e che pertanto possono impattare maggiormente l'efficacia dei vaccini, degli anticorpi monoclonali, e che possono reinfectare chi ha già superato l'infezione⁵⁴. La mutazione

47 Katherine R. W. Emary, Tanya Golubchik, et al., *Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial*. The Lancet, march 30, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00628-0)

Shabir Ahmed Madhi, Vicky Lynne Baillie, et al., *Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant*. NEJM, 16 marzo 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102214>

48 Pragya D. Yadav, Gajanan N. Sapkal, et al., *Neutralization potential of Covishield vaccinated individuals against B.1.617.1*. BioRxiv, may 12, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.05.12.443645>

49 FDA Briefing Document - Janssen Ad26.COV2.S Vaccine for the Prevention of COVID-19, 26 febbraio 2021. <https://www.fda.gov/media/146217/download>

50 Novavax Press Release, *Novavax Confirms High Levels of Efficacy Against Original and Variant COVID-19 Strains in United Kingdom and South Africa Trials*, March 11. <https://bit.ly/2OzPym3>

Vivek Shinde, Sutika Bhikha, *Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant*. NEJM, may 5, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103055>

51 Satoshi Ikegame, Mohammed N. A. Siddiquey, et al., *Qualitatively distinct modes of Sputnik V vaccine-neutralization escape by SARS-CoV-2 Spike variants*. medRxiv, april 3, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.03.31.21254660>

52 Baoying Huang, Lianpan Dai, et al., *Serum sample neutralisation of BBIBP-CorV and ZF2001 vaccines to SARS-CoV-2 501Y.V2*. The Lancet Microbe, apr. 13, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00082-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00082-3)

53 Pragya Yadav, Gajanan N Sapkal, et al., *Neutralization of variant under investigation B.1.617 with sera of BBV152 vaccinees*. bioRxiv, apr. 23, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.04.23.441101>

54 Daniel M. Altmann, Rosemary J. Boyton, Rupert Beale, *Immunity to SARS-CoV-2 variants of concern*. Science 12 Mar 2021: Vol. 371, Issue 6534, pp. 1103-1104. <https://www.doi.org/10.1126/science.abg7404>

Focosi, D. and Maggi, F. (2021), *Neutralising antibody escape of SARS-CoV-2 spike protein: Risk assessment for antibody-based Covid-19 therapeutics and vaccines*. Rev Med Virol. <https://doi.org/10.1002/rmv.2231>

N501Y, se presente da sola, come per esempio nella variante inglese, viene neutralizzata senza particolari perdite di efficacia, mentre se si accompagna con le mutazioni E484K o K417N/T, come nelle varianti B.1.351 e P.1, sembra ridurre significativamente la capacità dei sieri delle persone vaccinate di neutralizzare il virus che presenta queste mutazioni⁵⁵. A conferma di ciò, due differenti ricerche condotte in Sudafrica dimostrano che, mentre i sieri dei convalescenti della prima ondata non neutralizzano la variante B.1.351 o hanno una significativa diminuzione nella capacità neutralizzante, i sieri delle persone che si sono infettate con questa variante, che contiene la mutazione E484K, hanno minori difficoltà nel neutralizzare il virus della prima ondata epidemica dell'estate scorsa⁵⁶.

Come si trasmette l'infezione?

I virus respiratori differiscono tra loro sia per la facilità di diffusione che per le modalità di trasmissione. La trasmissibilità, misurata dal numero di riproduzione di base (R0) o dal tasso di attacco secondario, che misura l'incidenza della trasmissione dal caso indice ai suoi contatti, può essere estremamente variabile. Anche il Sars-CoV-2, come gli altri virus respiratori, utilizza come porte di ingresso nel corpo umano il naso, la bocca e gli occhi, e può essere trasmesso attraverso quattro modalità principali di trasmissione:

- contatto diretto (fisico) tra una persona infetta e una non infetta: abbracci, baci, strette di mano e successivo contatto delle mani con occhi, naso o bocca;
- contatto indiretto (fomite), ovvero per il tramite di oggetti o superfici inanimate contaminate da secrezioni di persone infette;
- goccioline grandi o droplets, che vengono espulse con la tosse, gli starnuti o parlando ad alta voce, e che di solito si depositano entro breve distanza (circa 1-2 metri) da chi le emette;
- goccioline fini o aerosol, che vengono emesse con la normale respirazione, che rimangono sospese nell'aria per lunghi periodi e possono quindi diffondersi a maggiore distanza, specialmente negli spazi chiusi e non adeguatamente ventilati⁵⁷.

Tra queste modalità, gli US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), nelle loro linee guida⁵⁸, le più probabili sarebbero l'ina-

55 Planas, D., Bruel, T., Grzelak, L. et al. *Sensitivity of infectious SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 variants to neutralizing antibodies*. Nat Med (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01318-5>

Markus Hoffmann, Prerna Arora, et al., *SARS-CoV-2 variants B.1.351 and P.1 escape from neutralizing antibodies*. Cell, march 20, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.036>

Wang, Z., Schmidt, F., Weisblum, Y. et al. *mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants*. Nature (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03324-6>

Chen, R.E., Zhang, X., Case, J.B. et al. *Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by monoclonal and serum-derived polyclonal antibodies*. Nat Med (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01294-w>

Wilfredo F. Garcia-Beltran, Evan C. Lam, et al., *Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity*. Cell, 12 marzo 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.013>

Edara VV, Hudson WH, Xie X, Ahmed R, Suthar MS. *Neutralizing Antibodies Against SARS-CoV-2 Variants After Infection and Vaccination*. JAMA. Published online March 19, 2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4388>

56 Thandeka Moyo-Gwete, Mashudu Madzivhandila, et al., *SARS-CoV-2 501Y.V2 (B.1.351) elicits cross-reactive neutralizing antibodies*. medRxiv, march 11, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.03.06.434193>

Cele, S., Gazy, I., Jackson, L. et al. *Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 from neutralization by convalescent plasma*. Nature (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03471-w>

57 Leung, N.H.L. *Transmissibility and transmission of respiratory viruses*. Nat Rev Microbiol (2021). <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00535-6>

58 Centers for Disease Control and Prevention, *How Covid-19 spreads - Updated*

lazione di droplets e il contatto diretto con una persona infetta, seguite dalla trasmissione via aerosol. Il meno probabile, ma comunque possibile, sarebbe il contagio da fomite. Secondo un numero sempre maggiore di scienziati, tuttavia, la trasmissione via aerosol sarebbe il veicolo principale di trasmissione: un recente editoriale su Lancet⁵⁹ elenca dieci argomenti scientifici a supporto di questa tesi, tra cui i numerosi casi documentati di “superdiffusione” del virus in contesti come navi da crociera, mattatoi, carceri, case di riposo, e il fatto che vi sia una elevata percentuale di contagi diffusi da persone asintomatiche, che non tossiscono o starnutiscono e pertanto non producono droplets.

Vi è invece generale consenso sul periodo di incubazione, che è in media di 5-6 giorni, con un range massimo che va da 1 a 14 giorni⁶⁰. Alcuni sintomi dell’infezione, come la perdita del gusto o la secchezza delle fauci, chiamano in causa anche la cavità orale come sito di sviluppo e di diffusione dell’infezione, e la saliva come potenziale via di trasmissione del virus. I risultati di un recente studio evidenziano come l’infezione nel cavo orale e nel cavo rino-faringeo possano seguire dinamiche differenti, la cui comprensione potrebbe aiutarci a spiegare i meccanismi di diffusione asintomatica del virus, e sollevano nuove ipotesi sulla patogenesi della malattia Covid-19: si tratta di un’infezione “nasale” che può diffondersi alla cavità orale, o è possibile un’infezione soltanto “orale”, tramite inoculazione di goccioline/aerosol in bocca o per il tramite di fomite? E infine, il tipo di infezione (nasale piuttosto che orale) può influenzare la gravità della malattia e la risposta immunitaria?⁶¹

Una delle modalità principali di trasmissione dell’infezione, secondo quanto emerge dalle ricerche epidemiologiche, è la cosiddetta “superdiffusione” (superspreading), ovvero la trasmissione del virus a molte persone da parte di pochi individui, che sono predisposti e/o impegnati in attività o contesti che facilitano la trasmissione⁶². Nell’autunno 2020 all’Università del Colorado sono stati raccolti oltre 72.000 campioni salivari di persone asintomatiche, dai quali sono emersi 1.405 casi positivi, la cui carica virale è stata messa a confronto con quella dei casi sintomatici. La distribuzione della carica virale era simile nei due gruppi di pazienti, ed in ambedue i gruppi appena il 2% degli individui ospitava il 90% dei virioni (cioè dei virus nella loro forma attiva e infettiva); il 99% dei virioni si concentrava nel 10% degli asintomatici e nel 14% dei sintomatici. Vi è dunque un numero limitato di individui che, per ragioni che non sono state ancora del tutto chiarite, agiscono da “super-trasportatori” e da “super-diffusori” del virus⁶³.

Tra le attività che possono innescare la diffusione del virus tramite aerosol, in ambienti chiusi e senza un adeguato ricambio d’aria, vi è il canto. La rivista dei CDC ha recentemente pubblicato il caso, avvenuto in Australia, di un corista che ha infettato 12 persone nel

corso di funzioni religiose. Le registrazioni video hanno evidenziato che alcune persone infettate erano sedute anche a 15 metri di distanza dal corista, con il quale non hanno mai avuto alcun contatto ravvicinato⁶⁴.

Una ricerca realizzata in Olanda⁶⁵ su pazienti ricoverati in condizioni severe o critiche ha riscontrato dispersione (shedding) di virus infettante in media sino a 8 giorni dopo l’insorgenza dei sintomi, mentre a 15 giorni dall’insorgenza dei sintomi è stata riscontrata presenza di virus infettivo in meno del 5% dei pazienti. Lo studio ha inoltre evidenziato che l’infettività è direttamente proporzionale alla carica virale del paziente, ed inversamente proporzionale alla quantità di anticorpi specifici. Un’altra ricerca effettuata in Catalogna su 314 persone positive al Covid-19, per un totale di 282 cluster di cui 90 con almeno un caso di trasmissione, ha messo in evidenza una correlazione diretta tra la carica virale dei casi indice e il rischio di trasmissione, nonché con la percentuale di casi secondari sintomatici⁶⁶.

L’utilizzo congiunto di strumenti di indagine epidemiologica e genomica permette di rendere più efficienti e rapide le misure di contenimento. Un esempio viene dalla Nuova Zelanda, dove queste tecniche hanno permesso di ricostruire una catena di contagio iniziata con alcuni passeggeri infetti in arrivo su un volo internazionale dall’India e proseguita con la diffusione tramite aerosol all’interno dell’albergo dove si svolgeva la quarantena, e con un altro volo interno al paese⁶⁷. A fine gennaio 2020 a bordo della nave da crociera Diamond Princess, su 3.711 persone imbarcate circa 770 si infettarono. Utilizzando un modello matematico che teneva conto di diversi scenari di trasmissione virale attraverso una combinazione di droplet, inalazione di aerosol e contatto con superfici contaminate, i ricercatori sono giunti alla conclusione che oltre la metà dei contagi sulla nave furono causati dalla trasmissione tramite aerosol, a seguito sia di contatti ravvicinati che a distanza, come per esempio attraverso i sistemi di aerazione⁶⁸. Uno studio⁶⁹ realizzato in Olanda ha documentato un focolaio di Covid-19 che ha coinvolto soltanto i 17 residenti e i 17 sanitari in un reparto di una casa di cura per persone con disturbi psichiatrici o comportamentali, mentre nessuno degli oltre 200 tra residenti e personale sanitario degli altri reparti è risultato positivo. I ricercatori hanno scoperto che, mentre gli altri padiglioni venivano arieggiati, nel padiglione dove è scoppiata l’epidemia era stato installato un sistema di climatizzazione ad alta efficienza energetica con ricircolo dell’aria, ed hanno individuato l’RNA virale nei filtri antipolvere di alcuni condizionatori.

64 Anthea L. Katelaris, Jessica Wells, et al., *Epidemiologic Evidence for Airborne Transmission of SARS-CoV-2 during Church Singing, Australia, 2020*. Emerging Infectious Diseases, vol. 7, 6, June 2021. <https://doi.org/10.3201/eid2706.210465>

65 van Kampen, J.J.A., van de Vijver, D.A.M.C., Fraaij, P.L.A. et al. *Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19)*. Nat Commun 12, 267 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20568-4>

66 Michael Marks, Pere Millat-Martinez, et al., *Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: a cohort study*. The Lancet Infectious Diseases, 2 febbraio 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30985-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30985-3)

67 Eichler N, Thornley C, Swadi T, Devine T, McElnay C, Sherwood J, et al. *Transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 during border quarantine and air travel, New Zealand (Aotearoa)*. Emerg Infect Dis. 2021 May [publ. march 18]. <https://doi.org/10.3201/eid2705.210514>

68 Parham Azimi, Zahra Keshavarz, et al., *Mechanistic transmission modeling of COVID-19 on the Diamond Princess cruise ship demonstrates the importance of aerosol transmission*. PNAS Feb 2021, 118 (8) e2015482118; <https://www.doi.org/10.1073/pnas.2015482118>

69 Peter de Man, Sunita Paltansing, David S Y Ong, et al, *Outbreak of Covid-19 in a nursing home associated with aerosol transmission as a result of inadequate ventilation*, Clinical Infectious Diseases, ciae1270, <https://doi.org/10.1093/cid/ciae1270>

Oct. 28, 2020. <https://bit.ly/34sLwQt>

59 Trisha Greenhalgh, Jose L Jimenez, et al., *Ten scientific reasons in support of airborne transmission of SARS-CoV-2*. The Lancet, april 15, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00869-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00869-2)

60 ECDC Technical Report, *Guidance for discharge and ending isolation in the context of widespread community transmission of COVID-19*, 16 October 2020. <https://bit.ly/2ZIH0As>

61 Huang, N., Pérez, P., Kato, T. et al. *SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva*. Nat Med (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01296-8>

62 S.S.Lakdawalaand, V. Menachery, *Catch me if you can: Superspreading of SARS-CoV-2*, Trends in Microbiology (2021), <https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.05.002>

63 Qing Yang, Tassa K. Saldi, et al., *Just 2% of SARS-CoV-2-positive individuals carry 90% of the virus circulating in communities*. PNAS, May 2021, 118 (21) e2104547118; <https://doi.org/10.1073/pnas.2104547118>

Per quanto riguarda la possibilità di contagio da fomite, in un recente aggiornamento delle linee guida sulle modalità di diffusione del virus i CDC hanno recentemente ridimensionato questo rischio di contagio, stimando che ogni contatto con un oggetto contaminato ha meno di una probabilità su 10.000 di causare una infezione⁷⁰. Da una rassegna⁷¹ della letteratura disponibile in materia emerge come la persistenza del virus sia maggiore in superfici lisce come la plastica o l'acciaio inossidabile, minore sul rame, sulla carta e in generale su tutte le superfici porose. Le condizioni ambientali influiscono notevolmente sulla persistenza del virus vivo sugli oggetti: esso sembra sopravvivere più a lungo negli ambienti chiusi, e l'aumento della temperatura e del tasso di umidità riducono notevolmente la sua sopravvivenza nell'ambiente.

Uno studio⁷² realizzato dal CSIRO, l'agenzia federale australiana per la ricerca scientifica, ha riscontrato che, ad una temperatura di 20° Celsius, il virus è ancora rilevabile dopo 28 giorni su superfici non porose come vetro, banconote di carta o in polimero, acciaio inossidabile, mentre dopo 14 giorni non è più riscontrabile su materiale poroso come gli abiti di cotone. Elevando la temperatura a 40° C il tempo di sopravvivenza non supera le 24 ore per gli abiti di cotone e le 48 ore per tutte le altre superfici testate.

Anche le lacrime possono diffondere il contagio: i ricercatori dell'Istituto Nazionale Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" hanno isolato il virus nei tamponi oculari di una paziente⁷³.

È stata dimostrata⁷⁴ la presenza di virus attivo nelle feci dei pazienti Covid-19, suggerendo così la possibilità di una trasmissione oro-fecale o respiratorio-fecale del virus. Uno studio⁷⁵ realizzato in Cina ha attribuito il contagio dei componenti di due famiglie con la diffusione verticale di aerosol carichi di virus emessi dai componenti di una ter-

70 Centers for Disease Control and Prevention, *Science Brief: SARS-CoV-2 and Surface (Fomite) Transmission for Indoor Community Environments*, Updated Apr. 5, 2021. <https://bit.ly/3d33Nth>

71 Montse Marquès, José L. Domingo, *Contamination of inert surfaces by SARS-CoV-2: Persistence, stability and infectivity. A review*. Environmental Research, Volume 193, 2021, 110559, ISSN 0013-9351. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110559>

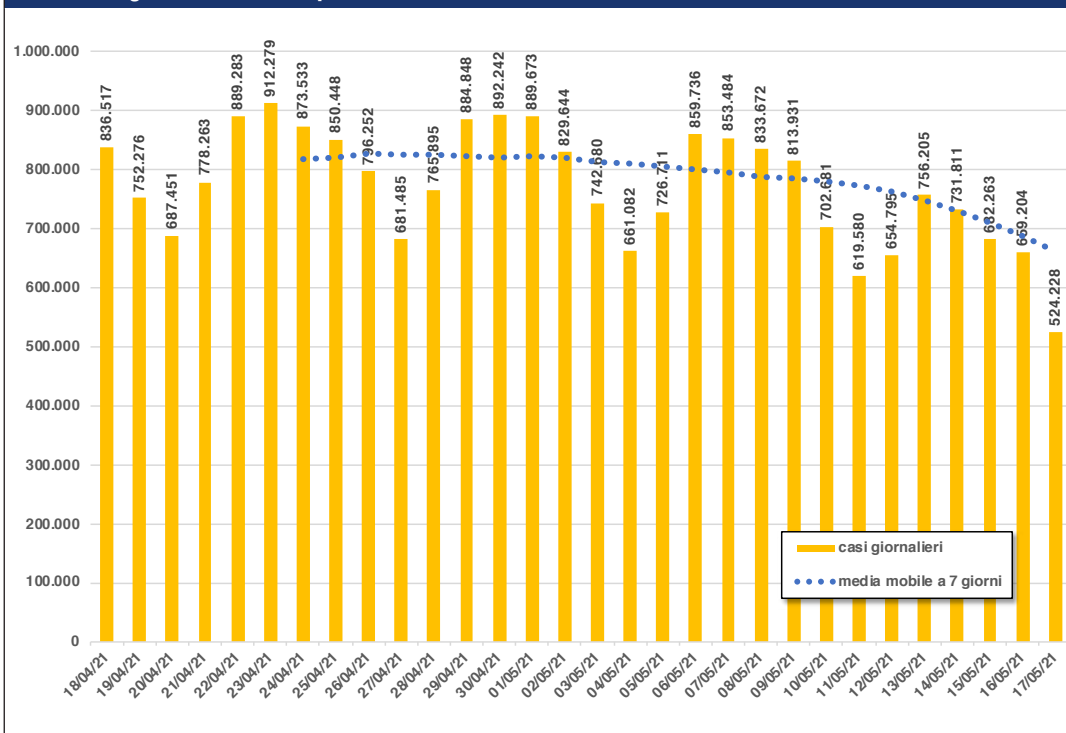
72 Riddell, S., Goldie, S., Hill, A. et al. *The effect of temperature on persistence of SARS-CoV-2 on common surfaces*. Virol J 17, 145 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01418-7>

73 Colavita F, Lapa D., Carletti F, et al., *SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With Covid-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection*. Annals of Internal Medicine Vol. 173 No. 3-4 August 2020 [Epub ahead of print 17 April 2020]. <https://doi.org/10.7326/M20-1176>

74 Xiao F, Sun J, Xu Y, Li F, Huang X, Li H, et al. *Infectious SARS-CoV-2 in feces of patient with severe Covid-19*. Emerg Infect Dis. 2020;26(8):1920-1922. <https://doi.org/10.3201/eid2608.200681>

75 Min Kang, Jianjian Wei, et al., *Probable Evidence of Fecal Aerosol Transmission of SARS-CoV-2 in a High-Rise Building*. Annals of Internal Medicine, 1 settembre 2020. <https://doi.org/10.7326/M20-0928>

Incremento giornaliero dei casi positivi nel mondo nell'ultimo mese



Dati OMS. Per via dei fusi orari i valori dell'ultimo giorno possono non essere completi

za famiglia attraverso le prese d'aria dei bagni degli appartamenti delle tre famiglie, che condividevano la stessa colonna di scarico.

Sembra invece poco probabile la trasmissione verticale o perinatale, cioè da madre a figlio durante al parto o nei primi giorni di vita. Uno studio⁷⁶ ha passato in rassegna i parti avvenuti nei tre ospedali presbiteriani di New York tra il 22 marzo e il 17 maggio 2020, ed ha evidenziato che, su 120 neonati partoriti da madri positive al virus, nessuno è risultato positivo al SARS-CoV-2 e nessuno ha contratto la malattia a 7 e a 14 giorni dal parto, nonostante a tutte le madri sia stato consentito, previa adozione di misure igieniche e indossando la mascherina, l'allattamento al seno e il contatto pelle a pelle. Alle stesse conclusioni sono giunti diversi altri studi:

- su 62 bambini partoriti da 61 madri positive al Covid-19 in sei ospedali lombardi tra il 19 marzo e il 2 maggio 2020, tutti negativi al virus alla nascita, ospitati in camera con la madre, il 95% allattati al seno, soltanto uno a tre settimane di vita è risultato positivo al Sars-CoV-2⁷⁷;
- su 55 bambini partoriti in Israele da madri positive tra il 5 marzo e il 31 maggio 2020, separati alla nascita dalle madri per 48 ore, nutriti con il latte materno raccolto col tiralatte, nessuno è risultato positivo né alla nascita, né durante le 48 ore successive, né dopo il ricongiungimento con le madri e il ritorno a casa, nonostante alcuni casi di convivenza con altri casi positivi⁷⁸;
- in tre ospedali dell'area di Boston, su 127 donne in gravidanza,

76 Christine M Salvatore, Jin-Young Han, K, et al., *Neonatal management and outcomes during the Covid-19 pandemic: an observation cohort study*. The Lancet, 23 luglio 2020. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30235-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30235-2)

77 Ronchi A, Pietrasanta C, Zavattoni M, et al. *Evaluation of Rooming-in Practice for Neonates Born to Mothers With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Italy*. JAMA Pediatr. Published online December 07, 2020. <https://www.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.5086>

78 Noa Ofek Shlomai, Yair Kasirer, et al., *Neonatal SARS-CoV-2 Infections in Breastfeeding Mothers*. Pediatrics April 2021, e2020010918; <https://doi.org/10.1542/peds.2020-010918>

0,00019%⁸².

Una rassegna⁸³ della letteratura disponibile sull'argomento ha evidenziato una serie di fattori che potrebbero spiegare la differenza di gravità di Covid-19 nei bambini e negli adulti. Tra questi ve ne sono alcuni che mettono gli adulti a più alto rischio:

- aumento del danno endoteliale legato all'età e cambiamenti nella funzione di coagulazione;
- maggiore densità, maggiore affinità e diversa distribuzione dei recettori dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 e dell'enzima transmembrana proteasi, serina 2 (TMPRSS2);
- anticorpi e cellule T preesistenti di altri coronavirus, che possono causare il cosiddetto ADE (Antibody-Dependent Enhancement, potenziamento anticorpo-dipendente), un fenomeno in base al quale il virus si lega con gli anticorpi non neutralizzanti con l'effetto di aumentare l'infettività e la virulenza;
- immunosenescenza e infiammazione, compresi gli effetti dell'infezione cronica da citomegalovirus;
- una maggiore prevalenza di comorbidità;
- livelli più bassi di vitamina D.

Tra i fattori che potrebbero proteggere i bambini:

- differenze nell'immunità innata e adattativa;
- infezioni ricorrenti e concomitanti più frequenti;
- immunità preesistente ai coronavirus;
- differenze nel microbiota;
- livelli più elevati di melatonina;
- effetti protettivi fuori target dei vaccini;
- minore intensità dell'esposizione al SARS-CoV-2.

Un altro fattore che potrebbe aiutare a spiegare la minore gravità delle infezioni nei bambini potrebbe essere la risposta anticorpale. I ricercatori dell'ospedale presbiteriano Weill Cornell di New York hanno esaminato quasi 32.000 sierologie effettuate tra aprile e agosto 2020, trovando tassi di sieroprevalenza abbastanza simili tra bambini ed adulti (rispettivamente del 17% e del 19%). Quando sono andati ad esaminare i sieri, i ricercatori si sono accorti che i livelli degli anticorpi nelle persone in età pediatrica era negativamente correlato con l'età: nei bambini di età inferiore ai 10 anni il livello medio delle IgG era infatti doppio rispetto a quello degli adolescenti (11-19 anni), i quali a loro volta avevano un livello di IgG più che doppio rispetto ai giovani adulti di età compresa tra 19 e 24 anni⁸⁴.

Le infezioni nei bambini sono nella maggior parte dei casi di modesta entità e si risolvono senza conseguenze. In alcune persone di età pediatrica, tuttavia, in conseguenza dell'infezione possono emergere una serie di sintomi infiammatori che interessano più organi: è quella che viene definita come Sindrome Infiammatoria Multisistemica nei bambini (MIS-C). Nei bambini che sviluppano la MIS-C, alcuni organi e tessuti, come il cuore, i polmoni, i vasi sanguigni, i reni, il sistema digestivo, il cervello, la pelle o gli occhi, si infiammano gravemente, con sintomi e complicazioni dipendenti dalle parti del corpo interessate.

Negli Stati Uniti sono stati realizzati due studi di grandi dimensioni

82 Sunil S Bhopal, Jayshree Bagaria, Bayanne Olabi, Raj Bhopal, *Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality*. The Lancet Child & Adolescent Health, 10 marzo 2021. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00066-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00066-3)

83 Zimmermann P., Curtis N., *Why is Covid-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections*. Arch Dis Child Epub ahead of print: 1 dicembre 2020. <https://www.doi.org/10.1136/archdischild-2020-320338>

84 Yang HS, Costa V, Racine-Brzostek SE, et al. *Association of Age With SARS-CoV-2 Antibody Response*. JAMA Netw Open. 2021;4(3):e214302. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.4302>

ni su questa sindrome. Il primo⁸⁵ ha analizzato 1.116 casi pediatrici trattati in 66 ospedali di 31 stati: poco più della metà di essi con Covid-19 acuta e gli stessi sintomi perlopiù polmonari che interessano la maggior parte degli adulti che si infettano; gli altri invece, dopo un decorso della malattia generalmente più lieve, avevano sviluppato la MIS-C. I ricercatori hanno trovato alcune somiglianze, ma anche notevoli differenze nei sintomi e nelle caratteristiche dei pazienti dei due gruppi. Significativamente, le probabilità di sviluppare la MIS-C appaiono più elevate tra i bambini di età compresa tra i 6 e i 12 anni, mentre più dell'80 per cento dei pazienti con Covid-19 acuto avevano meno di 6 o più di 12 anni. Più di due terzi dei pazienti con una delle due condizioni sono risultati neri o ispanici, per ragioni che secondo gli esperti dipendono da fattori socioeconomici che hanno esposto alcune comunità al virus in misura maggiore di altre. Tuttavia, per ragioni che non sono ancora chiare, mentre per i giovani ispanici si è riscontrata uguale probabilità di sviluppare l'una o l'altra condizione, i bambini neri hanno evidenziato una maggiore probabilità statistica di sviluppare la sindrome infiammatoria piuttosto che la malattia acuta. Il secondo studio⁸⁶, coordinato dai CDC, ha passato in rassegna le cartelle cliniche di oltre 1.700 pazienti di MIS-C tra marzo 2020 e gennaio 2021: il 58% maschi, oltre il 70% neri o ispanici. Le manifestazioni più severe sono state riscontrate nei pazienti di età compresa tra i 18 e i 20 anni. L'incidenza cumulativa della MIS-C è risultata di 2,1 casi per 100.000 abitanti di età inferiore ai 21 anni. Il tasso di mortalità è risultato dell'1,4%.

Un paio di recenti ricerche cercano di fare luce sulle cause che determinano questa sindrome. Nella prima⁸⁷ i ricercatori hanno eseguito un confronto dettagliato delle risposte immunitarie all'infezione in 42 bambini, 17 con MIS-C e 25 con Covid-19 lieve, e hanno notato che i bambini con MIS-C hanno alti livelli di anticorpi IgG, che interagiscono con le cellule immunitarie chiamate macrofagi, che vivono in vari tessuti del corpo e si attivano in seguito ai processi di infezione. L'infiammazione tipica della MIS-C potrebbe quindi essere il risultato di troppi anticorpi IgG che attivano un esercito di macrofagi che a loro volta alimentano l'infiammazione in vari organi. Nel secondo studio i ricercatori hanno realizzato il profilo immunologico di 16 bambini con Covid-19 e di 14 con MIS-C, scoprendo nei bambini con la sindrome una risposta dei linfociti T simile a quella degli adulti nelle forme medie e severe della malattia⁸⁸.

Se i bambini si ammalano meno, rimane però ancora oggetto di discussione il loro ruolo nella diffusione del virus. Un gruppo di ricercatori canadesi ha analizzato la carica virale di oltre 300 tamponi, di cui oltre 170 di età pediatrica, ed ha trovato una carica virale media più bassa nei tamponi dei bambini, nei quali inoltre è risultato molto più difficile (21% contro 44%) isolare il virus vivo, il che sembra suggerire

85 Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, et al. *Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19*. JAMA. Published online February 24, 2021. <https://www.doi.org/10.1001/jama.2021.2091>

86 Belay ED, Abrams J, Oster ME, et al. *Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic*. JAMA Pediatr. Published online April 06, 2021. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0630>

87 Bartsch, Y.C., Wang, C., Zohar, T. et al. *Humoral signatures of protective and pathological SARS-CoV-2 infection in children*. Nat Med (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01263-3>

88 Laura A. Vella, Josephine R. Giles, et al., *Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19*. Science Immunology 02 Mar 2021: Vol. 6, Issue 57, eabf7570. <https://www.doi.org/10.1126/sciimmunol.abf7570>

rire che i bambini sono meno infettivi degli adulti⁸⁹. Queste evidenze di laboratorio trovano conferme negli studi epidemiologici. Da una rassegna⁹⁰ di 57 studi pubblicati dal 1° dicembre 2019 al 24 agosto 2020, che descrivono i cluster di trasmissione domestica in 12 Paesi, individuando i casi indice e i tassi di attacco secondario (SAR), emerge che solo 8 dei 213 cluster di trasmissione (3,8%) avevano un caso indice pediatrico, e i casi indice asintomatici sono stati associati a un SAR molto più basso rispetto ai casi indice sintomatici. Un'altra ricerca realizzata in Corea del Sud su oltre 4.000 cluster familiari ha dimostrato che la trasmissione dell'infezione da adulto a bambino è molto più frequente di quella da bambino ad adulto⁹¹.

Una grande indagine epidemiologica condotta in Gran Bretagna su oltre 9,3 milioni di adulti che vivono in casa con persone di età inferiore ai 18 anni ha evidenziato nella prima ondata epidemica della primavera 2020 l'assenza di rischio aggiuntivo di contrarre l'infezione. Al contrario, nella seconda ondata la convivenza con bambini è stata associata ad un incremento del rischio di infettarsi (+6% per le convivenze con 0-1enni, +22% per le convivenze con 12-18enni), di ricovero in ospedale (rispettivamente +18% e +26%), ma questi incrementi non si sono tradotti in un incremento dei decessi tra le persone che convivono con persone in età pediatrica⁹².

Anche il ruolo delle attività scolastiche nella diffusione del virus è stato oggetto di attenzione scientifica. Una analisi condotta in Florida su 2,8 milioni di studenti di 6.800 scuole pubbliche e private, dagli asili nido alle superiori, nel periodo compreso tra agosto e dicembre 2020, ha dimostrato che l'incidenza dell'epidemia nelle scuole è correlata con l'incidenza generale nelle aree dove si trovavano le scuole, con il maggiore o minore utilizzo dei dispositivi di protezione, con la maggiore o minore percentuale di studenti che effettuavano attività in presenza. Nel complesso, meno dell'1% degli studenti hanno avuto una infezione collegata alle attività scolastiche⁹³.

Evidenze simili emergono da ricerche condotte in Europa. Durante la prima ondata pandemica della primavera 2020, la Svezia lasciò aperte le scuole secondarie inferiori, mettendo invece in didattica a distanza (DAD) gli studenti delle secondarie superiori. Un recente studio⁹⁴ ha evidenziato un incremento dei contagi del 17% tra i genitori e del 100% tra gli insegnanti degli studenti che hanno continuato ad andare a scuola, rispetto a genitori e insegnanti degli studenti in DAD. Da uno studio condotto in Norvegia su bambini delle scuole elementari tra Agosto e Novembre 2020 in due aree (Oslo e Viken) con elevata incidenza del virus, è emerso che i bambini hanno avuto un ruolo limitato nella trasmissione del SARS-CoV-2 in ambiente scolastico

89 Jared Bullard, Duane Funk, et al., *Infectivity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in children compared with adults*. CMAJ Apr 2021, cmaj.210263; <https://doi.org/10.1503/cmaj.210263>

90 Yanshan Zhu, Conor J Bloxham, et al., *A meta-analysis on the role of children in SARS-CoV-2 in household transmission clusters*, Clinical Infectious Diseases, ciaa1825, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1825>

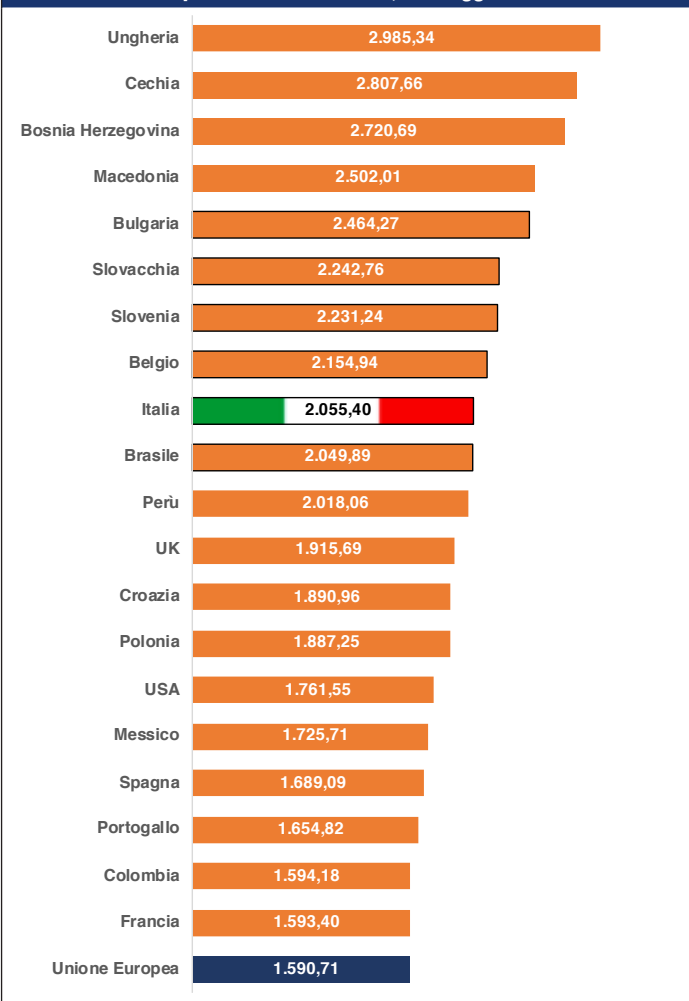
91 Yi S, Kim YM, Choe YJ, Ahn S, Han S, Park YJ. *Geospatial Analysis of Age-specific SARS-CoV-2 Transmission Patterns in Households, Korea*. J Korean Med Sci. 2021 Mar;36(8):e63. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e63>

92 Forbes H, Morton C E, Bacon S, McDonald H I, Minassian C, Brown J P et al. *Association between living with children and outcomes from covid-19: OpenSAFELY cohort study of 12 million adults in England* BMJ 2021; 372 :n628 <https://doi.org/10.1136/bmj.n628>

93 Doyle T, Kendrick K, Troelstrup T, et al. *COVID-19 in Primary and Secondary School Settings During the First Semester of School Reopening — Florida, August–December 2020*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 19 March 2021. <https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7012e2>

94 Jonas Vlachos, Edvin Hertegård, Helena B. Svaleryd, *The effects of school closures on SARS-CoV-2 among parents and teachers*. PNAS, Mar 2021, 118 (9) e2020834118; <https://www.doi.org/10.1073/pnas.2020834118>

Decessi Covid-19 per milione di abitanti, 17 maggio 2021



Elaborazione su dati OMS sulle nazioni con oltre un milione di abitanti

dove sono correttamente implementate misure di protezione⁹⁵. Una indagine condotta in Francia su 327 bambini di 22 asili nido, 197 persone di staff che avevano contatti con i bambini e 164 che non avevano contatti, utilizzati come gruppo di controllo, è emerso che il 3,7% dei bambini avevano avuto l'infezione, contro il 6,7% dello staff e il 5,5% del gruppo di controllo. I risultati suggeriscono che negli asili nido i bambini piccoli non hanno un ruolo attivo nella diffusione del virus⁹⁶.

Vivere con bambini che frequentano la scuola può aumentare per gli adulti il rischio di contrarre la malattia Covid-19, ma solo se le scuole non implementano misure di controllo adeguate; è quanto emerge dall'analisi, condotta dai ricercatori della Johns Hopkins University, delle risposte a un sondaggio su Facebook condotto tra la fine del 2020 e l'inizio del 2021 su oltre mezzo milione di persone che vivono con bambini in età scolare. Dall'analisi è emerso che gli adulti che vivono con persone in età scolare, soprattutto gli studenti delle scuole superiori, hanno più probabilità di contrarre la malattia o di risultare

95 Brandal Lin T, Ofitserova Trine S, et al., *Minimal transmission of SARS-CoV-2 from paediatric COVID-19 cases in primary schools, Norway, August to November 2020*. Euro Surveill. 2021;26(1):pii=2002011. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.26.1.2002011>

96 Eric Lachassinne, Loïc de Pontual, et al., *SARS-CoV-2 transmission among children and staff in daycare centres during a nationwide lockdown in France: a cross-sectional, multicentre, seroprevalence study*. The Lancet Child & Adolescent Health, February 08, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00024-9](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00024-9)

positivi al test, ma anche che il rischio potrebbe essere sostanzialmente azzerato se le scuole adottassero una serie di misure di mitigazione come l'uso di mascherine, il divieto di accesso ai genitori nelle scuole, l'aumento della distanza tra i banchi⁹⁷. A tal proposito è interessante segnalare una ricerca realizzata su oltre mezzo milione di alunni e quasi 100.000 persone di staff delle scuole pubbliche primarie e secondarie del Massachusetts tra il 24 settembre 2020 e il 27 gennaio 2021, dalla quale non sono emerse significative differenze nell'incidenza di casi positivi tra le scuole che richiedevano un distanziamento minimo di tre piedi (circa 90 cm) e quelle che invece prevedevano un distanziamento minimo di sei piedi⁹⁸.

Per quanto riguarda infine l'Italia, una ricerca ha analizzato i dati del Ministero della Pubblica Istruzione tra settembre e novembre 2020 - oltre 7,3 milioni di studenti, pari al 97% della popolazione scolastica complessiva - per concludere che la riapertura delle scuole non ha contribuito all'insorgenza della seconda ondata pandemica in Italia: l'incidenza tra gli studenti è stata infatti inferiore rispetto a quella osservata nella popolazione generale; l'incidenza tra i docenti invece è stata superiore alla media, ma le infezioni secondarie tra i docenti sono state molto più frequenti quando il caso indice era un altro docente piuttosto che quando era un alunno⁹⁹.

La malattia può essere trasmessa da una persona senza sintomi?

Il Sars-Cov-2 ha un periodo di incubazione abbastanza lungo e può essere diffuso da persone che non hanno sintomi e non sanno quindi di essere infette. Possiamo distinguere tra casi asintomatici, nei quali non si sviluppano sintomi per tutta la durata dell'infezione, o casi pre-sintomatici, che iniziano a diffondere il virus qualche giorno prima di avvertire i sintomi; entrambi sono fattori cruciali di trasmissione. Questa specificità del virus pone sfide specifiche per il tracciamento dei casi ed il contenimento dell'infezione: le persone contagiose senza segni osservabili di malattia rendono infatti spesso vani gli sforzi di prevenzione, a meno che non vengano implementati screening di sorveglianza continua delle comunità, che a oggi sono stati eseguiti prevalentemente in popolazioni specifiche come le strutture di assistenza a lungo termine, o in contesti particolari, come gli sport professionali e l'industria dell'intrattenimento. Finché non ci sarà un'implementazione diffusa di una sorveglianza robusta e di misure epidemiologiche che ci permettano di individuare e sopprimere sul nascere questi focolai invisibili, la pandemia di Covid-19 ben difficilmente potrà essere contenuta¹⁰⁰.

Secondo un modello matematico elaborato dall'Università di Oxford¹⁰¹ il 40% delle infezioni sarebbe causato dalle persone sintomatiche, il 10% da contatto indiretto con superfici contaminate, il 5% dagli asintomatici e il 45% dai pre-sintomatici, che avrebbero quindi un ruolo significativo nella diffusione del virus proprio perché

in questa fase il paziente, non essendo consapevole di averla contratta, non può essere isolato né adottare precauzioni che possano limitare il contagio.

Uno studio realizzato dall'Università di Padova e dall'Imperial College di Londra¹⁰² riporta i risultati di una indagine condotta sulla popolazione di Vo' Euganeo, il paese in provincia di Padova dove il 21 febbraio, a seguito di un cluster di casi e di un decesso (il primo in Italia per Covid-19), fu creata una "zona rossa" per due settimane, e dove il governo regionale sottopose tutta la popolazione a due test molecolari per il rilevamento del virus, all'inizio ed alla fine della quarantena. Da questi rilevamenti è emersa una percentuale di positività del 2,6% al primo tampone e dell'1,2% al secondo; inoltre il 42,5% dei casi positivi risultarono asintomatici, e non furono individuate significative differenze nella carica virale tra infezioni sintomatiche ed asintomatiche.

L'Università di Hong Kong ha analizzato retrospettivamente le informazioni sulle infezioni sintomatiche e asintomatiche di SARS-CoV-2 confermate in laboratorio (casi indice) e sui rispettivi contatti stretti in quattro province e una municipalità della Cina nel periodo 5 gennaio-7 aprile 2020. Dallo studio è emerso che l'infezione trasmessa da un caso asintomatico ha più probabilità di essere a sua volta asintomatica e comunque meno grave. Il SAR infatti è risultato del 4,1% tra i contatti dei casi sintomatici e soltanto dell'1,1% tra i contatti degli asintomatici. Tra i contatti stretti dei casi sintomatici che si sono infettati, solo il 25% sono risultati asintomatici, contro il 50% delle infezioni causate da casi indice asintomatici. Quasi il 40% delle infezioni tra i contatti stretti di casi sintomatici, infine, sono state causate dall'esposizione ai casi indice in fase pre-sintomatica¹⁰³.

Il più completo studio epidemiologico sinora realizzato sulla trasmissione dell'infezione in ambito familiare¹⁰⁴ ha analizzato tutti i casi confermati di infezione da SARS-CoV-2, sintomatici o asintomatici, verificatisi a Wuhan tra il 2 dicembre 2019 e il 18 aprile 2020, per un totale di 27.101 nuclei familiari con 29.578 casi primari e 57.581 contatti familiari. Dai dati è emerso che i bambini e gli adolescenti erano meno soggetti all'infezione da SARS-CoV-2, ma erano più contagiosi rispetto agli individui più anziani. I casi presintomatici e sintomatici erano più contagiosi, rispetto ai casi asintomatici.

Un gruppo di ricercatori dell'Università di Berna ha condotto una revisione sistematica e una meta-analisi della letteratura Covid-19 da marzo a giugno 2020¹⁰⁵, per un totale di 79 ricerche che hanno coinvolto 6.616 casi positivi in 19 differenti paesi o territori, di cui 1.287 classificati come asintomatici. I ricercatori hanno scoperto che solo il 20% dei pazienti con diagnosi di Covid-19 non ha riportato sintomi al follow-up, e questi pazienti sembravano meno propensi di quelli con sintomi a infettare gli altri. Dall'analisi è emerso che le persone con infezioni presintomatiche erano più contagiose di quelle asin-

97 Justin Lessler, M. Kate Grabowski, et al., *Household COVID-19 risk and in-person schooling*. Science 29 Apr 2021:eabh2939. <https://doi.org/10.1126/science.abh2939>

98 Polly van den Berg, Elissa M Schechter-Perkins, et al., *Effectiveness of three versus six feet of physical distancing for controlling spread of COVID-19 among primary and secondary students and staff: A retrospective, state-wide cohort study*. Clinical Infectious Diseases, 2021; ciab230, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab230>

99 Sara Gandini, Maurizio Rainisio, et al., *No evidence of association between schools and SARS-CoV-2 second wave in Italy*. medRxiv, 8 gennaio 2021. <https://doi.org/10.1101/2020.12.16.20248134>

100 A L. Rasmussen, S. V. Popescu, *Sars-CoV-2 transmission without symptoms*. Science, 19 Mar 2021: 1206-1207. <https://doi.org/10.1126/science.abb9569>

101 L. Ferretti et al., *Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing* Science, 31 marzo 2020. <https://www.doi.org/10.1126/science.abb6936>.

102 Lavezzo, E., Franchin, E., Ciavarella, C. et al. *Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'.* Nature 584, 425–429 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2488-1>

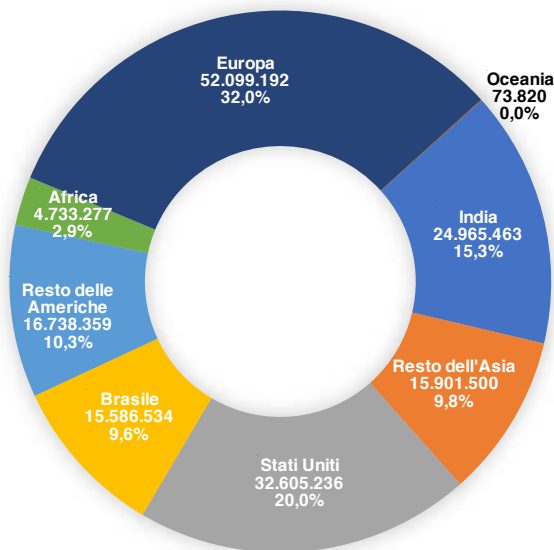
103 Peng Wu, Fengfeng Liu, et al., *Assessing asymptomatic, pre-symptomatic and symptomatic transmission risk of SARS-CoV-2*. Clinical Infectious Diseases, 2021; ciab271, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab271>

104 Fang Li, Yuan-Yuan Li, Ming-Jin Liu, et al, *Household transmission of SARS-CoV-2 and risk factors for susceptibility and infectivity in Wuhan: a retrospective observational study*. The Lancet Infectious Diseases, 18 gennaio 2021. January 18, 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30981-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30981-6)

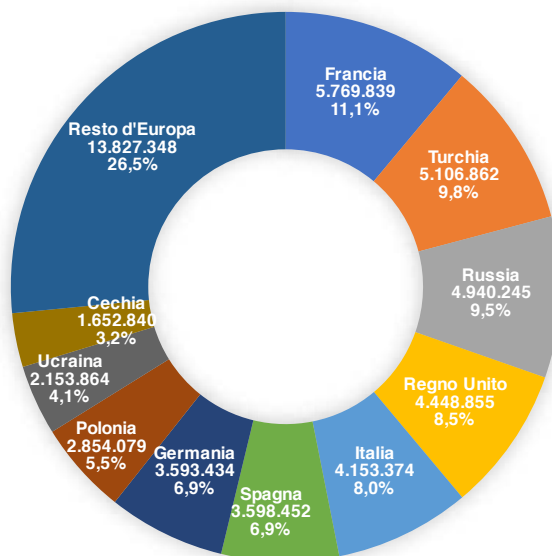
105 Diana Buitrago-Garcia, Dianne Egli-Gany, Michel J. Counotte et al., *Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis*. PLOS Medicine, September 22, 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003346>

Distribuzione dei casi nel mondo e in Europa, 17 maggio 2021

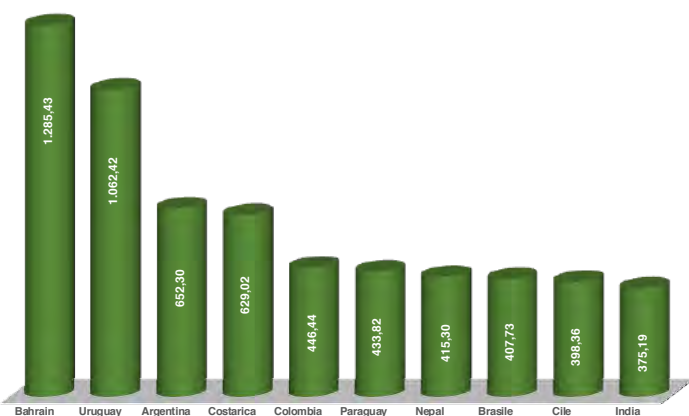
Totale casi positivi Mondo: 162.704.139



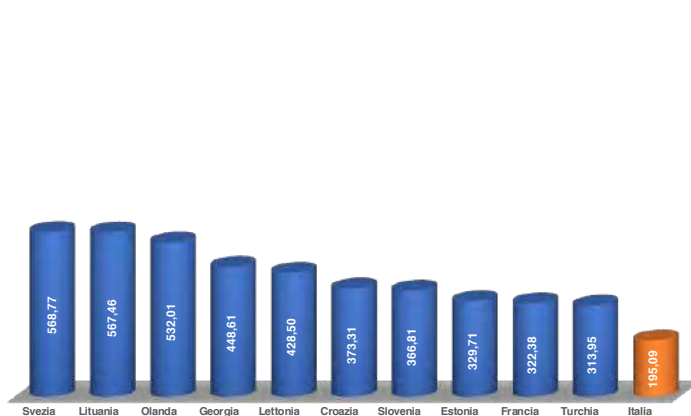
Totale casi positivi Europa: 52.099.192



incidenza casi/100.000 abitanti negli ultimi 14 giorni paesi extraeuropei



incidenza casi/100.000 abitanti negli ultimi 14 giorni Europa



Dati OMS. I dati sull'incidenza tengono conto solo delle nazioni con oltre un milione di abitanti

tomatiche. L'evidenza che circa l'80% dei positivi alla fine sviluppa sintomi dimostra che la trasmissione presintomatica contribuisce in modo sostanziale alla trasmissione del virus. Altre evidenze sul ruolo della "trasmissione silenziosa", ovvero da parte di persone asintomatiche o pre-sintomatiche, sono emerse da una indagine epidemiologica condotta dall'Università di Berkeley¹⁰⁶, che ha evidenziato come oltre la metà delle infezioni può essere attribuita a persone che non manifestano sintomi: il 48% a presintomatici, il 3,4% ad asintomatici. Sulla base di numerosi studi effettuati sull'argomento, i CDC hanno costruito un modello¹⁰⁷ in base al quale, partendo dall'ipotesi che il picco di infettività si verifica in media tra tre giorni prima e un giorno dopo l'insorgenza dei sintomi, e che il 30% degli individui infettati rimangono asintomatici con una infettività pari al 75% degli asintoma-

106 Seyed M. Moghadas, Meagan C. Fitzpatrick, et al., *The implications of silent transmission for the control of COVID-19 outbreaks*. PNAS July 28, 2020 117 (30) 17513-17515. <https://doi.org/10.1073/pnas.2008373117>

107 Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, et al. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. JAMA Netw Open. 2021;4(1):e2035057. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.35057>

tici, si è giunti alla conclusione che gli asintomatici possono rappresentare circa il 24% di tutta la trasmissione virale, e i pre-sintomatici un ulteriore 35%, per un totale di quasi sei infezioni su dieci causate da chi non manifesta ancora sintomi o da chi non li manifesterà mai.

L'infezione può essere trasmessa dagli animali all'uomo (e vice-versa)?

Vi sono ormai molteplici evidenze sul fatto che tre famiglie di animali, oltre all'uomo, sono più suscettibili all'infezione: i felini, i canidi, e i mustelidi, anche se vi sono occasionali casi di infezioni di altre specie animali.

I primi casi di cani infetti sono stati descritti a Hong Kong tra animali appartenenti a persone positive al Covid-19 nei primi mesi del 2020¹⁰⁸. E sempre a Hong Kong, tra febbraio ed agosto 2020¹⁰⁹, sono

108 Sit, T.H.C., Brackman, C.J., Ip, S.M. et al. *Infection of dogs with SARS-CoV-2*. Nature 586, 776-778 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2334-5>

109 Barrs VR, Peiris M, Tam KWS, Law PYT, Brackman CJ, To EMW, et al. *SARS-CoV-2 in quarantined domestic cats from Covid-19 households or close contacts, Hong Kong, China*. Emerg Infect Dis. 30 settembre 2020. <https://doi.org/10.3201/>

stati descritti sei casi di gatti che vivevano all'interno di abitazioni risultati positivi al SARS-CoV-2, per i quali tramite il sequenziamento genomico è stata dimostrata la trasmissione del virus dall'uomo al gatto. Sono segnalati inoltre numerosi casi confermati tra grandi felini tenuti in cattività: 4 tigri e tre leoni ad aprile 2020 nello zoo del Bronx a New York, un puma ad agosto 2020 nello zoo di Johannesburg in Sudafrica, una tigre allo zoo di Knoxville (Tennessee) a ottobre 2020, 4 leoni nello zoo di Barcellona in Spagna, un leopardo delle nevi nello zoo di Louisville (Kentucky) a dicembre 2020, una tigre e due leoni in uno zoo svedese a gennaio 2021.

Tra i mustelidi, un animale che appare particolarmente suscettibile di infezione da SARS-CoV-2 è il visone americano (*neovison vison*), che viene allevato in tutto il mondo per la pelliccia. Uno studio¹¹⁰ condotto in Cina ha evidenziato che in questo animale il virus si replica in modo efficiente nelle vie respiratorie sia superiori che inferiori, e le lesioni polmonari causate dal Sars-CoV-2 nei visoni sono simili a quelle osservate negli uomini.

Nel mese di aprile 2020 in alcuni allevamenti olandesi alcuni visoni avevano contratto l'infezione dai dipendenti degli allevamenti; successivamente gli animali hanno infettato dei gatti e, in almeno due casi, degli uomini, in quello che è il primo caso documentato di ritrasmissione del virus da un animale all'uomo¹¹¹. A novembre nello Jutland, regione settentrionale della Danimarca dove c'è la maggior concentrazione di allevamenti di visoni del paese, è stato riscontrato in 12 persone infettate dai visoni un ceppo mutato di SARS-CoV-2, il che ha causato preoccupazione per il rischio che le varianti genetiche del virus individuate, alcune delle quali riguardano la proteina spike¹¹², potessero compromettere la risposta immunitaria umana. Facendo seguito all'emergere di queste evidenze, l'OMS, la FAO e l'OIE (World Organisation for Animal Health) hanno realizzato una valutazione globale del rischio collegato alla introduzione e diffusione del virus all'interno degli allevamenti di animali da pelliccia, alla ritrasmissione dagli animali da allevamento agli esseri umani ed alla fauna selvatica suscettibile di infezione¹¹³. A tal fine, sono stati analizzati gli allevamenti di 36 nazioni, Italia compresa, in Europa, Asia, Africa, America settentrionale e meridionale: visoni, cincillà, zibellini, volpi, conigli, procioni. Il documento fornisce una serie di raccomandazioni, tra cui:

- applicare severe misure di biosicurezza sanitaria;
- predisporre e verificare il corretto utilizzo di adeguati dispositivi di produzione da parte dei lavoratori degli allevamenti;
- considerare i test basati sul rischio sugli animali per la SARS-CoV-2 nell'ambito della più ampia risposta alla Covid-19;
- campionare e testare le specie suscettibili e altri animali in libertà nelle vicinanze di allevamenti di animali da pelliccia infetti;
- impedire ai lavoratori con sintomi di Covid-19 di entrare negli allevamenti;
- condurre il sequenziamento dei virus prelevati sia dagli uomini

eid2612.202786

110 Lei Shuai, Gongxun Zhong, et al., *Replication, pathogenicity, and transmission of SARS-CoV-2 in minks*, National Science Review, , nwa291, <https://doi.org/10.1093/nstr/nwaa291>

111 Bas B. Oude Munnink, Reina S. Sikkema, David F. Nieuwenhuijse, et al., *Jumping back and forth: anthroponotic and zoonotic transmission of SARS-CoV-2 on mink farms*. BioRxiv, 1 settembre 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.09.01.277152>

112 Hammer AS, Quaade ML, Rasmussen TB, Fonager J, Rasmussen M, Mundbjerg K, et al. *SARS-CoV-2 transmission between mink (Neovison vison) and humans, Denmark*. Emerg Infect Dis. 2021 Feb [18 novembre 2020]. <https://doi.org/10.3201/eid2702.203794>

113 FAO-OIE-WHO, *SARS-CoV-2 in animals used for fur farming - GLEWS+ Risk assessment*, 20 gennaio 2021. <https://bit.ly/3drHnlW>

che dagli animali;

- migliorare la sorveglianza per il potenziale scambio virale animale-uomo dove vi siano serbatoi animali suscettibili, compresi gli allevamenti di animali da pelliccia.

Ricercatori canadesi e statunitensi hanno scoperto¹¹⁴ che anche i maiali da allevamento sono suscettibili al SARS-CoV-2. Su 19 suini di 8 settimane di vita che sono stati infettati, cinque hanno mostrato un certo livello di esposizione o una risposta immunitaria al virus. Solo un animale ha sviluppato un virus vivo rilevato nel campione di un linfonodo, due hanno evidenziato RNA virale in un campione di lavaggio nasale, altri due hanno sviluppato anticorpi. Due animali non infettati, inseriti per controllo tra i suini infetti per valutare la potenziale trasmissione da animale a animale, non si sono infettati.

Altro animale che sembrerebbe suscettibile di infezione è il cervo dalla coda bianca o cervo della Virginia (*Odocoileus virginianus*), diffuso in America settentrionale e centrale e che dispone di un recettore ACE2 molto simile a quello umano. Un gruppo di ricercatori statunitensi, dopo aver inoculato alcuni esemplari con il virus tramite le mucose nasali, ha osservato che gli animali sviluppavano una infezione e, pur non avendo manifestazioni cliniche, erano in grado di infettare altri esemplari che non erano stati inoculati. Tutti gli animali, sia quelli inoculati artificialmente che quelli infettati per contatto, hanno sviluppato anticorpi neutralizzanti già al settimo giorno dopo l'infezione¹¹⁵.

Tra gli animali suscettibili di infezione ci sono naturalmente anche i primati, i più vicini all'uomo da un punto di vista genetico. Nel mese di gennaio 2021 tre gorilla dello Zoo Safari Park di San Diego, negli USA, hanno contratto il coronavirus, primo caso noto di infezioni tra le grandi scimmie. Gli animali sono stati testati dopo aver iniziato a tossire e si ritiene che abbiano contratto il virus da un membro asintomatico del personale. Il coronavirus potrebbe quindi rappresentare una minaccia anche per queste specie, molte delle quali (tra cui proprio i gorilla) sono già oggi a rischio di estinzione.

Alla fine del mese di marzo il Rosselkhoznadzor, l'agenzia federale russo per la sorveglianza veterinaria e fitosanitaria, ha approvato il primo vaccino contro il Covid-19 destinato agli animali, denominato Carnivac-CoV. Le sperimentazioni cliniche del vaccino, iniziate nell'ottobre del 2020, hanno coinvolto cani, gatti, volpi artiche, visoni, volpi e altri animali. Secondo le dichiarazioni dei funzionari russi, il vaccino è sicuro ed ha una elevata attività immunogenica, dal momento che tutti gli animali vaccinati testati hanno sviluppato nel 100% dei casi anticorpi contro il coronavirus¹¹⁶.

Come è possibile limitare la diffusione del virus?

Tutti i paesi hanno adottato misure atte a contenere la diffusione del virus, da semplici raccomandazioni di evitare gli assembramenti sino a lockdown generalizzati. Una ricerca¹¹⁷ condotta su 131 paesi ha mi-

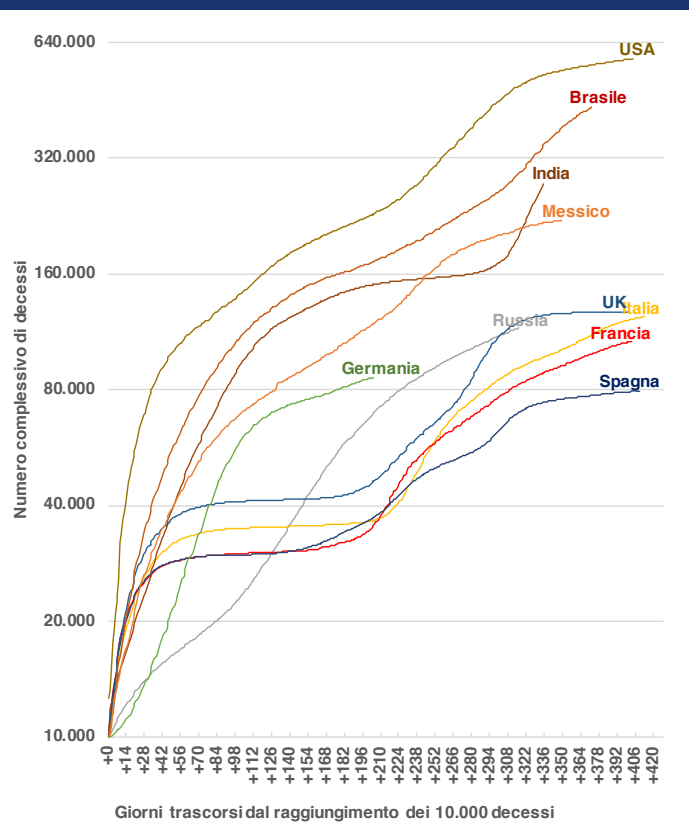
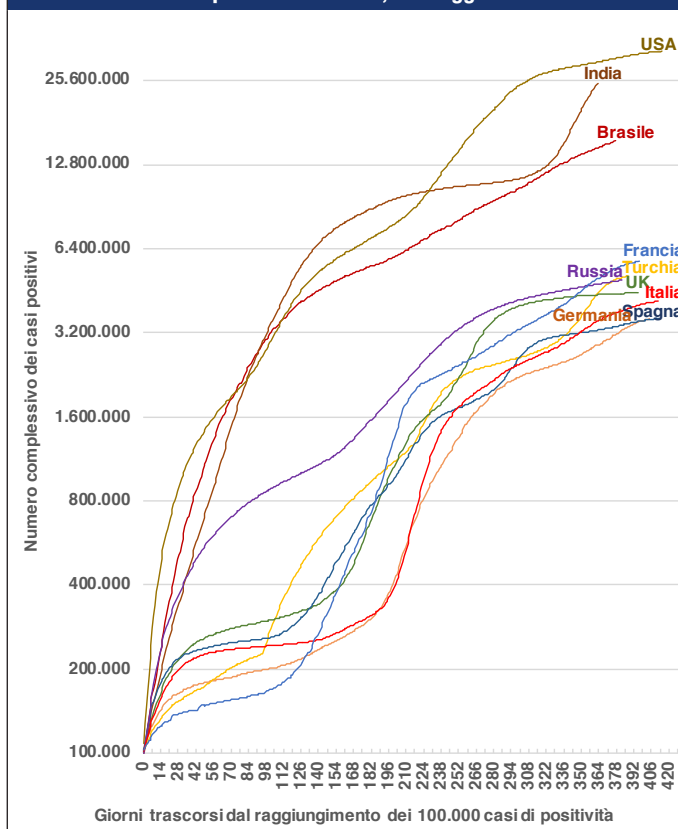
114 Pickering BS, Smith G, Pinette MM, et al. *Susceptibility of Domestic Swine to Experimental Infection with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*. Emerging Infectious Diseases. 2021;27(1):104-112. <https://doi.org/10.3201/eid2701.203399>.

115 Mitchell V. Palmer, Mathias Martins, et al., *Susceptibility of white-tailed deer (Odocoileus virginianus) to SARS-CoV-2*. bioRxiv 2021.01.13.426628; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.13.426628>

116 Rosselkhoznadzor - Notizie (tradotto dal russo), *Il primo vaccino al mondo contro la nuova infezione da coronavirus COVID-19 per animali, sviluppato dagli scienziati del Rosselkhoznadzor, è stato registrato in Russia*, 31 marzo 2021. <https://fsvps.gov.ru/fsvps/news/40799.html>

117 You Li, Harry Campbell, et al., *The temporal association of introducing and lifting non-pharmaceutical interventions with the time-varying reproduction number (R) of*

Le dieci nazioni con più casi e decessi, 17 maggio 2021



Elaborazione su Dati OMS

surato l'impatto delle misure non farmacologiche, e della loro successiva rimozione, sulla diffusione del contagio nel corso della prima ondata epidemica, misurato tramite il numero di riproduzione R_t , che indica il numero di persone mediamente contagiate da ciascun caso positivo nell'unità di tempo considerata. A seconda degli interventi adottati, il numero R_t è diminuito tra il 3% e il 24% dopo 28 giorni dalla rispettiva introduzione, con una riduzione particolarmente significativa per il divieto di eventi pubblici. Viceversa, la rimozione delle misure ha portato ad un aumento del numero R_t compreso tra l'11% e il 25% dopo 28 giorni dalla fine delle restrizioni, con incrementi più significativi dopo la riapertura della scuola e la revoca del divieto di assembramento di oltre dieci persone. Lo studio ha infine dimostrato che vi è un ritardo variabile tra una e tre settimane tra l'introduzione di misure e l'effetto sul numero R_t , ed un intervallo temporale ancora più ampio per l'aumento del valore R_t dopo l'abolizione delle restrizioni.

Per contenere il contagio da Covid-19 la normativa italiana¹¹⁸ raccomanda l'applicazione di alcune regole basilari:

1. lavarsi spesso le mani con acqua e sapone o soluzioni idro-alcoliche;
2. evitare il contatto ravvicinato con persone che soffrono di infezioni respiratorie acute;
3. evitare abbracci e strette di mano;
4. mantenere, nei contatti sociali, una distanza interpersonale di almeno un metro;

SARS-CoV-2: a modelling study across 131 countries. The Lancet Infectious Diseases, October 22, 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30785-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30785-4)
118 Dpcm del 2 marzo 2021, Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, n. 52 del 2 marzo 2021, S.O. n. 17, allegato 19.

5. praticare l'igiene respiratoria (starnutire o tossire in un fazzoletto evitando il contatto delle mani con le secrezioni respiratorie);
6. evitare l'uso promiscuo di bottiglie e bicchieri, in particolare durante l'attività sportiva;
7. non toccarsi occhi, naso e bocca con le mani;
8. coprirsi bocca e naso se si starnutisce o tossisce;
9. non prendere farmaci antivirali e antibiotici, a meno che siano prescritti dal medico;
10. pulire le superfici con disinfettanti a base di cloro o alcol;
11. è fortemente raccomandato in tutti i contatti sociali, utilizzare protezioni delle vie respiratorie come misura aggiuntiva alle altre misure di protezione individuale igienico-sanitarie.

In relazione alla diffusione delle nuove varianti virali, caratterizzate da maggiore trasmissibilità, le raccomandazioni dell'Istituto Superiore di Sanità sono di non modificare le misure di prevenzione e protezione basate sul distanziamento fisico, sull'uso delle mascherine e sull'igiene delle mani; tuttavia, si ritiene necessaria una applicazione estremamente attenta e rigorosa di queste misure. In particolare, nelle situazioni che richiedono la rimozione della protezione obbligatoria, come nel caso del consumo di bevande o cibo, sarebbe opportuno aumentare il distanziamento fisico fino a due metri¹¹⁹.

È utile indossare la mascherina?

Vi sono solide evidenze scientifiche¹²⁰ sull'utilità della mascherina nel

119 Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni, *Indicazioni ad interim sulle misure di prevenzione e controllo delle infezioni da SARS-CoV-2 in tema di varianti e vaccinazione anti COVID-19. Versione del 13 marzo 2021*. Roma: Istituto Superiore di Sanità (Rapporto ISS COVID-19 n. 4/2021). <https://bit.ly/3bXILvH>
120 Lynne Peeples, *Face masks: what the data say*. Nature, 6 ottobre 2020. <https://www.doi.org/10.1038/d41586-020-02801-8>

contenimento dell'infezione. Le mascherine, sia di tipo medico quelle cosiddette "di comunità"¹²¹, non soltanto riducono il rischio di trasmettere l'infezione agli altri, ma, in caso di infezione, sembrerebbero anche ridurre la quantità di virus ricevuto da chi la indossa, con il risultato di avere infezioni meno pesanti o addirittura asintomatiche¹²². Una meta-analisi di 12 studi sull'efficacia delle mascherine nel combattere non solo il Sars-Cov-2, ma anche il Sars-Cov e virus influenzali e para-inflenzali, ha dimostrato che l'utilizzo delle mascherine, in special modo quelle per uso medico, è efficace nel prevenire la trasmissione delle malattie dell'apparato respiratorio¹²³.

L'OMS, che nei primi mesi della pandemia raccomandava l'uso delle mascherine solo per i malati di Covid-19 e per chi si prendeva cura di una persona infetta, oggi ne raccomanda¹²⁴ l'utilizzo come parte di un insieme di misure per limitare la diffusione del rischio, insieme all'igiene delle mani, al distanziamento fisico, all'astenersi dal toccarsi la faccia, all'etichetta respiratoria, all'adeguata ventilazione negli ambienti al chiuso, ed all'attività di test, tracciamento dei contatti, isolamento dei casi positivi e quarantena dei contatti stretti.

I CDC hanno recentemente pubblicato nuovi dati che dimostrano come l'utilizzo delle mascherine - sia di stoffa che chirurgiche - possa ridurre significativamente la trasmissione del virus, sino a oltre il 95%, se correttamente indossate. Secondo i CDC la soluzione ottimale è una maschera chirurgica (o medica) strettamente annodata intorno alle orecchie, o una doppia maschera, chirurgica e di stoffa¹²⁵. Attualmente in Italia è obbligatorio indossare la mascherina nei luoghi al chiuso diversi dalle abitazioni private e in tutti i luoghi all'aperto a eccezione dei casi in cui sia garantita in modo continuativo la condizione di isolamento. Sono esclusi dall'obbligo i soggetti che fanno sport, i bambini di età inferiore ai sei anni, ed i soggetti con patologie o disabilità incompatibili con l'uso della mascherina¹²⁶.

Il NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases), l'Istituto di Ricerca federale USA che promuove la ricerca di base ed applicata sulle malattie infettive, ha evidenziato¹²⁷ come l'utilizzo della mascherina sia efficace nel limitare l'infezione solo se fa parte di una "cassetta degli attrezzi" complessiva della quale fanno parte il distanziamento fisico, l'igiene delle mani, l'incremento dei test, l'isolamento dei casi positivi, il tracciamento dei contatti, la limitazione degli assembramenti. Questi strumenti "a bassa tecnologia" sono essenziali per prevenire la diffusione della SARS-CoV-2, e saranno necessari anche dopo l'inizio delle vaccinazioni, dal momento che ci vorranno almeno diversi mesi prima che un numero sufficiente di persone venga vaccinato per creare una immunità di gregge su base demografica.

121 Sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità è disponibile una pagina con alcune utili FAQ sulle mascherine e sul loro corretto utilizzo. <https://bit.ly/3iYqDBL>

122 Gandhi, M., Beyrer, C. & Goosby, E. *Masks Do More Than Protect Others During Covid-19: Reducing the Inoculum of SARS-CoV-2 to Protect the Wearer*. J GEN INTERN MED (2020). <https://doi.org/10.1007/s11606-020-06067-8>

123 Karima Chaabna, Sathyanarayanan Doraiswamy, Ravinder Mamtani, Sohaila Cheema, *Facemask use in community settings to prevent respiratory infection transmission: A rapid review and meta-analysis*. IJID, Volume 104, 2021, 198-206, ISSN 1201-9712, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.1434>.

124 WHO, *Mask use in the context of Covid-19 - Interim guidance*, 1 december 2020. <https://bit.ly/3fUepsQ>

125 Brooks JT, Beezhold DH, Noti JD, et al. *Maximizing Fit for Cloth and Medical Procedure Masks to Improve Performance and Reduce SARS-CoV-2 Transmission and Exposure*, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 10 February 2021. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7007e1>

126 Dpcm del 2 marzo 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n. 52 del 2 marzo 2021, S.O. n. 17, art. 1.

127 Lerner AM, Folkers GK, Fauci AS., *Preventing the Spread of SARS-CoV-2 With Masks and Other "Low-tech" Interventions*. JAMA. 2020;324(19):1935-1936. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.21946>

Quanto dura l'immunità? È possibile reinfettarsi?

Vi sono molteplici evidenze¹²⁸ di persone che si sono reinfettate ad alcuni mesi di distanza dalla prima infezione. Il primo caso di re-infezione è stato documentato¹²⁹ a Hong Kong, e riguarda un 33enne di Hong Kong reinfettatosi a distanza di 142 giorni dalla prima infezione ad opera di un ceppo virale diverso da quello che aveva innescato la prima infezione. In Olanda è stato documentato¹³⁰ il primo caso di re-infezione con esito fatale: una donna immunocompromessa di 89 anni, sottoposta a chemioterapia, a due mesi dalla prima infezione, dopo aver effettuato un nuovo ciclo di chemioterapia, ha nuovamente manifestato sintomi severi, è risultata positiva al Covid-19, e dopo tre settimane di ricovero è deceduta.

In Danimarca è stato realizzato uno studio di popolazione su oltre mezzo milione di persone testate sia durante la prima ondata pandemica (1 marzo-31 maggio) che durante la seconda (1 settembre - 31 dicembre 2020). Tra le circa 11.000 persone che erano risultate positive durante la prima ondata, sono stati riscontrati 72 casi positivi durante la seconda ondata, pari allo 0,65%. La protezione garantita dalla precedente infezione è risultata pari all'80%; non sono state riscontrate differenze significative legate al sesso né al tempo trascorso tra la prima e la seconda infezione, mentre per le persone di età superiore ai 65 anni il livello di protezione è sceso al 47%¹³¹.

A simili conclusioni è giunto uno studio che ha seguito da maggio a novembre 2020 circa 3.000 militari del corpo dei marines USA, sottoposti in fase di arruolamento a ripetuti screening con test molecolari e analisi sierologiche e controllati periodicamente. Dall'analisi dei dati è emerso che i sieropositivi, ovvero quelli che evidenziavano la presenza nel sangue di anticorpi contro il virus, avevano un quinto delle probabilità di infettarsi nuovamente rispetto ai sieronegativi¹³². A seguito della comparsa delle varianti virali, tra la fine del 2020 e l'inizio del 2021, sono state documentate re-infezioni ad opera delle principali VOC (variants of concern): la B.1.1.7 o "inglese", la B.1.351 o "sudafricana", la P.1 o "brasiliiana"¹³³. In Brasile è stata documentata anche la co-infezione ad opera di due differenti varianti del virus, una delle quali conteneva la mutazione E484K¹³⁴. La possibilità

128 BNO News, *Covid-19 reinfection tracker*. <https://bit.ly/3iZ4vHI>

129 Kelvin Kai-Wang To, Ivan Fan-Ngai Hung, et al., *Covid-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing*, Clinical Infectious Diseases, ciae1275, <https://doi.org/10.1093/cid/ciae1275>

130 Marlies Mulder, Dewi S J M van der Vegt, et al., *Reinfection of SARS-CoV-2 in an immunocompromised patient: a case report*, Clinical Infectious Diseases, ciae1538, <https://doi.org/10.1093/cid/ciae1538>

131 Christian Holm Hansen, Daniela Michlmayr, *Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study*. The Lancet, march 17, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00575-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00575-4)

132 Andrew G Letizia, Yongchao Ge, et al., *SARS-CoV-2 seropositivity and subsequent infection risk in healthy young adults: a prospective cohort study*. The Lancet Respiratory Medicine, april 15, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00158-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00158-2)

133 David Harrington, Beatrix Kele, et al., *Confirmed Reinfection with SARS-CoV-2 Variant VOC-202012/01*, Clinical Infectious Diseases, jan 9, 2021, ciab014, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab014>

Noémie Zucman, Fabrice Uhel, Diane Descamps, et al., *Severe reinfection with South African SARS-CoV-2 variant 501Y.V2: A case report*, Clinical Infectious Diseases, 2021;, ciab129, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab129>

Vasques Nonaka CK, Franco MM, et al. *Genomic evidence of SARS-CoV-2 reinfection involving E484K spike mutation*, Brazil. Emerg Infect Dis. 2021 May [published feb 19]. <https://doi.org/10.3201/eid2705.210191>

134 Ronaldo da Silva Francisco Jr, L. Felipe Benites, et al., *Pervasive transmission of E484K and emergence of VUI-NP13L with evidence of SARS-CoV-2 co-infection events by two different lineages in Rio Grande do Sul, Brazil*, Virus Research, Vol. 296, 2021, 198345., <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2021.198345>

di reinfezione ad opera di una variante potrebbe essere una delle cause del notevole incremento dei casi all'inizio del 2021 a Manaus, nella regione brasiliana delle Amazonas, dove si stimava che il 76% della popolazione si fosse infettata durante la prima ondata¹³⁵.

Anche la severità dell'infezione può influire sulla risposta immunitaria dopo il superamento della malattia. In uno studio¹³⁶, condotto in Catalogna su oltre 200 pazienti seguiti per 240 giorni dopo l'infezione, chi aveva avuto una infezione lieve o asintomatica mostrava un decadimento poco rilevante nell'attività di neutralizzazione, anche sei mesi dopo l'inizio dei sintomi o la diagnosi. Gli individui ospedalizzati mostravano invece titoli neutralizzanti più alti, che sono diminuiti seguendo un modello a due fasi, con un declino iniziale rapido che è significativamente rallentato dopo circa 80 giorni. Nonostante questo decadimento iniziale, l'attività neutralizzante a sei mesi è rimasta più elevata tra gli individui ospedalizzati rispetto ai sintomatici lievi. Quanto dura dell'immunità garantita dall'infezione? Questa è una domanda alla quale non esistono ancora risposte definitive, ma di fondamentale importanza anche per definire le strategie di somministrazione dei vaccini e dei futuri richiami. Per questo motivo si valutano con particolare attenzione i dati relativi al livello ed alla capacità neutralizzante degli anticorpi persone che si sono infettate per prime. Da una ricerca realizzata dal laboratorio di virologia dell'Istituto Nazionale Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" di Roma è emerso che gli anticorpi neutralizzanti contro il Sars-CoV-2 sono ancora presenti a livelli consistenti anche a distanza di undici mesi dall'infezione. I ricercatori del laboratorio di virologia hanno raccolto tra febbraio 2020 e gennaio 2021 763 campioni di siero da 662 pazienti Covid-19, prelevati durante il ricovero o nel corso dei controlli di follow-up o degli screening per potenziali donazioni di plasma immune. Dalle sieroneutralizzazioni, tecnica con la quale si verifica la capacità dei campioni ematici di neutralizzare il virus vivo, sono emersi livelli più elevati nelle persone di età superiore ai 60 anni, e tanto più elevati quanto più severi sono stati i sintomi respiratori manifestati dai pazienti. Nel 60% circa dei pazienti, seguiti per almeno sei mesi e per un massimo di undici, il livello degli anticorpi neutralizzanti ha raggiunto il picco tra uno e due mesi dopo l'infezione, ha subito un lieve calo tra i due e i tre mesi, e successivamente è rimasto stabile sino a undici mesi dopo l'infezione. Nel 24% dei casi gli anticorpi hanno manifestato un trend di discesa continua, senza arrivare mai al livello di non essere rilevabili. Nel 15% circa dei casi, infine, gli anticorpi neutralizzanti hanno evidenziato un trend opposto, di incremento nel corso del periodo osservato¹³⁷.

I dati della ricerca italiana sono confermati da altri studi, come quello condotto a Wuhan, dove i prelievi effettuati sul plasma di 869 pazienti hanno evidenziato a 12 mesi dall'infezione un tasso di anticorpi specifici contro il dominio RBD (Receptor Binding Domain) della proteina spike ancora al 70% del livello del primo mese dopo l'infezione¹³⁸. Uno studio condotto dall'università di Colonia su 963

pazienti Covid-19 seguiti per dieci mesi dopo l'infezione ha evidenziato una perdita di capacità neutralizzante dei sieri nei confronti della proteina spike del virus soltanto nel 21% dei pazienti. Dallo studio è emerso inoltre che la risposta è maggiore negli individui di età più avanzata, di sesso maschile e che hanno avuto forme più severe dell'infezione¹³⁹.

Oltre alla risposta anticorpale, è fondamentale il ruolo del sistema immunitario adattativo, i cui componenti fondamentali sono le cellule B (che producono gli anticorpi), le cellule T CD4+ e le cellule T CD8+. Questi tipi di cellule svolgono ruoli diversi, che è fondamentale studiare per capire l'immunità adattativa al SARS-CoV-2: le funzioni specifiche e la cinetica di queste risposte immunitarie adattative hanno infatti importanti implicazioni nella messa a punto dei vaccini contro il Covid-19 e nel verificare la memoria immunitaria contro la reinfezione¹⁴⁰. Una ricerca sulle risposte degli anticorpi e delle cellule T specifici SARS-CoV-2 in campioni di individui che hanno superato il Covid-19, seguiti fino a sei mesi dopo l'infezione, ha evidenziato risposte anticorpali decrescenti per la proteina S e stabili per la proteina N, mentre la risposta delle cellule T è rimasta robusta ed è persino aumentata sia in frequenza che in intensità¹⁴¹.

Tre ricerche, realizzate negli Stati Uniti, in Australia e in Italia¹⁴², hanno analizzato le varie tipologie di memoria immunitaria contro il virus presenti nei pazienti che hanno superato l'infezione, riscontrando la presenza di anticorpi, di cellule B e di cellule T specifiche in gran parte dei sieri anche 6-8 mesi dopo l'infezione: i dati sembrano quindi indicare che nella maggior parte degli individui l'immunità contro il Covid-19 potrebbe essere di lunga durata.

Uno studio¹⁴³ condotto negli Stati Uniti su 87 pazienti seguiti sino a sei mesi dopo l'infezione ha approfondito il ruolo dei linfociti B nella risposta immunitaria al virus. Dallo studio è emerso che, mentre il livello degli anticorpi IgM e IgG specifici diminuisce significativamente col passare dei mesi, il numero di linfociti B rimane invariato. Queste cellule hanno continuato a riprodursi sino alla fine del periodo di osservazione dei pazienti, e gli anticorpi espressi hanno mostrato una maggiore potenza e resistenza alle mutazioni dell'area RBD della proteina spike, indice di una continua evoluzione della risposta umorale. Un altro studio realizzato in Israele ha dimostrato che la capacità delle cellule B di produrre anticorpi altamente efficienti nel neutralizzare il virus dopo il superamento dell'infezione sembra maggiore nei pazien-

139 Kanika Vanshylla, Veronica Di Cristanziano, et al., *Kinetics and correlates of the neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans*. Cell Host and Microbe, apr. 28, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.04.015>

140 Alessandro Sette, Shane Crotty, *Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19*. Cell, Volume 184, ISSUE 4, P861-880, February 18, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>

141 Tatjana Bilich, Annika Nelde, et al., *T cell and antibody kinetics delineate SARS-CoV-2 peptides mediating long-term immune responses in COVID-19 convalescent individuals*. Science Translational Medicine 15 Mar 2021:eabf7517. <https://www.doi.org/10.1126/scitranslmed.abf7517>

142 Jennifer M. Dan, Jose Mateus, Alessandro Sette, et al., *Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection*. Science, 5 febbraio 2021: Vol. 371, Issue 6529, eabf4063. <https://www.doi.org/10.1126/science.abf4063>

Gemma E. Hartley, Emily S.J. Edwards, et al., *Rapid generation of durable B cell memory to SARS-CoV-2 spike and nucleocapsid proteins in COVID-19 and convalescence*. Science Immunology, 22 Dec 2020: Vol. 5, Issue 54, eabf8891. <https://www.doi.org/10.1126/sciimmunol.abf8891>

Natalia Sherina, Antonio Piralla, et al., *Persistence of SARS-CoV-2 specific B- and T-cell responses in convalescent COVID-19 patients 6-8 months after the infection*. Med, 10 febbraio 2021. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.02.001>

143 Gaebler, C., Wang, Z., Lorenzi, J.C.C. et al. *Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2*. Nature (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03207-w>

135 Ester C Sabino, Lewis F Buss, Maria P S Carvalho, et al., *Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence*. The Lancet, 27 gennaio 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00183-5)

136 Edwards Pradenas, Benjamin Trinité, Víctor Urrea, et al., *Stable neutralizing antibody levels six months after mild and severe COVID-19 episode*. Med, 31 gennaio 2021. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.01.005>

137 Matusali, G.; Colavita, F., et al. *SARS-CoV-2 Serum Neutralization Assay: A Traditional Tool for a Brand-New Virus*. Viruses 2021, 13, 655. <https://doi.org/10.3390/v13040655>

138 Cesheng Li, Ding Yu, et al., *Twelve-month specific IgG response to SARS-CoV-2 receptor-binding domain among COVID-19 convalescent plasma donors in Wuhan*. bioRxiv, april 5, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.04.05.437224>

ti che hanno avuto l'infezione in forma severa¹⁴⁴.

Come esistono sensibili differenze nella risposta individuale all'infezione, così anche la durata e la forza della protezione garantita dal sistema immunitario a chi ha superato l'infezione sono estremamente variabili. I ricercatori dell'Università Duke-NUS di Singapore hanno seguito per sei mesi dei pazienti che avevano superato l'infezione, concentrando l'attenzione sugli anticorpi neutralizzanti, che nel 40% circa dei casi non hanno mai raggiunto il livello considerato minimo per poter inibire la replicazione virale oppure sono decaduti rapidamente, mentre nel restante 60% invece sono decaduti molto lentamente o non sono decaduti affatto, ed in pochi casi (circa il 2%) sono continuati ad aumentare anche a distanza di tre mesi e più dall'infezione. Oltre alla quantità, i ricercatori hanno misurato anche la cosiddetta "avidità" degli anticorpi neutralizzanti, ovvero la forza con la quale si legano alle proteine virali, e hanno scoperto che essa gioca un ruolo importante nel determinare non solo il livello, ma anche il tasso di declino degli anticorpi neutralizzanti. Livello e avidità degli anticorpi sono stati ulteriormente correlati con altri marcatori immunitari, come le citochine e le cellule T, ed utilizzando algoritmi di machine learning è stato possibile definire modelli di previsione della durata dell'immunità per i pazienti con Covid-19, variabile da poche settimane a decenni¹⁴⁵.

Un altro studio realizzato in Australia ha utilizzato i dati dei vaccinati e dei convalescenti per creare un modello predittivo del livello di anticorpi neutralizzanti necessario per garantire l'immunità, anche al fine di individuare i cosiddetti "correlati di protezione", ovvero gli indicatori di efficacia protettiva che permetteranno di valutare l'efficacia dei nuovi vaccini quando gran parte della popolazione sarà stata immunizzata e non sarà più possibile effettuare trial clinici contro placebo. Lo studio ha osservato inoltre che il decadimento degli anticorpi neutralizzanti è analogo nei vaccinati e nei convalescenti, e il modello che ne è stato ricavato prevede dopo circa otto mesi dall'acquisizione dell'immunità una significativa perdita di protezione dall'infezione o dalla reinfezione, anche se la protezione contro le forme gravi della malattia dovrebbe essere in gran parte mantenuta¹⁴⁶.

Per quanto non impossibile, una reinfezione rimane quindi un caso raro. L'ECDC sottolinea come le reinfezioni siano piuttosto rare, stimando un effetto protettivo della precedente infezione variabile tra l'81% e il 100%, anche se l'emergere delle varianti potrebbe modificare questo scenario e ridurre l'efficacia protettiva di una precedente infezione nei confronti di un nuovo ceppo virale¹⁴⁷.

Va infine considerata la possibilità che vi sia un esito positivo ad un tampone dopo aver superato l'infezione, per effetto dell'elevata sensibilità dei test molecolari. In uno studio¹⁴⁸ condotto al policlinico

144 Mor M, Werbner M, Alter J, Safra M, Chomsky E, Lee JC, et al. (2021) *Multi-clonal SARS-CoV-2 neutralization by antibodies isolated from severe COVID-19 convalescent donors*. PLoS Pathog 17(2): e1009165. <https://www.doi.org/10.1371/journal.ppat.1009165>

145 Wan Ni Chia, Feng Zhu, *Dynamics of SARS-CoV-2 neutralising antibody responses and duration of immunity: a longitudinal study*. The Lancet Microbe, march 23, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00025-2](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00025-2)

146 David S Khoury, Deborah Cromer, et al., *What level of neutralising antibody protects from COVID-19?* medRxiv, march 11, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.03.09.21252641>

147 European Centre for Disease Prevention and Control. *Risk of SARS-CoV-2 transmission from newly-infected individuals with documented previous infection or vaccination*. 29 March 2021. ECDC: Stockholm, 2021. <https://bit.ly/3m6NIW4>

148 Flora Marzia Liotti, Giulia Menchinelli, Simona Marchetti, et al., *Assessment of SARS-CoV-2 RNA Test Results Among Patients Who Recovered From Covid-19 With Prior Negative Results*, JAMA Intern Med. November 12, 2020. <https://www.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.7570>

Gemelli di Roma su 176 pazienti che avevano superato l'infezione è emersa, nel corso dei controlli ambulatoriali effettuati in media dopo un mese e mezzo dalla prima diagnosi, la positività al tampone molecolare di 32 soggetti, ma soltanto in uno di essi l'RNA virale individuato era in grado di replicarsi e soltanto in un altro paziente non erano presenti anticorpi contro il SARS-CoV-2. Dallo studio emerge dunque come nella grande maggioranza dei casi la presenza di RNA virale tra i pazienti che hanno superato l'infezione non è indicatore di contagiosità né tanto meno di una nuova infezione.

Per cercare di capire se un'infezione primaria è protettiva contro la reinfezione, e quanto tale protezione sia correlata con il livello di anticorpi presenti nel siero, un gruppo di ricercatori coreani ha condotto una ricerca sperimentale¹⁴⁹ su alcuni furetti che avevano già avuto una infezione da SARS-CoV-2, con diversi livelli di anticorpi neutralizzanti, e che sono stati reinfettati con un ceppo eterologo di SARS-CoV-2. Tutti i furetti hanno mostrato una replicazione attiva del virus nel tratto respiratorio superiore e nel tratto gastrointestinale, ma quelli che avevano un livello più elevato di anticorpi neutralizzanti hanno mostrato una replicazione virale attenuata e una più rapida eliminazione del virus. Inoltre, solo i furetti che avevano bassi livelli di anticorpi hanno trasmesso il virus a furetti sani, e l'istopatologia polmonare ha dimostrato nei furetti con alti titoli anticorpali la presenza di regioni infiammatorie limitate rispetto ai gruppi di controllo e con bassi titoli. Questo studio dimostra quindi, in un modello animale, una stretta correlazione tra bassi titoli di anticorpi neutralizzanti e la reinfezione da SARS-CoV-2.

Il virus può diventare endemico?

Se le attività di contenimento e di mitigazione dell'infezione non riusciranno ad eradicare il virus, uno degli scenari possibili è che esso diventi endemico. Il 90% del centinaio tra immunologi, virologi ed infettivologi intervistati dalla rivista Nature nel mese di gennaio 2021 ha risposto che con ogni probabilità il virus non sarà del tutto eradicato, ma continuerà a circolare tra la popolazione umana. Non riuscire ad eradicare il virus non significa però che i decessi e le infezioni severe proseguiranno come negli ultimi mesi, costringendo le comunità a proseguire con rigide misure di isolamento sociale. Il futuro dipenderà molto dal tipo di immunità che le persone acquisiranno attraverso l'infezione o la vaccinazione e da come il virus si evolverà¹⁵⁰. Ad oggi, oltre al SARS-CoV-2, esistono altri sei coronavirus in grado di trasmettersi da uomo a uomo; di questi, quattro hanno una circolazione endemica, provocano sintomi lievi e non costituiscono una minaccia per la salute pubblica, mentre i rimanenti due, Sars-CoV-1 e MERS, hanno tassi di letalità più elevati anche del Sars-CoV-2 ma sono stati contenuti e non hanno mai avuto una diffusione sostenuta. L'analisi dei dati immunologici ed epidemiologici dei quattro coronavirus umani endemici evidenzia che dopo l'infezione con uno di questi virus l'immunizzazione totale o "sterilizzante", che previene la riproduzione del patogeno, svanisce rapidamente, ma l'immunità che attenua la patologia e/o riduce la trasmissibilità dell'infezione ha una durata più lunga. Le indagini di sieroprevalenza indicano che per questi quattro virus la prima infezione avviene tra i tre e i cinque anni di vita, e prima dei quindici anni di età praticamente tutti siamo stati infettati.

149 Young-Il Kim, Se-Mi Kim, et al., *Critical role of neutralizing antibody for SARS-CoV-2 reinfection and transmission*, Emerging Microbes & Infections, 7 gennaio 2021. <https://www.doi.org/10.1080/22221751.2021.1872352>

150 Nicky Phillips, *The coronavirus is here to stay — here's what that means*. Nature 590, 382-384 (2021). <https://doi.org/10.1038/d41586-021-00396-2>

Se applichiamo questa dinamica anche al SARS-CoV-2, potremmo passare dunque da una fase di emergenza epidemica, nella quale il nuovo patogeno ha investito una popolazione completamente vergine causando una malattia severa nei gruppi più vulnerabili per età e patologie, ad una fase endemica, nella quale gli individui si infetterebbero da piccoli, poi continuerebbero a reinfezzarsi periodicamente ed a trasmettere il virus, ed avrebbero la malattia in forme lievi con tassi di letalità complessivi pari o inferiori a quelli dell'influenza stagionale. In questo scenario, la vaccinazione potrebbe giocare un ruolo, soprattutto se il suo effetto fosse quello di limitare le forme severe della malattia e non quello di bloccare la circolazione del virus.

In una recente ricerca¹⁵¹ un gruppo di scienziati americani ha elaborato un modello matematico che, sulla base di vari parametri degli altri coronavirus umani endemici (età della prima infezione, tasso di riproduzione, durata dell'immunità, severità della malattia nelle reinfezioni, tasso di letalità nella prima infezione), disegna una serie di scenari sul passaggio dalla fase pandemica alla fase endemica.

I prodotti alimentari che acquistiamo e l'acqua potabile sono sicuri?

A differenza dei virus gastrointestinali come il norovirus e l'epatite A, che possono trasmettersi attraverso alimenti contaminati, i virus dotati di envelope o pericapside quali i coronavirus, alla cui famiglia appartiene il SARS-CoV-2, sono molto meno stabili nell'ambiente.

Sono in corso studi per valutare il tempo di sopravvivenza del SARS-CoV-2 sulle superfici dei cibi in diverse condizioni di temperatura. Le prove fatte su vari ceppi di coronavirus mostrano comunque che l'igiene alimentare e le buone pratiche di sicurezza alimentare sono sufficienti ad impedire la trasmissione del virus attraverso il cibo. In particolare, i coronavirus sono termolabili, il che significa che sono inattivati alle normali temperature di cottura (70° C). Rimane quindi fondamentale, per evitare rischi e prevenire malattie di origine alimentare, seguire i 4 passaggi chiave della sicurezza alimentare: pulire, separare, cucinare, raffreddare.

Ad oggi non sono state rilevate tracce di Sars-CoV-2 nell'acqua potabile. Gli abituali trattamenti adottati negli acquedotti, ed in particolare modo la clorazione e l'irraggiamento con raggi ultravioletti, hanno dimostrato di essere efficaci contro i coronavirus umani, quindi dovrebbero inattivare anche il Sars-CoV-2.

Cosa fare se si sospetta di aver contratto l'infezione?

I sintomi della malattia Covid-19 sono febbre, tosse, difficoltà respiratorie, brividi ripetuti, dolori muscolari, mal di testa, gola infiammata, perdita dell'olfatto e/o del gusto.

In questi casi le indicazioni del Ministero della Salute sono di non recarsi al Pronto Soccorso, ma di chiamare il medico di base, il pediatra di libera scelta, la guardia medica o i numeri regionali di emergenza, disponibili sul sito del Ministero della Salute¹⁵².

Se invece i sintomi sono lievi e non si è stati recentemente in zone a rischio epidemiologico, e non si sono avuti contatti con casi confermati o probabili, il consiglio del Ministero della Salute è di rimanere a casa fino alla risoluzione dei sintomi applicando le consuete misure di igiene delle mani e delle vie respiratorie.

151 Jennie S. Lavine, Ottar N. Bjornstad, Rustom Antia, *Immunological characteristics govern the transition of COVID-19 to endemicity*. Science, 12 gennaio 2021, Science 12 Feb 2021:Vol. 371, Issue 6530, pp. 741-745. <http://www.doi.org/10.1126/science.abe6522>

152 <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/>

Secondo le linee guida dell'ECDC¹⁵³, recepite in Italia dal Ministero della Salute¹⁵⁴, possiamo avere:

- un caso possibile, quando una persona manifesta sintomi clinici (febbre, tosse, difficoltà respiratorie, perdita del gusto o dell'olfatto);
- un caso probabile, quando ai sintomi clinici si unisce un link epidemiologico nei 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi (per esempio contatto stretto¹⁵⁵ con un caso confermato, oppure aver vissuto o lavorato in un istituto residenziale per persone vulnerabili nel quale è confermata la trasmissione di Covid-19), oppure una radiografia evidenzia lesioni compatibili con il Covid-19;
- Caso confermato: qualunque persona che è risultata positiva al test per la ricerca dell'acido nucleico del virus SARS-CoV-2 (test molecolare) oppure ad un test per il rilevamento delle proteine virali (test antigenico) effettuato entro cinque giorni dalla comparsa dei sintomi o entro sette giorni dall'esposizione al virus.

Come viene diagnosticata la malattia Covid-19?

Il Sars-CoV-2 è stato sequenziato per la prima volta il 7 gennaio 2020 a partire da un campione di liquido polmonare di un paziente di Wuhan. Il 10 gennaio 2020 è stato pubblicato il genoma di questo nuovo coronavirus, ed entro due settimane erano disponibili i primi test diagnostici per individuare il virus. Ad oggi, centinaia di milioni di individui sono stati testati, e le tecnologie sono andate progressivamente affinandosi. Man mano che la pandemia è avanzata, è cambiato e si è evoluto anche il ruolo dei test diagnostici in rapporto al loro utilizzo: il monitoraggio dei ceppi virali piuttosto che il contenimento dei focolai di malattia tramite il tracciamento la ricerca dei contatti, la quantificazione della carica virale nei sintomatici piuttosto che i programmi di screening di massa per l'individuazione degli asintomatici, e così via¹⁵⁶.

Il panorama dei test utilizzabili per la diagnosi dell'infezione è in continua evoluzione¹⁵⁷. FIND (Foundation for Innovative New Diagnostic), organizzazione no-profit con sede a Ginevra che agisce come Collaborating Center dell'OMS per il potenziamento dei laboratori e la valutazione delle tecnologie diagnostiche, mantiene sul proprio sito un database aggiornato¹⁵⁸ di tutte le soluzioni diagnostiche

153 *Case definition for coronavirus disease 2019 (Covid-19), as of 3 december 2020*, <https://www.ecdc.europa.eu/en/Covid-19/surveillance/case-definition>

154 Ministero della Salute - D.G. della prevenzione sanitaria, *Aggiornamento della definizione di caso COVID-19 e strategie di testing*, 7 gennaio 2021. <https://bit.ly/2L8IDik>

155 In base alla definizione dell'ECDC, si definisce "contatto" una persona che vive nella stessa casa;

- ha avuto un contatto fisico diretto con un caso (per es. stretta di mano);
- ha avuto un contatto diretto non protetto con le secrezioni infette di un caso (per es. tosse, oppure ha toccato un fazzoletto usato con le mani nude);
- ha avuto un contatto faccia a faccia con un caso a meno di due metri per più di 15 minuti;
- È stata in un ambiente ristretto con un caso (aula scolastica, sala riunioni, sala d'attesa di ospedale, etc.) per almeno 15 minuti a distanza inferiore a due metri;
- un operatore sanitario od altra persona che fornisce assistenza diretta ad un caso, oppure personale di laboratorio addetto alla manipolazione di campioni che non abbia utilizzato o abbia utilizzato impropriamente i dispositivi di protezione individuale;
- una persona che, durante un viaggio aereo, sia stata seduta nei due posti adiacenti di un caso, in qualunque direzione.

156 Mercer, T.R., Salit, M. *Testing at scale during the COVID-19 pandemic*. Nat Rev Genet (2021). <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00360-w>

157 WHO, *Diagnostic testing for SARS-CoV-2. Interim guidance, 11 September 2020*. <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>

158 FIND, *COVID-19 tests (commercialized & in development)*. <https://www.finddx.com>

disponibili, con valutazioni di performance indipendenti, letteratura disponibile e risorse per il training.

Al momento lo standard per la conferma delle infezioni da SARS-CoV-2 è il test cosiddetto “molecolare”, che si basa sull’individuazione delle sequenze virali specifiche del virus attraverso l’amplificazione dell’acido nucleico (NAAT), utilizzando un sistema detto real-time RT-PCR (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction). Questo test richiede il prelievo di un campione delle vie respiratorie del paziente, preferibilmente un tampone naso-faringeo o, laddove possibile, espettorato o broncolavaggio, e richiede dalle due alle sei ore per la diagnosi. Sono disponibili anche test RT-PCR più rapidi, in grado di ridurre i tempi di risposta ad un’ora circa, che possono anche utilizzare un campione salivare, ma hanno una capacità di processare i campioni più limitata.

Oltre ai test RT-PCR, vengono utilizzati test basati sul rilevamento, nei campioni del paziente, delle proteine virali (antigeni). Questi test, che utilizzano modalità di raccolta del campione del tutto analoghe a quelle dei test molecolari (tampone naso-faringeo) abbattano notevolmente i tempi di risposta, ma sulla base delle indicazioni dell’OMS¹⁵⁹ il loro utilizzo è indicato nel caso in cui la RT-PCR non sia facilmente disponibile o siano richiesti tempi di risposta più brevi. L’ECDC ha sottolineato¹⁶⁰ come il loro utilizzo possa contribuire ad aumentare la capacità di test in termini di riduzione dei costi e dei tempi di risposta, ed ha fissato valori minimi dell’80% per la sensibilità (capacità di individuare gli antigeni del virus) e del 97% per la specificità (capacità di distinguere gli antigeni del SARS-CoV-2 da quelli di altri coronavirus). In Italia i test antigenici sono stati introdotti nell’estate 2020 negli aeroporti per lo screening dei passeggeri in arrivo da aree ad alta prevalenza, quindi il loro utilizzo si è progressivamente allargato anche in altri contesti, come per esempio gli screening di comunità o il tracciamento dei contatti asintomatici, richiedendo comunque in caso di risultato positivo la conferma con un test molecolare. Con una recente circolare¹⁶¹ il Ministero della Salute ha autorizzato l’utilizzo dei test antigenici di ultima generazione (ad immunofluorescenza con lettura in microfluidica) in alternativa ai test molecolari, specie se utilizzati entro la prima settimana di infezione. Qualora tuttavia le condizioni cliniche del paziente mostrino discordanze con l’esito del test antigenico, la RT-PCR rimane il gold standard per la conferma di Covid-19.

Negli Stati Uniti la FDA ha autorizzato¹⁶² diversi test per l’utilizzo senza prescrizione medica, che possono essere utilizzati senza il ricorso ad operatori specializzati per il prelievo dei campioni per lo screening in luoghi di lavoro, scuole, comunità per il rilevamento dei casi asintomatici. Sul sito dell’Istituto Superiore di Sanità è disponibile un documento¹⁶³ che fornisce le indicazioni più aggiornate per la diagnostica e i criteri di scelta dei test disponibili a seconda dei diversi contesti

[org/covid-19/tests/](https://www.who.int/covid-19/tests/)

159 WHO, *Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays. Interim guidance, 11 September 2020.* <https://bit.ly/33mh0qV>

160 ECDC, *Technical Report - Options for the use of rapid antigen tests for COVID-19 in the EU/EEA and the UK, 19 November 2020.* <https://bit.ly/35sOoy7>

161 Ministero della Salute - D.G. della prevenzione sanitaria, *Aggiornamento della definizione di caso COVID-19 e strategie di testing, 7 gennaio 2021, cit.* <https://bit.ly/2L8IDik>

162 FDA News Release, *Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Continues to Advance Over-the Counter and Other Screening Test Development, march 31, 2001.* <https://bit.ly/2PRChWg>

163 Ministero della Salute - Istituto Superiore di Sanità, *Nota tecnica ad interim. Test di laboratorio per SARS-CoV-2 e loro uso in sanità pubblica.* Aggiornata al 23 ottobre 2020. <https://bit.ly/3jXw2d0>

per un loro uso razionale e sostenibile in termini di risorse.

Una ulteriore semplificazione dell’esecuzione dei test e riduzione nei tempi di risposta potrebbe venire dai test rapidi salivari. È ormai pacificamente accettato che la saliva costituisce un campione diagnostico altrettanto valido dei tamponi naso-faringei, rispetto ai quali presenta vantaggi in termini di minore invasività nel prelievo; rispetto al tampone, tuttavia, esiste ancora una grande variabilità nei metodi di raccolta e di trattamento dei campioni, che può influire sull’affidabilità dei risultati e sulla loro concordanza con i tamponi naso-faringei¹⁶⁴.

Le sperimentazioni effettuate in Italia hanno dimostrato che il campione salivare campione è affidabile quanto i tamponi naso-faringei se utilizzato nei test molecolari e nei test antigenici di laboratorio¹⁶⁵, mentre i test antigenici rapidi (cosiddetti POC, “point of care”) hanno dato risultati modesti, molto inferiori ai test antigenici rapidi che utilizzano il tampone nasale¹⁶⁶.

Un utile supporto all’attività diagnostica classica può venire anche, per i casi sospetti che presentano sintomi riconducibili a polmonite, dall’analisi delle immagini delle Tomografie Computerizzate (TC) del torace. Un sistema informatico sviluppato in Cina durante la fase più acuta dell’epidemia, disponibile anche in Italia presso il Policlinico Campus Biomedico di Roma, è in grado, attraverso algoritmi di intelligenza artificiale e di machine learning, di individuare i casi positivi con elevata attendibilità a partire dall’analisi delle immagini digitali della TC del paziente, distinguendo la polmonite da Covid-19 da altre (polmoniti batteriche, BPCO, etc.). Il sistema è inoltre in grado di calcolare il volume di compromissione polmonare e di fornire pertanto un utile supporto nella valutazione di prognosi, miglioramento o peggioramento della situazione del paziente.

Accanto ai sistemi diagnostici classici, si stanno sperimentando anche strade più innovative, come l’analisi dei Composti Organici Volatili (VOC), che vengono prodotti a seguito delle reazioni biochimiche nelle cellule umane ed emessi col respiro. La società Breathonix, una spin-off della NUS, l’Università Nazionale di Singapore, ha sviluppato un test che rileva i composti organici volatili (COV) nel respiro di una persona. Per effettuare questo test, secondo le informazioni fornite dai ricercatori¹⁶⁷, basta semplicemente soffiare in un boccaglio usa e getta collegato a un “campionatore di respiro ad alta precisione”, che utilizzando algoritmi di machine learning restituisce il risultato in meno di un minuto. Un sistema simile, ma che utilizza una tecnologia diversa, è quello che sta sviluppando in Italia l’ENEA¹⁶⁸; anche in questo caso occorre soffiare in una cannucchia collegata a uno specifico dispositivo. Il sistema dell’ENEA si basa sul principio in base al quale la presenza del virus SARS-CoV-2 nel respiro induce un cambiamento sulla luce riflessa, individuato attraverso algoritmi identificativi che permettono una risposta in 10/15 minuti senza l’utilizzo di reagenti. Alcuni ricercatori del Massachusetts Institute of Technology hanno

164 Steph H Tan, Orchid Allicock, et al., *Saliva as a gold-standard sample for SARS-CoV-2 detection.* The Lancet Respiratory Medicine, apr. 19, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00178-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00178-8)

165 Bordi, L.; Sberna, G. et al., *Frequency and Duration of SARS-CoV-2 Shedding in Oral Fluid Samples Assessed by a Modified Commercial Rapid Molecular Assay.* Viruses 2020, 12, 1184. <https://doi.org/10.3390/v12101184>

166 Daniela Basso, Ada Aita, et al., *Salivary SARS-CoV-2 antigen rapid detection: A prospective cohort study,* Clinica Chimica Acta, Volume 517, 2021, Pages 54-59, ISSN 0009-8981. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.02.014>.

167 NUSnews, *60-second breath test to detect Covid-19,* 20 ottobre 2020. <https://nus.edu/3kweLbQ>

168 Salute: Covid, da ENEA un dispositivo per test rapidi sul respiro, 22 ottobre 2020. <https://bit.ly/2Tr3Q7y>

realizzato una ricerca¹⁶⁹, costruendo un database con le registrazioni della tosse di oltre 5.300 persone, la metà delle quali positive al SARS-CoV-2, che è stato successivamente utilizzato per “addestrare” un sistema di intelligenza artificiale. Al termine della fase di apprendimento, il sistema si è rivelato in grado di diagnosticare il Covid-19 a partire da registrazioni della tosse inviate tramite smartphone con una sensibilità del 98,5% e una specificità del 94% rispetto ai tamponi molecolari effettuati sugli stessi soggetti.

Un aiuto nell'individuazione dei casi positivi potrebbe venire anche dall'olfatto dei cani, che già oggi vengono addestrati per individuare esplosivi o alcune malattie, come il cancro al colon o il diabete. Il naso di un cane contiene circa 300 milioni di ricettori olfattivi, contro i 5 o 6 milioni del naso di un uomo. In uno studio¹⁷⁰ condotto dalla facoltà di veterinaria dell'Università di Hannover otto cani, addestrati per una settimana ad annusare la saliva o le secrezioni tracheo-bronchiali di pazienti infettati, sono stati in grado di distinguere i casi positivi su oltre 1.000 campioni di con una sensibilità dell'83% e una specificità del 96%. In Francia è stato pubblicato uno studio¹⁷¹ condotto su 6 cani ai quali sono stati sottoposti i campioni di sudore ascellare di 177 persone, 95 delle quali positive, e che sono stati in grado di individuare i campioni della persona infetta con un tasso di successo variabile tra il 76% e il 100%. Test sull'utilizzo di “cani Covid” sono in corso in Gran Bretagna¹⁷², in Australia¹⁷³ e presso l'aeroporto di Helsinki in Finlandia¹⁷⁴.

Che cosa sono i test sierologici? a cosa servono?

Mentre i test molecolari RT-PCR individuano il virus nell'organismo del paziente, i test sierologici (o immunologici) permettono di misurare la presenza degli anticorpi che il sistema immunitario produce in risposta all'infezione del virus SARS-CoV-2, e che garantiscono una qualche forma di immunità da una possibile seconda infezione. Il test sierologico non dice se il paziente ha una infezione in atto: gli anticorpi compaiono infatti con un ritardo di qualche giorno rispetto all'esordio dei sintomi, e viceversa gli anticorpi rimangono nell'organismo del paziente anche dopo che l'infezione è stata superata.

Questi test sono molto importanti per gli studi di sieroprevalenza, ovvero per capire lo stato di diffusione del virus in specifici gruppi a rischio (es. operatori sanitari, residenze assistite, comunità, carceri, etc.), oppure per valutare lo stato di immunizzazione della popolazione in previsione della riapertura delle attività lavorative e sociali; e infine potrebbero essere utili per valutare l'efficacia dei vaccini.

Ad oggi, sono disponibili due tipi principali di test sierologici, i test convenzionali e i test cosiddetti “rapidi”. I primi richiedono alcune ore per essere effettuati, devono essere eseguiti in laboratori dotati di

169 J. Laguarda, F. Hueto and B. Subirana, *Covid-19 Artificial Intelligence Diagnosis using only Cough Recordings*, IEEE Open Journal of Engineering in Medicine and Biology. <https://doi.org/10.1109/OJEMB.2020.3026928>.

170 Jendry, P., Schulz, C., Twele, F. et al. *Scent dog identification of samples from Covid-19 patients – a pilot study*. BMC Infect Dis 20, 536 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05281-3>.

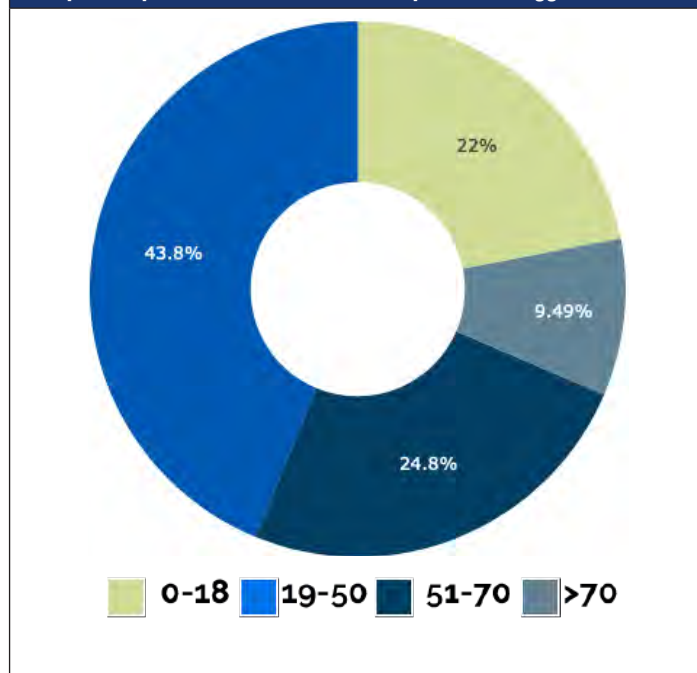
171 Grandjean D, Sarkis R, Lecoq-Julien C, Benard A, Roger V, Levesque E, et al., *Can the detection dog alert on COVID-19 positive persons by sniffing axillary sweat samples? A proof-of-concept study*. PLoS ONE 15(12): e0243122, 10 dicembre 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243122>

172 Robert T Jones, Claire Guest, et al., *Could bio-detection dogs be used to limit the spread of Covid-19 by travellers?*. Journal of travel medicine, 12 agosto 2020. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa131>

173 University of Adelaide Press release, *Covid-19 dogs could be sniffing out cases in months*, 30 luglio 2020. <https://bit.ly/3iKLDvZ>

174 Jon Henley, *'Close to 100% accuracy': Helsinki airport uses sniffer dogs to detect Covid*. The Guardian, 24 settembre 2020. <https://bit.ly/33FSwub>

Casi positivi per fasce di età in Italia 16 aprile - 16 maggio



Elaborazioni Istituto Superiore di Sanità su 277.639 casi

attrezzature complesse, con personale esperto, e forniscono risultati di tipo sia qualitativo (presenza o meno degli anticorpi) che quantitativo (titolo anticorpale). Utilizzando tecniche di virologia classica, che prevedono l'utilizzo di colture virali come la “sieroneutralizzazione”, questi test riescono inoltre a misurare il potere protettivo degli anticorpi. I test rapidi si basano invece su dispositivi di semplice utilizzo, che possono essere utilizzati anche al di fuori dei laboratori, ed hanno tempi medi di risposta di circa 15 minuti: sul dispositivo viene depositata una goccia di sangue o di siero/plasma, e la presenza di anticorpi viene visualizzata mediante la comparsa di una banda colorata o di un segnale fluorescente che viene letto con un piccolo apparecchio di rilevazione. Questi test rapidi, proprio per le loro caratteristiche tecniche, sono solamente qualitativi, cioè rilevano soltanto la presenza degli anticorpi, ma non in quale quantità e con quale capacità protettiva.

Sul mercato sono presenti numerosi test sierologici sia classici che rapidi, anche dotati di marchio CE. Ad oggi mancano però studi di comparazione e validazione clinica, e i dati disponibili indicano una certa variabilità dei risultati tra i differenti sistemi. Questo fa sì che, benché vi siano correlazioni fra i vari test, i risultati ottenuti con un metodo non sono sovrapponibili con i risultati ottenuti con altri metodi.

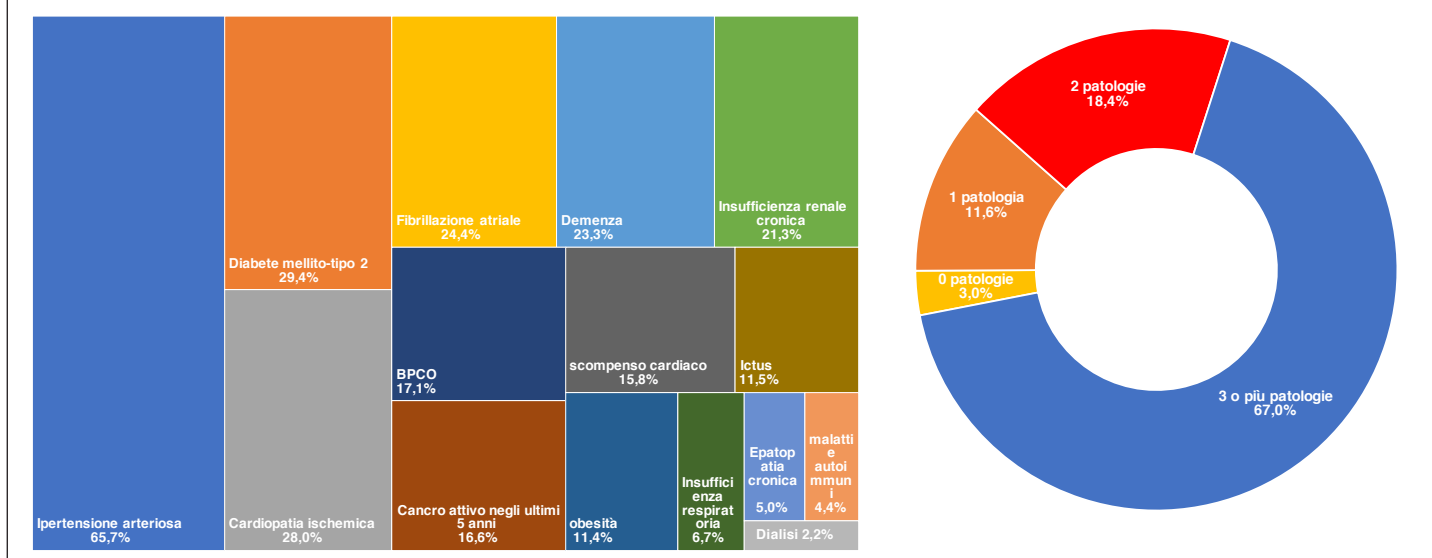
L'OMS raccomanda¹⁷⁵ di non utilizzare test sierologici per la diagnosi clinica o nel contact tracing. Questi test non hanno pertanto valore diagnostico, se non in determinati casi associati alla sintomatologia ed al decorso clinico del singolo paziente; la ricerca degli anticorpi specifici effettuata con i test sierologici è invece estremamente utile negli studi epidemiologici, per la valutazione della reale circolazione di un virus nella popolazione dopo un evento epidemico.

Chi viene colpito dalla malattia Covid-19?

Il sistema di sorveglianza dell'Istituto Superiore di Sanità sul Co-

175 WHO, *Diagnostic testing for SARS-CoV-2*, cit., p. 7

Principali patologie associate ai decessi in Italia, 29 aprile 2021



Elaborazioni Istituto Superiore di Sanità su un campione di 7.199 decessi

vid-19¹⁷⁶ evidenza, sulla base di 4.130.442 casi positivi al 16 maggio, una età mediana di 47 anni, per il 51,1% di sesso femminile, con 133.944 casi positivi (3,2%) tra gli operatori sanitari. Per quanto riguarda invece i 277.639 casi riferibili ai 30 giorni precedenti il 16 maggio, l'età mediana è di 41 anni, con il 49,3% di uomini e 2.219 casi (0,8%) tra gli operatori sanitari. Il 22% dei casi dell'ultimo mese riguarda persone di età sino a 18 anni, il 43,8% tra i 19 e i 50 anni, il 24,8% tra i 51 e i 70 anni, e il 9,5% oltre i 70 anni. Nei trenta giorni precedenti il 16 maggio si sono verificati 5.824 decessi per Covid-19.

Quanto è letale il virus? Quali sono i fattori di rischio?

Il primo fattore di rischio che può rendere severi, critici o fatali gli effetti dell'infezione è quello dell'età. Al 13 maggio il tasso medio di letalità in Italia è pari complessivamente al 3%: dello 0,01% tra 20 a 29 anni, dello 0,04% tra 30 e 39, dello 0,16% tra 40 e 49, dello 0,59% tra 50 e 59, del 2,69% tra 60 e 69, del 9,16% tra 70 e 79, del 19,8% tra 80 e 89, e del 27,54% per gli ultranovantenni. L'età mediana dei deceduti è di 83 anni, per il 56,1% uomini. L'ultimo report dell'Istituto Superiore di Sanità sui 121.771 pazienti deceduti in Italia dall'inizio della pandemia al 12 maggio 2021 evidenzia come i decessi tra le persone con meno di 50 anni rappresentino nel complesso l'1,1% del totale, contro il 3,4% della fascia 50-59 anni, il 9,9% della fascia 60-69 anni, il 24,9% della fascia 70-79 anni, il 41% della fascia 80-89 anni, e il 19,8% della fascia degli ultranovantenni¹⁷⁷.

Anche se le manifestazioni respiratorie acute sono la caratteristica più comune dell'infezione da Sars-CoV-2, la malattia appare molto più complessa e difficile da affrontare: da un lato vi è una estrema variabilità degli esiti, dall'infezione sintomatica sino alla polmonite grave ed alla morte; dall'altra vi sono molti effetti non respiratori riportati nella fase acuta della malattia, ed emergono progressivamente varie complicazioni di lunga durata dopo l'infezione. Un quadro clinico così complesso suggerisce che il virus genera una risposta disregolata dell'ospite all'infezione, compresi i disordini immuno-infiammatori ad ampio raggio. La comprensione della fisiopatologia e delle manifestazioni (o fenotipi) del Covid-19, compresa la risposta dell'ospite,

sarà fondamentale per sviluppare strategie di gestione personalizzate per i pazienti¹⁷⁸.

Una evidenza ampiamente dimostrata anche dalle percentuali delle ospedalizzazioni e dei decessi è che la malattia mette maggiormente a rischio le persone di età più avanzata. Dal momento che spesso le persone più anziane non presentano all'inizio i tipici sintomi della malattia, l'Istituto Superiore di Sanità ha recentemente pubblicato i risultati di uno studio effettuato sulle cartelle cliniche di oltre 3.000 casi di pazienti deceduti in ospedale¹⁷⁹. Dai dati è emerso che il numero di sintomi avvertiti decresce con l'età, soprattutto febbre, tosse e diarrea, e che molte persone infette di età avanzata è paucisintomatica sino all'aggravamento improvviso delle condizioni. Questa atipicità della sintomatologia nelle persone di età avanzata costituisce un rischio ulteriore, perché può influire negativamente sulla tempestività delle cure. Una ricerca recentemente condotta presso l'Istituto Spallanzani di Roma su 536 pazienti ricoverati per Covid-19 ha dimostrato la correlazione tra la durata del periodo di diffusione del virus e la maggiore severità della malattia e, viceversa, tra la fine della diffusione ed il miglioramento delle condizioni cliniche. Dalla ricerca sono emersi inoltre come fattori decisivi di predizione del decorso clinico il ritardato ricovero in ospedale dopo la comparsa di sintomi e la presenza di marcatori infiammatori¹⁸⁰.

Oltre alle persone anziane, l'infezione colpisce con maggiore severità i pazienti che presentano qualche comorbidità: l'analisi delle cartelle cliniche di un campione di 7.199 persone decedute evidenzia che solo il 2,9% non aveva, al momento della diagnosi di positività, alcuna patologia preesistente; l'11,5% presentava una patologia, il 18,3% presentava due patologie, il 67,2% presentava tre o più pato-

178 Marcin F Osuchowski, Martin S Winkler, et al., *The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity*. The Lancet Respiratory Medicine, may 6, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00218-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00218-6)

179 Unim, B., Palmieri, L., Lo Noce, C. et al. *Prevalence of COVID-19-related symptoms by age group*. Aging Clin Exp Res (2021). <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01809-y>

180 A. Mondì, P. Lorenzini, C. Castilletti, et al., *Risk and predictive factors of prolonged viral RNA shedding in upper respiratory specimens in a large cohort of COVID-19 patients admitted to an Italian reference hospital*. IJID, Volume 105, P532-539, April 01, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.117>

176 <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/>

177 Istituto Superiore di Sanità, *Epicentro-Coronavirus*, <https://bit.ly/3swqfPG>

logie. Tra le patologie pregresse più frequentemente osservate nei pazienti deceduti, il 65,7% soffriva di ipertensione, il 29,4% di diabete mellito di tipo 2, il 28% di cardiopatia ischemica, il 24,4% di fibrillazione atriale, il 23,3% di demenza, il 21,3% di insufficienza renale cronica. Tra i 118.592 pazienti deceduti al 28 aprile scorso, 1.312 (1,1%) avevano meno di 50 anni, 296 (0,25%) meno di 40 anni. Tra questi ultimi 41 non presentavano patologie di rilievo, 174 presentavano gravi patologie preesistenti, e di 81 non si hanno informazioni cliniche. Una analisi condotta dal CDC su oltre 1,3 milioni di casi positivi accertati negli Stati Uniti tra il 22 gennaio e il 31 maggio 2020¹⁸¹ ha evidenziato come maggiori fattori di rischio le malattie cardiovascolari, il diabete e le malattie polmonari croniche. Le persone anziane con comorbilità hanno inoltre maggiori probabilità sia di contrarre il Covid-19 che di contrarlo in forma severa: il tasso di ospedalizzazione tra coloro che presentano comorbilità è di sei volte superiore rispetto a coloro che non presentano fattori di rischio, e la mortalità maggiore di dodici volte. Lo studio evidenzia inoltre una sproporzione per gruppi etnici: sui quasi 600.000 pazienti positivi per i quali erano disponibili queste informazioni, il 33% erano latino-americani e il 22% neri. Questa sproporzione è stata confermata da un altro studio¹⁸² condotto negli Stati Uniti, dal quale è emerso che tra le contee più povere, quelle con una popolazione prevalentemente non bianca avevano un tasso di infezione circa otto volte superiore rispetto a quelle abitate prevalentemente da bianchi, e un tasso di fatalità maggiore di oltre nove volte.

Ulteriori conferme a questa maggiore incidenza della malattia tra le persone di colore giunge da tre indagini condotte su grandi coorti di pazienti. La prima indagine¹⁸³, realizzata su centinaia di migliaia di cartelle cliniche elettroniche del Veterans Affairs Department, l'Agenzia federale USA che si occupa dei militari in congedo, ha mostrato che nel periodo compreso tra l'8 febbraio e il 22 luglio 2020 i pazienti neri e ispanici avevano rispettivamente 1,9 e 1,8 volte più probabilità dei bianchi di risultare positivi. Dalla seconda indagine¹⁸⁴, realizzata anch'essa negli USA e che ha passato in rassegna 13.312 residenze per anziani nel periodo compreso tra il 1 gennaio/24 maggio e il 13 settembre 2020, per complessivi 51.506 decessi associati a Covid-19, è emerso un numero medio di decessi nelle residenze con oltre il 40% dei residenti non bianchi tre volte superiore rispetto alle residenze prevalentemente (>97%) abitate da bianchi. E infine una terza inda-

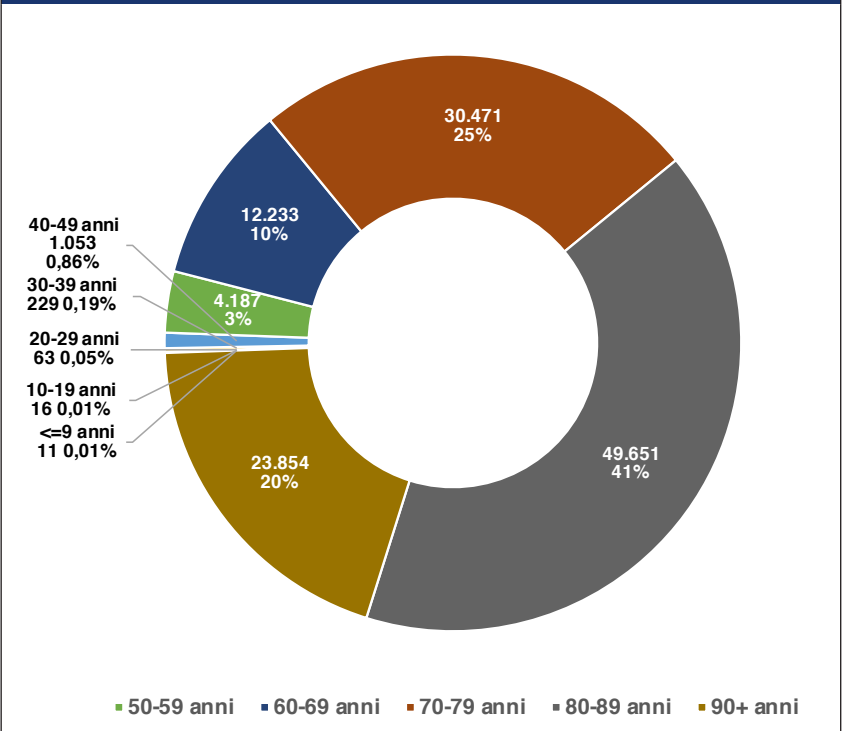
181 Erin K. Stokes, Laura D. Zambrano, Kayla N. Anderson, Ellyn P. Marder, Kala M. Raz, Suad El Burai Felix, Yunfeng Tie, Kathleen E. Fullerton, *Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020*. CDC Morbidity and Mortality weekly report, 15 giugno 2020. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6924e2.htm>

182 Samrachana Adhikari, Nicholas P. Pantaleo, Justin M. Feldman, et al., *Assessment of Community-Level Disparities in Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Infections and Deaths in Large US Metropolitan Areas*. JAMA Network Open, 28 luglio 2020. <https://www.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.16938>

183 Christopher T. Rentsch, Farah Kidwai-Khan, et al., *Patterns of Covid-19 testing and mortality by race and ethnicity among United States veterans: A nationwide cohort study*. PLOS Medicine, September 22, 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003379>

184 Gorges RJ, Konetzka RT. *Factors Associated With Racial Differences in Deaths Among Nursing Home Residents With COVID-19 Infection in the US*. JAMA Netw Open. 2021;4(2):e2037431. <https://www.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.37431>

Decessi per fasce di età in Italia, 12 maggio 2021



Dati Istituto Superiore di Sanità

gine ha analizzato le cartelle cliniche elettroniche di oltre 17 milioni di abitanti della Gran Bretagna sia durante la prima ondata (1 febbraio - 3 agosto 2020) che durante la seconda (1 settembre - 31 dicembre 2020), le persone di colore hanno evidenziato un maggior rischio di risultare positive al Covid-19: del 99% per gli asiatici, del 69% per i neri durante la prima ondata, e un incremento del rischio di ammissione in terapia intensiva rispettivamente del 118% e del 212%, mentre il rischio di morte è risultato superiore del 26% per gli asiatici e del 51% per i neri¹⁸⁵.

Una ricerca condotta in Gran Bretagna¹⁸⁶ ha messo in relazione oltre 17 milioni di adulti (il 40% della popolazione totale) con 10.926 decessi per Covid-19, riscontrando come maggiori fattori di rischio il sesso maschile, l'età avanzata, deprivazione, e condizioni mediche come diabete o asma grave. Dallo studio è emerso che rispetto ai bianchi, i neri e gli asiatici hanno tassi di mortalità maggiori.

Uno dei fattori di rischio maggiori per le persone colpite da Covid-19 è costituito dall'obesità. La World Obesity Federation ha rilasciato un report¹⁸⁷ nel quale evidenzia come nei paesi in cui meno della metà della popolazione adulta è classificata come sovrappeso, la probabilità di morte per Covid-19 è pari a circa il 10% del livello dei paesi in cui più della metà della popolazione è classificata come sovrappeso. Dei 2,5 milioni di decessi per Covid-19 registrati entro la fine di febbraio 2021, 2,2 milioni si sono verificati in paesi in cui più della metà della popolazione è classificata come sovrappeso.

185 Rohini Mathur, Christopher T Rentsch, et al., *Ethnic differences in SARS-CoV-2 infection and COVID-19-related hospitalisation, intensive care unit admission, and death in 17 million adults in England: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform*. The Lancet, apr. 30, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00634-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00634-6)

186 Williamson, E. J. et al. *OpenSAFELY: factors associated with Covid-19 death in 17 million patients*. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>

187 World Obesity Federation, *COVID-19 and Obesity: The 2021 Atlas The cost of not addressing the global obesity crisis*, March 2021. <https://bit.ly/3reTdUB>

Una meta-analisi¹⁸⁸ condotta su 75 studi riguardanti la prima fase della pandemia ha rilevato che le persone obese hanno un rischio di contrarre il coronavirus maggiore di 1,5 volte rispetto alle persone non obese, di 2,1 volte di essere ricoverate in ospedale, di 1,7 volte di avere bisogno della terapia intensiva, e di 1,5 volte di morire. Uno studio recentemente condotto in Messico ha passato in rassegna i decorsi clinici di oltre 15.000 pazienti Covid-19 ospedalizzati e non durante i primi due mesi dell'epidemia, rilevando un tasso di mortalità quasi triplo per i pazienti obesi, ed ancora maggiore quando all'obesità si accompagnavano altri fattori di rischio come l'ipertensione, il diabete o l'immunodeficienza. Gli autori dello studio hanno sottolineato che, a causa di specificità metaboliche e di cattive abitudini alimentari, i tre quarti della popolazione messicana al di sopra dei 20 anni è sovrappeso o obesa; ciò potrebbe in parte spiegare l'elevatissimo tasso di fatalità per Covid-19 in Messico¹⁸⁹.

I CDC hanno effettuato una analisi su circa 3,2 milioni di pazienti di 238 strutture ospedaliere per i quali sono stati misurati peso e altezza, in modo da poter calcolare l'Indice di Massa Corporea (IMC)¹⁹⁰, ed hanno individuato circa 150.000 pazienti con diagnosi confermata di Covid-19 tra il 1 marzo e il 31 dicembre 2020. Dall'analisi è emersa una relazione tra IMC e severità della malattia, con i rischi più bassi osservati nei pazienti normopeso (IMC da 18,5 a 24,9) e sovrappeso (da 25 a 29,9), e rischi crescenti negli individui con IMC superiori a 30: per i ricoveri, si va da un +7% per i pazienti con IMC tra 30 e 35, sino a un +33% per IMC superiori a 45. Il rischio di decesso invece è risultato maggiore dell'8% per i pazienti con IMC tra 30 e 35, sino ad arrivare ad oltre il 60% per i pazienti con i valori più alti¹⁹¹.

Risultati simili emergono da uno studio effettuato in Gran Bretagna su un database di quasi sette milioni di assistiti dai medici di medicina generale, dal quale è emerso che rispetto ad un IMC di 23 preso come base di riferimento, vi è un aumento lineare del rischio di Covid-19 grave, di ricovero in ospedale, e di decesso sia per i valori di BMI più bassi (sottopeso) che per quelli più alti (sovrappeso-obesità), mentre il rischio di ammissione in terapia intensiva è superiore per gli IMC maggiori di 23, ma inferiore per gli IMC al di sotto di questo valore. Il rischio relativo dovuto all'aumento dell'IMC è particolarmente significativo nelle persone di colore e in quelle più giovani di 40 anni¹⁹². L'assenza di una regolare attività fisica costituisce un fattore di maggior rischio di contrarre forme severe di Covid-19: una analisi condotta in California su poco meno di 50.000 casi positivi di Covid-19 ha evidenziato tra gli inattivi un rischio di ospedalizzazione di am-

188 Popkin B.M., Du S., et al., *Individuals with obesity and Covid-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships*. Obesity reviews, 26 agosto 2020. <https://doi.org/10.1111/obr.13128>

189 Vera-Zertuche, J., Mancilla-Galindo, et al., *Obesity is a strong risk factor for short-term mortality and adverse outcomes in Mexican patients with COVID-19: A national observational study*. Epidemiology and Infection, 1-45. apr. 29, 2021. <https://doi.org/10.1017/S0950268821001023>

190 L'indice di massa corporea (IMC o BMI, dall'inglese body mass index) è un dato biometrico utilizzato per indicare la forma fisica di una persona, ed è pari al rapporto tra peso (espresso in chilogrammi) e quadrato dell'altezza (espresso in metri).

Secondo l'OMS un IMC pari o superiore a 25 è indicatore di sovrappeso, un IMC pari o superiore a 30 è indicatore di obesità.

191 Kompaniyets L, Goodman AB, Belay B, et al. *Body Mass Index and Risk for COVID-19–Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death — United States, March–December 2020*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 8 March 2021. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7010e4>

192 Min Gao, Carmen Piernas, et al., *Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6.9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study*. The Lancet, apr. 28, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00089-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00089-9)

missione in terapia intensiva e di decesso significativamente più elevati rispetto a coloro che svolgevano almeno 150 minuti di attività fisica alla settimana¹⁹³.

Anche la gravidanza può costituire un fattore di rischio in caso di infezione. Uno studio condotto negli USA su oltre 2.100 donne in gravidanza ha evidenziato nelle 700 gravide con Covid-19 un rischio maggiore del 76% per preeclampsia o eclampsia, del 59% per parto prematuro spontaneo, del 97% per parto prematuro indotto. Il rischio di ricovero in terapia intensiva è risultato cinque volte maggiore, quello di decesso 22 volte maggiore¹⁹⁴.

Oltre all'età ed alle comorbilità, anche una predisposizione genetica può influire a rendere più grave l'infezione. Un gruppo di ricerca dell'Università Federico II di Napoli ha analizzato un grande dataset genetico con oltre 6.400 pazienti ospedalizzati Covid-19 e oltre 900.000 casi di controllo di ascendenza europea, ed ha riscontrato una elevata frequenza di alterazioni genetiche (cd. polimorfismi) nel cromosoma 21 delle persone che hanno sviluppato forme severe di Covid-19. La ricerca apre il campo a nuove possibilità di studio, sia allo scopo di individuare marcatori predittivi di un maggior rischio di contrarre forme severe della malattia, sia al fine di individuare nuovi bersagli terapeutici¹⁹⁵.

La presenza di sintomi neurologici nei pazienti ospedalizzati sembra essere un predittore affidabile di un decorso più severo della malattia: da uno studio al quale ha partecipato anche l'Istituto Mario Negri di Milano è emerso che circa l'80% dei pazienti ospedalizzati con Covid-19 presentano sintomi neurologici, che sono inoltre associati ad un maggiore tasso di mortalità ospedaliera¹⁹⁶.

Tra gli eventi collegati all'infezione virale potrebbero esservi anche gli arresti cardiaci. Un grande studio epidemiologico¹⁹⁷ condotto negli Stati Uniti ha evidenziato che nelle 50 maggiori aree urbane del paese nel corso del 2020 si è verificato un marcato incremento del numero di arresti cardiaci fuori dagli ospedali rispetto alla media 2018-2019. Ancora più significativo il fatto che il numero degli infarti era più alto dove vi era maggiore prevalenza di Covid-19. Durante il mese di aprile 2020, nel corso della prima ondata epidemica, la maggior parte delle città statunitensi (34/50) ha avuto aumenti superiori al 20% rispetto alla media 2018-2019. Nelle città che hanno avuto i focolai più importanti gli aumenti sono stati ancora superiori: a New York City, per esempio, il numero di infarti è aumentato del 250%.

Tra le categorie a rischio di contrarre forme gravi di Covid-19 ci sono le persone affette da sindrome di Down o trisomia 21, causata dalla presenza di tre cromosomi 21 anziché due, che causa tra l'altro disregolazione immunitaria, differenze anatomiche nel tratto respiratorio superiore che rendono più frequenti le infezioni respiratorie, e un più

193 Sallis R, Young DR, Tartof SY, et al., *Physical inactivity is associated with a higher risk for severe COVID-19 outcomes: a study in 48 440 adult patients*. British Journal of Sports Medicine 13 April 2021. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-104080>

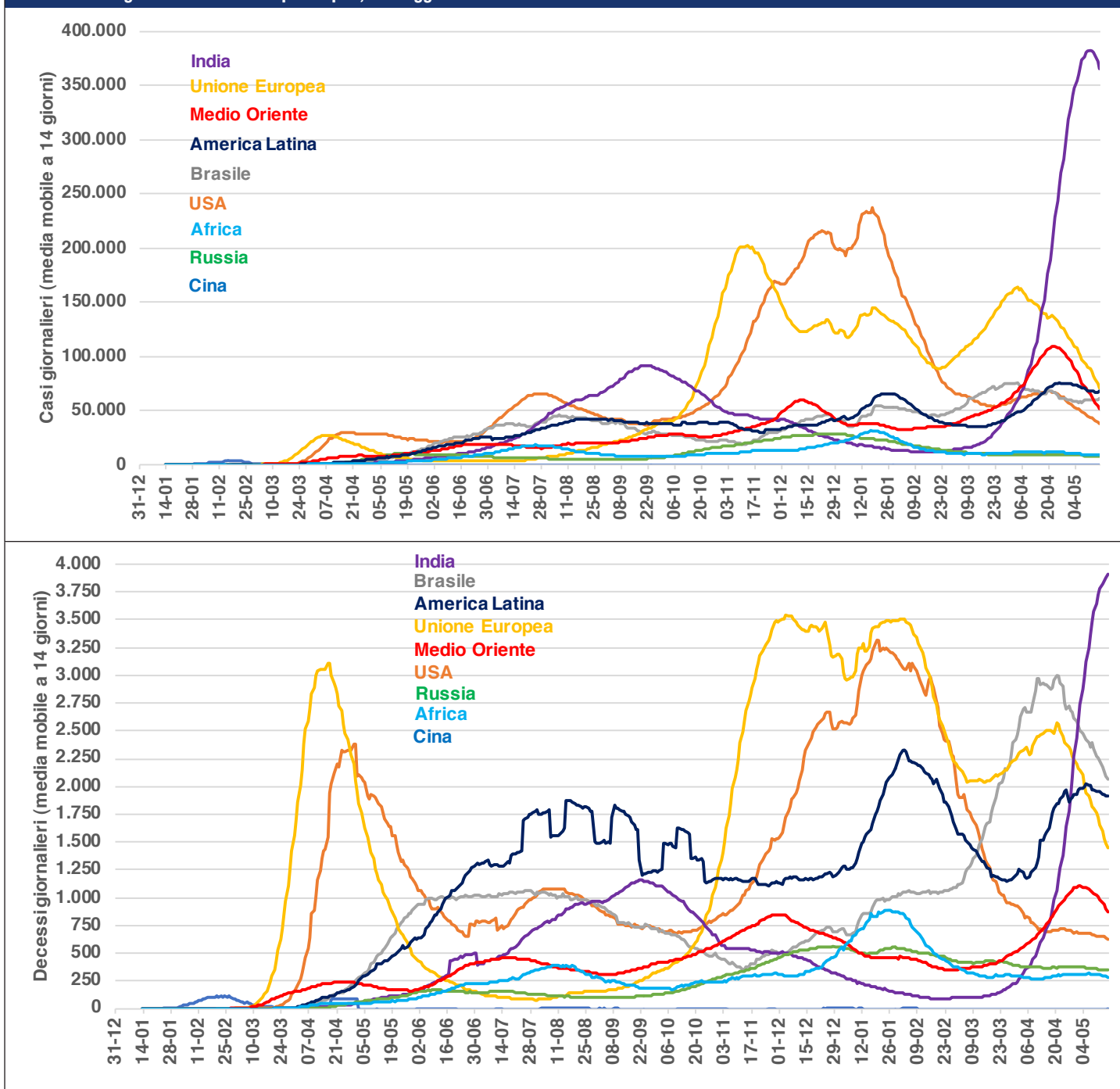
194 Villar J, Ariff S, Gunier RB, et al. *Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study*. JAMA Pediatr. Published online April 22, 2021. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.1050>

195 Immacolata Andolfo, Roberta Russo, et al., *Common variants at 21q22.3 locus influence MX1 and TMPRSS2 gene expression and susceptibility to severe COVID-19*, iScience, Vol. 24, Is. 4, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102322>.

196 Chou SH, Beghi E, Helbok R, et al. *Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19—A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium*. JAMA Netw Open. 2021;4(5):e2112131. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.12131>

197 Kevin E. McVane, Paul E. Pepe, *The relationship of large city out-of-hospital cardiac arrests and the prevalence of COVID-19*. Eclinical Medicine, april 7, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100815>

Casi e decessi giornalieri nelle aree più colpite, 17 maggio 2021



Elaborazione su dati OMS

alto tasso di comorbidità. Dal momento che i fattori pro-infiammatori giocano un ruolo centrale nelle forme severe e fatali di Covid-19, i pazienti down rappresentano una popolazione a rischio, come hanno dimostrato in un recente case report¹⁹⁸ i ricercatori dello Spallanzani, che hanno analizzato il decorso clinico di due pazienti Covid-19 con sindrome di Down. In una indagine condotta in Gran Bretagna¹⁹⁹ è

198 Serena Vita, Virginia Di Bari, et al. *Down Syndrome patients with COVID-19 pneumonia: A high-risk category for unfavourable outcome.* Int. Jour. Inf. Diseases, 103, P607-610, February 01, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.188>

199 Ashley Kieran, Carol A.C. Coupland, Ruth H. Keogh, et al., *Covid-19 Mortality Risk in Down Syndrome: Results From a Cohort Study Of 8 Million Adults.* Annals of Internal Medicine, 21 ottobre 2020. <https://doi.org/10.7326/M20-4986>

emerso che questi pazienti hanno un rischio di ospedalizzazione per Covid-19 cinque volte superiore, ed un rischio di decesso dieci volte superiore. Un'altra ricerca, alla quale hanno collaborato la Fondazione Stella Maris di Pisa e l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, ha analizzato il decorso clinico di oltre 1.000 pazienti positivi al Covid-19 con sindrome di Down, ha rivelato che questi pazienti al momento del ricovero in ospedale possono presentare sintomi più gravi (ad esempio, stato confusionale), ed hanno alti tassi di complicazioni polmonari associati a una maggiore mortalità. I dati evidenziano inoltre un significativo incremento del rischio per gli individui con sindrome di Down di età superiore ai 40 anni, quindi di circa 20 anni

più giovani del tipico gruppo a rischio nella popolazione generale²⁰⁰. Anche le persone con disabilità intellettive sembrano avere un maggior rischio di contrarre l'infezione, di ospedalizzazione e di morte. Negli USA un recente studio trasversale ha selezionato, su quasi 65 milioni di cartelle cliniche, quelle di quasi 560.000 pazienti positivi al Covid-19. Tra queste, i 127.003 pazienti con disabilità intellettuali sono risultati più suscettibili di ospedalizzazione (63,1% contro 29,1%), ricovero in terapia intensiva (14,5% contro 6,3%), e morte (8,2% contro 3,8%). Le disabilità intellettuali sono il più forte predittore di morte a parte l'età avanzata²⁰¹.

In un secondo studio, sempre condotto negli USA e focalizzato sulle persone che soffrono di demenza senile, sono state analizzate 61,9 milioni di cartelle cliniche elettroniche con sistemi di intelligenza artificiale. Dopo aver depurato i dati delle persone con demenza dai fattori concomitanti che sono noti per aumentare il rischio di contrarre il Covid-19, come età avanzata, obesità, asma, diabete, malattie cardiovascolari, vivere in una casa di cura, è emerso che le persone con demenza avevano una probabilità doppia di contrarre il Covid-19²⁰². Il Covid-19 si presenta con forme estremamente diverse, da asintomatiche sino a severe, critiche e fatali. Oltre alle comorbidità, una spiegazione può venire anche dalla eterogeneità nella risposta immunitaria innata e adattativa in relazione alla gravità e alla progressione della COVID-19. La rivista *Cell* ha recentemente pubblicato un'approfondita analisi sull'argomento²⁰³, fornendo un quadro completo dell'interazione del sistema immunitario innato umano con il SARS-CoV-2 e collegando le osservazioni cliniche con i risultati sperimentali emersi durante il primo anno della pandemia, per concludere che la variabilità delle componenti del sistema immunitario innato umano è una delle determinanti principali dell'estrema variabilità degli esiti clinici della malattia Covid-19.

A tal proposito un gruppo di ricerca olandese²⁰⁴ ha realizzato un profilo immunologico dettagliato di 44 pazienti Covid-19, con differenti gradi di gravità, ed ha rivelato tra l'altro una attivazione ritardata dei linfociti T CD4 e CD8 nei pazienti con le forme più gravi. I dati sembrano quindi indicare che la maggiore o minore attivazione dell'immunità innata nei pazienti Covid-19 influisce sul decorso clinico e sulla maggiore o minore gravità della malattia.

Quali sono le conseguenze a medio e lungo termine del Covid-19?

Circa un quarto delle persone che hanno avuto l'infezione da Sars-CoV-2 sperimentano sintomi che continuano per almeno un mese, ma circa il 10% non sta ancora bene dopo 12 settimane: è quello che viene ormai definito come "Long Covid". La capacità di diagnosticare e gestire questa condizione, che può essere molto debilitante, è ancora in evoluzione. Essa è associata a una serie di sintomi che si sovrappon-

200 Anke Hüls, Alberto C.S. Costa, et al., *Medical vulnerability of individuals with down syndrome to severe COVID-19 – data from the trisomy 21 research society and the UK ISARIC4C survey*. *EClinical Medicine*, 22 febbraio 2021. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100769>

201 Jonathan Gleason, Wendy Ross, Alexander Fossi, et al., *The Devastating Impact of Covid-19 on Individuals with Intellectual Disabilities in the United States*. *NEJM Catalyst*, March 5, 2021. <https://catalyst.nejm.org/doi/full/10.1056/CAT.21.0051>

202 Wang QQ, Davis PB, Gurney ME, Xu R. *COVID-19 and dementia: Analyses of risk, disparity, and outcomes from electronic health records in the US*. *Alzheimer's Dement*. 2021; 1–10. <https://doi.org/10.1002/alz.12296>

203 Joachim L. Schultze, Anna C. Aschenbrenner, *COVID-19 and the human innate immune system*. *Cell*, feb 16, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.029>

204 Benjamin Schrijver, Jorn L.J.C. Assmann, et al., *Extensive longitudinal immune profiling reveals sustained innate immune activation in COVID-19 patients with unfavorable outcome*. *European Cytokine Network*. 2020;31(4):154-167. <https://www.doi.org/10.1684/ecn.2020.0456>

gono, tra cui affaticamento, dispnea, disturbi da stress post-traumatico, dolori alle articolazioni, cambiamento della voce, tosse, disfagia, anosmia, ansia, depressione e problemi di concentrazione. Esiste ormai una consistente letteratura su questa condizione²⁰⁵, che per la diffusione che sta avendo l'infezione e le sue potenziali conseguenze a medio-lungo termine potrebbe portare a conseguenze socio-sanitarie rilevanti. L'Osservatorio Europeo sui sistemi e le politiche sanitarie, organizzazione supportata dall'OMS che monitora la risposta dei sistemi sanitari nazionali alle emergenze sanitarie, ha recentemente pubblicato un report²⁰⁶ con alcune linee-guida per una adeguata presa in carico di questi pazienti, che richiederà un approccio multidisciplinare, stante la molteplicità dei sintomi manifestati e delle complicanze successive alla fase acuta dell'infezione.

Un gruppo di ricercatori ha analizzato i dati sanitari di oltre 73.000 assistiti dal Department of Veteran Affairs degli Stati Uniti sopravvissuti al Covid-19, per identificare le conseguenze dopo 30 giorni dall'infezione e sino a 6 mesi dopo, comprese le diagnosi, l'uso di farmaci, e le anomalie di laboratorio. I dati evidenziano come i sopravvissuti al Covid-19 abbiano un rischio maggiore di morte e un tasso maggiore di utilizzo delle risorse sanitarie. Sono stati individuati sintomi a carico del sistema respiratorio e di diversi altri: sistema nervoso e disturbi neurocognitivi, disturbi della salute mentale, disturbi metabolici, disturbi cardiovascolari, disturbi gastrointestinali, malessere, affaticamento, dolore muscolo-scheletrico e anemia. È emerso un aumento dell'uso accidentale di farmaci per il dolore (oppioidi e non oppioidi), antidepressivi, ansiolitici, antipertensivi e ipoglicemizzanti orali. Dai risultati dello studio emerge la necessità di sviluppare strategie di cura multidisciplinari per ridurre la perdita cronica di salute tra i sopravvissuti al Covid-19²⁰⁷.

Uno studio osservazionale dell'Università di Washington ha seguito la convalescenza di 177 pazienti positivi al Covid-19 di età compresa tra i 18 e i 94 anni, riscontrando sintomi persistenti dopo la risoluzione dell'infezione nel 26,6% dei pazienti con meno di 40 anni, nel 30,1% tra i 40 e i 64 anni, e nel 43,3% dei pazienti con 65 anni e più. I sintomi più frequenti sono risultati l'affaticamento e la perdita del gusto o dell'olfatto (13,6% per entrambi), mal di testa, respiro affannoso, dolori muscolari, mal di gola, difficoltà di concentrazione (brain fog). Un terzo dei pazienti ha riportato sintomi persistenti anche sino a nove mesi dopo la risoluzione dell'infezione²⁰⁸.

Uno studio britannico²⁰⁹ ha seguito per circa 5 mesi oltre 1.000 pazienti dimessi dall'ospedale: solo il 29% ha riferito di aver pienamente recuperato. Tra i fattori di rischio, il sesso femminile, la mezza età, l'avere due o più comorbidità precedenti l'infezione, e la severità dell'infezione. Lo studio ha individuato quattro gruppi tra i pazienti che soffrono di Long Covid: molto gravi (17%), gravi (21%), moderati con difficoltà cognitive (17%), lievi (46%). Sempre in Gran Bretagna

205 Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A. et al. *Post-acute COVID-19 syndrome*. *Nat Med* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>

206 European Observatory on Health Systems and Policies, *In the wake of the pandemic - Preparing for Long COVID*. Print ISSN 1997-8065, Web ISSN 1997-8073. Copenhagen 2021. <https://bit.ly/3tNelO>

207 Al-Alay, Z., Xie, Y. & Bowe, B. *High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19*. *Nature* (2021), april 22, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>

208 Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, et al. *Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection*. *JAMA Netw Open*. february 19 2021;4(2):e210830. <https://www.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0830>

209 PHOSP-COVID Collaborative Group, et al., *Physical, cognitive and mental health impacts of COVID-19 following hospitalisation – a multi-centre prospective cohort study*. medRxiv, march 25, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.03.22.21254057>

gna, uno studio su poco meno di 50.000 pazienti dimessi dall'ospedale ha evidenziato che nei 140 giorni successivi uno su cinque è stato nuovamente ricoverato, e uno su dieci deceduto, con percentuali rispettivamente quattro e otto volte maggiore rispetto al rischio atteso in persone della stessa età e condizione medica che non avevano avuto l'infezione²¹⁰.

Tra i sintomi più frequenti associati al long Covid ci sono quelli neurologici. Uno studio della Northwestern University di Chicago sui primi 100 pazienti curati nell'ambulatorio neurologico dedicato ai convalescenti Covid con sintomi a oltre sei settimane dall'infezione ha riscontrato "brain fog" (81%), mal di testa (68%), intorpidimento/stordimento (60%), disgeusia (59%), anosmia (55%), mialgie (55%). L'85% dei pazienti ha segnalato anche affaticamento, tutti hanno segnalato una riduzione della qualità della vita sotto l'aspetto cognitivo e dell'affaticamento²¹¹. Più della metà di tutti i pazienti Covid-19 ricoverati, indipendentemente dalla loro gestione clinica, hanno riferito la persistenza di questi sintomi anche a distanza di mesi dalla risoluzione dell'infezione. Inoltre, i pazienti ricoverati in terapia intensiva sembrano avere una maggiore prevalenza di sintomi rispetto agli altri pazienti²¹².

Uno studio effettuato presso la Columbia University di New York fornisce una possibile spiegazione a questi disordini neurologici. Nel corso delle autopsie di 41 pazienti deceduti per Covid-19 sono state riscontrate nei tessuti cerebrali numerose anomalie, in particolare aree poco ossigenate, molte delle quali a seguito di emorragie probabilmente causate da coaguli di sangue che avevano temporaneamente bloccato il flusso di ossigeno. È stata inoltre riscontrata una attivazione anomala delle cellule della microglia, che forniscono la difesa immunitaria ai tessuti del cervello e del midollo spinale. Non essendo state trovate tracce del virus nei tessuti cerebrali, si ipotizza che le cellule della microglia siano state attivate dalle citochine infiammatorie, a loro volta causate dall'infezione. La carenza di ossigeno può aver indotto i neuroni ad esprimere segnali che le cellule della microglia hanno interpretato come un attacco di patogeni esterni. Questa alterazione del sistema immunitario cerebrale potrebbe spiegare lo stato di confusione e il delirio osservato in molti pazienti con coronavirus grave, e la "brain fog" tipica dei casi lievi e del long Covid²¹³.

Una possibile correlazione tra la severità della fase acuta della malattia e la maggiore possibilità di sviluppare il Long Covid emerge anche da uno studio condotto in Francia, dove un grande ospedale della banlieue parigina ha seguito per quattro mesi quasi 500 pazienti ospedalizzati sopravvissuti al Covid-19. oltre la metà ha evidenziato sinto-

mi non presenti nella fase acuta della malattia, come affaticamento, disturbi cognitivi e dell'attenzione, dispnea.²¹⁴

Poco si sa ancora sui fattori di rischio specifico per il long Covid o addirittura sui marcatori che permetterebbero di prevederlo. Un recente studio realizzato in Gran Bretagna ha elaborato i questionari compilati da oltre 4.000 pazienti Covid-19, tra cui il 13,3% ha avuto sintomi sino a oltre quattro settimane, il 4,5% oltre otto, e il 2,3% oltre dodici. L'età, il sesso femminile e l'indice di massa corporea sono risultati fattori specifici di rischio di sviluppare il long Covid, mentre la comparsa nella prima settimana di più di cinque sintomi si è rivelato un predittore affidabile di sviluppo di long Covid²¹⁵.

Tra le conseguenze della malattia Covid-19, specialmente delle sue forme più gravi, c'è la depressione. Una ricerca condotta dall'Università di Harvard e dal Massachusetts General Hospital su poco meno di 4.000 persone che avevano avuto l'infezione, ha rivelato che oltre il 52% mostrava i sintomi di un disordine depressivo. La probabilità di sviluppare stati depressivi è risultata maggiore negli uomini rispetto alle donne e nelle persone che hanno sofferto di emicrania durante la malattia, ma soprattutto sembra correlata alla maggiore severità della malattia sofferta e diminuisce con l'aumento dell'età²¹⁶.

Il long Covid ha un pesante impatto anche sui bambini che hanno superato l'infezione. Affaticamento, mal di testa, dolori muscolari e articolari, eruzioni cutanee e palpitazioni cardiache, difficoltà di concentrazione e buchi di memoria a breve termine sono tra i sintomi più diffusi nei bambini che continuano ad avere sintomi dopo più di quattro settimane dall'infezione: è quanto emerge da un recente studio²¹⁷ basato su un questionario online compilato dai genitori, nel quale si rileva inoltre che solo il 10% dei bambini, al momento della compilazione del questionario, era tornato al livello di attività fisica precedente all'infezione. Questi indicatori confermano le evidenze che emergono da una ricerca realizzata al Policlinico Gemelli di Roma. Più della metà dei bambini che hanno partecipato allo studio hanno riferito almeno un sintomo persistente anche dopo 120 giorni dalla risoluzione dell'infezione, e oltre 4 su 10 è limitato da questi sintomi durante le attività quotidiane. I sintomi più frequenti sono stanchezza, dolori muscolari e articolari, mal di testa, insonnia, problemi respiratori e palpitazioni²¹⁸.

Esiste un vaccino?

Di solito la messa a punto di un vaccino richiede dai cinque ai dieci anni di tempo; per il SARS-CoV-2 invece in meno di un anno si è passati dalla scoperta di un patogeno prima sconosciuto all'inizio delle vaccinazioni in molti paesi del mondo, tra cui l'Europa e l'Italia. Questo risultato è stato possibile grazie all'enorme impegno che si è riversato sulla ricerca sul virus e sulla pandemia da parte degli scienziati di tutto il mondo, che hanno spesso trasferito nella ricerca sul

210 Daniel Ayoubkhani, Kamlesh Khunti, et al., *Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study*. BMJ 2021;372:n693, march 31, 2021. <https://doi.org/10.1136/bmj.n693>

211 Graham, E.L., Clark, J.R., et al., *Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers"*. Ann Clin Transl Neurol. First published: 23 March 2021. <https://doi.org/10.1002/acn3.51350>

212 Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L. *Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation*. J Med Virol. 2021;93(2):1013-1022. <https://www.doi.org/https://doi.org/10.1002/jmv.26368>

203. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-acute Care Study Group. *Persistent symptoms in patients after acute COVID-19*. JAMA. 2020;324(6):603-605. <https://www.doi.org/10.1001/jama.2020.12603>

204. Moldofsky H, Patcai J. *Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome: a case-controlled study*. BMC Neurol. 2011;11:37. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-37>

213 Kiran T Thakur, Emily Happy Miller, et al., *COVID-19 neuropathology at Columbia University Irving Medical Center/New York Presbyterian Hospital*, Brain, 2021; awab148, <https://doi.org/10.1093/brain/awab148>

214 The Writing Committee for the COMEBAC Study Group. *Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19*. JAMA. Published online March 17, 2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3331>

215 Sudre, C.H., Murray, B., Varsavsky, T, et al. *Attributes and predictors of long COVID*. Nat Med (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>

216 Perlis RH, Ognyanova K, Santillana M, et al. *Association of Acute Symptoms of COVID-19 and Symptoms of Depression in Adults*. JAMA Netw Open. 2021;4(3):e213223. <https://www.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.3223>

217 Buonsenso, D., Espuny Pujol, F, et al., *Clinical Characteristics, Activity Levels and Mental Health Problems in Children with Long COVID: A Survey of 510 Children*. Preprints 2021, 2021030271. <https://www.doi.org/10.20944/preprints202103.0271.v1>

218 D. Buonsenso, D. Munblit, et al., *Preliminary Evidence on Long COVID in children*. MedRxiv, 26 gennaio 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.23.21250375>

Vaccini approvati per l'utilizzo e sperimentazioni interrotte, 17 maggio 2021

Vaccini approvati				
vaccino	OMS	USA	UE	altre nazioni
Comirnaty Pfizer/BioNTech	31 dicembre 2020 https://bit.ly/2JyTdOA	11 dicembre 2020 https://bit.ly/3nd3Yod	21 dicembre 2020 https://bit.ly/2WEaybO	UK, Bahrain, Canada, Arabia Saudita, Messico, Singapore, Costa Rica, Cile, Svizzera, Serbia, Argentina, Colombia, Filippine, Hong Kong, Australia, Perù, Nuova Zelanda, Giappone, Brasile, Corea del Sud, Sudafrica
BBIBP-CorV Sinopharm - Beijing	7 maggio 2021 https://bit.ly/3vWWvxB			Emirati Arabi Uniti, Bahrain, Cina, Egitto, Pakistan, Perù, Ungheria, Nepal, Argentina, Venezuela, Zimbabwe, Bangladesh, Indonesia
mRNA-1273 Moderna	30 aprile 2021 https://bit.ly/3e8er2v	18 dicembre 2020 https://bit.ly/38hDFau	6 gennaio 2021 https://bit.ly/3ngox2B	Canada, Israele, UK, Svizzera, Singapore, Qatar, Vietnam, Filippine, Thailandia
Sputnik V (2 dosi) Sputnik light (1 dose) Gamaleya Institute				Russia, Bielorussia, Argentina, Bolivia, Serbia, Algeria, Palestina, Venezuela, Paraguay, Turkmenistan, Ungheria, Emirati Arabi, Iran, Guinea, Tunisia, Armenia, Messico, Nicaragua, Bosnia Herzegovina, Libano, Myanmar, Pakistan, Mongolia, Bahrain, Montenegro, Saint Vincent e Grenadine, Kazakhstan, Uzbekistan, Gabon, San Marino, Ghana, Siria, Kirgizstan, Guyana, Egitto, Honduras, Guatemala, Vietnam, Moldavia, Slovacchia, Angola, Repubblica del Congo, Gibuti, Sri Lanka, Laos, Iraq, Macedonia, Zimbabwe, Kenya, Marocco, Giordania, Namibia, Azerbaijan, Filippine, Camerun, Seychelles, Mauritius, Antigua e Barbuda, Mali, Panama, India, Nepal, Bangladesh, Albania, Maldive, Ecuador
Vaxzevria AstraZeneca	15 febbraio 2021 https://bit.ly/3dcoTpv		29 gennaio 2021 https://bit.ly/2YnmGPK	UK, Argentina, El Salvador, Rep. Dominicana, India, Messico, Marocco, Nepal, Pakistan, Brasile, Ungheria, Thailandia, Bahrain, Ecuador, Filippine, Cile, Sudafrica, Kuwait, Vietnam, Corea del Sud, Australia, Nigeria, Arabia Saudita, Taiwan, Colombia, Canada, Malesia, Indonesia
COVAXIN Bharat Biotech				India, Zimbabwe, Filippine
Coronavac Sinovac				Indonesia, Brasile, Cile, Cina, Messico, Filippine, Thailandia, Malesia, Ucraina, Zimbabwe, Panama, Egitto
Ad5-nCoV Cansino Biological				Messico, Pakistan, Cina, Ungheria, Cile
Vector Institute EpiVacCorona				Russia
CoviVac Chumacov Centre				Russia
Ad26.COV2.S Johnson & Johnson	12 marzo 2021 https://bit.ly/3rHIgeq	27 febbraio 2021 https://bit.ly/3sxZUBo	11 marzo 2021 https://bit.ly/3cmAPCX	Bahrain, Canada, Svizzera, Thailandia, Sudafrica, Corea del Sud, Tunisia, Filippine
Inattivato vaccino Sinopharm - Wuhan				Cina
Anhui Zhifei ZF2001				Uzbekistan, Cina
QazVac Res. Institute for Biol. Safety Problems				Kazakhstan
KCONVAC Shenzhen Kangtai Biological Products				Cina
Sperimentazioni interrotte				
vaccino/produttore	data	causa		
MF59 adjuvanted SARS-CoV-2 Sclamp vaccine University of Queensland - CSL (Australia)	11 dicembre 2020 https://bit.ly/3a3a86D	Una proteina utilizzata per stabilizzare il vaccino causava false positività ad alcuni test HIV		
Themis-Merck-Pasteur (Austria-Francia-USA)	25 gennaio 2021 https://bit.ly/3c9BzNj	Risposta immunitaria inferiore a quella dell'infezione naturale e di altri vaccini		
IAVI-Merck (USA)	25 gennaio 2021 https://bit.ly/3c9BzNj	Risposta immunitaria inferiore a quella dell'infezione naturale e di altri vaccini		
Imperial College London - VacEquity Global Health	26 gennaio 2021 https://bit.ly/3cii7hv	Ritenuto non più prioritario sviluppare un nuovo vaccino a RNA in presenza di altri vaccini già approvati che utilizzano la stessa tecnologia		

Agenzie regolatorie e fonti giornalistiche

vaccino tecnologie e metodi messi a punto per altri campi. La tecnologia del RNA messaggero, per esempio, sino ad oggi era finalizzata prevalentemente alla messa a punto di farmaci oncologici. Anche i progressi della tecnologia hanno giocato un ruolo importante: i sistemi bio-informatici che consentono il sequenziamento del virus oggi sono quasi una routine di laboratorio, e le tecniche di ingegneria genetica hanno aperto orizzonti impensabili solo pochi anni fa. Per velocizzare i processi di approvazione i produttori dei candidati vaccini hanno spesso svolto in contemporanea alcune fasi della sperimentazione, che prima si svolgevano in sequenza, e alcune agenzie regolatorie, tra cui l'EMA, hanno adottato il metodo della "rolling review", in base al quale i dati che emergono dalle sperimentazioni vengono

analizzati man mano che vengono prodotti e non tutti insieme alla fine della sperimentazione, come prevede la procedura standard. Ma il fattore decisivo è stato di natura squisitamente economica: i governi di molte nazioni, come Cina, USA, Russia, Unione Europea, hanno investito sul vaccino ingenti risorse, finanziando a fondo perduto le società biotecnologiche che avevano i candidati più promettenti, e impegnandosi ad acquistare miliardi di dosi di vaccino prima ancora di sapere se le sperimentazioni sarebbero andate a buon fine e se quei vaccini sarebbero mai esistiti. La sola Unione Europea ha firmato contratti di opzione per 1,965 miliardi di dosi di vaccino²¹⁹, mentre il go-

219 Servizio studi del Senato, Note su atti dell'Unione Europea, Nota n. 63, Audizione della direttrice generale della Direzione Salute della Commissione europea

Candidati vaccini in fase clinica, 10 maggio 2021				
produttore	nazione	nome	piattaforma	status/numero trial//bibliografia
Inovio Pharmaceuticals	USA	INO-4800	DNA	Fase 1/2/3 - NCT04336410 - NCT04447781 - NCT04642638 - ChiCTR2000040146 Pablo Tebas et al., EClinicalMedicine, dec. 23, 2020. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100689
Osaka University - AnGes - Takara Bio	Giappone	AG0301-Covid19	DNA	Fase 2/3 - NCT04463472 - NCT04527081 - NCT04655625
Zydus Cadila	India	ZyCoV-D	DNA	Fase 1/2/3 - CTRI/2020/07/026352
Moderna - NIAID	USA	mRNA-1273	RNA	Fase 3 - NCT04470427-NCT04405076-NCT04283461-NCT04649151-NCT04785144 - NCT04813796 - NCT04839315 - NCT04847050 - EUCTR2021-000930-32 - NCT04852861 - NCT04860297 Lindsey R. Baden et al., NEJM, dec. 30, 2020. https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa2035389
BioNTech - Pfizer	Germania - USA	BNT162 - Comirnaty - tozinameran	RNA	Fase 3 - NCT04368728 - NCT04380701 - NCT04523571 - NCT04537949 - NCT04588480 - NCT04649021 - 2020-001038-36 - ChiCTR2000034825 - EUCTR2020-003267-26-DE - NCT04816643 - NCT04824638 - NCT04844489 - EUCTR2021-000893-27-BE - EUCTR2021-000930-32-BE - NCT04852861 - NCT04842708 - NCT04860739 - NCT04862806 Li et al., Nat Med, apr. 22, 2021. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01330-9
CureVac - Bayer	Germania	CVnCoV	RNA	Fase 3 - NCT04515147 - NCT04449276 - NCT04652102 - NCT04838847 - NCT04860258 Peter Kremsner et al. MedRxiv, nov. 9, 2020. https://doi.org/10.1101/2020.11.09.20228551
Sinovac	Cina	Coronavac	virus inattivato	Fase 3 - NCT04617483 - NCT04456595 - NCT04508075 - NCT04352608 - NCT04551547 - NCT04383574 - NCT04582344 - NCT04651790 - ChiCTR2100045109 Bihua Han et al., SSRN, apr 6, 2021. http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3820545
Beijing Institute of Biological Products - Sinopharm	Cina	BBIBP-CorV	virus inattivato	Fase 3 - NCT04560881 - NCT04510207 - NCT04612972 - ChiCTR2000034780 - ChiCTR2000032459 Shengli Xia et al., The Lancet Infectious Diseases, Oct 15 2020. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30831-8
Wuhan Institute of Biological Products - Sinopharm	Cina	Inactivated Vaccine	virus inattivato	Fase 3 - NCT04510207 - NCT04612972 - ChiCTR2000034780 - ChiCTR2000031809 - ChiCTR2000039000 - NCT04885764 Shengli Xia, et al., JAMA, aug 13 2020. https://www.doi.org/10.1001/jama.2020.15543
Bharat Biotech	India	COVAXIN/BBV152	virus inattivato	Fase 3 - NCT04471519 - NCT04641481 - CTRI/2020/09/027674 - CTRI/2020/11/028976 Raches Ella et. al., The Lancet infectious diseases, mar 8, 2021. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00070-0
Institute of Medical Biology - Chinese Academy of Medical Sciences	Cina	Inactivated Vaccine	virus inattivato	Fase 3 - NCT04412538 - NCT04470609 - NCT04659239
Research Institute for Biological Safety Problems	Kazakhstan	QazVac	virus inattivato	JingPu et al., NEJM, apr 9 2021. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.04.006
Russian Academy of sciences - Chumacov Centre	Russia	CoviVac	virus inattivato	Fase 3 - NCT04530357
Shifa Pharmed	Iran	COVIran-Barekat	virus inattivato	Fase 3 - IRCT20201202049567N1 - IRCT20201202049567N3
Valneva	Francia	VLA2001	virus inattivato	Fase 3 - NCT04671017 - NCT04864561
Shenzen Kangtai Biological Products Ltd.	Cina	KCONVAC	virus inattivato	Fase 3 - ChiCTR2000038804 - ChiCTR2000039462 - NCT04758273 - NCT04756323 - NCT04852705 Hongxing Pan et al., Chinese Medical Journal: April 28, 2021. https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001573
Università di Oxford - Astra Zeneca	UK - Svezia	AZD1222	vettore virale	Fase 3 - NCT04568031 - NCT04516746 - NCT04400838 - NCT04536051 - NCT04444674 - ISRCTN89951424 - NCT04324606 - NCT04540393 - PACTR202005681895696 - PACTR202006922165132 - 2020-001072-15 - EUCTR2020-001228-32-GB - 2020-001228-32 - NCT04816019 - NCT04860739 - NCT04864561 - NCT04885764 Voysey M. et al., Lancet 2021 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00432-3
Cansino Biological - Accademia di Scienze Mediche Militari di Pechino	Cina	Ad5-nCoV	vettore virale	Fase 3 - NCT04526990 - NCT04398147 - NCT04341389 - NCT04540419 - NCT04313127 - NCT04568811 - NCT04566770 - NCT04552366 - NCT04840992 - ChiCTR2000030906 - ChiCTR2000031781 Feng-Cai Zhu, et al., The Lancet, 20 luglio 2020. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6
Gamaleya Research Institute	Russia	Gam-Covid-Vac - Sputnik V	vettore virale	Fase 3 - NCT04530396 - NCT04564716 - NCT04436471 - NCT04640233 - NCT04437875 - NCT04587219 - NCT04642339 - NCT04656613 Denis Y Logunov et al., The Lancet, feb 2 2021. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8
Johnson & Johnson - Janssen Vaccines and Prevention	USA - Olanda	Ad26.COVS.2	vettore virale	Fase 3 - NCT04505722 - NCT04436276 - NCT04509947 - NCT04535453 - NCT04614948 - NCT04838795 - EUCTR2020-002584-63-DE Jerald Sadoff, et al., NEJM, April 21, 2021. https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa2101544
ReiThera	Italia	GRAd-COV2	vettore virale	Fase 2/3 - NCT04528641 - NCT04791423 - EUCTR2020-005915-39-IT Simone Lanini et al., medRxiv, apr. 13, 2021, https://doi.org/10.1101/2021.04.10.21255202
FBRI SRC.VB VECTOR	Russia	EpiVacCorona	proteine	Fase 3 - NCT04527575
Instituto Finlay de Vacunas	Cuba	SOBERANA 02	proteine	Fase 3 - RPCEC00000340 - RPCEC00000347 - RPCEC00000354

Fonte: OMS, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Clinicaltrials.gov, New York Times vaccine tracker

Candidati vaccini in fase clinica, 10 maggio 2021				
produttore	nazione	nome	piattaforma	status/numero trial//bibliografia
Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología	Cuba	CIGB-66 - ABDALA	proteine	Fase 3 - RPCEC00000346 - RPCEC00000359
Covaxx - University of Nebraska Medical Center	USA	UB-612	proteine	Fase 2/3 - NCT04545749 - NCT04683224
Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical - Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	Cina	ZF2001	proteine	Fase 3 - NCT04466085 - NCT04445194 - NCT04550351 - NCT04646590 - ChiCTR2000035691 - ChiCTR2000040153 Shilong Yang et al., The Lancet Infectious Diseases, march 24, 2021. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00127-4
Novavax	USA	NVX-CoV2373	proteine	Fase 3 - EUCTR2020-004123-16-GB - NCT04533399 - NCT04368988 - NCT04583995 - NCT04611802 Cheryl Keech et al., medRxiv, 1 marzo 2021. https://doi.org/10.1101/2021.02.26.21252482 Vivek Shinde et al., NEJM, may 5, 2021. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103055
Clover Biopharmaceuticals - GSK - Dynavax	Cina - UK - USA	SCB-2019	proteine	Fase 2/3 - NCT04405908 - NCT04672395 Peter Richmond et al., The Lancet, 29 gennaio 2021. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00241-5
Baylor college - Biological E.	USA - India	BECOV	proteine	Fase 3 - CTRI/2020/11/029032
Medicago - GSK - Dynavax	Canada - UK - USA	Plant-derived VLC vaccine	VLP	Fase 2/3 - NCT04450004 - NCT04636697 Brian J Ward et al., MedRxiv, nov 6 2020. https://doi.org/10.1101/2020.11.04.20226282
Arcturus Therapeutics - Duke-NUS PLA Academy of Military Sciences - Walvax Biotechnology	USA - Singapore	ARCT-021	RNA	Fase 2 - NCT04480957 - NCT04668339
Erciyes University	Cina	ARCoV	RNA	Fase 2 - ChiCTR2000034112 - ChiCTR2000039212 - ChiCTR2100041855 - NCT04847102
Beijing Wantai Biological Pharmacy - Xiamen University	Turchia	ERUCOV-VAC DeINS1-2019-nCoV-RBD-OPT1	virus inattivato	Fase 2 - NCT04691947 - NCT04824391
Israel Institute for Biological Research - Weizmann Institute	Cina	IIBR-100	vettore virale	Fase 2 - NCT04608305
Sichuan University - West China Hospital	Cina	vaccino ricombinante	proteine	Fase 2 - NCT04530656 - NCT04640402 - ChiCTR2000037518 - ChiCTR2000039994
Medigen Vaccine Biologics - NIAID - Dynavax	Taiwan - USA	MVC-COV1901	proteine	Fase 2 - NCT04487210 - NCT04695652 - NCT04822025 Szu-Min Hsieh et al., medRxiv, apr. 6, 2021. https://doi.org/10.1101/2021.03.31.21254668
Sanofi Pasteur - GSK	Francia - UK	CoV2 preS dTM	proteine	Fase 2 - NCT04537208 - NCT04762680 Paul A Goepfert et al., The Lancet, apr. 19, 2021. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00147-X
Zhongyianke Biotech	Cina	Covid-19 vaccine	proteine	Fase 2 - NCT04636333 - NCT04813562
Razi vaccine - Serum Research Institute	Iran	Razi Cov Pars	proteine	Fase 2 - IRCT20201214049709N1 - IRCT20201214049709N2
Livzon Mabpharm-Guangdong CDC	Cina	V-01	proteine	Fase 2 - ChiCTR2100045107 - ChiCTR2100045108
Genexine	Corea del sud	GX-19	DNA	Fase 1/2 - NCT04445389 - NCT04715997
Entos Pharmaceuticals	Canada	Covigenix VAX-001	DNA	Fase 1/2 - NCT04591184
GeneOne	Corea del Sud	GLS-5310	DNA	Fase 1/2 - NCT04673149
Takis - Rottapharm	Italia	COVID-eVax	DNA	Fase 1/2 - EudraCT:2020-003734-20
Chulalongkorn University	Thailandia	ChulaCov19	RNA	Fase 1/2 - NCT04566276
Gennova - HDT Bio	India - USA	HGC019	RNA	Fase 1/2 -
Sanofi - Translate Bio	Francia - USA	MRT5500	RNA	Fase 1/2 - NCT04798027
Daichi Sankyo - University of Tokyo	Giappone	DS-5670	RNA	Fase 1/2 - NCT04821674
Elixirgen Therapeutics - Fujita Health University	USA - Giappone	EXG-5003	RNA	Fase 1/2 - NCT04863131
IVAC Institute of Vaccines and Medical Biologics	Vietnam	COVIVAC	virus inattivato	Fase 1/2 - NCT04830800
KM Biologics	Giappone	KD-414	virus inattivato	Fase 1/2 - jRCT2071200106
Cellid - LG Chem	Corea del Sud	AdCLD-CoV19	vettore virale	Fase 1/2 - NCT04666012
Mahidol University – Icahn school of Medicine	Thailandia - USA	NDV-HXP-S	vettore virale	Fase 1/2 - NCT04764422
Instituto Finlay de Vacunas	Cuba	FINLAY-FR-1 SOBERANA01	proteine	Fase 1/2 - RPCEC00000338 - RPCEC00000332 - RPCEC00000366 Arturo Chang-Monteagudo et al., medRxiv, 3 marzo 2021. https://doi.org/10.1101/2021.02.22.21252091
Kentucky Bioprocessing	USA	KBP-Covid-19	proteine	Fase 1/2 - NCT04473690
Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología	Cuba	CIGB-669 - MAMBISA	proteine	Fase 1/2 - RPCEC00000345
Nanogen	Vietnam	Nanocovax	proteine	Fase 1/2 - NCT04683484
Akston Biosciences - University Medical Center Groningen	USA - Olanda	AKS-452	proteine	Fase 1/2 - NCT04681092
Shionogi-National Institute of Infectious Diseases	Giappone	S-268019	proteine	Fase 1/2 - jRCT2051200092
University of Saskatchewan	Canada	COVAC-2	proteine	Fase 1/2 - NCT04702178
SK Biosciences	Corea del Sud	GBPS10-NBP2001	proteine	Fase 1/2 - NCT04742738 - NCT04750343 - NCT04760743
Eubiologics	Corea del Sud	EuCorVac-19	proteine	Fase 1/2 - NCT04783311
Sinopharm	Cina	protein vaccine	proteine	Fase 1/2 -
National vaccine and serum institute	Cina	protein vaccine	proteine	Fase 1/2 - NCT04869592
PREVENT-nCoV Consortium - Adaptvac	Danimarca - Germania-Olanda	ABNCoV2	VLP	Fase 1/2 - NCT04839146
VBI Vaccines	USA - Canada	VBI-2902a	VLP	Fase 1/2 - NCT04773665

Fonte: OMS, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Clinicaltrials.gov, New York Times vaccine tracker

Candidati vaccini in fase clinica, 10 maggio 2021				
produttore	nazione	nome	piattaforma	status/numero trial//bibliografia
SpyBiotech - Serum Institute of India	UK - India	RBD-HBsAg VLPs	VLP	Fase 1/2 - ACTRN12620000817943 Tiong Kit Tan et al., bioRxiv, aug 31 2020. https://doi.org/10.1101/2020.08.31.275701
Aivita Biomedical	USA	AV-Covid-19	altro	Fase 1/2 - NCT04386252
Takeda	Giappone	TAK-919	altro	Fase 1/2 - NCT04677660
Takeda	Giappone	TAK-019	altro	Fase 1/2 - NCT04712110
Immunovative Therapies - Mirror Biologics	USA - Israele	AlloStim	altro	Fase 1/2 - NCT04441047 Michael Har-Noy et al., J Transl Med. 2020 May 12;18(1):196. https://doi.org/10.1186/s12967-020-02363-3
Shenzen Geno-Immune Medical Institute	Cina	LV-SMENP-DC	altro	Fase 1/2 - NCT04276896
Symvivo	Canada	bacTRL-Spike	DNA	Fase 1 - NCT04334980
Oncosec Immunotherapies	USA	CORVax12	DNA	Fase 1 - NCT04627675
BioNet - University of Sidney	Thailandia - Australia	COVIGEN	DNA	Fase 1 - NCT04742842
Stemirna - Tibet Rhodiola Pharma	Cina	mRNA vaccine	RNA	Fase 1 - ChiCTR2100045984
Providence Therapeutics	Canada	PTX-COVID19-B	RNA	Fase 1 - NCT04765436
GlaxoSmithKline	USA	CoV2.SAM (LNP)	RNA	Fase 1 - NCT04758962
HDT Bio - Univ. of Washington	USA	HDT-301	RNA	Fase 1 - NCT04844268
Ministero della difesa dell'Iran	Iran	Fakhravac	virus inattivato	Fase 1 - IRCT20210206050259N1
Koçak farma	Turchia	Koçak-19	virus inattivato	Fase 1 - NCT04838080
Scient. and Technol. Research Council	Turchia	inactivated vaccine	virus inattivato	Fase 1 - NCT04866069
Codagenix - Serum Institute of India	USA - India	COVI-VAC	virus attenuato	Fase 1 - NCT04619628 Fase 1 - NCT04563702
Vaxart	USA	VXA-CoV2-1	vettore virale	Moore, A.C. et al., bioRxiv, sept 6 2020. https://doi.org/10.1101/2020.09.04.283853 Fase 1 - NCT04591717-NCT04710303-NCT04732468-NCT04843722-NCT04845191
ImmunityBio - NantKwest	USA	hAd5-Covid-19	vettore virale	Peter Sieling et al., medRxiv, apr. 7, 2021. https://doi.org/10.1101/2021.04.05.21254940
PLA Academy of Military Sciences	Cina	Ad5-nCoV	vettore virale	Fase 1 - NCT04552366
Ludwig-Maximilian University of Munchen - DZIF - IDT Biologika	Germania	MVA-SARS-2-S	vettore virale	Fase 1 - NCT04569383
City of Hope Medical Center - NCI	USA	COH04S1	vettore virale	Fase 1 - NCT04639466
Altimmune	USA	AdCOVID	vettore virale	Fase 1 - NCT04679909
Bharat Biotech	India	BBV154	vettore virale	Fase 1 - NCT04751682
Meissa Vaccines	USA	MV-014-212	vettore virale	Fase 1 - NCT04798001
Tetherex Pharmaceuticals	USA	SC-Ad6-1	vettore virale	Fase 1 - NCT04839042
Avi-Mex	Messico	Patria	vettore virale	Fase 1 - NCT04871737
Gritstone Oncology - NIAID	USA	ChAdV68-SAM-LNP	vettore virale-RNA	Fase 1 - NCT04776317
Adimmune	Taiwan	AdimirSC-2f	proteine	Fase 1 - NCT04522089
Vaxine Pty - Sypharma - Medytox	Australia -Corea	COVAX-19	proteine	Fase 1 - NCT04453852
University Hospital Tübingen	Germania	CoVax-1	proteine	Fase 1 - NCT04546841
Walter Reed Army Institute of Research	USA	SpFN	proteine	Fase 1 - NCT04784767
Jiangsu Rec-Biotechnology	Cina	ReCOV	proteine	Fase 1 - NCT04818801
OSE Immunotherapeutics	Francia	CoVepiT	proteine	Fase 1 - NCT04885361
Scient. and Technol. Research Council	Turchia	VLP vaccine	VLP	Fase 1 - NCT04818281
Immunitor	Canada - Thailandia	V-SARS inactivated plasma	altro	Fase 1 - NCT04380532
Shenzen Geno-Immune Medical Institute	Cina	aAPC	altro	Fase 1 - NCT04299724

Fonte: OMS, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Clinicaltrials.gov, New York Times vaccine tracker

verno americano con la sua “Operation Warp Speed” a fine ottobre aveva già erogato 10,75 miliardi di dollari a sei società farmaceutiche, ed ulteriori 1,6 miliardi a fornitori di fiale, siringhe ed altri prodotti e servizi strategici per la produzione dei vaccini²²⁰.

I candidati vaccini in fase di sviluppo utilizzano diverse tecnologie per indurre la risposta immunitaria, tra cui le principali sono:

- Vaccini nei quali si utilizza direttamente il virus dopo averlo attenuato o inattivato; è una tecnologia con la quale si realizzano molti vaccini, tra cui quelli per morbillo e poliomielite;
- Vaccini basati su proteine, nei quali si utilizzano le proteine che si trovano sulla superficie del virus, o loro frammenti, oppure “Virus-Like Particles” (VLP) o particelle virus-simili, di fatto l’involucro esterno del virus svuotato del suo contenuto genetico. Molti vaccini attualmente utilizzati utilizzano queste tecnologie:

i vaccini contro la pertosse o le epatiti A e B utilizzano proteine virali e adiuvanti per amplificare la risposta immunitaria, mentre il vaccino contro il papilloma virus HPV utilizza la tecnologia VLP;

Oltre a queste tecnologie più tradizionali, ve ne sono altre che sono emerse negli ultimi anni grazie agli enormi progressi compiuti dalle tecnologie bioingegneristiche in campo medico. Con questo nuovo approccio, anziché iniettare il materiale biologico contro il quale si vuole ottenere la risposta immunitaria, lo si fa produrre direttamente dalle cellule umane, inserendo al loro interno le istruzioni genetiche per produrlo. Le due tecnologie utilizzate a questo fine sono:

- Vaccini basati sugli acidi nucleici (DNA o RNA), con i quali viene fatto penetrare nelle cellule umane il materiale genetico della proteina spike. In questo modo è il corpo umano stesso a produrre questa proteina, contro cui deve essere attivata la risposta immunitaria;
- Vaccini a vettore virale, nel quale si utilizza un virus innocuo per

Sandra Gallina, 27 novembre 2020. <https://bit.ly/3mcb190>

220 Stephanie Baker, Cynthia Koons, *Inside Operation Warp Speed's \$18 Billion*

Sprint for a Vaccine, 29 ottobre 2020. <https://bloom.bg/2JVky92>

l'uomo, reso incapace di replicarsi e nel quale è stato innestato il codice genetico delle proteine del virus contro il quale si vuole sviluppare l'immunità; il vaccino sperimentato per Ebola nel corso dell'ultima epidemia in Congo utilizza questa tecnologia.

La rivista *Science Advances* ha recentemente pubblicato un compendio sulle caratteristiche dei principali vaccini, a partire dai risultati degli studi in vitro e dai test sui primati non umani, sino ai risultati di immunogenicità che emergono dai trial clinici²²¹.

Al momento, secondo le fonti pubbliche disponibili, i candidati vaccini sono in totale 322: 27 basati su DNA, 38 su RNA, 65 su vettore virale, 26 su virus attenuato o inattivato, 102 su proteine, 24 su particelle simil-virus (VLP), e 40 che utilizzano altre piattaforme o per i quali non si hanno dettagli. Dalle informazioni pubbliche disponibili risultano attualmente in fase clinica²²² 104 candidati vaccini, come evidenziato nella tabella. In Italia sono stati sviluppati due candidati vaccini dalle società ReiThera (vettore adenovirale) e Takis (DNA); il trial di fase I del vaccino GRAd-COV2 di ReiThera è stato effettuato presso lo Spallanzani ed il Centro Ricerche Cliniche di Verona, e la fase 2/3 è attualmente in corso in oltre venti centri clinici in tutta Italia. La sperimentazione del candidato vaccino realizzato da Takis e Rottapharm è in corso presso l'Istituto Nazionale Tumori Pascale di Napoli e l'ospedale San Gerardo di Monza. L'AIFA ha pubblicato sul proprio sito una sezione "Domande e risposte"²²³, nella quale fornisce tutte le informazioni utili sui vaccini attualmente approvati in Italia per la somministrazione.

L'obiettivo di tutti i tipi di vaccino è il medesimo: ottenere una risposta del sistema immunitario al fine di neutralizzare la proteina spike che si trova sulla superficie del virus e "forza" i recettori delle cellule umane consentendo al virus di penetrare all'interno di esse, ed attivare la risposta cellulare, in particolare i linfociti T che hanno il compito di distruggere le cellule infettate dal virus²²⁴.

La minore efficacia di alcuni vaccini, come Sputnik V e AstraZeneca, nei confronti di alcune varianti, come la P.1 o la B.1.351, potrebbe dipendere dal fatto che nella realizzazione di questi vaccini è stata utilizzata una codifica della proteina spike del virus diversa da quella in conformazione "prefusion", che contiene due mutazioni inserite artificialmente per preservarne la stabilità, e che è utilizzata tra gli altri dai vaccini Moderna, Pfizer/BioNTech, Johnson & Johnson e Novavax. Il team di ricerca che ha creato questa proteina stabilizzata, chiamata 2P, ha recentemente realizzato una versione ulteriormente perfezionata chiamata HexaPro, che contiene sei mutazioni anziché due, che ne aumentano stabilità e resistenza alle temperature elevate, e che potrebbe rendere i vaccini che la utilizzeranno più efficaci e facili da gestire²²⁵.

Per cercare di capire se esistano delle differenze e/o dei vantaggi nell'utilizzo di un tipo di vaccino in alternativa ad un altro, sono in corso al-

221 P. J. Klasse, Douglas F. Nixon, John P. Moore, *Immunogenicity of clinically relevant SARS-CoV-2 vaccines in non-human primates and humans*: *Science Advances*, Published Online 19 Feb 2021, eabe8065. <https://www.doi.org/10.1126/sciadv.abe8065>

222 La realizzazione di un vaccino prevede una fase pre-clinica (allestimento del preparato, studi in vitro e in vivo, etc.) ed una fase clinica, che a sua volta richiede tre fasi di test sugli uomini, su un numero crescente di persone, per valutare sicurezza, efficacia ed eventuali reazioni avverse del vaccino, prima della somministrazione su larga scala. Approfondimenti su <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/VacciniSviluppoCommercio>

223 <https://www.aifa.gov.it/domande-e-risposte-su-vaccini-covid-19>

224 Dai, L., Gao, G.F. *Viral targets for vaccines against COVID-19*. *Nat Rev Immunol* 21, 73–82 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00480-0>

225 Ching-Lin Hsieh, Jory A. Goldsmith, et al., *Structure-based design of prefusion-stabilized SARS-CoV-2 spikes*. *Science* 18 Sep 2020: Vol. 369, Issue 6510, pp. 1501-

cune sperimentazioni di utilizzo "misto" di vaccini (heterologous prime boost), con la quale si somministra una prima dose di un tipo di vaccino e una seconda dose con un altro tipo. Di una di queste sperimentazioni, lo studio Com-COV promosso dall'Università di Oxford per studiare gli effetti di una somministrazione vaccinale in due dosi e con diversi intervalli di tempo tra prima e seconda dose ed utilizzando il vaccino Pfizer/BioNTech a RNA messaggero e il vaccino AstraZeneca a vettore virale, sono stati recentemente pubblicati i dati relativi alla reattogenicità, che segnalano un moderato aumento degli effetti collaterali, in particolar modo la febbre, dopo una seconda dose effettuata con un vaccino diverso rispetto a chi riceve entrambe le dosi con lo stesso vaccino²²⁶.

Man mano che si passa dai trial clinici alla vaccinazione di massa di milioni o decine di milioni di persone di ogni tipo, età e condizioni di salute, cominciano ad emergere anche le segnalazioni degli eventi avversi. I più frequenti e meno gravi sono dolore nel sito dell'iniezione, cefalea, qualche linea di febbre, dolori articolari, il tutto che scompare nell'arco di 24/48 ore. Uno studio condotto in Gran Bretagna su circa 630mila persone vaccinate tra l'8 dicembre 2020 e il 10 marzo 2021, di cui il 45% con Pfizer/BioNTech e il resto con AstraZeneca, ha segnalato una frequenza di questi effetti collaterali inferiore rispetto a quanto riscontrato nel corso dei trial clinici di fase 3²²⁷. Vi possono essere tuttavia anche effetti avversi più gravi o addirittura fatali. Il più noto al momento è un possibile collegamento tra i vaccini AstraZeneca e Johnson & Johnson e rare forme tromboemboliche in soggetti di età inferiore ai 55/60 anni. A seguito di queste segnalazioni, in molti paesi europei, tra cui l'Italia, questi vaccini vengono somministrati preferibilmente a individui di età superiore ai 55/60 anni. Negli USA, a seguito di sei casi di trombosi del seno venoso cerebrale associata a bassi livelli di piastrine (trombocitopenia), verificatisi dopo l'inoculazione del vaccino Johnson & Johnson in sei donne di età compresa tra i 18 e i 48 anni, FDA e CDC hanno sospeso per dieci giorni, dal 13 al 23 aprile 2021, l'utilizzo di questo vaccino²²⁸.

Secondo due studi che riguardano rispettivamente undici casi in Germania/Austria e cinque casi in Norvegia²²⁹, la rara trombocitopenia immunitaria che è stata osservata dopo la somministrazione del vaccino COVID di AstraZeneca, denominata VITT (vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia), potrebbe essere causata da un anticorpo del fattore 4 delle piastrine (PF4), responsabile della trombocitopenia indotta dall'eparina (HIT), un raro disturbo della coagulazione che colpisce l'1%-2% delle persone dopo l'esposizione all'eparina²³⁰. Un terzo studio riguarda una donna di 48 anni ricoverata a

1505. <https://doi.org/10.1126/science.abd0826>

226 Robert H Shaw, Arabella Stuart, et al., *Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactivity data*. *The Lancet*, may 12, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01115-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01115-6)

227 Cristina Menni, Kerstin Klaser, et al., *Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study*. *The Lancet Infectious Diseases*, apr. 27, 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00224-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00224-3)

228 *Joint CDC and FDA Statement on Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine*, apr. 13, 2021. <https://bit.ly/2Q2GvuC>

FDA News Release, *FDA and CDC Lift Recommended Pause on Johnson & Johnson (Janssen) COVID-19 Vaccine Use Following Thorough Safety Review*, apr. 23, 2021. <https://bit.ly/3vkODWE>

229 Andreas Greinacher, Thomas Thiele, et al., *Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination*. *NEJM*, April 9, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104840>

Nina H. Schultz, Ingvild H. Sørvoll, et al., *Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination*. *NEJM*, April 9, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104882>

230 Andreas Greinacher, Kathleen Selleng, et al. *Towards Understanding ChAdOx1*

due settimane di distanza dalla vaccinazione con Johnson & Johnson con diverse trombosi, compresa una nel seno venoso cerebrale, trombocitopenia, e risultata positiva agli anticorpi PF4²³¹.

Un recente studio ha seguito oltre 280.000 vaccinati con la prima dose del vaccino AstraZeneca in Danimarca e Norvegia, confrontando gli episodi di eventi avversi gravi verificatisi nel gruppo dei vaccinati con quelli attesi nella popolazione generale sulla base dei dati storici di frequenza degli stessi eventi. Per quanto riguarda eventi arteriosi come arresti cardiaci o emorragie cerebrali, sono stati riportati 83 eventi contro 86 attesi, quindi non si è osservato un rischio maggiore tra i vaccinati; per quanto riguarda invece gli eventi tromboembolici, vi sono stati 59 eventi contro 30 attesi, pari a 10,8 casi in più per 100.000 abitanti rispetto al numero atteso. I casi di trombosi venosa cerebrale sono stati 7 contro 0,3 attesi, pari ad un incremento di 2,5 casi per 100.000 abitanti. I decessi nel gruppo dei vaccinati infine sono stati 15, contro 44 attesi²³².

Le reti di farmacovigilanza di tutti i paesi che utilizzano i vaccini continuano a seguire l'evoluzione delle vaccinazioni. Al momento tuttavia i benefici della vaccinazione superano chiaramente il rischio potenziale di questi eventi avversi. L'EMA ha confrontato rischi e benefici della vaccinazione con AstraZeneca in contesti di bassa, media ed elevata prevalenza del virus, giungendo alla conclusione che i benefici sono largamente superiori ai rischi²³³. Alle stesse conclusioni è giunto il Centro Winton dell'Università di Cambridge, secondo il quale in uno scenario epidemiologico che prevede circa 200 casi per 100.000 abitanti a settimana, tra le persone di età compresa tra i 20 e i 69 anni il rischio di non vaccinarsi è da 7 a 640 volte maggiore, a seconda della fascia di età, rispetto al rischio che si corre vaccinandosi²³⁴. Per le fasce di età superiori il rischio ovviamente è ancora più sbilanciato a favore del vaccino: basti pensare che in Italia gli over 70 sono il 17,4% della popolazione complessiva, ma rappresentano l'86% del totale dei decessi per Covid-19. E persino per quanto riguarda il rischio specifico di trombi sanguigni nelle vene cerebrali, un recente studio dell'Università di Oxford²³⁵ condotto su poco più di mezzo milione di malati di Covid-19 e di quasi altrettanti vaccinati, perlopiù negli Stati Uniti, ha dimostrato che per i pazienti Covid-19 il rischio di soffrire di un episodio di trombosi venosa cerebrale è superiore di 100 volte rispetto alla popolazione generale, e di dieci volte rispetto ad una persona che ha ricevuto da meno di quindici giorni la prima dose di vaccino. Lo studio tuttavia, essendo basato su cartelle cliniche di pazienti negli Stati Uniti, comprende quasi esclusivamente persone vaccinate con Moderna o Pfizer/BioNTech.

Il livello di immunità conferito dall'infezione naturale può in qualche

misura agevolare l'azione del vaccino: sono ormai numerose le ricerche che concordano sull'evidenza che la risposta anticorpale alla prima dose di vaccino in individui con immunità preesistente è uguale o addirittura superiore a quella che si ottiene in individui non precedentemente infettati dopo le due dosi vaccinali. In aggiunta a ciò, negli individui che sono già stati infettati in passato la reattogenicità al vaccino è significativamente più alta²³⁶. Una ricerca promossa dall'Imperial College di Londra ha analizzato la risposta delle cellule B e T alla prima dose di vaccino Pfizer/BioNTech in una coorte di operatori sanitari degli ospedali londinesi, suddivisi in due gruppi: chi aveva già avuto una infezione naturale e chi no. Dalla ricerca è emerso che gli operatori con un'infezione precedente hanno un'immunità potenziata delle cellule T, e le loro cellule B producono anticorpi in grado di neutralizzare efficacemente le varianti B.1.1.7 e B.1.351. Per contro, la prima dose di vaccino ha conferito un'immunità molto meno significativa contro queste varianti agli operatori che non avevano avuto una infezione precedente²³⁷.

In Italia una circolare del Ministero della Salute dà la possibilità di somministrare una sola dose di vaccino ai soggetti che abbiano avuto l'infezione da più di tre e da meno di sei mesi²³⁸.

A seguito dell'inizio delle somministrazioni in tutto il mondo, cominciano ad arrivare le prime evidenze sull'efficacia dei vaccini, a partire dal primo gruppo ad essere immunizzato, quello degli operatori sanitari, i più esposti al rischio di contagio. In Israele sono disponibili i dati di due grandi ospedali²³⁹. Allo Sheba Medical Centre di Ramat Gan (oltre 9.000 operatori), al 24 gennaio 2021, quando l'80% degli operatori dell'ospedale avevano già ricevuto la prima dose del vaccino e il 66% la seconda, la riduzione delle infezioni totali nei vaccinati rispetto ai non vaccinati è stata del 30% entro 14 giorni dalla prima dose e del 75% tra 14 e 28 giorni dopo la prima dose. Allo Hadasah Hebrew University Medical Center di Gerusalemme (oltre 6.500 operatori) l'incidenza dei casi è scesa dai 9 casi per 1.000 dipendenti del 20 dicembre, giorno in cui sono iniziate le vaccinazioni, a 0,4 casi

236 Florian Krammer, Komal Srivastava, PARIS team, Viviana Simon, *Robust spike antibody responses and increased reactivity in seropositive individuals after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine*. medRxiv, 1 febbraio 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.29.21250653>

Leonidas Stamatatos, Julie Czartoski, et al., *Antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection and boosted by vaccination neutralize an emerging variant and SARS-CoV-1*. medRxiv, 8 febbraio 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.02.05.21251182>

Charlotte Manisty, Ashley D Otter, et al. *Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals*. The Lancet, 25 febbraio 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00501-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00501-8)

Maria Prendecki, Candice Clarke, et al., *Effect of previous SARS-CoV-2 infection on humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine*. The Lancet, 25 febbraio 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00502-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00502-X)

Saadat S, Tehrani ZR, Logue J, et al. *Binding and Neutralization Antibody Titers After a Single Vaccine Dose in Health Care Workers Previously Infected With SARS-CoV-2*. JAMA. Published online March 01, 2021. <https://www.doi.org/10.1001/jama.2021.3341>

Florian Krammer, Komal Srivastava, et al., *Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine*. NEJM, 10 marzo 2021. <https://www.doi.org/10.1056/NEJMc2101667>

237 Catherine J. Reynolds, Corinna Pade, et al., *Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose*. Science, 30 Apr 2021:eabh1282. <https://doi.org/10.1126/science.abh1282>

238 Ministero della Salute, DG Prevenzione Sanitaria, *Vaccinazione dei soggetti che hanno avuto un'infezione da SARS-CoV-2*, 3 marzo 2021. <https://bit.ly/3uUs4iN>

239 Sharon Amit, Gili Regev-Yochay, et al., *Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients*. The Lancet, February 18, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00448-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00448-7)

Shmuel Benenson, Yonatan Oster, et al., *BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine Effectiveness among Health Care Workers*. NEJM, mar 23, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2101951>

nCov-19 Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT). Research Square, apr. 20, 2021. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-440461/v1>

231 Kate-Lynn Muir, Avyakta Kallam, et al., *Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26_COV2.S Vaccination*. NEJM, apr. 14, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2105869>

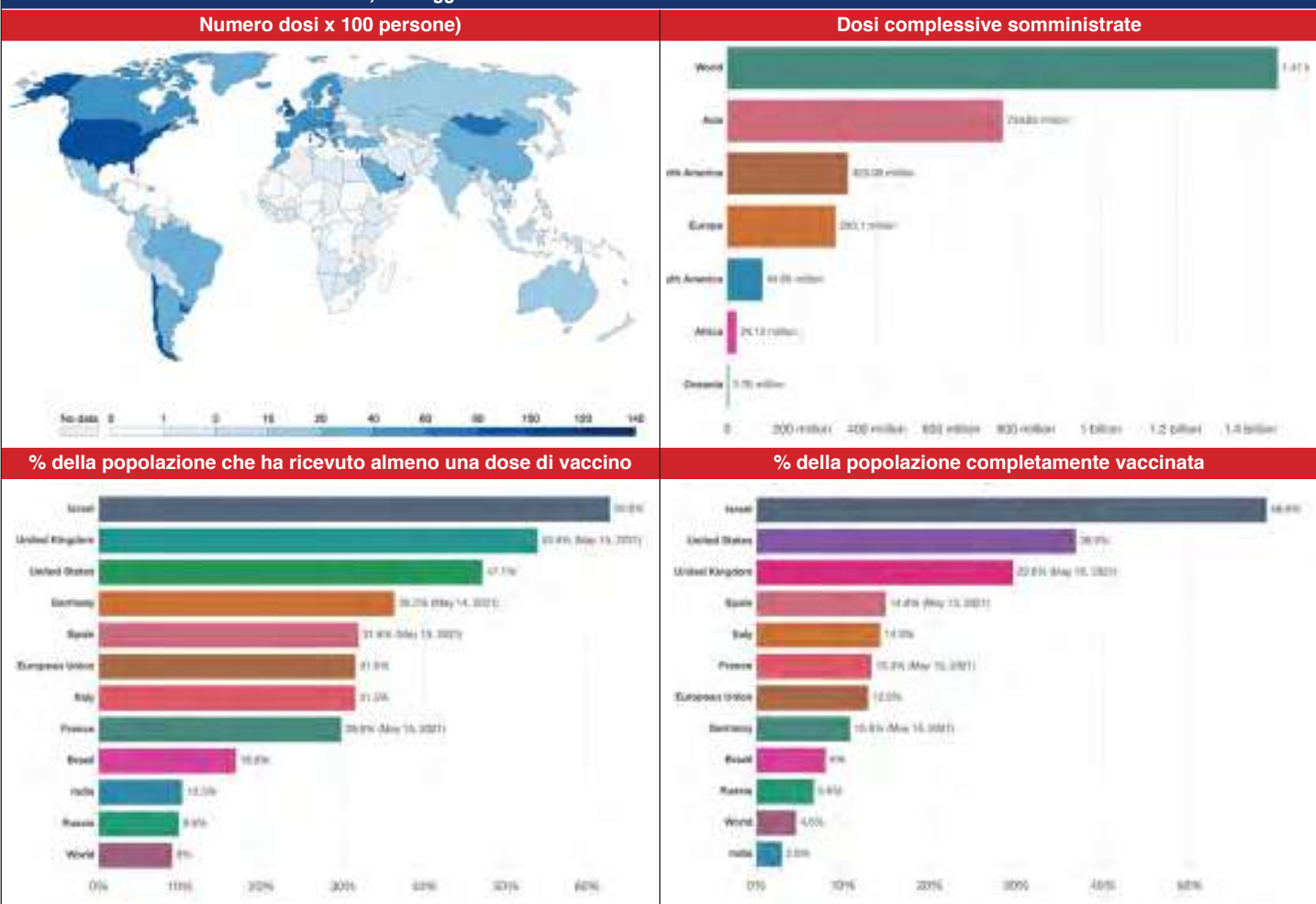
232 Pottegård A, Lund L C, Karlstad Ø, Dahl J, Andersen M, Hallas J et al. *Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study* BMJ 2021; 373 :n1114 <https://doi.org/10.1136/bmj.n1114>

233 European Medicine Agency, *AstraZeneca's COVID-19 vaccine: benefits and risks in context*, apr. 23, 2021. <https://bit.ly/3sS4ZV5>

234 University of Cambridge, Winton Centre for Risk and Evidence Communication, *News - Communicating the potential benefits and harms of the AstraZeneca COVID-19 vaccine*, apr. 7, 2021. <https://bit.ly/3253gR1>

235 Maxime Taquet, Masud Husain, et al., *Cerebral venous thrombosis: a retrospective cohort study of 513,284 confirmed COVID-19 cases and a comparison with 489,871 people receiving a COVID-19 mRNA vaccine*. OSF, apr. 14, 2021. <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/H2MT7>

Andamento delle vaccinazioni nel mondo, 17 maggio 2021



Fonte: Ourworldindata.org

per 1.000 dipendenti dopo sei settimane, quando la maggioranza dei dipendenti aveva ricevuto la seconda dose da almeno due settimane. Evidenze simili emergono anche da due studi realizzati in Texas e in California²⁴⁰. Nel primo, realizzato presso la University of Texas Southwestern Medical School di Dallas tra il 15 dicembre 2020, inizio delle vaccinazioni, e il 28 gennaio 2021, sono stati riscontrati 350 casi di Covid-19 su un totale di 23.234 dipendenti: 234 tra i non vaccinati (incidenza del 2,61%), 112 tra i parzialmente vaccinati (1,82%) e 4 tra i completamente vaccinati (0,05%). Nelle università californiane UCSD di San Diego e UCLA di Los Angeles, su un totale di 36.659 operatori sanitari vaccinati a partire dal 16 dicembre 2020, si sono verificati in tutto 379 casi di positività, di cui 270 (incidenza del 2%) su operatori che avevano ricevuto la prima dose da meno di due settimane, e soltanto sette (incidenza 0,18%) su operatori che avevano concluso il ciclo vaccinale da almeno due settimane. Questi risultati sono sostanzialmente sovrapponibili con quelli che arrivano dalla Gran Bretagna, dove è stato realizzato uno studio, denominato SIREN, tra oltre 23.000 operatori sanitari di 104 ospedali pubblici. Tra i sanitari che al momento dell'arruolamento non aveva-

no avuto l'infezione da Covid-19 una dose del vaccino Pfizer/BioNTech si è dimostrata efficace al 70% dopo 21 giorni dalla prima dose, e dell'85% dopo 7 giorni dalla seconda dose²⁴¹.

I dati sull'efficacia dei vaccini non cambiano quando si passa ad esaminare la vaccinazione nei gruppi di popolazione che sono stati invitati alla vaccinazione subito dopo gli operatori sanitari. I CDC USA hanno pubblicato un primo report sull'efficacia della vaccinazione con Pfizer/BioNTech su persone di età superiore ai 65 anni, analizzando i dati sui ricoveri per sintomi associabili al Covid tra il 1 gennaio e il 26 marzo in 24 ospedali di 14 stati, ed incrociandoli con i dati sullo status vaccinale dei pazienti al momento dell'infezione:

- non vaccinati o che avevano ricevuto la prima dose a meno di 14 giorni dall'infezione;
- parzialmente vaccinati, che avevano ricevuto la prima dose da più di 14 giorni e/o la seconda dose da meno di 14 giorni dall'infezione;
- completamente vaccinati, che avevano ricevuto la seconda dose da almeno 14 giorni.

Dall'analisi dei dati è emersa un'efficacia del vaccino del 64% per le persone parzialmente vaccinate, e del 94% per le persone completa-

240 William Daniel, Marc Nivet, et al., *Early Evidence of the Effect of SARS-CoV-2 Vaccine at One Medical Center*. NEJM, march 23, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2102153>

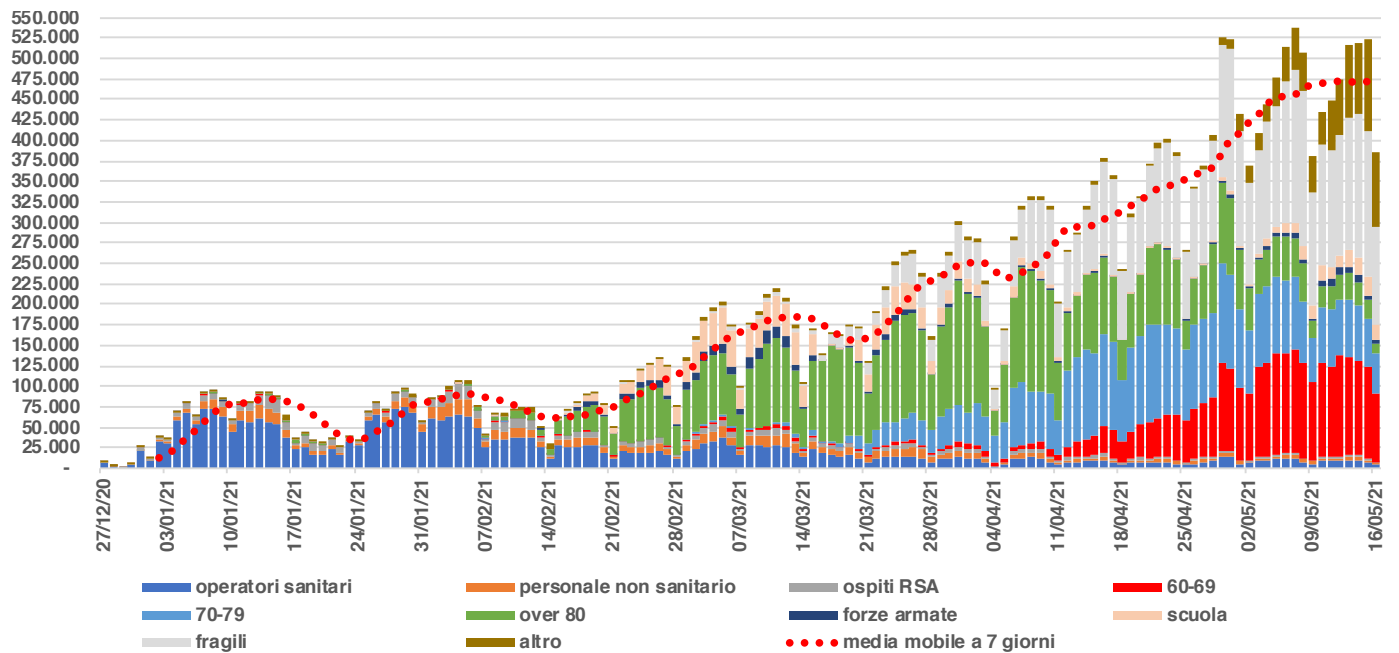
Jocelyn Keehner, Lucy E. Horton, et al., *SARS-CoV-2 Infection after Vaccination in Health Care Workers in California*, NEJM, march 23, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2101927>

241 Victoria Jane Hall, Sarah Foulkes, et al., *COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study*. The Lancet, April 23, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00790-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00790-X)

Andamento della campagna vaccinale in Italia, 17 maggio 2021

regione/P.A.	dosi			somministrazioni per categoria									totale vaccinati	
	fornite	usate	%	Oper. sanitari	pers. non sanitario	ospiti RSA	60-69 anni	70-79 anni	Over 80	forze armate	pers. scuola	fragili		altro
Abruzzo	690.110	614.952	89,1%	70.182	21.520	10.243	40.197	61.710	146.895	12.715	32.548	201.825	17.117	203.709
Basilicata	295.805	261.680	88,5%	25.986	6.907	4.754	13.441	23.217	71.726	4.273	15.298	87.773	8.305	79.546
Calabria	909.100	790.636	87,0%	88.880	28.620	28.681	66.167	76.926	145.532	18.262	30.975	259.058	47.535	247.545
Campania	2.718.065	2.507.174	92,2%	195.493	40.505	16.590	242.663	347.032	436.230	38.088	181.184	703.220	306.169	705.592
Em.Romagna	2.321.350	2.128.490	91,7%	292.857	54.449	53.698	176.014	306.285	612.164	21.898	86.376	480.196	44.553	701.773
Friuli-V.G.	645.955	562.549	87,1%	76.449	31.685	19.254	33.852	65.492	150.950	7.674	26.800	140.964	9.429	186.203
Lazio	2.985.470	2.648.978	88,7%	330.423	23.654	44.368	386.163	549.516	683.917	59.293	126.505	215.526	229.613	871.790
Liguria	837.920	784.280	93,6%	103.565	25.982	24.170	77.202	155.491	229.443	11.210	22.166	110.475	24.576	285.431
Lombardia	5.080.230	4.736.161	93,2%	588.856	229.312	141.451	685.028	853.265	1.213.922	51.287	209.251	650.822	112.967	1.369.370
Marche	776.630	729.135	93,9%	80.822	26.580	14.633	64.627	133.415	180.882	10.945	41.792	163.704	11.735	256.477
Molise	164.425	152.647	92,8%	15.690	2.853	4.723	13.768	15.178	37.889	2.825	7.922	49.821	1.978	48.906
P.A.Bolzano	290.995	251.125	86,3%	27.104	10.313	7.106	33.290	37.263	48.248	9.422	17.055	33.902	27.422	72.132
P.A.Trento	265.900	239.604	90,1%	30.493	7.324	8.507	38.499	41.757	55.902	3.795	10.699	18.158	24.470	51.875
Piemonte	2.255.270	2.035.110	90,2%	280.367	118.801	67.016	172.437	273.492	598.003	15.071	91.084	410.959	7.880	686.657
Puglia	1.985.625	1.872.661	94,3%	240.068	51.136	30.308	209.130	302.092	408.286	27.966	155.193	416.546	31.936	598.396
Sardegna	840.840	673.013	80,0%	93.897	38.053	18.439	61.237	96.701	164.809	12.650	24.492	150.112	12.623	197.310
Sicilia	2.222.875	1.970.051	88,6%	250.543	82.983	53.797	113.611	127.280	356.237	48.045	81.546	747.651	108.358	634.338
Toscana	1.866.840	1.680.721	90,0%	251.881	64.257	39.516	75.468	254.990	563.677	27.750	89.497	286.174	27.511	593.680
Umbria	452.065	406.612	89,9%	51.322	11.150	10.217	4.014	52.574	135.078	4.965	21.734	113.876	1.682	131.452
Valle d'Aosta	66.860	59.589	89,1%	7.094	2.096	1.530	10.167	11.660	13.766	1.672	2.189	6.936	2.479	19.281
Veneto	2.439.860	2.310.865	94,7%	277.240	72.838	84.121	325.387	415.888	546.776	21.222	105.206	296.274	165.913	686.393
ITALIA	30.112.190	27.416.033	91,0%	3.379.212	951.018	683.122	2.842.362	4.201.224	6.800.332	411.028	1.379.512	5.543.972	1.224.251	8.627.856

Somministrazioni giornaliere

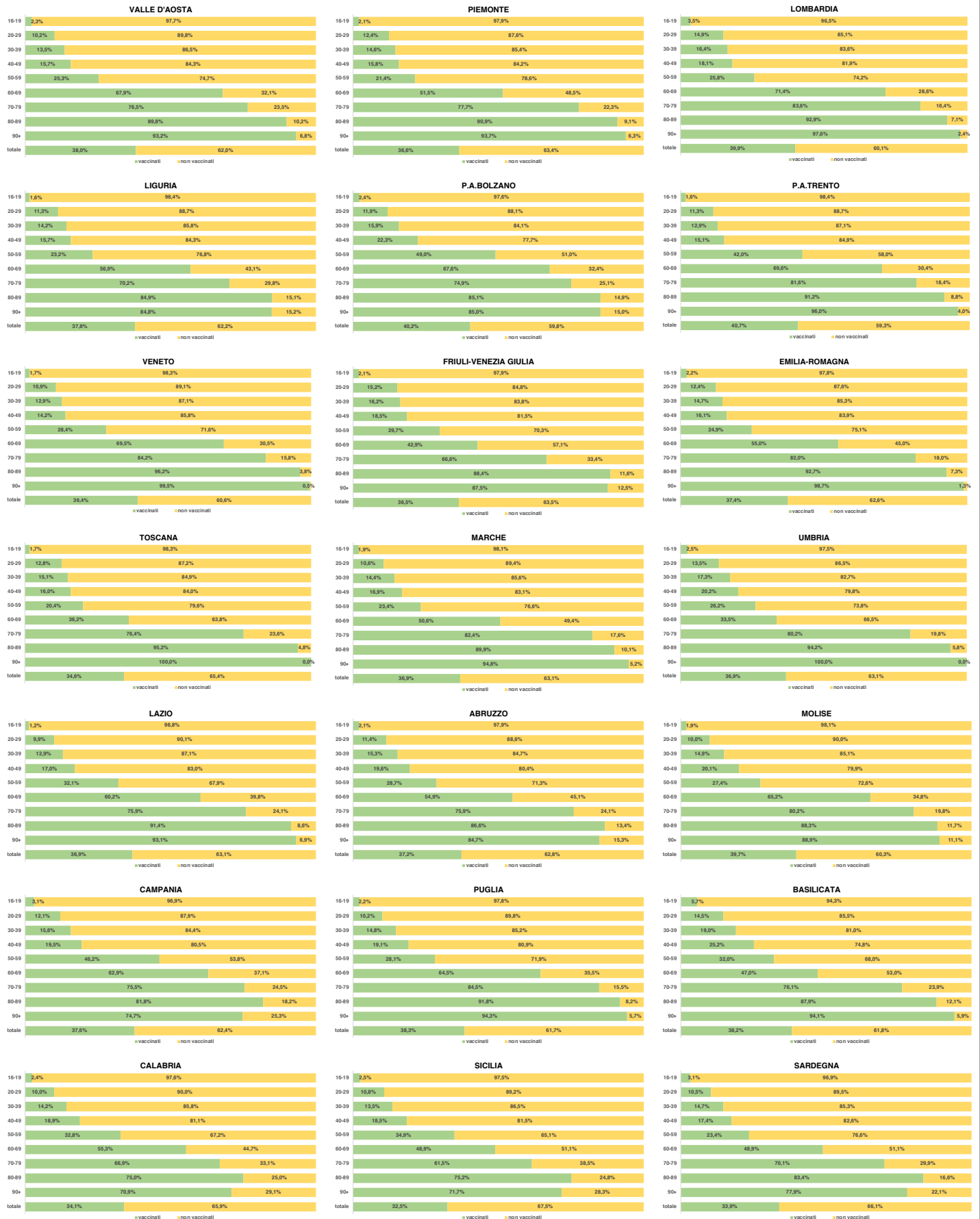


Persone che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino per fasce di età, in rapporto alla popolazione generale >16 anni

fasce di età	totale vaccinati	totale popolazione	Rapporto alla popolazione	
16-19			2,4%	97,6%
16-19	55.303	2.284.359		
20-29	723.424	6.041.667	12,0%	88,0%
30-39	996.314	6.747.378	14,8%	85,2%
40-49	1.523.186	8.700.035	17,5%	82,5%
50-59	2.767.134	9.466.362	29,2%	70,8%
60-69	4.329.022	7.441.208	58,2%	41,8%
70-79	4.618.062	5.965.244	77,4%	22,6%
80-89	3.275.219	3.665.286	89,4%	10,6%
90+	745.392	815.140	91,4%	8,6%
totale	19.033.056	51.126.679	37,2%	62,8%

Elaborazione su dati Istat e Governo italiano aggiornati al 17 maggio 2021, ore 6:24

Andamento della campagna vaccinale per regione, 17 maggio 2021



Percentuale della popolazione di età superiore ai 16 anni che ha ricevuto almeno una dose di vaccino. Elaborazione su dati Governo italiano e ISTAT

mente vaccinate²⁴².

In Israele dall'analisi di dati nazionali di sorveglianza emerge che al 3 aprile 2021 4,7 milioni di persone, pari al 72% della popolazione di età superiore a 16 anni, è stata completamente vaccinata. Tra il 24 gennaio e il 3 aprile, periodo di riferimento dell'analisi, il tasso di incidenza delle infezioni per i vaccinati è stato complessivamente di 3,1 casi per 100.000 persone, contro 91,5 casi per 100.000 dei non vaccinati. L'efficacia complessiva del vaccino per chi ha ricevuto da almeno sette giorni la seconda dose è pari al 95,3%: 91,5% per quanto riguarda le infezioni asintomatiche, e 97% per le forme sintomatiche, l'ospedalizzazione e la morte²⁴³. Sempre in Israele, uno studio pubblicato su Nature ha analizzato retrospettivamente i dati del Ministero della Salute israeliano tra il 28 agosto 2020 e il 24 febbraio 2021, confrontando la dinamica temporale del numero di nuovi casi di COVID-19 e dei ricoveri dopo il 20 dicembre 2020, data di inizio della campagna di vaccinazione. Dall'analisi è emersa, dopo l'inizio delle vaccinazioni, una diminuzione più rapida e più precoce del numero dei casi e delle ospedalizzazioni tra gli individui di età superiore ai 60 anni, seguita dai gruppi di età più giovani, secondo l'ordine di priorità seguito nella vaccinazione. Questo trend non è stato riscontrato nella fase precedente l'inizio delle vaccinazioni, ed è stato più pronunciato nelle città dove le vaccinazioni sono iniziate in anticipo²⁴⁴.

Da un'altra ricerca condotta in Scozia sul database unico della sorveglianza Covid-19, che il 99% della popolazione, è emerso che una sola dose di vaccino, sia Pfizer/BioNTech che AstraZeneca, era efficace tra l'88% e il 91% nella riduzione del rischio di ospedalizzazione per l'insieme della popolazione, e dell'83% per le persone con oltre 80 anni di età²⁴⁵. E sempre in Gran Bretagna è stato condotto uno studio su 185 persone di età superiore ai 70 anni, alle quali è stato misurato il livello di anticorpi tre settimane dopo la prima dose e tre settimane dopo la seconda. I risultati delle sierologie hanno dimostrato una robusta risposta anticorpale alla vaccinazione già dopo la prima dose²⁴⁶. Su questa stima di protezione offerta dalla prima dose di vaccino si è basata la scelta del governo britannico di ritardare la somministrazione della seconda dose di vaccino, privilegiando invece la prima immunizzazione del maggior numero possibile di persone. Due recenti ricerche hanno confermato la bontà di questa scelta per quanto riguarda le fasce di età più a rischio, gli over 70/80, alle quali la prima dose del vaccino Pfizer/BioNTech o AstraZeneca ha assicurato una protezione dalla malattia sintomatica del 60/70%, e dall'ospedalizzazione dell'80%²⁴⁷.

242 Tenforde MW, Olson SM, Self WH, et al. *Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Among Hospitalized Adults Aged ≥65 Years — United States, January–March 2021*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 28 April 2021. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7018e1>

243 Eric J Haas, Frederick J Angulo, et al., *Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data*. The Lancet, may 5, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00947-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00947-8)

244 Rossman, H., Shilo, S., et al. *COVID-19 dynamics after a national immunization program in Israel*. Nat Med (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01337-2>

245 Eleftheria Vasileiou, Colin R. Simpson, et al., *Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study*. The Lancet, apr. 23, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00677-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00677-2)

246 Subbarao Sathyavani, Warrenner Leneshia A, et al., *Robust antibody responses in 70–80-year-olds 3 weeks after the first or second doses of Pfizer/BioNTech COVID-19 vaccine, United Kingdom, January to February 2021*. Euro Surveill. 2021;26(12):pii=2100329. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.12.2100329>

247 Subbarao Sathyavani, Warrenner Leneshia A, et al., *Robust antibody*

In Cile, dove è in corso una massiccia campagna di immunizzazione utilizzando il vaccino cinese Coronavac, che a metà aprile ha già parzialmente vaccinato la metà e completamente vaccinato un terzo della popolazione di età superiore ai sedici anni, il governo ha recentemente pubblicato uno studio basato su 10,5 milioni di persone, suddivise in tre gruppi: non vaccinati, parzialmente vaccinati (dopo 14 giorni dalla prima dose), totalmente vaccinati (dopo 14 giorni dalla seconda dose). Dall'analisi è emerso che il vaccino Coronavac conferisce una protezione dalle forme sintomatiche di Covid-19 del 16% dopo la prima dose e del 67% dopo la seconda, dal ricovero in ospedale rispettivamente del 37% e dell'85%, dall'ammissione in terapia intensiva del 43% e dell'89%, e dal decesso del 40% e dell'80%²⁴⁸.

In Qatar il programma nazionale di vaccinazione di massa è andato di pari passo con l'affermazione nell'emirato delle varianti B.1.1.7 e B.1.351, ed è stato così possibile verificare l'efficacia del vaccino Pfizer/BioNTech contro questi ceppi virali. Anche in questo caso i valori di efficacia sono risultati molto elevati: rispettivamente dell'89,5% (B.1.1.7) e del 75% (B.1.351) contro qualsiasi tipo di infezione, e superiore al 97% per le forme gravi, critiche o fatali²⁴⁹.

Per quanto riguarda il vaccino Johnson & Johnson, su 2.195 vaccinati in cinque stati USA tra il 27 febbraio e il 14 aprile dal sistema sanitario Mayo Clinic, sono stati individuati tre casi positivi, pari ad un tasso di positività dello 0,17% contro lo 0,72% della popolazione non vaccinata, permettendo così di stimare la percentuale di efficacia di questo vaccino al 77%²⁵⁰.

I primi effetti positivi della vaccinazione cominciano a vedersi anche in Italia. Incrociando i dati di oltre 14,3 milioni di vaccinati al 2 maggio risultanti dall'anagrafe vaccinale con quelli di oltre 4 milioni di casi positivi risultanti dalla Sorveglianza Covid-19, l'Istituto Superiore di Sanità ha calcolato che il rischio di infezione, ricovero e decesso diminuisce progressivamente dopo le prime due settimane e fino a circa 35 giorni dopo la somministrazione della prima dose. Dopo i 35 giorni si osserva una protezione pari a circa l'80% per il rischio di diagnosi, il 90% per il rischio di ricovero, e il 95% per il rischio di decesso²⁵¹.

La durata dell'immunità garantita dal vaccino costituisce uno dei temi sui quali si baseranno le strategie vaccinali dei prossimi anni. Una recente analisi del livello degli anticorpi in una trentina di volontari che hanno partecipato alla fase 1 del trial del vaccino Moderna ha dato risposte rassicuranti: dopo oltre sei mesi dall'inoculazione, l'attività degli anticorpi dei volontari vaccinati era ancora elevata²⁵².

responses in 70–80-year-olds 3 weeks after the first or second doses of Pfizer/BioNTech COVID-19 vaccine, United Kingdom, January to February 2021. Euro Surveill. 2021;26(12):pii=2100329. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.12.2100329>

Jamie Lopez Bernal, Nick Andrews, et al., *Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study*. BMJ 2021;373:n1088: may 13, 2021. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1088>

248 Ministerio de Salud, Gobierno de Chile, *Efectividad de la vacuna CoronaVac con virus inactivo contra SARS-CoV-2 en Chile - Reporte preliminar*, 16 de aprile 2021. <https://bit.ly/3gmGVXx>

249 Laith J. Abu-Raddad, Hiam Chemaitelly, Adeel A. Butt, *Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants*. NEJM, may 5, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJM2104974>

250 Corchado-García, Juan and Puyraimond-Zemmour, et al., *Real-World Effectiveness of Ad26.COV2.S Adenoviral Vector Vaccine for COVID-19*. SSRN, may 10, 2021. <https://ssrn.com/abstract=3835737>

251 Istituto Superiore di Sanità, *Impatto della vaccinazione COVID-19 sul rischio di infezione da SARS-CoV-2e successivo ricovero e decesso in Italia (27.12.2020-03.05.2021)*. Report n, 1, 11 maggio 2021. <https://bit.ly/3bukr3L>

252 Nicole Doria-Rose, Mehul S. Suthar, et al., *Antibody Persistence through 6*

Le donne in gravidanza o in allattamento non sono state inserite nei primi trial clinici sui vaccini, il che ha generato incertezza sull'opportunità o meno di sottoporle a vaccinazione. I primi riscontri sembrano tuttavia positivi: i risultati preliminari di una analisi statistica effettuata sui sistemi di sorveglianza vaccinali negli Stati Uniti tra il 14 dicembre 2020 e il 28 febbraio 2021 non ha rilevato nel gruppo delle donne in gravidanza vaccinate significative differenze rispetto alle non vaccinate per quanto riguarda gli esiti della gravidanza e l'incidenza di eventi come parti prematuri o aborti spontanei²⁵³.

Uno studio realizzato al Massachusetts General Hospital²⁵⁴ ha riscontrato in un campione di donne in gravidanza e in fase di allattamento sottoposte a vaccinazione livelli di anticorpi simili a quelli delle non gravide, senza rilevanti differenze per quanto riguarda gli effetti collaterali della vaccinazione. Per di più la vaccinazione sembra conferire una robusta immunità umorale anche al neonato, dal momento che gli anticorpi indotti dal vaccino sono stati riscontrati sia nel sangue del cordone ombelicale che nel latte materno, ad un livello assai più elevato rispetto a quello che avviene in seguito all'infezione naturale durante la gravidanza. Queste evidenze sono state confermate da un altro studio realizzato nel Massachusetts su 103 donne vaccinate, tra cui 30 in stato interessante e 16 in allattamento, che ha evidenziato una robusta presenza di anticorpi generati dal vaccino nel cordone ombelicale e nel latte materno, che si sono rivelati in grado di fornire protezione anche nei confronti delle principali varianti virali²⁵⁵.

In uno studio realizzato in Israele su 504 campioni di latte materno di 84 operatrici sanitarie vaccinate ha evidenziato elevati valori di anticorpi contro la proteina S del Sars-CoV-2. Le IgA erano presenti nel latte ad elevati titoli già due settimane dopo la prima dose, mentre le IgG sono rimaste su valori bassi sino a tre settimane dopo la seconda dose, per poi aumentare notevolmente dopo quattro e raggiungere il livello più elevato dopo sei/sette²⁵⁶.

Sono positivi anche i risultati dei primi trial clinici su bambini e adolescenti, che erano stati esclusi dalle prime sperimentazioni. In uno studio di fase 3 su 2.260 adolescenti dai 12 ai 15 anni di età, con o senza una precedente infezione da Sars-CoV-2, il vaccino Pfizer/BioNTech ha dimostrato una robusta risposta anticorpale, superiore a quella registrata nella fascia compresa tra i 16 e i 25 anni, buona tolleranza ed una efficacia del 100%, con nessuna infezione nel gruppo del vaccino contro 18 nel gruppo del placebo²⁵⁷. Un altro trial sta testando sicurezza ed efficacia dello stesso vaccino nei bambini di età compresa tra i sei mesi e gli 11 anni. Sulla base di queste evidenze, sia il Canada che gli USA hanno autorizzato all'inizio di maggio 2021 il vaccino Pfizer/BioNTech per gli adolescenti di età compresa tra i 12 e i 15 anni²⁵⁸.

Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. NEJM, april 6, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2103916>

253 Tom T. Shimabukuro, Shin Y. Kim, et al., *Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons*. NEJM, ap. 21, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104983>

254 Kathryn J. Gray, Evan A. Bordt, et al. *COVID-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study*. AJOG, march 25, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.023>

255 Collier AY, McMahan K, Yu J, et al. *Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women*. JAMA. Published online May 13, 2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7563>

256 Perl SH, Uzan-Yulzari A, Klainer H, et al. *SARS-CoV-2-Specific Antibodies in Breast Milk After COVID-19 Vaccination of Breastfeeding Women*. JAMA. April 12, 2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.5782>

257 Pfizer News release, *Pfizer-BioNTech Announce Positive Topline Results of Pivotal COVID-19 Vaccine Study in Adolescents*, March 31, 2021. <https://bit.ly/3u9fgNp>

258 Health Canada authorizes use of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine in

Altro tema sotto osservazione è la capacità del vaccino di ridurre o rallentare la trasmissione del virus. Nel più grande laboratorio di analisi israeliano sono stati messi a confronto i valori della carica virale (i cosiddetti CT value) dei tamponi positivi delle persone con più di sessant'anni con quelli dei positivi di età compresa tra i 40 e i 60 anni. Sino all'inizio di gennaio questi valori risultavano sostanzialmente sovrapponibili, ma in coincidenza con l'avvio della campagna vaccinale i valori degli over 60, che sono stati vaccinati per primi, sono cominciati a diminuire in maniera consistente. È altamente probabile, quindi, che questa minore carica si traduca in una inferiore trasmissibilità²⁵⁹. Uno studio condotto da Public Health England ha passato in esame 57.000 contatti di oltre 24.000 nuclei familiari nei quali era presente un caso positivo confermato successivo di almeno due settimane alla prima dose del vaccino (AstraZeneca o Pfizer/BioNTech), ed ha concluso che le persone parzialmente vaccinate, oltre ad avere un minor rischio di infezione del 60/65%, qualora si infettino hanno una probabilità di trasmettere il virus ai propri contatti inferiore del 50% circa rispetto a chi non è vaccinato²⁶⁰.

Sempre da Israele arriva un altro studio su poco meno di 5.000 casi positivi su oltre un milione di vaccinati dal Maccabi Healthcare Service alla data dell'11 febbraio 2021, registrati in base alla data di diagnosi, dal giorno della prima dose sino a quindici giorni dopo la seconda. Dall'analisi è emersa, oltre alla progressiva riduzione del numero di casi, una carica virale significativamente inferiore per le infezioni diagnosticate a partire dal 12° giorno dopo la prima dose di vaccino, che si è andata ulteriormente riducendo dopo la seconda dose. Questa progressiva riduzione delle cariche virali indica un'infettività potenzialmente inferiore delle persone vaccinate, quindi un ulteriore effetto positivo della vaccinazione: oltre a proteggere il vaccinato dalle forme sintomatiche della malattia, limita anche la diffusione del virus²⁶¹. Cominciano ad apparire evidenze di un effetto del vaccino anche nella riduzione della trasmissione asintomatica del virus. Dall'analisi di circa 50.000 tamponi effettuati tra il 17 febbraio 2020 e l'8 febbraio 2021 da una assicurazione privata negli USA per ammettere i pazienti ad altre procedure mediche, è emerso che tra i vaccinati il rischio di contrarre una infezione asintomatica era ridotto del 56% rispetto ai non vaccinati, e dell'80% per chi aveva già ricevuto entrambe le dosi del vaccino²⁶². Sempre negli Stati Uniti uno studio ha esaminato quasi 4.000 operatori sanitari, vigili del fuoco e personale di primo soccorso vaccinati con Pfizer/BioNTech o Moderna tra il 14 dicembre 2020 e il 13 marzo 2021, che hanno effettuato tamponi nasali ogni settimana, indipendentemente dal fatto che avessero o meno sintomi. Dallo studio è emersa una efficacia del vaccino dell'80% dopo una dose e del 90% due settimane dopo la seconda dose. Solo il 10% dei casi

children 12 to 15 years of age, may 5, 2021. <https://bit.ly/33oPrxK>

FDA News Release, *Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Emergency Use in Adolescents in Another Important Action in Fight Against Pandemic*, may 11, 2021. <https://bit.ly/3uDQSt>

259 Ella Petter, Orna Mor, et al., *Initial real world evidence for lower viral load of individuals who have been vaccinated by BNT162b2*, MedRxiv, 8 febbraio 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.02.08.21251329>

260 Ross J Harris, Jennifer A Hall, et al., *Impact of vaccination on household transmission of SARS-COV-2 in England*. Public Health England, apr. 28, 2021. <https://bit.ly/3h17EXA>

261 Levine-Tiefenbrun, M., Yelin, I., Katz, R. et al. *Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine*. Nat Med (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01316-7>

262 Aaron J Tande, Benjamin D Pollock, et al., *Impact of the COVID-19 Vaccine on Asymptomatic Infection Among Patients Undergoing Pre-Procedural COVID-19 Molecular Screening*, Clinical Infectious Diseases, 2021,; ciab229, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab229>

positivi sono risultati asintomatici, a dimostrazione del fatto che il vaccino offre protezione contro la trasmissione asintomatica²⁶³.

In una pubblicazione tecnica²⁶⁴ dedicata all'argomento, l'ECDC ha sottolineato come vi siano forti evidenze circa il fatto che la vaccinazione riduca significativamente la carica virale e le infezioni sintomatiche/asintomatiche negli individui vaccinati, il che potrebbe tradursi in una trasmissione ridotta. Alla luce di questo fatto, ci si aspetta che il numero totale di infezioni diminuisca significativamente con l'aumento della copertura vaccinale, con una diminuzione complessiva della trasmissione.

Man mano che aumenta il tasso di persone immunizzate, alcune misure di contenimento dell'epidemia vengono alleggerite o eliminate. In Italia al momento non sono previste per le persone vac-

ccinate precauzioni diverse rispetto ai non vaccinati²⁶⁵; negli USA invece secondo le indicazioni dei CDC le persone che hanno completato il ciclo vaccinale da almeno due settimane possono riprendere le attività che svolgevano prima della pandemia, senza la necessità di indossare la mascherina né di rispettare il distanziamento fisico, eccetto nei casi in cui ciò sia previsto da leggi federali, statali, locali, regolamenti dei luoghi di lavoro, e non devono effettuare quarantene nel caso in cui siano contatti stretti di casi positivi. Le persone vaccinate che viaggiano all'interno degli Stati Uniti non devono sottoporsi a test prima o dopo il viaggio né osservare quarantene; se viaggiano fuori dagli USA non hanno la necessità di effettuare un test, mentre per il rientro è necessario presentare all'imbarco un test negativo ed effettuare un secondo test 3-5 giorni dopo, senza comunque effettuare quarantene²⁶⁶. L'ECDC ha recentemente aggiornato le proprie linee-guida²⁶⁷ sul livello di rischio e sulle misure non farmacologiche indicate per le persone che hanno completato il ciclo vaccinale. Il rischio di sviluppare la malattia grave da Covid-19 per un individuo vaccinato è molto basso negli adulti più giovani e di mezza età senza fattori di rischio, e basso negli anziani o nelle persone con fattori di rischio sottostanti. Il rischio di contrarre il Covid-19 per un individuo non vaccinato che en-

263 Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, et al. *Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers — Eight U.S. Locations, December 2020–March 2021*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 29 March 2021. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7013e3> ,

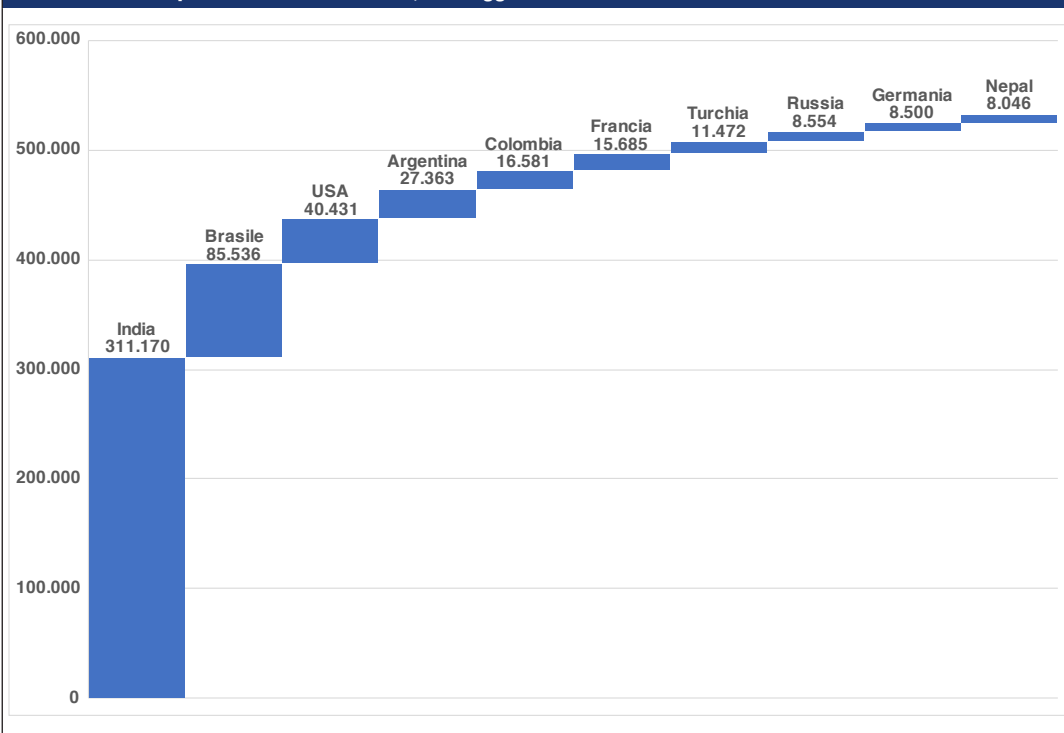
264 ECDC, *Risk of Sars-CoV-2 transmission*, cit., <https://bit.ly/3m6NIWA>

265 *Indicazioni ad interim sulle misure di prevenzione e controllo*, cit, 13 marzo 2021 <https://bit.ly/3bXILvH>

266 Centers for Disease Control, *Covid-19 - When You've Been Fully Vaccinated - How to Protect Yourself and Others*. Updated may 13, 2021. <https://bit.ly/3dmmff6>

267 European Centre for Disease Prevention and Control. *Interim guidance on the benefits of full vaccination against COVID-19 for transmission risks and implications for non-pharmaceutical interventions – 21 April 2021*. ECDC: Stockholm; 2021. <https://bit.ly/2Pfq3SJ>

Prime 10 nazioni per numero di nuovi casi, 17 maggio 2021



Dati OMS

tri in contatto con una persona vaccinata varia da molto basso/ basso negli adulti più giovani e di mezza età senza fattori di rischio, a moderato negli adulti più anziani o nelle persone con fattori di rischio sottostanti. Sulla base di queste evidenze, ECDC individua le situazioni in cui alcune misure possono essere rimosse:

- Quando individui vaccinati incontrano altri individui vaccinati il distanziamento e l'uso delle mascherine possono essere rimossi;
- Quando individui non vaccinati della stessa famiglia o bolla sociale incontrano individui vaccinati, il distanziamento e l'uso delle mascherine possono essere allentati se non ci sono fattori di rischio (ad esempio, età avanzata, immunosoppressione, comorbilità);
- Quando si effettua il tracciamento dei contatti, nel caso di vaccinati esposti a un caso confermato le autorità sanitarie possono effettuare una valutazione del rischio caso per caso e classificare alcuni contatti vaccinati come contatti a basso rischio;
- I vaccinati che viaggiano possono essere esonerati dall'obbligo di test e quarantena;
- Negli spazi pubblici e nei grandi raduni, anche durante i viaggi, le misure non farmacologiche dovrebbero essere mantenute indipendentemente dallo stato di vaccinazione;
- I paesi che vogliono allentare le misure di contenimento per le persone vaccinate dovrebbero prendere in considerazione il potenziale di un accesso diseguale al vaccino in tutta la popolazione.

Su questo argomento, l'Università di Warwick ha elaborato un modello matematico che ipotizza diversi scenari temporali di andamento delle vaccinazioni per gruppi di età e di rilassamento delle misure non farmacologiche (mascherine, distanziamento, igiene delle mani), e su queste basi costruisce degli scenari sull'andamento del numero dei casi e dei decessi da gennaio 2021 sino a gennaio 2024²⁶⁸.

268 Sam Moore, Edward M Hill, et al., *Vaccination and non-pharmaceutical interventions for COVID-19: a mathematical modelling study*. The Lancet Infectious

“I vaccini non salvano vite. La vaccinazione sì”²⁶⁹. La realizzazione di un vaccino efficace è solo il primo passo di un processo complesso che, nel caso di una pandemia globale come questa, investe molteplici aspetti. Dopo che il vaccino ha dimostrato l'efficacia in uno studio clinico, esso deve essere approvato e avviato alla produzione secondo uno standard internazionale noto come CGMP, quindi spedito rispettando la catena del freddo. La distribuzione dovrebbe rispettare equità e pari possibilità di accesso per tutti i paesi. Bisogna trovare la dose ottimale e la tempistica dei richiami, e definire gli opportuni “correlati di protezione”, che consentano di valutare l'efficacia dei vaccini di seconda generazione, per i quali non sarà più possibile effettuare trial clinici con la somministrazione di placebo a parte dei volontari. Vanno infine definite le priorità nella vaccinazione, in modo tale da poter mettere al sicuro le persone che, per età o condizioni mediche necessitano di maggior protezione contro la malattia²⁷⁰.

Occorrerà raccogliere dati sull'efficacia e sugli effetti protettivi indiretti della vaccinazione, in modo tale da definire i livelli minimi di vaccinazione per ottenere e mantenere l'immunità di gregge, e sorvegliare le mutazioni del virus e la loro sensibilità alle risposte immunitarie indotte dal vaccino. Su questo argomento, sia l'EMA, Agenzia europea del farmaco, che il consorzio ACCESS, che riunisce le autorità di Gran Bretagna, Australia, Canada, Singapore e Svizzera, hanno definito procedure semplificate per l'adeguamento delle formulazioni dei vaccini alle nuove varianti virali ed ai ceppi prevalenti²⁷¹.

Da ultimo, ma non meno importante, man mano che procederanno in tutto il mondo le campagne di vaccinazione le autorità pubbliche si troveranno ad affrontare la cosiddetta “vaccine hesitancy” e superare le resistenze anche di natura morale o religiosa alla vaccinazione. Per quanto riguarda la Chiesa Cattolica, la Congregazione per la Dottrina della Fede ha stabilito che per un cattolico, in assenza di alternative, “è moralmente accettabile utilizzare i vaccini anti-Covid-19 che hanno usato linee cellulari provenienti da feti abortiti nel loro processo di ricerca e produzione”²⁷². La Conferenza episcopale americana ha tuttavia introdotto una ulteriore distinzione, sottolineando che, se esiste la possibilità di scegliere, sono preferibili vaccini che, come Pfizer o Moderna, hanno utilizzato queste linee cellulari solo per testarne l'efficacia, piuttosto che vaccini come quello Johnson e Johnson, che le utilizzano anche nel processo di sviluppo e di produzione²⁷³.

L'Imperial College di Londra ha realizzato nel mese di gennaio 2021 una indagine su 15 nazioni di tutto il mondo, tra cui l'Italia, dalla quale emerge che la fiducia nei vaccini è in aumento: il 66% degli intervistati dichiara fiducia forte o moderata, solo il 12% non ha alcuna fiducia. In Italia “molta fiducia” o “moderata fiducia” nei vaccini per l'82% degli intervistati, mentre l'86% ritiene il vaccino “molto

importante” o “moderatamente importante” per la propria salute²⁷⁴. Per quanto riguarda l'Unione Europea, più di un quarto della popolazione dimostra esitazione nei confronti della vaccinazione Covid-19, con gli uomini che si rivelano più esitanti (29%) delle donne (25%). L'esitazione è fortemente associata a bassi livelli di fiducia nelle autorità ed all'uso dei social media, con i paesi che registrano bassi livelli di fiducia nel governo che registrano livelli più alti di esitazione riguardo al vaccino²⁷⁵.

Quali sono le terapie disponibili?

Al momento non esistono farmaci specifici in grado di bloccare l'infezione da SARS-CoV-2 né di prevenire o curare la polmonite da Covid-19. La malattia si cura come i casi di influenza grave, con terapie di supporto e, nei casi più gravi, supporto meccanico alla respirazione. L'OMS pubblica regolarmente le linee guida più aggiornate sul trattamento del Covid-19 e sui farmaci disponibili²⁷⁶, che sono riportate in forma sintetica anche sul British Medical Journal²⁷⁷.

Per quanto riguarda l'Italia, il Ministero della Salute ha emanato a novembre 2020, ed aggiornato ad aprile 2021, una circolare²⁷⁸ sulla gestione domiciliare dei pazienti con infezione da Sars-CoV-2. Nella circolare vengono indicati gli strumenti di monitoraggio domiciliare, tra cui il pulsossimetro, viene individuato un “Early Warning Score” che in base a determinati parametri clinici permette di quantificare la gravità del quadro clinico e la sua evoluzione, e vengono forniti i principi di gestione della terapia farmacologica a domicilio:

- costante monitoraggio dei parametri virali, delle condizioni cliniche, del livello di ossigeno nel sangue tramite il pulsossimetro;
- trattamento sintomatico di febbre e dolori articolari con paracetamolo e anti-infiammatori non steroidei;
- appropriata nutrizione ed idratazione, e attività fisica per quanto possibile, in particolar modo per i pazienti di età avanzata;
- valutazione dell'uso degli anticorpi monoclonali per i pazienti a rischio di evoluzione verso forme gravi della malattia;
- prosecuzione delle terapie in atto, comprese quelle immunosoppressive (es. pazienti trapiantati) salvo diversa indicazione da parte dello specialista curante;
- non utilizzare corticosteroidi, il cui utilizzo nella terapia precoce si è rivelato inutile quando non dannoso, e il cui utilizzo può essere considerato soltanto in pazienti con fattori di rischio consistenti e che richiedono ossigenoterapia, nel caso in cui il sovraccarico ospedaliero ne renda impossibile il ricovero;
- non utilizzare eparina, il cui utilizzo è indicato soltanto nei soggetti immobilizzati per l'infezione in atto;
- evitare l'utilizzo empirico di antibiotici;

274 Imperial College London, *Covid-19: Global attitudes towards a COVID-19 vaccine*. Report January 2021. <https://bit.ly/3mcjHED>

275 D. Ahrendt, M. Mascherini, S. Nivakoski, E. Sándor, *Living, working and COVID-19 (Update April 2021): Mental health and trust decline across EU as pandemic enters another year*. Eurofound, may 2021. <https://doi.org/10.2806/76802276> WHO, *COVID-19 Clinical management - Living guidance*, 25 January 2021. <https://bit.ly/3pk5ztK>

WHO, *Therapeutics and Covid-19*, 31 march 2021. <https://bit.ly/3cHa2CY>

277 WHO Guideline Development Group (GDG), *A living WHO guideline on drugs for Covid-19*, BMJ 2020;370:m3379. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379> WHO Guideline Development Group (GDG), *A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19*, BMJ 2021;372:n526. <https://doi.org/10.1136/bmj.n526>

278 Ministero della Salute - DG Programmazione Sanitaria - DG Prevenzione Sanitaria, *Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2*, circolare n. 0024970-30/11/2020-DGPROGS-DGPROGS-P, 30 novembre 2020. <https://bit.ly/3i9shSB>. Circolare n. 0008676-26/04/2021-DGPROGS-MDS-P, 26 aprile 2021. <https://bit.ly/3t4sYk1>

Diseases, March 18, 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00143-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00143-2)

269 Jerome H. Kim, Florian Marks & John D. Clemens, *Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials*. Nature Medicine, VOL 27, February 2021, 205–211. <https://www.doi.org/10.1038/s41591-021-01230-y>

270 ECDC, *COVID-19 vaccination and prioritisation strategies in the EU/EEA*, 22 dicembre 2020. <https://bit.ly/34GbrVT>

271 EMA News release, *Adapting COVID-19 vaccines to SARS-CoV-2 variants: guidance for vaccine manufacturers*, 25 febbraio 2021. <https://bit.ly/3pXEdJ6>

MHRA press release, *Modified COVID-19 vaccines for variants to be fast-tracked, says MHRA and other regulators*, 4 marzo 2021. <https://bit.ly/2NVBvar>

272 Bollettino Sala Stampa della Santa Sede, *Nota della Congregazione per la Dottrina della Fede sulla moralità dell'uso di alcuni vaccini anti-Covid-19*, 21.12.2020 [B0681]. <https://bit.ly/3cceXKH>

273 United States Conference of Catholic Bishops, *U.S. Bishop Chairmen for Doctrine and for Pro-Life Address the Use of the Johnson & Johnson Covid-19 Vaccine*, March 2, 2021. <https://bit.ly/2O01EEX>

Sperimentazioni cliniche approvate in Italia al 29 aprile 2020				
data	nome	promotore	destinatari	medicinali sperimentati
26/04/21	A0001B (MAD0004J08)	Toscana Life Sciences	pazienti con recente diagnosi Covid-19 da asintomatico a moderatamente severo	Studio di fase 2/3 sull'anticorpo monoclonale MAD0004J08
03/03/21	SG018 (SNG001)	Synaigen Research Limited	Pazienti Covid-19 ospedalizzati di grado moderato	SNG001, formulazione di interferon beta assunta per inalazione
19/02/21	COVITAR	ReiThera	adulti ed anziani sani	Studio Clinico di Fase 2/3 del vaccino a vettore virale GRAd-COV2 per COVID-19
09/02/21	TACKLE Study	AstraZeneca	pazienti ambulatoriali adulti con Covid-19	AZD7442, cocktail di anticorpi monoclonali
03/02/21	COVID-EVAX	Takis	volontari sani adulti	Studio di Fase I/II sul vaccino a DNA plasmidico COVID-eVax
03/02/21	ANTICIPANT	AOU Modena	pazienti con polmonite severa da Covid-19 che non rispondono ai corticosteroidi	Tocilizumab, anticorpo monoclonale umanizzato attivo contro il recettore dell'Interleuchina-6 utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide
02/02/21	MAD0004J08	Toscana Life Sciences	adulti sani	Studio di fase 1 sull'anticorpo monoclonale MAD0004J08
28/01/21	SAVE-MORE	Hellenic Institute for the Study of Sepsis	pazienti con insufficienza respiratoria grave da Covid-19	anakinra, antagonista del recettore per la interleuchina-1(IL-1) utilizzato usato per il trattamento dell'artrite reumatoide e di altre gravi patologie infiammatorie
22/01/21	MK-4482 non ospedalizzati	MSD	pazienti adulti non ospedalizzati con Covid-19	MK-4482, farmaco antivirale sperimentale somministrato per via orale e sviluppato per il trattamento dell'influenza
22/01/21	MK-4482 ospedalizzati	MSD	pazienti adulti ospedalizzati con Covid-19	MK-4482, farmaco antivirale sperimentale somministrato per via orale e sviluppato per il trattamento dell'influenza
18/01/21	REPAVID-19 Fase 3	Dompè Farmaceutici	pazienti ospedalizzati con polmonite grave da COVID-19	Reparixin, inibitore del recettore della chemochina CXC di tipo 1 (CXCR1) e 2 (CXCR2), utilizzato per il trattamento di varie forme tumorali e come terapia di supporto ai pazienti sottoposti a trapianto di isole pancreatiche
07/01/21	INCIPIIT	Policlinico San Matteo di Pavia	Pazienti caduti on polmonite COVID-19	Utilizzo per inalazione della ciclosporina A, farmaco immunosoppressore con attività anti pan-virale
05/01/21	REMAP-CAP	University medical center Utrecht - Humanitas Milano	pazienti adulti COVID-19 in terapia intensiva	1) trattamento con immunomodulatori (Tocilizumab, anakinra, sarilumab, Interferon beta-1a). 2) Vitamina C.
28/12/20	RESCAT	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena	pazienti affetti da polmonite da SARS-CoV-2	Studio multicentrico di fase I/IIa sull'impiego di cellule stromali mesenchimali (MSC), un tipo di cellule staminali in grado di produrre fattori antinfiammatori potenzialmente in grado di ridurre la gravità delle lesioni polmonari
28/12/20	CONVINCE-Edoxaban_Colchicina	Insel Gruppe - Berna	pazienti affetti da COVID-19 in ambiente extra ospedaliero	Sicurezza ed efficacia dell'utilizzo di Edoxaban, farmaco anticoagulante, e/o della Colchicina, farmaco utilizzato per il trattamento della gotta e di varie sindromi infiammatorie tra le quali la cosiddetta "Febbre Mediterranea Familiare"
10/12/20	hzVSE_v13-0006	ImmuneMed Inc	pazienti affetti da polmonite COVID-19	hzVSE, farmaco antivirale ad ampio spettro sviluppato dalla società farmaceutica coreana ImmuneMed
09/12/20	ALXN1210-COV-305-ALEXION	Alexion Pharmaceuticals	pazienti COVID-19 con polmonite grave	ravulizumab, anticorpo monoclonale umanizzato utilizzato per il trattamento della emoglobulinuria parossistica notturna o sindrome di Strübing-Marchiafava-Micheli
25/11/20	ACTIVE4	University of Pittsburgh	pazienti COVID-19 adulti ospedalizzati	Sicurezza ed efficacia delle terapie antitrombotiche a base dei seguenti farmaci: eparina non frazionata, enoxaparina, dalteparina, Tinzaparina, fondaparina, eparina
25/11/20	RCT-MP-COVID-19	Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia	pazienti affetti da polmonite da SARS-CoV2	Metilprednisolone, ormone steroideo sintetico utilizzato come antinfiammatorio
11/11/20	CT-P59 non ospedalizzati	Celltrion Inc	Pazienti non ospedalizzati con infezione da SARS-CoV-2	CT-P59 o regdanvimab, anticorpo monoclonale prodotto dalla società farmaceutica coreana Celltrion
11/11/20	CT-P59 ospedalizzati	Celltrion Inc	Pazienti ospedalizzati con infezione da SARS-CoV-2	CT-P59 o regdanvimab, anticorpo monoclonale prodotto dalla società farmaceutica coreana Celltrion
06/11/20	ANTIICIPATE	Istituto di Farmacologia Traslazionale (IFT), CNR, Roma	pazienti Covid-19 anziani	interferon b-1a, un interferone usato per il trattamento della sclerosi multipla
31/10/20	RLX0120- raloxifene	Dompè Farmaceutici	pazienti Covid-19 adulti paucisintomatici	Raloxifene, modulatore selettivo del recettore degli estrogeni, utilizzato nel trattamento dell'osteoporosi nelle donne in menopausa.
11/09/20	COVITAMIND	Istituto Europeo di Oncologia	pazienti oncologici in trattamento attivo	Colecalciferolo (Vitamina D), favorisce il riassorbimento di calcio a livello renale, l'assorbimento intestinale di fosforo e calcio ed i processi di mineralizzazione dell'osso. Inoltre promuove la differenziazione cellulare, riduce la proliferazione e induce l'apoptosi
17/08/20	COV-BARRIER	Eli Lilly	pazienti con infezione da Covid-19	Baricitinib, inibitore selettivo delle Janus chinasi Jak1 e Jak2, utilizzato per il trattamento di forme di artrite reumatoride resistenti ad altre terapie
07/08/20	ABC-110	RedHill Biopharma Ltd	sofferenti adulti, ospedalizzati affetti da polmonite da SARS-CoV-2	Opaganib, inibitore selettivo della sfingosina chinasi-2 (SK2) con proprietà antitumorali, antivirali ed antinfiammatorie
04/08/20	GS-US-540-5823	Gilead Sciences	pazienti Covid-19 dalla nascita sino a 18 anni	Remdesivir, farmaco antivirale sviluppato per il trattamento delle malattie collegate ai virus Ebola e Marburg
29/07/20	RT-COV-2	ReiThera	adulti ed anziani sani	Studio Clinico di Fase 1 del vaccino a vettore virale GRAd-COV2 per COVID-19
25/06/20	MiR-AGE - ABX464	Abivax	pazienti Covid-19 con età >= 65 anni e pazienti con età >= 18 anni con almeno un fattore di rischio aggiuntivo	ABX464, candidato farmaco attualmente in fase di trial per il trattamento dell'HIV e della colite ulcerosa
25/06/20	INTERCOP	Ospedale San Raffaele - Milano	pazienti Covid-19 ospedalizzati	interferon b-1a, un interferone usato per il trattamento della sclerosi multipla
01/06/20	COVER-Ivermectina	Istituto Don Calabria - Negrar (VR)	pazienti con Covid-19 in fase iniziale	ivermectina, farmaco vermicide utilizzato per il trattamento di pidocchi del capo, scabbia, oncocercosi, strongiloidosi e filariosi linfatica
25/05/20	ACE-ID-201	Acerta Pharma - INMI "L. Spallanzani" - Roma	pazienti Covid-19 ospedalizzati	Acalabrutinib, inibitore della tirosin chinasi di Bruton (BTK) utilizzato per il trattamento del linfoma a cellule del mantello (un tipo di linfoma non Hodgkin)

Fonte: AIFA

Sperimentazioni cliniche approvate in Italia al 29 aprile 2020				
data	nome	promotore	destinatari	medicinali sperimentati
22/05/20	IVIG/H/Covid-19	Università Sapienza - Policlinico Umberto I - Roma	pazienti Covid-19 ricoverati in una fase precoce della malattia	Immunoglobuline umane polivalenti somministrate per via endovenosa ad alte dosi più eparina a basso peso molecolare
22/05/20	Covid-19 HD	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena	pazienti ricoverati per grave polmonite in corso di Covid-19 e coagulopatia, e che non richiedano ventilazione meccanica	Eparina a basso peso molecolare in vari dosaggi
19/05/20	CHOICE-19	Società Italiana di Reumatologia, Milano Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Firenze	pazienti domiciliari con infezione sintomatica da SARS-CoV-2	Colchicina, farmaco utilizzato per il trattamento della gotta e di varie sindromi infiammatorie tra le quali la cosiddetta "Febbre Mediterranea Familiare"
15/05/20	TOFACOV-2	Ospedali Riuniti di Ancona	pazienti con polmonite da Covid-19 in fase precoce	tofacitinib, inibitore selettivo delle Janus chinasi jak1 e jak3 utilizzato per il trattamento di artrite reumatoide, artrite psoriatca, spondilite anchilosante e colite ulcerosa, in associazione con idrossiclorochina, utilizzata per la prevenzione ed il trattamento della malaria
15/05/20	STAUNCH-19	Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena	pazienti critici con polmonite severa da Covid-19	enoxaparina ed eparina non frazionata, farmaci utilizzati come antitrombotici metilprednisolone, ormone steroideo sintetico utilizzato come antinfiammatorio
15/05/20	TSUNAMI	Ministero della Salute - Istituto Superiore di Sanità - AIFA - 56 centri clinici in 12 Regioni italiane	pazienti con polmonite severa da Covid-19	Plasma ottenuto da pazienti convalescenti da Covid-19
13/05/20	RUXCovid	Novartis Pharma	pazienti con Covid-19 associato a tempesta citochinica	Ruxolitinib, inibitore selettivo delle Janus chinasi Jak1 e Jak2, usato per il trattamento della mielofibrosi, un tipo di tumore del midollo osseo
08/05/20	EMOS-Covid	Ospedale Fatebenefratelli-Sacco - Milano	pazienti con polmonite da Covid-19 con insufficienza respiratoria moderata-grave	Enoxaparina, eparina a basso peso molecolare utilizzata come antitrombotico
08/05/20	DEF-IVID19	Ospedale San Raffaele - Milano	pazienti con polmonite severa da Covid-19	Defibrotide, miscela di oligonucleotidi a singolo filamento utilizzata per il trattamento delle trombosi venose profonde e delle tromboflebiti.
07/05/20	COMBAT-19	Ospedale San Raffaele - Milano	pazienti con polmonite severa da Covid-19	Mavrilimumab, anticorpo monoclonale umano attivo contro il fattore stimolante di colonie di macrofagi granulociti (CD116), utilizzato come farmaco investigazionale per il trattamento dell'artrite reumatoide
07/05/20	PRECOV	Ospedale San Raffaele - Milano	prevenzione per gli operatori sanitari a rischio	idrossiclorochina, utilizzata per la prevenzione ed il trattamento della malaria
07/05/20	ARCO	INMI "L. Spallanzani" - Roma	terapia domiciliare per pazienti Covid-19	Utilizzo per via orale di farmaci antivirali: idrossiclorochina, utilizzata per la prevenzione ed il trattamento della malaria Lopinavir-ritonavir, combinazione farmacologica utilizzata per l'infezione da HIV Darunavir-cobicistat, combinazione farmacologica utilizzata per l'infezione da HIV favipiravir, farmaco antivirale utilizzato in Giappone per il trattamento dell'influenza"
06/05/20	CAN-Covid	Novartis Research and Development	pazienti con polmonite da Covid-19	Canakinumab, anticorpo monoclonale umano anti Interleuchina-1Beta usato per molte malattie autoinfiammatorie come le cosiddette febbri periodiche
05/05/20	FibroCov	Policlinico Universitario Agostino Gemelli - Roma	pazienti Covid-19 ospedalizzati	Pamrevlumab, anticorpo monoclonale umanizzato utilizzato per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica e del tumore del pancreas
05/05/20	HS216C17	Ospedale Fatebenefratelli-Sacco - Milano	pazienti forme moderate di Covid-19	Favipiravir, farmaco antivirale utilizzato in Giappone per il trattamento dell'influenza
04/05/20	AZI-RCT-Covid-19	Università del Piemonte Orientale - Vercelli	pazienti con polmonite da Covid-19	Associazione di idrossiclorochina (farmaco antimalarico) più azitromicina (antibiotico ad ampio spettro) rispetto all'utilizzo della sola idrossiclorochina
01/05/20	BREATH - Baricitinib	Policlinico San Matteo di Pavia	pazienti con polmonite da Covid-19	baricitinib, inibitore selettivo delle Janus chinasi Jak1 e Jak2, utilizzato per il trattamento di forme di artrite reumatoide resistenti ad altre terapie
01/05/20	AMMURAVID	Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT)	pazienti con forme non severe di Covid-19	Utilizzo di immunomodulatori in aggiunta al farmaco antivirale remdesivir remdesivir + tocilizumab, anticorpo monoclonale umanizzato attivo contro il recettore dell'Interleuchina-6 utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide remdesivir + sarilumab, anticorpo monoclonale umano attivo contro il recettore dell'Interleuchina-6 utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide remdesivir + siltuximab, anticorpo monoclonale attivo contro il recettore dell'Interleuchina-6 utilizzato nel trattamento di varie forme tumorali remdesivir + canakinumab, anticorpo monoclonale umano anti Interleuchina-1Beta usato per molte malattie autoinfiammatorie come le cosiddette febbri periodiche remdesivir + baricitinib, inibitore selettivo delle Janus chinasi Jak1 e Jak2, utilizzato per il trattamento di forme di artrite reumatoide resistenti ad altre terapie remdesivir + metilprednisolone, ormone steroideo sintetico utilizzato come antinfiammatorio
28/04/20	XPORT-CoV-1001	Karyopharm Therapeutics Inc	pazienti Covid-19 ospedalizzati	Selixenor, inibitore selettivo dell'esportina 1, proteina che media l'esportazione di oltre 200 proteine tra cui le proteine del virus SARS-CoV ed altre con funzioni di regolazione della risposta infiammatoria
28/04/20	ESCAPE	INMI "L. Spallanzani" - Roma	pazienti con polmonite severa da Covid-19	Sarilumab, anticorpo monoclonale umano attivo contro il recettore dell'Interleuchina-6 utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide
27/04/20	PROTECT	Ist. Scientifico Romagnolo per lo studio e la cura dei tumori - Meldola (FC)	prevenzione e trattamento precoce del Covid-19	Idrossiclorochina, utilizzata per la prevenzione ed il trattamento della malaria
24/04/20	REPAVID-19	Dompè Farmaceutici - Ospedale San Raffaele - Milano	pazienti ospedalizzati con polmonite da Covid-19	Reparixin, inibitore del recettore della chemochina CXC di tipo 1 (CXCR1) e 2 (CXCR2), utilizzato per il trattamento di varie forme tumorali e come terapia di supporto ai pazienti sottoposti a trapianto di isole pancreatiche
24/04/20	Covid-SARI	Ospedale Fatebenefratelli-Sacco - Milano	pazienti Covid-19 ospedalizzati	Sarilumab, anticorpo monoclonale umano attivo contro il recettore dell'Interleuchina-6 utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide
22/04/20	X-Covid	ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	pazienti ospedalizzati con forme moderate o severe di Covid-19	Enoxaparina, eparina a basso peso molecolare utilizzata come antitrombotico

Fonte: AIFA

Sperimentazioni cliniche approvate in Italia al 29 aprile 2020				
data	nome	promotore	destinatari	medicinali sperimentati
22/04/20	BARCIVID	Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana	pazienti ospedalizzati con forme severe o critiche di Covid-19	Baricitinib, inibitore selettivo delle Janus chinasi Jak1 e Jak2, utilizzato per il trattamento di forme di artrite reumatoide resistenti ad altre terapie
22/04/20	INHIXACovid	Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche dell'Università di Bologna	pazienti ospedalizzati con forme moderate o severe di Covid-19	Enoxaparina, eparina a basso peso molecolare utilizzata come antitrombotico
20/04/20	ColCovid	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma	pazienti Covid-19	Colchicina, farmaco utilizzato per il trattamento della gotta e di varie sindromi infiammatorie tra le quali la cosiddetta "Febbre Mediterranea Familiare"
11/04/20	COLVID-19	Dipartimento di Medicina dell'Azienda Ospedaliera di Perugia	pazienti Covid-19	Colchicina, farmaco utilizzato per il trattamento della gotta e di varie sindromi infiammatorie tra le quali la cosiddetta "Febbre Mediterranea Familiare"
09/04/20	SOLIDARITY	OMS/Università di Verona	pazienti Covid-19 ospedalizzati	remdesivir, cloroquina/idrossicloroquina, lopinavir/ritonavir, interferone, contro standard di cura
08/04/20	Hydro-Stop	Az. San. Unica Regionale delle Marche - Area Vasta 5 - Ascoli Piceno	trattamento precoce non ospedaliero di pazienti Covid-19	Idrossicloroquina, utilizzata per la prevenzione ed il trattamento della malaria
30/03/20	Tocilizumab 2020-001154-22	F. Hoffmann-La Roche Ltd.	pazienti con polmonite da Covid-19	Tocilizumab, anticorpo monoclonale umanizzato attivo contro il recettore dell'Interleuchina-6 utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide
30/03/20	COP-COV	Istituto Don Calabria - Negrar (VR) - Università di Oxford (UK)	profilassi per la prevenzione del Covid-19	Cloroquina e idrossicloroquina, farmaci utilizzati per la prevenzione ed il trattamento della malaria
27/03/20	RCT-TCZ-Covid-19*	Azienda Unità Sanitaria Locale - Reggio Emilia	pazienti con polmonite da Covid-19	Tocilizumab, anticorpo monoclonale umanizzato attivo contro il recettore dell'Interleuchina-6 utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide
26/03/20	Sarilumab Covid-19	Sanofi-Aventis Recherche & Développement	pazienti Covid-19 ospedalizzati	Sarilumab, anticorpo monoclonale umano attivo contro il recettore dell'Interleuchina-6 utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide
25/03/20	Sobi.IMMUNO-101	Swedish Orphan Biovitrum International (SOBI) - INMI "Lazzaro Spallanzani" - Roma	pazienti Covid-19 con iper-infiammazione e distress respiratorio	Emapalumab, anticorpo monoclonale umano anti-interferone gamma utilizzato per il trattamento della linfocitopenia emofagocitica anakinra, antagonista del recettore per la interleuchina-1(IL-1) utilizzato usato per il trattamento dell'artrite reumatoide e di altre gravi patologie infiammatorie
18/03/20	TOCIDVID-19	Istituto Nazionale Tumori - Fondazione G. Pascale - Napoli	pazienti con polmonite da Covid-19	Tocilizumab, anticorpo monoclonale umanizzato attivo contro il recettore dell'Interleuchina-6 e sviluppato per il trattamento dell'artrite reumatoide
11/03/20	GS-US-540-5773	Gilead Sciences	pazienti con forme severe di Covid-19	Remdesivir, farmaco antivirale sviluppato per il trattamento delle malattie collegate ai virus Ebola e Marburg
11/03/20	GS-US-540-5774	Gilead Sciences	pazienti con forme moderate di Covid-19	Remdesivir, farmaco antivirale sviluppato per il trattamento delle malattie collegate ai virus Ebola e Marburg

Fonte: AIFA

La circolare del ministero ricorda inoltre l'assoluta assenza di evidenze a supporto di farmaci come l'idrossicloroquina o di supplementi vitaminici o integratori alimentari e rimanda, per maggior dettaglio sui trattamenti più indicati sulla base delle attuali evidenze scientifiche, alle schede disponibili sul sito dell'AIFA²⁷⁹.

Tra i farmaci più frequentemente utilizzati in automedicazione contro alcuni sintomi del Covid-19 vi sono i cosiddetti FANS, i Farmaci anti-infiammatori non steroidei. Un recente studio osservazionale realizzato in Gran Bretagna ha analizzato le differenze nel grado di severità della malattia e nel decorso della malattia per i pazienti ospedalizzati tra chi assumeva regolarmente questi farmaci e chi non li assumeva. Le terapie basate su questi farmaci possono quindi proseguire anche durante l'infezione, così come il loro utilizzo per contrastare i sintomi del Covid-19 lieve nella terapia domiciliare²⁸⁰.

In tutto il mondo sono in corso migliaia di trial clinici per verificare l'efficacia contro il Covid-19 di farmaci già esistenti o di nuove molecole. In base ai dati raccolti dall'International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), il registro internazionale degli studi clinici attivo presso l'OMS, sono attualmente in corso 2.960 studi randomizzati controllati²⁸¹, di cui 557 riguardano interventi di profilassi preventiva,

2.305 trattamenti e 98 interventi post-trattamento. Questo numero non tiene conto dei trial in corso che riguardano la medicina tradizionale cinese, che il governo cinese promuove attivamente come rimedio per il Covid-19 accanto ai medicinali riconosciuti in tutto il mondo. Il numero maggiore di trial riguarda farmaci antivirali, da soli o in associazione con altri farmaci (493), antimalarici, da soli o in associazione con altri farmaci (440), antinfiammatori, immunomodulatori o inibitori della Kinase o della proteasi (392), antimicrobici, da soli o in associazione con altri medicinali (267), anticorpi monoclonali (257), anticoagulanti (123), anti-ipertensivi (34).

L'università di Lione ha realizzato un sito internet²⁸² che raccoglie i dati degli studi clinici effettuati sui farmaci e sui trattamenti testati contro il COVID-19. Per ogni farmaco sono elencati gli studi clinici realizzati e, per ciascuno di essi, i risultati in termini di endpoint clinici raggiunti (es. miglioramento clinico a 7, 14 o 28 giorni, ospedalizzazione, ammissione alla terapia intensiva, dimissione, morte, etc.). Nel sito sono disponibili i risultati dei singoli studi nonché un indicatore complessivo dell'efficacia del farmaco in relazione ai singoli endpoint clinici, realizzato effettuando una media ponderata, e sono infine evidenziate le criticità, l'affidabilità complessiva, e i potenziali bias di ciascuno studio.

In Italia l'AIFA, a seguito del decreto legge cosiddetto "CuraItalia"²⁸³, ha adottato procedure straordinarie e semplificate per la presentazione e l'approvazione delle sperimentazioni e degli usi compassionevoli dei farmaci nell'utilizzo contro il Covid-19. Tale percorso prevede una valutazione da parte della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) di AIFA e del comitato etico dell'Istituto Nazionale Malattie

279 AIFA, *Farmaci utilizzabili per il trattamento della malattia COVID-19*. <https://bit.ly/3nrYFm8>

280 Thomas M Drake, Cameron J Fairfield, et al., *Non-steroidal anti-inflammatory drug use and outcomes of COVID-19 in the ISARIC Clinical Characterisation Protocol UK cohort: a matched, prospective cohort study*. The Lancet Rheumatology, may 7, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00104-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00104-1)

281 Nello studio randomizzato controllato (RCT), considerato il sistema ottimale per testare un trattamento, i pazienti che partecipano vengono assegnati in maniera casuale (random) al gruppo che riceve il trattamento di cui si vuole testare l'efficacia oppure ai gruppi di controllo, che non ricevono alcun trattamento (studio placebo-controllato) o ricevono un trattamento precedentemente testato (studio a controllo positivo).

282 <https://www.metaevidence.org>

283 Decreto legge n. 18 del 17 marzo 2020, art. 17. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, Serie Generale, n. 70 del 17 marzo 2020.

Infettive “Lazzaro Spallanzani”. Sul sito dell’AIFA è disponibile una sezione apposita dedicata al Covid-19, nella quale sono disponibili tutte le informazioni sulle sperimentazioni in corso²⁸⁴. Alla data del 29 aprile 2021 sono state approvate 70 sperimentazioni, come dettagliato nella tabella.

In estrema sintesi, i medicinali già esistenti che vengono testati in tutto il mondo contro il Covid-19 sono di due tipi: il primo è costituito da antivirali o comunque da farmaci che cercano di impedire il contagio ovvero di eliminare o ridurre la quantità del patogeno, cioè il virus SARS-CoV-2; il secondo tipo di farmaci è costituito da anti-infiammatori, dal momento che nelle sue forme più gravi la polmonite da Covid-19 è accompagnata da una reazione sproporzionata del sistema immunitario (la cosiddetta “tempesta di citochine”)²⁸⁵. L’Accademia dei Lincei ha pubblicato un documento che passa in rassegna le evidenze ad oggi disponibili sull’efficacia e la sicurezza di nuovi farmaci per la prevenzione e il trattamento di Covid-19 e delle sue complicanze, nonché di alcuni farmaci già in uso per altre patologie²⁸⁶. Per razionalizzare le attività di trial sui farmaci ed ottenere in un tempo più breve robuste evidenze scientifiche sull’efficacia dei trattamenti, l’OMS ha organizzato un grande studio internazionale, denominato SOLIDARITY. Lo studio ha testato su 11.330 pazienti di 405 ospedali in 30 diversi paesi quattro farmaci, per verificare il loro effetto sul tasso di mortalità a 28 giorni dei pazienti trattati col farmaco testato rispetto a quelli trattati con l’abituale standard di cura:

- remdesivir, antivirale messo a punto nel 2009 come trattamento per l’epatite C e successivamente testato contro febbri emorragiche quali Ebola e Marburg: 301 decessi su 2.743 pazienti trattati, 303 su 2.708 non trattati;
- lopinavir/ritonavir, una combinazione di farmaci correntemente utilizzata per il trattamento dell’HIV: 148 decessi su 1.399 pazienti trattati, 146 su 1.399 pazienti non trattati;
- interferon b-1a, un interferone usato per il trattamento della sclerosi multipla: 243 decessi su 2.050 pazienti trattati, 216 su 2.050 pazienti non trattati;
- idrossiclorochina, farmaco utilizzato per il trattamento della malaria: 104 decessi su 947 pazienti trattati, 84 decessi su 906 pazienti non trattati.

I risultati del trial²⁸⁷ indicano chiaramente che questi farmaci hanno mostrato scarso o nessun effetto sulla mortalità a 28 giorni, sull’inizio del trattamento di ventilazione, sulla durata della degenza ospedaliera. Per quanto riguarda l’interferon, in uno studio randomizzato controllato²⁸⁸ condotto su un totale di 98 pazienti in nove ospedali del Regno Unito la somministrazione di questo farmaco tramite inalazione (il trial SOLIDARITY utilizzava invece la somministrazione tramite iniezione) ha raddoppiato la probabilità di miglioramento clinico al quindicesimo o sedicesimo giorno rispetto ai pazienti che hanno rice-

vuto un placebo. Il 22% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo si sono gravemente ammalati e hanno richiesto una ventilazione meccanica, contro il 13% di quelli che hanno ricevuto l’interferon. Tutti i 48 pazienti del gruppo dell’interferon sono sopravvissuti, mentre tre dei 50 che hanno ricevuto il placebo sono morti.

Per quanto riguarda il remdesivir, nonostante le evidenze emerse dal trial OMS, l’agenzia statunitense FDA (Food and Drug Administration) dopo aver concesso a questo farmaco l’autorizzazione per l’uso in emergenza all’inizio di maggio 2020, a fine ottobre ne ha approvato l’uso per i pazienti Covid-19 che richiedono il ricovero in ospedale. L’approvazione è stata concessa sulla base di tre studi randomizzati controllati, tra cui lo studio ACTT-1, finanziato dal NIAID, che ha evidenziato²⁸⁹, nei pazienti ricoverati in ospedale con infezione delle basse vie respiratorie, un tempo medio di recupero di dieci giorni contro i 15 giorni dei pazienti a cui era stato somministrato il placebo, mentre la stima della mortalità a 15 giorni è stata del 6,7% contro l’11,9% e quella a 29 giorni dell’11,4% contro il 15,2%. Il più recente trial su questo farmaco, realizzato alla Johns Hopkins University, ha evidenziato una riduzione del tempo di recupero clinico da sette a cinque giorni, mentre il tasso di mortalità a 28 giorni non è stata considerata statisticamente rilevante²⁹⁰.

Il Veklury (questo il nome commerciale del farmaco) è stato approvato anche dalle agenzie regolatorie di Giappone e Regno Unito, e il 25 giugno 2020 anche l’Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha emanato una “conditional market authorization” all’utilizzo del remdesivir per il trattamento del Covid-19 in adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e di peso superiore a 40 chili con polmonite e che richiedono ossigeno supplementare²⁹¹. A seguito del rilascio delle nuove linee guida da parte dell’Organizzazione Mondiale della Sanità, l’EMA ha richiesto a OMS i dati completi sul trial SOLIDARITY, ed ha annunciato che dopo la loro analisi rivaluterà l’autorizzazione all’immissione in commercio. In Italia l’AIFA ha comunicato²⁹² che alla luce delle indicazioni dell’OMS l’utilizzo di questo farmaco potrà essere considerato esclusivamente in casi selezionati, dopo una accurata valutazione del rapporto tra rischi e benefici.

Un farmaco sul quale sono state effettuate numerose sperimentazioni è l’ivermectina, farmaco antiparassitario ad ampio spettro che fa parte della lista delle medicine essenziali dell’OMS e che ha mostrato promettente attività contro il virus in vitro e in modelli animali. Un trial randomizzato condotto in Egitto su 600 persone²⁹³ ha evidenziato un miglioramento clinico e una riduzione della mortalità rispetto ai gruppi di controllo, ai quali veniva somministrata idrossiclorochina; viceversa un trial randomizzato realizzato in Colombia su 400 adulti

289 J.H. Beigel et al. *Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report*. NEJM, 8 ottobre 2020. <https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>

290 Garibaldi BT, Wang K, Robinson ML, et al. *Comparison of Time to Clinical Improvement With vs Without Remdesivir Treatment in Hospitalized Patients With COVID-19*. JAMA Netw Open. 2021;4(3):e213071. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.3071>

291 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>. La “conditional market authorisation” è l’approvazione di un medicinale che risponde ad esigenze mediche per le quali non esistono risposte farmacologiche, sulla base di dati meno completi di quelli normalmente richiesti. Deve essere comunque dimostrato che i benefici del medicinale superano i suoi rischi e che il richiedente dovrà fornire in futuro i dati clinici completi.

292 AIFA, *Covid-19: AIFA limita l’uso di remdesivir in casi selezionati e consente idrossiclorochina solo in studi clinici randomizzati a domicilio*. 26 novembre 2020. <https://bit.ly/2KLVDTy>

293 Ahmed Elgazzar, Abdelaziz Eltaweel, et al., *Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic*. Research square, dec. 28, 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-100956/v3>

284 <https://www.aifa.gov.it/emergenza-Covid-19>

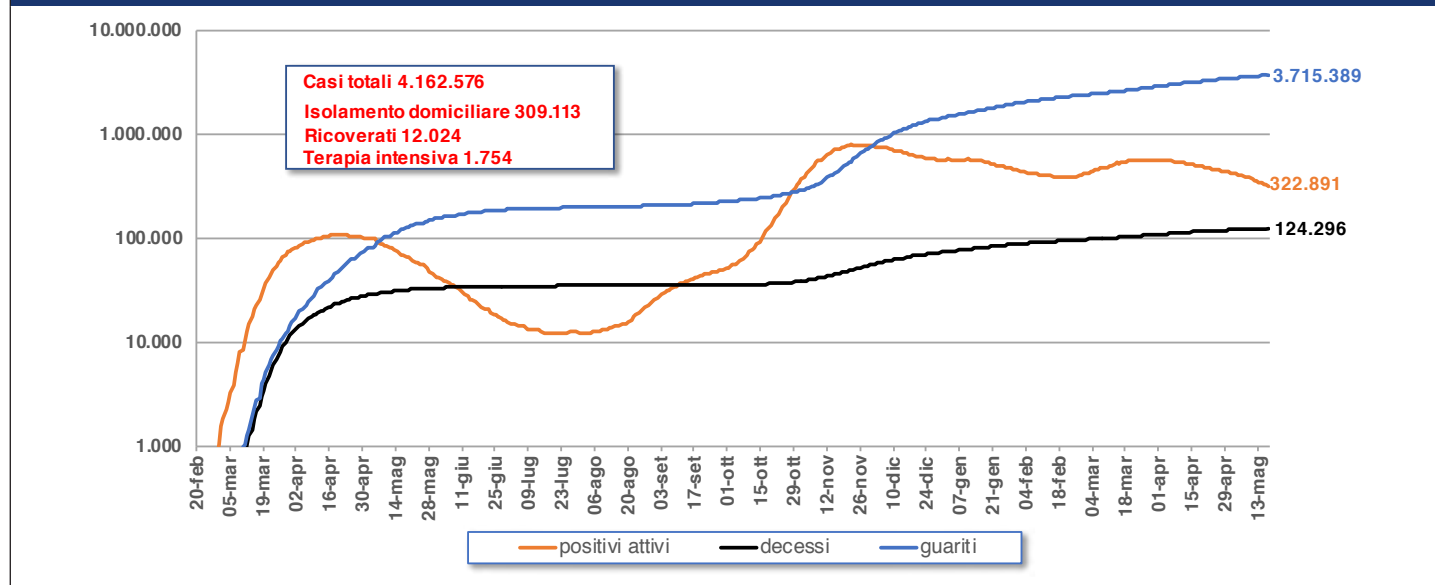
285 Daniel E Leisman, Lukas Ronner, et al., *Cytokine elevation in severe and critical Covid-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes*. The Lancet Respiratory Medicine, 16 ottobre 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30404-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30404-5)

286 Accademia Nazionale dei Lincei, *Farmaci per la prevenzione e il trattamento di COVID-19 - Autunno 2020*, 30 dicembre 2020. <https://bit.ly/2XnXtUj>

287 WHO Solidarity Trial Consortium, et al., *Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - interim WHO SOLIDARITY trial results*. N Engl J Med 2021; 384:497-511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>

288 Phillip D Monk, Richard J Marsden, et al., *Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial*. The Lancet Respiratory Medicine, 12 novembre 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30511-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30511-7)

L'epidemia in Italia, 17 maggio 2021



Dati: Ministero della Salute - Protezione Civile

con Covid-19 moderato ha dimostrato che i pazienti trattati col farmaco nei primi giorni dell'infezione non hanno avuto miglioramenti apprezzabili rispetto a quelli che hanno ricevuto il placebo²⁹⁴. Per il momento sia l'OMS che in Europa l'EMA hanno raccomandato²⁹⁵ di non utilizzare questo farmaco per il trattamento del Covid-19 al di fuori di studi clinici controllati, uno dei quali è in corso anche in Italia, con risultati promettenti ma ancora provvisori.

Altro farmaco presente nella lista delle medicine essenziali dell'OMS che potrebbe avere effetto sul contenimento del virus è la clofazimina, farmaco con potente azione antinfiammatoria utilizzato per varie malattie dermatologiche tra cui la lebbra. Una ricerca realizzata dalle Università di San Diego, Hong Kong e Copenhagen ha evidenziato, per il momento in vitro, che questo farmaco possiede una capacità di inibire la replicazione non soltanto del Sars-CoV-2, ma anche di altri coronavirus. In un modello animale (criceto) la somministrazione profilattica o terapeutica di clofazimina ha ridotto significativamente la carica virale, e ha anche mitigato l'infiammazione associata all'infezione virale. L'applicazione combinata di clofazimina e remdesivir ha mostrato una sinergia antivirale in vitro e in vivo, e ha limitato lo shedding virale nel tratto respiratorio superiore²⁹⁶.

Di recente alcuni ricercatori della Columbia University di New York hanno messo a punto uno spray nasale antivirale che potrebbe essere utilizzato a scopo preventivo per impedire l'infezione da SARS-CoV-2. Lo spray contiene un lipopeptide, costituito da una particella di colesterolo legata ad una catena di aminoacidi, i mattoni delle proteine, che corrisponde esattamente ad un tratto di aminoacidi nella proteina spike del virus. Il lipopeptide si aggancia come una cerniera a una delle catene di aminoacidi della proteina spike, impedendo in questo modo al virus di iniettare il suo RNA nella cellula umana.

294 López-Medina E, López P, Hurtado IC, et al. *Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial*. JAMA. Published online March 04, 2021. <https://www.doi.org/10.1001/jama.2021.3071>

295 EMA advises against use of ivermectin for the prevention or treatment of COVID-19 outside randomised clinical trials, 22 marzo 2021. <https://bit.ly/3ceZLgY>

WHO, *Therapeutics and Covid-19*, cit. <https://bit.ly/3cHa2CY>

296 Yuan, S., Yin, X., Meng, X. et al. *Clofazimine broadly inhibits coronaviruses including SARS-CoV-2*. Nature (march 16, 2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03431-4>

Lo spray si è dimostrato sinora efficace in test in vitro e sui furetti²⁹⁷, animali spesso utilizzati nelle ricerche sui patogeni respiratori perché i loro polmoni sono molto simili a quelli dell'uomo. In un altro esperimento²⁹⁸ si è osservato che comuni colluttori orali a base di cloruro di cetilpiridinio, Etil lauroil arginato e povidone iodio (PVP-I) riescono ad eliminare il virus nelle colture cellulari, anche se saranno necessari ulteriori studi per determinare se queste formulazioni possono inattivare il virus anche in vivo nella cavità oro-faringea, e se ciò può avere un impatto sul rischio di trasmissione.

Un altro farmaco antivirale che potrebbe dimostrarsi efficace contro il SARS-CoV-2 è il Molnupiravir (codici di sviluppo MK-4482 e EIDD-2801), inibitore di ribonucleoside analogo N4-idrossicitidina (NHC). Questo farmaco agisce inibendo la polimerasi, un enzima che il virus a RNA utilizzano per replicarsi. Sviluppato originariamente per il trattamento dell'influenza alla Emory University di Atlanta, questo farmaco, che viene somministrato per bocca, ha dimostrato, sia nei test in vitro che in uno studio condotto sui furetti²⁹⁹, una notevole capacità di bloccare la replicazione del virus. Attualmente la Ridgeback Biotherapeutics e la multinazionale Merck, che detengono i diritti sul farmaco, stanno conducendo in tutto il mondo, ed anche in Italia, due trial clinici di fase 2/3 rispettivamente su pazienti ospedalizzati che su pazienti non ospedalizzati³⁰⁰. Questo farmaco è stato al centro di controversie politiche: la rivista Science ha rivelato³⁰¹ che nel mese di aprile l'amministrazione Trump avrebbe esercitato pressioni indebite su alcuni funzionari della BARDA³⁰² per finanziare lo

297 Rory D. de Vries, Katharina S. Schmitz, et al., *Intranasal fusion inhibitory lipopeptide prevents direct contact SARS-CoV-2 transmission in ferrets*. Science 17 Feb 2021: eabf4896. <https://www.doi.org/10.1126/science.abf4896>

298 Evelina Statkute, Anzelika Rubina, et al., *Brief Report: The Virucidal Efficacy of Oral Rinse Components Against SARS-CoV-2 In Vitro*. BioRxiv, 18 novembre 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.11.13.381079>

299 Cox, R.M., Wolf, J.D. & Plemper, R.K. *Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets*. Nat Microbiol (2020). <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00835-2>

300 clinicaltrials.gov, <https://bit.ly/36WDL0c>

301 Jon Cohen, Charles Piller, *Emails offer look into whistleblower charges of cronyism behind potential Covid-19 drug*. Science, 13 maggio 2020. <https://bit.ly/3ozziwR>

302 BARDA (Biomedical Advanced Research and Development Authority) è l'ufficio del Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani degli Stati Uniti (HHS) responsabile dell'approvvigionamento e dello sviluppo di contromisure mediche,

sviluppo di questo farmaco.

Anziché colpire le proteine virali, come avviene con i farmaci antivirali, un approccio terapeutico alternativo può essere quello di inibire le proteine umane che interagiscono con il virus e che sono necessarie ad esso per compiere il proprio ciclo vitale. Una tra queste è la proteina eEF1A (Elongation factor 1- α 1), che viene inibita dalla Plitidepsina, un composto chimico estratto dall'*Aplidium albicans*, invertebrato marino della famiglia dei tunicati. Negli studi in vitro la Plitidepsina ha mostrato una capacità di ridurre la replicazione del virus molto superiore al remdesivir, e il suo utilizzo profilattico in modelli animali ha dimostrato notevoli capacità di protezione contro l'infezione³⁰³. La società spagnola Pharmamar, che commercializza il farmaco con il nome Aplidin per il trattamento di alcuni tumori tra cui il mieloma multiplo, sta conducendo test clinici sul farmaco per verificare la sua utilità nel trattamento di pazienti con Covid-19³⁰⁴.

Un filone di ricerca che appare promettente è quello che, piuttosto che cercare di bloccare la replicazione del virus, agisce sulle cellule infettate dal Sars-CoV-2, che nei polmoni si fondono tra loro formando pneumociti, caratterizzati spesso dalla presenza di più nuclei cellulari, che causano frequenti trombosi nelle forme più gravi di Covid-19. Queste fusioni cellulari sembrano determinate dall'azione della proteina spike, che attiva una proteina, TMEM16, che provoca la fusione delle membrane delle cellule infette. Un gruppo di lavoro del King's College di Londra, dell'Università di Trieste e del Centro di Ingegneria Genetica e Biotecnologie (Icgeb) di Trieste ha effettuato uno screening³⁰⁵ su circa 3.000 farmaci già registrati alla ricerca di molecole che inibissero l'azione di questa proteina e, con essa, la fusione delle membrane cellulari e che, nello stesso tempo, avessero un effetto contro la replicazione del virus e il collegato effetto citopatico sulle cellule. Il farmaco più promettente in questo senso si è rivelato il Niclosamide, disponibile sin dal 1958, presente nella lista delle medicine essenziali dell'OMS ed utilizzato contro i vermi intestinali come la tenia. Attualmente sono in corso in tutto il mondo numerosi studi per testare l'efficacia di questo farmaco contro il Covid-19 nei diversi stadi della malattia o anche a fini profilattici.

I farmaci cortisonici sono al momento i più efficaci nel contrasto alle forme severe di Covid-19. L'OMS ha recentemente pubblicato una meta-analisi³⁰⁶ di sette ricerche condotte in tutto il mondo sull'utilizzo di tre farmaci steroidei - desametasone, idrocortisone e metilprednisolone - nella cura dei pazienti Covid-19 critici, dal quale è emerso che la somministrazione di corticosteroidi ai pazienti critici ha ridotto di circa il 20% la mortalità a 28 giorni rispetto ai pazienti ai quali

principalmente contro il bioterrorismo, nonché contro l'influenza pandemica e le malattie emergenti.

303 Kris M. White, Romel Rosales, Soner Yildiz, et al., *Plitidepsin has potent preclinical efficacy against SARS-CoV-2 by targeting the host protein eEF1A*. Science 26 Feb 2021; Vol. 371, Issue 6532, pp. 926-931. <https://www.doi.org/10.1126/science.abf4058>

304 Spanish Clinical Trials Registry, *Estudio para evaluar el perfil de seguridad de plitidepsina en pacientes con COVID-19 que precisen ingreso hospitalario*. reec.aemps.es/reec/estudio/2020-001993-31

Clinicaltrials.gov, *Proof of Concept Study to Evaluate the Safety Profile of Plitidepsin in Patients With COVID-19 (APLICOV-PC)*. <https://bit.ly/3b48HVX>

305 Braga, L., Ali, H., Secco, I. et al. *Drugs that inhibit TMEM16 proteins block SARS-CoV-2 Spike-induced syncytia*. Nature (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03491-6>

306 The WHO Rapid Evidence Appraisal for Covid-19 Therapies (REACT) Working Group. *Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With Covid-19: A Meta-analysis*. JAMA. Published online September 02, 2020. <https://www.doi.org/10.1001/jama.2020.17023>

era stata somministrata la cura standard o un placebo.

In particolare, il trial nazionale britannico RECOVERY ha confermato per i pazienti in condizioni serie o critiche l'utilità del desametasone, un farmaco ampiamente utilizzato sia per uso umano che veterinario, ed estremamente economico. Il trattamento col desametasone ha ridotto di un terzo il numero di decessi tra i pazienti sottoposti a ventilazione, e di un quinto tra quelli ai quali veniva somministrato ossigeno, mentre non vi sono stati miglioramenti significativi per i pazienti ai quali non era praticato alcun supporto respiratorio³⁰⁷. Sulla base di queste evidenze, anche l'EMA ha approvato l'utilizzo del desametasone per il trattamento di pazienti che richiedono ossigeno o ventilazione meccanica³⁰⁸. L'AIFA, sulla base delle attuali conoscenze, indica l'uso dei corticosteroidi come uno standard di cura per questo tipo di pazienti, in quanto è l'unico che ha dimostrato un beneficio in termini di riduzione della mortalità³⁰⁹. Per quanto riguarda la tipologia di corticosteroide, sebbene le evidenze più robuste siano state ottenute con il desametasone, è ipotizzabile un effetto di classe, quindi l'AIFA indica anche metilprednisolone, prednisone e idrocortisone. Un altro farmaco cortisonico, il budesonide, inserito nella lista dei farmaci essenziali dell'OMS per il trattamento dell'asma, ha dimostrato promettenti potenzialità nel contrastare la malattia nelle sue fasi iniziali. Un trial condotto dall'Università di Oxford su adulti con sintomi lievi di Covid-19 ha evidenziato nei pazienti trattati col farmaco una probabilità cinque volte inferiore di ricorrere al pronto soccorso o al ricovero ospedaliero rispetto ai pazienti trattati con lo standard di cura. Lo studio ha inoltre evidenziato tra i pazienti trattati col farmaco una lieve riduzione della durata dei sintomi e una minore frequenza di episodi febbrili³¹⁰.

Oltre al remdesivir ed ai corticosteroidi, gli unici altri medicinali che, al momento, l'AIFA riporta tra quelli indicati per il trattamento del Covid-19, sono le eparine a basso peso molecolare, indicate in basso dosaggio nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità, nonché, in dosaggi più elevati e dopo attenta valutazione, per i pazienti Covid-19 gravi con elevati livelli di D-dimero, un indicatore diagnostico di trombosi o embolia polmonare.

L'obiettivo di ridurre il rischio della formazione di trombi nei vasi sanguigni è alla base della decisione recentemente assunta³¹¹ dai responsabili del trial nazionale britannico RECOVERY di inserire tra i farmaci testati anche l'aspirina, che tra le sue caratteristiche ha anche quella di fluidificare il sangue. A non meno di 2.000 pazienti saranno somministrati 150 mg di aspirina al giorno oltre al consueto standard di cura, e i risultati saranno confrontati con quelli di altri 2.000 pazienti che riceveranno soltanto lo standard di cura. L'indicatore principale che sarà valutato è la mortalità dopo 28 giorni, quelli secondari includono l'impatto sulla degenza ospedaliera e la neces-

307 University of Oxford, *Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of Covid-19*. News release, 16 giugno 2020. <https://bit.ly/2UROQ3H>

308 European Medicine Agency, *EMA endorses use of dexamethasone in Covid-19 patients on oxygen or mechanical ventilation*, 18 settembre 2020. <https://bit.ly/3hFGHrK>

309 Agenzia Italiana del Farmaco, *Corticosteroidi nella terapia dei pazienti adulti con Covid-19*. Prima pubblicazione: 6 ottobre 2020. <https://bit.ly/3iDdkGZ>

310 Sanjay Ramakrishnan, Dan V. Nicolau Jr, et al., *Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial*. The Lancet Resp. med., apr. 9, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00160-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0)

311 News Release, *Aspirin to be investigated as a possible treatment for Covid-19 in the RECOVERY trial*, 6 novembre 2020. <https://bit.ly/3mYGeDR>

sità di ventilazione.

L'esigenza di somministrare farmaci che fluidificano il sangue deriva dal fatto che lo stato iperinflammatorio tipico dei casi gravi di Covid-19 può causare, tra le altre conseguenze, complicazioni trombotiche. Una recente ricerca della Columbia University di New York ha cercato di stabilire se l'uso delle statine, farmaci utilizzati per la riduzione del colesterolo e che sono noti per avere proprietà antinfiammatorie e antitrombotiche, possa costituire un fattore di protezione nei confronti delle comorbidità gravi del Covid-19. L'indagine ha verificato che l'uso delle statine è significativamente associato a minori probabilità di decesso nei pazienti che le utilizzavano prima dell'infezione³¹².

Altri farmaci, ampiamente utilizzati nelle prime fasi della malattia, hanno mostrato di non avere alcun effetto sull'infezione da SARS-CoV-2. Oltre a quelli già testati nel trial SOLIDARITY, il trial RECOVERY ha testato l'efficacia dell'azitromicina, un antibiotico ampiamente utilizzato che ha anche un effetto antinfiammatorio ed aveva mostrato qualche attività in vitro anche contro il virus SARS-CoV-2. Dallo studio³¹³ è emerso che i pazienti trattati con questo farmaco non hanno ricavato alcun beneficio, né in termini di riduzione della mortalità, né in termini di durata del ricovero ospedaliero, né infine in termini di riduzione del rischio di essere sottoposti a ventilazione meccanica invasiva.

Tra i farmaci di cui è stata acclarata l'inefficacia, l'idrossiclorochina è certamente la più famosa, essendo stata al centro di controversie politiche - è stata fortemente promossa, senza alcuna evidenza che ne decretasse l'efficacia, dal presidente americano Trump e da quello brasiliano Bolsonaro - nonché di veri e propri colpi di scena editoriali, con ricerche sul suo utilizzo prima pubblicate e poi contestate e ritirate. Uno studio osservazionale³¹⁴ condotto su oltre 96.000 cartelle cliniche di 671 ospedali in sei continenti, dal quale emergeva un aumento di mortalità e di complicanze cardiache associato all'uso del farmaco, è stato ritirato dalla rivista *Lancet* dopo che erano emerse irregolarità nella raccolta dei dati, effettuata da una società che si è rifiutata di fornirli ad un gruppo di esperti indipendenti per la loro valutazione. Oltre che nel trattamento dei pazienti ospedalizzati, l'idrossiclorochina non si è dimostrata efficace neanche nella profilassi delle persone che esposte al virus. Due studi, uno condotto negli Stati Uniti e in Canada³¹⁵, l'altro in Catalogna³¹⁶, non hanno dimostrato differenze significative di incidenza dell'infezione tra persone sane alle quali è stato somministrato il farmaco rispetto a quelle alle quali non è stato dato. L'OMS, nelle sue linee guida sui medicinali per la prevenzione del Covid-19, ha espresso una "forte raccomandazione" contro l'utilizzo di questo farmaco per la prevenzione della malattia³¹⁷.

312 Gupta, A., Madhavan, M.V., Poterucha, T.J. et al. *Association between antecedent statin use and decreased mortality in hospitalized patients with COVID-19*. *Nat Commun* 12, 1325 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21553-1>

313 Peter W Horby, Alistair Roddick, Enti Spata, et al., *Azithromycin in Hospitalised Patients with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial*. MedRxiv, 14 dicembre 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.12.10.20245944>

314 Mandeep R Mehra, Sapan S Desai, Frank Ruschitzka, Amit N Patel, *Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of Covid-19: a multinational registry analysis*. *The Lancet*, 22 maggio 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)

315 David R. Boulware, Matthew F. Pullen, et al, *A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19*. *NEJM*, 3 giugno 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016638>

316 Oriol Mitjà, Ph.D., Marc Corbacho-Monné, et al., *A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19*. *NEJM*, 24 novembre 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021801>

317 WHO Guideline Development Group (GDG), A living WHO guideline on

Anche i responsabili del trial clinico randomizzato nazionale britannico RECOVERY hanno sospeso l'utilizzo dell'idrossiclorochina, avendo constatato nel corso delle periodiche verifiche che questo farmaco non ha mostrato alcuna superiorità sugli altri trattamenti nella cura dei pazienti ospedalizzati con Covid-19. E il comitato di sicurezza dell'autorità europea EMA, dopo essere stato informato a maggio 2020 dall'Agenzia spagnola per i medicinali AEMPS di sei casi di disturbi psichiatrici in pazienti con Covid-19 ai quali erano state somministrate dosi di idrossiclorochina superiori a quelle indicate per i pazienti che assumono abitualmente questo farmaco, ha avviato una revisione di tutti i dati disponibili, dalla quale è emerso un legame tra l'uso di questi medicinali e il rischio di disturbi psichiatrici e comportamenti suicidi³¹⁸. In Italia l'AIFA, anche a seguito di una recente sentenza del Consiglio di Stato³¹⁹, ha ribadito la raccomandazione di non utilizzare questo farmaco sui pazienti ospedalizzati, alla luce delle evidenze che si sono accumulate sulla completa mancanza di efficacia e l'aumento di eventi avversi, e non ritiene utile autorizzare nuovi studi clinici; per quanto riguarda i pazienti gestiti a domicilio, con bassa gravità e nelle fasi iniziali della malattia, AIFA non raccomanda l'utilizzo del farmaco, e le eventuali prescrizioni nei singoli casi si configura come utilizzo off label³²⁰.

Oltre all'idrossiclorochina/cloroquina, l'AIFA ha deciso di sospendere l'autorizzazione all'utilizzo off-label, e la conseguente rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale, per i seguenti farmaci o combinazioni di farmaci:

- azitromicina
- darunavir/cobicistat;
- lopinavir/ritonavir;

L'uso controllato di questi farmaci rimane invece consentito negli studi clinici approvati (vedi tabella) oltre che ovviamente per le patologie diverse dal Covid-19 per le quali sono indicati. Il quadro completo e sempre aggiornato con le schede informative sui farmaci utilizzati per emergenza COVID-19 e relative modalità di prescrizione è disponibile sul sito AIFA³²¹.

Anche la FDA ha revocato l'autorizzazione all'uso in emergenza di cloroquina ed idrossiclorochina per il trattamento del Covid-19, sostenendo che sulla base delle evidenze scientifiche disponibili è improbabile che questi farmaci siano efficaci nel trattamento della malattia, e che comunque i potenziali benefici non sono tali da bilanciare i rischi di complicanze cardiache e gli altri effetti collaterali noti. La Cina invece mantiene tuttora questo farmaco nelle sue linee guida per il trattamento del Covid-19.

Altro farmaco che è stato sottoposto a sperimentazione anche nel nostro paese è il Tocilizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato attivo contro il recettore dell'Interleuchina-6, che viene utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide. Il trial nazionale britannico RECOVERY³²² ha attestato una sia pur moderata efficacia di

drugs to prevent covid-19, *BMJ* 2021;372:n526. <https://doi.org/10.1136/bmj.n526>

318 EMA, *Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 23-26 November 2020 - News 27/11/2020: Update to information on psychiatric disorders for chloroquine and hydroxychloroquine*. <https://bit.ly/39sJWcK>

319 Ordinanza del Consiglio di Stato n. 7097/2020 pubblicata l'11 dicembre 2020.. 320 AIFA, idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19 - Update del 22 dicembre 2020. <https://bit.ly/3nKWRnu>

321 AIFA, *Farmaci utilizzabili per il trattamento della malattia COVID-19*. <https://bit.ly/3qMKoBE>

322 Peter W Horby, Mark Campbell, et al., *Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial*. *MedRxiv*, 11 febbraio 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21249258>

questo farmaco nei casi severi o critici di Covid-19. Il 29% dei pazienti che hanno ricevuto tocilizumab tra il 23 aprile 2020 e il 25 gennaio 2021, ovvero 596 su 2.022, sono deceduti entro 28 giorni dal ricovero, contro 694 su 2.094 (33%) dei pazienti che avevano ricevuto le cure abituali. Il farmaco ha anche aumentato dal 47% al 54% le probabilità di essere dimessi dall'ospedale entro 28 giorni. I pazienti del gruppo tocilizumab che non ricevevano ventilazione meccanica invasiva al momento dell'arruolamento nello studio hanno inoltre evidenziato minori probabilità (33% contro 38%) di peggiorare sino ad aver bisogno di tale trattamento.

Altri studi condotti sul tocilizumab e su un altro monoclonale antagonista dell'Interleuchina-6, il sarilumab, per i pazienti in condizioni severe o critiche, hanno dato risultati contrastanti³²³: alcuni ne hanno attestato l'utilità, altri non hanno riscontrato significativi miglioramenti rispetto agli standard di cura. Secondo un editoriale recentemente pubblicato sul *New England Journal of Medicine*³²⁴, una delle ragioni di questa apparente contraddizione potrebbe essere che non in tutti gli studi clinici effettuati il gruppo di pazienti di controllo (quello rispetto al quale si verifica l'effetto del farmaco) è stato trattato con corticosteroidi, che sono entrati stabilmente nella pratica clinica per i pazienti Covid-19 soltanto a partire dal mese di luglio 2020.

Anche il Baricitinib, inibitore selettivo delle Janus chinasi Jak1 e Jak2, utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide e della dermatite atopica, si è dimostrato efficace, da solo o in associazione con altri farmaci, nel bloccare la cascata immunitaria e ridurre la replicazione virale. La FDA ha concesso³²⁵ l'autorizzazione per l'uso in emergenza della combinazione baricitinib-remdesivir basandosi sui risultati del-

323 Rosas I, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med*, 25 febbraio 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028700>

The REMAP-CAP Investigators, *Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19*. *N Engl J Med*, 25 febbraio 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100433>

Salama Carlos, Han Jian, Yau Linda, et al., *Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia*. *N Engl J Med*, 7 gennaio 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>

Perrone, F, Piccirillo, M.C., Ascierio, P.A. et al. *Tocilizumab for patients with Covid-19 pneumonia. The single-arm TOCIVID-19 prospective trial*. *J Transl Med* 18, 405 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02573-9>

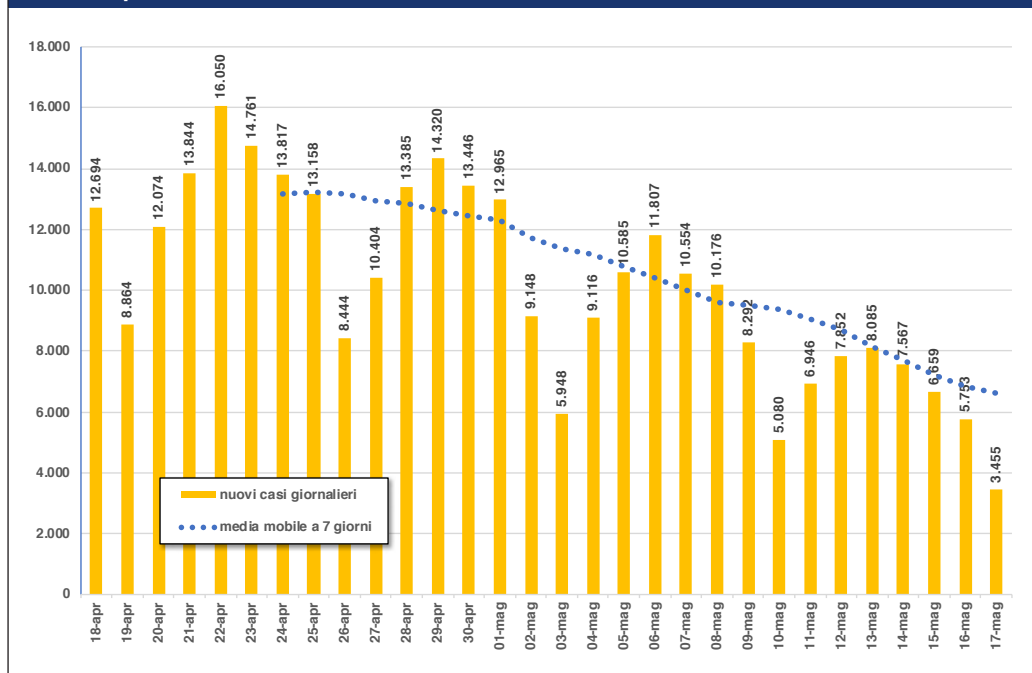
Carlo Salvarani, Giovanni Dolci, Marco Massari, et al., *Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With Covid-19 Pneumonia. A Randomized Clinical Trial*. *JAMA Internal Medicine*, 20 ottobre 2020. <https://www.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6615>

G. Guaraldi et al., *Tocilizumab in patients with severe Covid-19: a retrospective cohort study*. *The Lancet Rheumatology*, 24 giugno 2020. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9)

324 Eric J. Rubin, Dan L. Longo, and Lindsey R. Baden, *Interleukin-6 Receptor Inhibition in Covid-19 — Cooling the Inflammatory Soup*. *N Engl J Med*, 25 febbraio 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2103108>

325 Fda News Release, *Coronavirus (Covid-19) Update: FDA Authorizes Drug Combination for Treatment of Covid-19*, 19 novembre 2020. <https://bit.ly/3pSDRoj>

Nuovi casi positivi in Italia nell'ultimo mese



Dati: Ministero della Salute - Protezione Civile

lo studio ACTT-2 condotto negli Stati Uniti dal NIAID. Da questo studio randomizzato in doppio cieco³²⁶ emerge che la combinazione remdesivir-baricitinib riduce il tempo di recupero dei pazienti ospedalizzati in media un giorno (7 anziché 8) nei pazienti trattati con entrambi i medicinali rispetto al solo utilizzo del remdesivir. La riduzione sale a otto giorni (10 contro 18) per i pazienti che necessitano di ventilazione non invasiva. La mortalità è stata del 5,6% per il gruppo baricitinib-remdesivir, del 7,8% nel gruppo remdesivir, nel quale si è inoltre osservata una maggiore frequenza di reazioni avverse. Uno studio randomizzato in doppio cieco realizzato dalla società produttrice non ha evidenziato significative differenze rispetto allo standard di cura per quanto riguarda la proporzione di pazienti il cui status clinico entro 28 giorni è progredito verso l'ossigenazione supplementare, l'intubazione o il decesso; tuttavia nel gruppo di pazienti che ha ricevuto il baricitinib in aggiunta allo standard di cura è stata riscontrata una riduzione della mortalità, particolarmente pronunciata tra i pazienti che all'inizio del trattamento erano sottoposti a ventilazione non invasiva³²⁷.

Uno studio osservazionale realizzato in Spagna³²⁸ ha evidenziato, nei pazienti con polmonite SARS-CoV-2 da moderata a grave, che la combinazione del baricitinib con corticosteroidi provoca un miglioramento della funzione polmonare rispetto all'uso dei corticosteroidi da soli. Una serie di studi condotti in Italia hanno evidenziato, sia in vitro che nella pratica clinica, l'efficacia di questo farmaco per il trattamento del Covid-19, in termini sia di sicurezza che di effi-

326 Andre C. Kalil, Thomas F. Patterson, Aneesh K. Mehta, et al., *Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19*, *N Engl J Med* 2021; 384:795-807. <https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa2031994>

327 Lilly News Release, *Lilly and Incyte announce results from the Phase 3 COV-BARRIER study of baricitinib in hospitalized COVID-19 patients*. April 8, 2021. <https://bit.ly/3dS4SDc>

328 Jose Luis Rodriguez-Garcia, Gines Sanchez-Nievas, et al., *Baricitinib improves respiratory function in patients treated with corticosteroids for SARS-CoV-2 pneumonia: an observational cohort study*, *Rheumatology*, keaa587, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa587>

cia terapeutica³²⁹. L'EMA ha avviato la valutazione dell'estensione di utilizzo di questo farmaco per il trattamento di pazienti ospedalizzati Covid-19 di età superiore ai dieci anni che richiedono la somministrazione di ossigeno supplementare³³⁰.

Un altro farmaco anti-infiammatorio che è sottoposto a sperimentazione contro il Covid-19 in numerosi studi clinici, sia in Italia che all'estero, è la colchicina, farmaco utilizzato per il trattamento della gotta e di varie sindromi infiammatorie tra le quali la cosiddetta "Febbre Mediterranea Familiare". Il più ampio di questi studi, condotto in Canada su circa 4.500 pazienti non ospedalizzati suddivisi tra il braccio del trattamento e quello del placebo, ha evidenziato risultati incoraggianti: tra i 2.075 pazienti con PCR positiva trattati col farmaco vi sono stati 93 ricoveri, con 10 pazienti sottoposti a ventilazione meccanica e 10 decessi; nei 2.084 pazienti del gruppo del placebo 123 ricoveri, 20 pazienti ventilati meccanicamente, 9 decessi³³¹.

Altra possibilità terapeutica è l'utilizzo del plasma purificato dei pazienti che hanno superato l'infezione; è una terapia già utilizzata un secolo fa, ai tempi dell'influenza spagnola, e più recentemente durante le epidemie di Ebola ed influenza aviaria, e si basa sul principio che gli anticorpi sviluppati dal paziente che si è ripreso dall'infezione possono rafforzare il sistema immunitario di altri pazienti. La FDA americana il 23 agosto ha concesso l'autorizzazione all'uso in emergenza del plasma di convalescente, sulla base di uno studio³³² che riscontrava una lieve riduzione tasso di mortalità tra i pazienti che hanno ricevuto il plasma entro tre giorni dalla diagnosi rispetto ai pazienti che l'avevano ricevuto dal quarto giorno in poi. Lo studio tuttavia non prevedeva un braccio di controllo, ovvero pazienti trattati con placebo rispetto ai quali confrontare l'efficacia del plasma nei pazienti trasfusi. Il trial nazionale britannico RECOVERY ha pubblicato i dati definitivi della sua sperimentazione su 11.558 pazienti ospedalizzati, di cui 5.795 trattati con plasma e 5.763 con lo standard di cura. Dallo studio emerge che questa terapia non ha dato alcun beneficio: identico tra i due gruppi (24%) il tasso di mortalità a 28 giorni; 66% la percentuale dei pazienti dimessi entro 28 giorni per il gruppo trattato

329 Delia Goletti, Fabrizio Cantini, *Baricitinib Therapy in COVID-19 Pneumonia - A Fulfilled Unmet Need*. NEJM, N Engl J Med 384;9, 867-869, <https://www.doi.org/10.1056/NEJMe2034982>

Fabrizio Cantini, Laura Niccoli, Carlotta Nannini, et al., *Beneficial impact of Baricitinib in Covid-19 moderate pneumonia; multicentre study*. Journal of Infection, Vol. 81, 4, October 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.052>

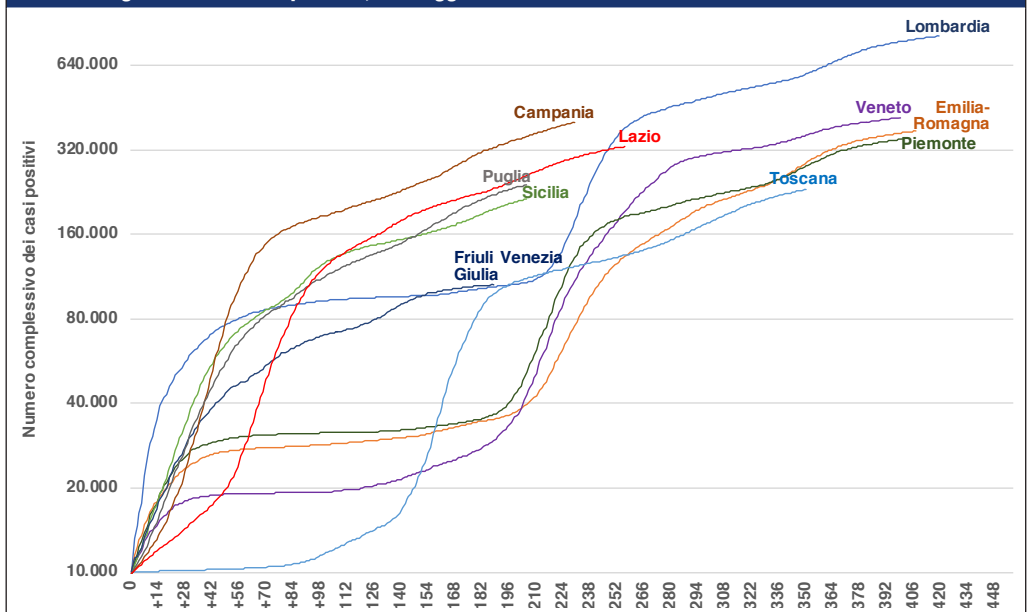
4. Petrone L, Petruccioli E, et al., *In-vitro evaluation of the immunomodulatory effects of baricitinib: implication for COVID-19 therapy*. J Infect. 2021 Feb 24;S0163-4453(21)00094-3. <https://www.doi.org/10.1016/j.jinf.2021.02.023>

330 EMA News, *EMA starts evaluating use of Olumiant in hospitalised COVID-19 patients requiring supplemental oxygen*, apr. 29, 2021. <https://bit.ly/2Rds6vQ>

331 Jean-Claude Tardif, Nadia Bouabdallaoui, Philippe L L'Allier, et al., *Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19*. MedRxiv, 27 gennaio 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.26.21250494>

332 Joyner M.J., Jenefeld J. W., et al., *Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with Covid-19: Initial Three-Month Experience*. medRxiv preprint, 12 agosto 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.08.12.20169359>

Le dieci Regioni italiane con più casi, 17 maggio 2021



Dati Ministero della Salute - Protezione Civile

con plasma, contro il 67% del gruppo di controllo; e infine 28% di pazienti intubati tra i trattati, 29% tra i non trattati³³³.

Ed anche il trial italiano TSUNAMI, promosso da Istituto Superiore di Sanità e AIFA, ha comunicato i primi risultati delle sperimentazioni effettuate in 27 centri clinici per complessivi 487 pazienti, che confermano che questo trattamento non ha portato beneficio ai pazienti trattati in termini di riduzione del rischio di peggioramento respiratorio o di morte nei primi trenta giorni di ricovero³³⁴.

Le evidenze cliniche sull'utilizzo di questa terapia continuano ad accumularsi: alcune evidenziano una modesta o nulla efficacia nel migliorare la condizione dei pazienti, il tempo di recupero e il tasso di mortalità, altre sembrano suggerire invece una qualche efficacia clinica, soprattutto quando la somministrazione del plasma avviene nelle fasi iniziali della terapia³³⁵.

Un gruppo di ricerca coordinato dall'università di Basilea in Svizzera ha condotto una revisione sistematica e meta-analisi di 10 studi randomizzati controllati per un totale di quasi 12.000 pazienti. Dall'analisi è emerso che l'uso del plasma convalescente nei pazienti Covid-19 non ha migliorato la percentuale di sopravvivenza o lo stato clinico, non ha fatto diminuire la durata del ricovero ospedaliero, non ha ridotto la necessità del ricorso alla ventilazione meccanica³³⁶.

333 Peter W Horby, Lise Estcourt, et al., *Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial*. MedRxiv, 10 marzo 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.03.09.21252736>

334 AIFA, *COVID-19: Studio Tsunami, il plasma non riduce il rischio di peggioramento respiratorio o morte*, 8 aprile 2021. <https://bit.ly/3s35ISW>

335 Anup Agarwal, Aparna Mukherjee, et al., *Convalescent plasma in the management of moderate Covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial)*. BMJ October 22, 2020;371:m3939. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3939>

Ventura A. Simonovich, M.D., Leandro D. Burgos Pratz, et al., *A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia*. NEJM, 24 novembre 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031304>

Romina Libster, Gonzalo Pérez Marc, et al., *Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults*, NEJM, January 6, 2021. <https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa2033700>

336 Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, et al. *Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA. Published online February 26, 2021. <https://www.doi.org/10.1001/jama.2021.1101>

In Italia, a seguito di alcune sperimentazioni effettuate, tra gli altri, dal policlinico San Matteo di Pavia e dall'ospedale Carlo Poma di Mantova, è stato avviato uno studio nazionale comparativo randomizzato (TSUNAMI) per valutare l'efficacia e il ruolo del plasma ottenuto da pazienti convalescenti da Covid-19, coordinato dal Ministero della Salute, dall'Istituto Superiore di Sanità e dall'AIFA, ed al quale partecipano 56 centri clinici in 12 regioni.

Il sangue dei pazienti che hanno superato l'infezione è utile anche per l'estrazione e la clonazione di anticorpi monoclonali umani dalle cellule B, che possono quindi essere testati per valutarne l'attività neutralizzante nei confronti del virus e successivamente come opzione terapeutica o come strumento per velocizzare lo sviluppo dei vaccini.

Due di questi farmaci anticorpi hanno già ottenuto l'approvazione per l'uso in emergenza da parte della FDA americana³³⁷. Il primo, denominato REGEN-COV e prodotto dalla Regeneron, è un cocktail di due anticorpi monoclonali, casirivimab e imdevimab³³⁸, ed è stato inserito nel trial nazionale britannico RECOVERY. I risultati provvisori³³⁹ di un trial clinico su pazienti Covid-19 ambulatoriali avevano evidenziato una riduzione della carica virale; quelli definitivi, contenuti per il momento in un comunicato stampa³⁴⁰, indicano una riduzione del 70% del rischio di ospedalizzazione o decesso nei pazienti non ospedalizzati ad alto rischio.

In un secondo studio, i cui risultati sono stati anticipati con un comunicato stampa³⁴¹, questo cocktail è stato utilizzato a scopo profilattico tramite iniezione sottocutanea su pazienti ad elevato rischio di infezione, come per esempio i contatti stretti di casi positivi confermati, ed ha mostrato un tasso di protezione contro le infezioni sintomatiche dell'81%. Tra gli individui che hanno sviluppato infezioni sintomatiche, quelli che avevano ricevuto il monoclonale hanno eliminato il virus più velocemente e hanno avuto una durata dei sintomi molto più breve.

Il secondo anticorpo monoclonale, denominato bamlanivimab o LY-CoV555, è stato realizzato dalla biotech canadese AbCellera in collaborazione con il gruppo farmaceutico Eli Lilly. Su questo farmaco sono stati realizzati tre studi clinici: nel primo, effettuato su pazienti ambulatoriali³⁴², il farmaco ha mostrato una modesta efficacia nella riduzione della carica virale ed ha ridotto la percentuale di ricoveri in ospedale, anche se i numeri della sperimentazione sono risultati troppo bassi per poter avere una robusta rilevanza statistica. Nel secondo studio³⁴³ invece il farmaco si è rivelato privo di efficacia sui pazienti

ospedalizzati, tanto che lo studio è stato interrotto prima del completamento³⁴⁴, essendo stata riscontrata una bassa probabilità che il farmaco producesse risultati significativi per questa tipologia di pazienti. Nel terzo studio il LY-CoV555 è stato testato da solo ed in associazione con un altro anticorpo monoclonale, etesevimab o LY-CoV016, realizzato in collaborazione con la biotech cinese Junshi Biosciences, su pazienti non ospedalizzati con malattia lieve o moderata. La terapia con i due anticorpi sembra evidenziare una riduzione di carica virale, ospedalizzazioni e decessi, mentre la monoterapia con bamlanivimab non ha evidenziato nessuna differenza significativa rispetto al placebo³⁴⁵. Sulla base di questo studio la FDA il 9 febbraio 2021 ha concesso l'autorizzazione per l'utilizzo in emergenza del cocktail bamlanivimab-etesevimab per il trattamento della malattia Covid-19 in forma lieve o moderata negli adulti e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 12 anni e con un peso di almeno 40 chilogrammi, che risultano positivi al virus e che sono ad alto rischio di progredire verso forme gravi della malattia³⁴⁶.

L'EMA, dopo aver avviato due distinte revisioni dei dati scientifici disponibili, rispettivamente per le combinazioni casirivimab/imdevimab e bamlanivimab/etesevimab³⁴⁷, ha recentemente espresso una raccomandazione circa l'utilizzo del cocktail REGN-COV2, che può essere usata per il trattamento del Covid-19 confermato in pazienti che non richiedono ossigeno supplementare e che sono ad alto rischio di progredire verso forme gravi della malattia. Questa raccomandazione può essere utilizzata dagli Stati per supportare la decisione di autorizzare l'utilizzo di questi monoclonali in attesa della autorizzazione definitiva da parte dell'EMA, che potrà arrivare al termine della procedura di rolling review in corso³⁴⁸.

In Italia il 4 febbraio l'AIFA, aderendo ad una richiesta del Ministero della Salute, ha ritenuto di rendere disponibili i monoclonali sia di Lilly che di Regeneron, con una procedura straordinaria, per soggetti di età superiore a 12 anni, positivi per SARS-CoV-2, non ospedalizzati né in ossigenoterapia, con sintomi di grado lieve o moderato di recente insorgenza e in presenza di specifici fattori di rischio³⁴⁹.

Dal momento che gli anticorpi monoclonali sono ricavati selezionando specifici anticorpi nel sangue dei pazienti che hanno superato l'infezione, è possibile che le mutazioni del virus come quelle recentemente individuate in Inghilterra, Brasile e Sudafrica potrebbero ridurre l'efficacia. Un gruppo di ricercatori ha mappato³⁵⁰ tutte le

[org/10.1001/jama.2021.2747](https://doi.org/10.1001/jama.2021.2747)

337 FDA News Release, *Coronavirus (Covid-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibodies for Treatment of Covid-19*, November 21, 2020. <https://bit.ly/2KonBeA>

FDA News Release, *FDA Authorizes Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19*, November 9, 2020. <https://bit.ly/3a74U8q>

338 Alina Baum, Benjamin O. Fulton, Elzbieta Wloga, et al, *Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies*. Science 21 Aug 2020; Vol. 369, Issue 6506, pp. 1014-1018. <https://doi.org/10.1126/science.abd0831>

339 David M. Weinreich, Sumathi Sivapalasingam, et al., *REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19*. N Engl J Med 2021; 384:238-251. <https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa2035002>

340 Regeneron news release, *Phase 3 Trial Shows REGEN-COV™ (casirivimab with imdevimab) Antibody Cocktail Reduced Hospitalization or Death by 70% in Non-hospitalized COVID-19 Patients*, 23 marzo 2021. <https://bit.ly/3d4Oi2S>

341 Regeneron news release, *Phase 3 Prevention Trial Showed 81% Reduced Risk of Symptomatic SARS-CoV-2 Infections with Subcutaneous Administration of REGEN-COV™ (casirivimab with imdevimab)*, apr. 12, 2021. <https://bit.ly/2QoM7iY>

342 Peter Chen, Ajay Nirula, et al., *SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19*. N Engl J Med 2021;384:229-37. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2029849>

343 ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group, *A Neutralizing Monoclonal Antibody*

for Hospitalized Patients with Covid-19. NEJM, 22 dicembre 2020. <http://www.doi.org/10.1056/NEJMoa2033130>

344 *Statement—NIH-Sponsored ACTIV-3 Trial Closes LY-CoV555 Sub-Study*, 26 ottobre 2020. <https://bit.ly/2HicEDM>

345 Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. *Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial*. JAMA. 2021;325(7):632-644. <https://www.doi.org/10.1001/jama.2021.0202>

Lilly News Release, *Lilly's bamlanivimab and etesevimab together reduced hospitalizations and death in Phase 3 trial for early COVID-19*, 10 marzo 2021. <https://bit.ly/30lgWRD>

346 FDA News Release, *Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibodies for T*, February 9, 2021. <https://bit.ly/3tLsn83>

FDA News Release, *FDA Authorizes Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19*, November 9, 2020. <https://bit.ly/3a74U8q>

347 EMA News, *EMA reviewing data on monoclonal antibody use for COVID-19*, 4 febbraio 2021. <https://bit.ly/3twTgwo>

348 EMA News, *EMA issues advice on use of REGN-COV2 antibody combination (casirivimab / imdevimab)*, 26 febbraio 2021. <https://bit.ly/2Pic8ex>

349 AIFA, *AIFA pubblica parere CTS su anticorpi monoclonali*, 4 febbraio 2021. <https://bit.ly/39RxVpL>

350 Tyler N. Starr, Allison J. Greaney, et al., *Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19*. Science 19 Feb 2021:

mutazioni dell'area RBD (Receptor binding domain) della proteina spike del virus, verificando se queste mutazioni possano influenzare la capacità di legarsi al RBD sia del cocktail di Regeneron che del LY-CoV016 di Lilly. Oltre a scoprire alcune mutazioni aminoacidiche che sfuggono ai due farmaci, la mappatura ha permesso di identificare mutazioni virali emerse in un paziente persistentemente infetto trattato con il REGN-COV2. La mappatura ha infine rivelato che le mutazioni che sfuggono ai singoli anticorpi monoclonali sono già presenti nei ceppi circolanti di SARS-CoV-2. Una recente ricerca realizzata alla New York University ha confermato che le mutazioni K417N e E484K, presenti nella variante B.1.351 "sudafricana", e la mutazione Y453F, presente nel cluster danese originatosi negli allevamenti di visoni, sono in grado di ridurre in misura significativa l'efficacia su queste varianti del cocktail monoclonale di Regeneron³⁵¹.

Per lo stesso motivo l'autorità regolatoria francese, che il 22 febbraio ha autorizzato l'utilizzo del monoclonale bamlanivimab di Lilly, rileva che questo monoclonale appare poco efficace contro le varianti che presentano la mutazione E484K, e nel protocollo di utilizzo terapeutico aggiornato al 27 febbraio sottolinea che "l'utilizzo del bamlanivimab può favorire la selezione di nuove mutazioni resistenti". Pertanto, nei casi in cui l'infezione è ad opera di una variante che comprende questa mutazione, "l'uso di questa monoterapia deve essere valutato caso per caso in attesa della disponibilità di combinazioni di anticorpi monoclonali"³⁵². E in considerazione dell'incremento della prevalenza di varianti virali che resistono al bamlanivimab, il governo USA il 24 marzo 2021 ha comunicato l'interruzione della fornitura di questo farmaco da solo, mentre esso continuerà ad essere fornito insieme all'etesevimab³⁵³. Da ultima, la stessa Lilly ha chiesto alla FDA la revoca dell'autorizzazione all'uso in emergenza per il bamlanivimab in monoterapia negli Stati Uniti, concessa il 9 novembre 2020, ed ha specificato che per il momento non prevede di fare la stessa richiesta nelle altre nazioni in cui il farmaco è stato autorizzato³⁵⁴.

Oltre a quelli di Lilly e Regeneron, sono in corso di realizzazione numerose sperimentazioni su altri anticorpi monoclonali. Tra i progetti più significativi:

- MAbCo19, realizzato in collaborazione tra il Monoclonal Antibodies Discovery (MAD) LAB della Fondazione Toscana Life Sciences e l'Istituto "Lazzaro Spallanzani". Tra i 3 anticorpi dimostratisi più promettenti, ne è stato selezionato uno, sul quale sono attualmente in corso le prove cliniche³⁵⁵.
- VIR-7831 (sotrovimab) e VIR-7832, realizzati dall'alleanza tra la biotech statunitense Vir Biotechnology e il gruppo GSK. Questi due anticorpi sono stati ingegnerizzati a partire dagli anticorpi di un paziente sopravvissuto alla SARS nel 2003, ed hanno dimostrato in vitro una maggiore capacità di neutralizzare le varian-

ti, grazie al fatto che si legano ad un'area della proteina spike del Sars-CoV-2 che tende a non generare mutazioni³⁵⁶. Per il primo di questi due anticorpi i risultati di un trial clinico per il trattamento precoce del Covid-19 in adulti ad alto rischio di ospedalizzazione ha evidenziato una riduzione dell'85% del rischio di ricovero e decesso³⁵⁷. Il 7 maggio 2021 l'EMA ha avviato la rolling review del VIR-7831 in vista di una sua possibile autorizzazione all'utilizzo³⁵⁸.

- CT-P59 o regdanvimab, prodotto dalla società farmaceutica coreana Celltrion. La sperimentazione di fase 2/3 in corso in vari paesi tra cui l'Italia, ha evidenziato, stando alle comunicazioni dell'azienda, una riduzione della progressione verso forme gravi della malattia Covid-19 del 54% per i pazienti con sintomi lievi e moderati e del 68% per i pazienti con sintomi moderati di età superiore ai 50 anni, riducendo il tempo di recupero clinico da 3,4 a 6,4 giorni rispetto al placebo³⁵⁹. La società ha ottenuto la "Conditional Marketing Authorisation" in Corea, e l'EMA, pur giudicando le evidenze disponibili ancora poco solide per poter trarre conclusioni definitive circa gli effettivi benefici del farmaco, ha concluso che il regdanvimab può essere considerato una opzione terapeutica per il trattamento del Covid-19 in pazienti ad alto rischio di progredire verso forme gravi della malattia, sulla base di una ragionevole probabilità che il medicinale possa apportare benefici clinici e di una bassa probabilità che possa arrecare un danno³⁶⁰;
- AZD7442, combinazione di due anticorpi ad azione prolungata (LAAB), messa a punto dal Vanderbilt University Medical Center e concesso in licenza ad AstraZeneca, che ha ricevuto dal governo USA un finanziamento di 486 milioni di dollari per finanziare lo sviluppo e la fornitura delle prime 100.000 dosi a partire dalla fine del 2020³⁶¹. Presso lo University College London Hospital sono partiti a fine dicembre due trial clinici sul farmaco³⁶², usato a scopo profilattico o su persone che sono state esposte al SARS-CoV-2, in modo da prevenire lo sviluppo della malattia. È inoltre in corso uno studio internazionale, che comprende l'Italia, sul suo utilizzo per pazienti Covid-19 non ospedalizzati;
- SCTA01, anticorpo monoclonale prodotto dalla società cinese Sinocelltech, che è stata sperimentata in fase I come trattamento profilattico su soggetti sani e che a fine novembre ha avviato un ulteriore trial clinico su soggetti con polmonite severa da Covid-19;
- ABBV-47D11, sviluppato dalla Harbour BioMed di Shanghai e dall'Università di Utrecht in Olanda e successivamente ceduto

356 Andrea L. Cathcart, Colin Havenar-Daughton, et al., *The dual function monoclonal antibodies VIR-7831 and VIR-7832 demonstrate potent in vitro and in vivo activity against SARS-CoV-2*. *MadRxiv*, 10 marzo 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.03.09.434607>

357 Vir Press Release Details, *Vir Biotechnology and GSK Announce VIR-7831 Reduces Hospitalization and Risk of Death in Early Treatment of Adults with COVID-19*, 10 marzo 2021. <https://bit.ly/3vv2pGY>

358 EMA News release, *EMA starts rolling review of sotrovimab (VIR-7831) for COVID-19*, may 7, 2021. <https://bit.ly/33rO2Xc>

359 Press Release, *Celltrion Group announces positive top-line efficacy and safety data from global Phase II/III clinical trial of COVID-19 treatment candidate CT-P59*, 13 gennaio 2021. <https://bit.ly/2XBIDuO>

360 EMA News release, *EMA issues advice on use of regdanvimab for treating COVID-19*, 26 marzo 2021. <https://bit.ly/31rypOe>

361 News Release, *Covid-19 Long-Acting AntiBody (LAAB) combination AZD7442 rapidly advances into Phase III clinical trials*, 9 October 2020. <https://bit.ly/32QyBYL>

362 News release, *UCLH doses first patient in the world in Covid-19 antibody trial*, 25 dicembre 2020. <https://bit.ly/38vKogQ>

Vol. 371, Issue 6531, pp. 850-854. <https://www.doi.org/10.1126/science.abf9302>
351 Takuya Tada, Belinda M. Dcosta, et al., *Decreased neutralization of SARS-CoV-2 global variants by therapeutic anti-spike protein monoclonal antibodies*. *BioRxiv*, 19 febbraio 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.02.18.431897>

352 ANSM, *Autorisation temporaire d'utilisation dite de cohorte - protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations - bamlanivimab 700 mg/20 mL (35mg/mL) solution à diluer pour perfusion*. 26 Février 2021. <https://bit.ly/3sDb1sT>

353 PHE, *Update on COVID-19 variants and impact on bamlanivimab distribution*, march 24, 2021. <https://bit.ly/2Psdfig>

354 Lilly News Release, *Lilly requests revocation of emergency use authorization for bamlanivimab alone to complete transition to bamlanivimab and etesevimab together for treatment of COVID-19 in the U.S.*, April 16, 2021. <https://bit.ly/3dpi2ZG>

355 Emanuele Andreano, Emanuele Nicastri, et al., *Extremely potent human monoclonal antibodies from convalescent Covid-19 patients*. *Cell*, 23 febbraio 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.035>

alla società farmaceutica Abbvie, che a fine novembre ha iniziato i trial clinici di fase 1.

Quali sono i rischi sanitari legati all'epidemia?

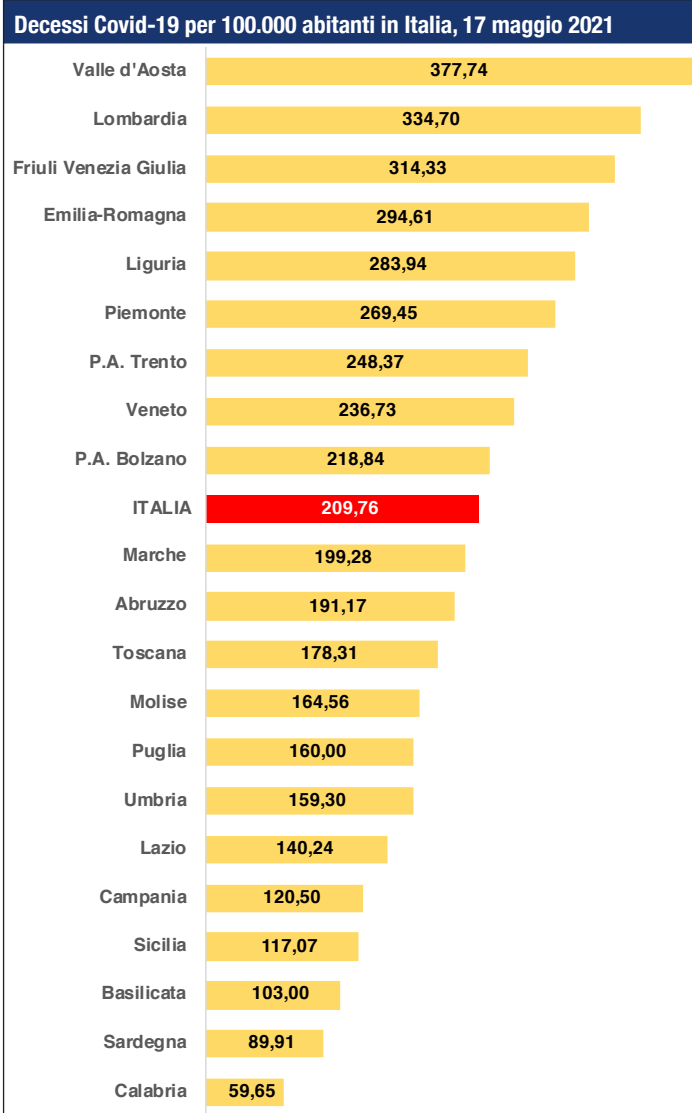
L'OMS, dopo aver dichiarato il 30 gennaio lo stato di emergenza internazionale (PHEIC, Public Health Emergency of International Concern), l'11 marzo ha dichiarato lo stato pandemico dell'infezione, che viene proclamato quando una nuova malattia, per la quale gli uomini non hanno difese immunitarie, si diffonde in tutto il mondo oltre le aspettative.

In occasione della sua 73a Assemblea generale, nel maggio 2020, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha costituito un "Independent Panel for Pandemic Preparedness and Response", con l'obiettivo di individuare le inefficienze e le carenze nella risposta pandemica e indicare un percorso per il futuro. A maggio 2021 la commissione ha pubblicato il suo rapporto³⁶³ nel quale, pur sottolineando alcuni aspetti positivi sui quali puntare per il futuro, come l'impegno degli operatori sanitari, la velocità nello sviluppo dei vaccini e l'intensità della cooperazione scientifica internazionale, ha evidenziato alcune inefficienze e criticità nella risposta internazionale all'epidemia, tra le quali:

- Gli avvertimenti di una minaccia pandemica globale sono stati ignorati e, nonostante il continuo aumento di malattie zoonotiche negli ultimi anni, l'attività di preparazione è stata sottovalutata e sottofinanziata;
- I medici di Wuhan, in Cina, hanno rapidamente individuato insoliti cluster di polmonite di origine sconosciuta alla fine di dicembre 2019, ma le procedure di notifica formale e di dichiarazione di emergenza ai sensi del regolamento sanitario internazionale hanno rallentato la risposta globale, facendo perdere tempo prezioso.
- Dopo la dichiarazione dell'Emergenza Sanitaria Pubblica di Preoccupazione Internazionale (PHEIC) da parte dell'OMS il 30 gennaio 2020, troppi paesi hanno adottato per settimane un approccio di attesa passiva anziché attuare una strategia aggressiva di contenimento che avrebbe potuto prevenire la pandemia globale.
- In troppi paesi vi è stata mancanza di coordinamento, strategie incoerenti o inesistenti, e si è sottovalutata la scienza come supporto e guida del processo decisionale.
- È mancata una leadership coordinata e globale. Le tensioni globali hanno minato le istituzioni multilaterali e l'azione cooperativa.
- Il personale dell'OMS ha lavorato duramente per fornire indicazioni e sostegno ai paesi, ma molti Stati membri non hanno agevolato questo lavoro.
- La pandemia ha ampliato le disuguaglianze socio-economiche, con un impatto maggiore sulle donne e sulle popolazioni vulnerabili ed emarginate, come migranti e lavoratori irregolari. L'impatto sulla salute globale è stato aggravato anche dalla difficoltà di accesso alle cure per le altre patologie. L'istruzione di milioni di bambini, soprattutto nelle aree più povere, ha subito interruzioni.

A fine marzo 2021 i leader di 23 paesi, tra cui l'Italia, e l'Organizzazione Mondiale della Sanità hanno proposto la stesura di un trattato internazionale che dovrebbe aiutare ad affrontare le future emergenze sanitarie, creando regole più stringenti sulla condivisione delle infor-

363 The Independent Panel for Pandemic Preparedness and Response, *Covid-19: make it the last pandemic*, may 2021. <https://bit.ly/3eInMyj>



Elaborazione su dati ISTAT e Ministero della Salute - Protezione Civile

mazioni. "Ci saranno altre pandemie e altre grandi emergenze sanitarie. Nessun singolo governo o agenzia multilaterale può affrontare questa minaccia da solo", si legge in un appello congiunto pubblicato sui principali giornali di tutto il mondo. "Crediamo che le nazioni dovrebbero lavorare insieme verso un nuovo trattato internazionale per la preparazione e la risposta alle pandemie"³⁶⁴.

L'OMS ha pubblicato un Piano strategico globale³⁶⁵ per il 2021, basato sulle esperienze maturate e sui risultati raggiunti nel primo anno della pandemia, che indica alcuni obiettivi strategici finalizzati a porre fine alla pandemia e nello stesso tempo costruire una infrastruttura globale che permetta di affrontare le future minacce sanitarie:

- Sopprimere la trasmissione del virus attraverso misure sociali e sanitarie, di controllo e prevenzione, come il test e il tracciamento dei casi, l'isolamento e la quarantena, la protezione delle categorie a rischio, e la vaccinazione;
- Ridurre l'esposizione al virus, aiutando le comunità ad adottare comportamenti come il distanziamento, l'igiene delle mani, l'uso

364 WHO, *Covid-19 shows why united action is needed for more robust international health architecture*, 30 March 2021. <https://bit.ly/31ymmPx>

365 World Health Organisation, *Covid-19 strategic preparedness and response plan*. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://bit.ly/3qYzWGQ>

delle mascherine, l'adeguata ventilazione degli ambienti chiusi;

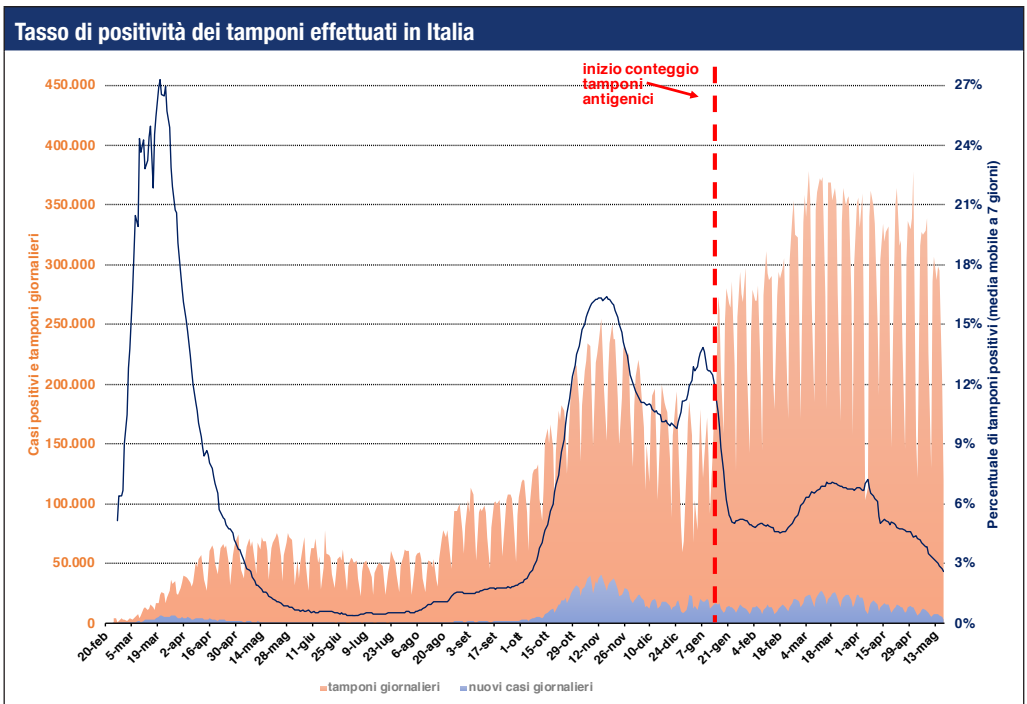
- Combattere la cattiva informazione attraverso una adeguata comunicazione, coinvolgendo le comunità, fornendo informazioni sanitarie di qualità e rendendo facilmente fruibili da tutti le evidenze che emergono dall'attività scientifica;
- Proteggere i gruppi più vulnerabili attraverso la vaccinazione, favorendo l'equa distribuzione dei vaccini in tutti i paesi, implementando e monitorando efficaci campagne di vaccinazione, definendo chiaramente le priorità per le categorie a rischio;
- Ridurre la morbilità e la mortalità per qualunque causa, assicurando che i pazienti Covid abbiano diagnosi tempestive e cure adeguate, e che i sistemi sanitari siano in grado di soddisfare la domanda sia di cure Covid che per tutti gli altri servizi sanitari;
- Accelerare un accesso equo a tutti gli strumenti per il contrasto al Covid, come diagnostici, terapeutici e vaccini, favorendo una allocazione sicura e razionale di queste risorse in tutte le nazioni.

A livello europeo, l'ECDC pubblica regolarmente documenti di risk assessment, che mettono in evidenza il livello di rischio e le necessarie contromisure suggerite sia per la popolazione generale che per le persone più vulnerabili per età o per patologie mediche. L'ultimo documento³⁶⁶, pubblicato il 15 febbraio 2021, aggiorna la valutazione del rischio complessivo nel continente, caratterizzato soprattutto dalla diffusione delle varianti virali.

Anche se diversi paesi europei hanno osservato un calo dell'incidenza complessiva tra gennaio e febbraio, grazie soprattutto all'adozione di misure di contenimento più rigorose, la situazione epidemiologica vede la maggior parte dei paesi europei con numeri ancora elevati di casi positivi e di decessi, e sebbene sia iniziata la somministrazione del vaccino con priorità ai gruppi maggiormente a rischio, è ancora troppo presto per rilevare un impatto sulla mortalità o sui ricoveri. Inoltre l'aumento della diffusione di nuove varianti di SARS-CoV-2 identificate per la prima volta nel Regno Unito (B.1.1.7), in Sudafrica (B.1.351) e in Brasile (P.1) desta preoccupazione, così come i casi recenti di proteste anti-lockdown e di disordini civili in alcune città europee, a testimonianza di una "stanchezza pandemica" che potrebbe influenzare negativamente l'adesione della popolazione alle misure di contenimento.

A partire da gennaio 2021, i paesi europei hanno osservato un aumento significativo di casi della variante B.1.1.7, che è rapidamente divenuta dappertutto il ceppo dominante. Anche le varianti B.1.351 e P.1 vengono segnalate con sempre maggiore frequenza. La variante B.1.1.7 è essere caratterizzata da maggiore trasmissibilità, quindi può causare un aumento dei casi e di conseguenza dei ricoveri, il sovraccarico

366 European Centre for Disease Prevention and Control, *Risk assessment: SARS-CoV-2 - increased circulation of variants of concern and vaccine rollout in the EU/EEA, 14th update*. 15 February 2021. Stockholm: ECDC; 2021. <https://bit.ly/37kcvjm>



Elaborazione su dati Ministero della Salute - Protezione Civile

rico dei sistemi sanitari e l'aumento dei decessi. La variante B.1.351 sembra più resistente ai vaccini attualmente disponibili.

Per tutti questi motivi, il rischio associato all'ulteriore diffusione delle varianti virali in Europa è attualmente valutato da "elevato" a "molto elevato" per la popolazione complessiva, e "molto elevato" per gli individui vulnerabili. L'analisi dei modelli mostra che, anche se la vaccinazione mitigherà l'effetto dell'affermarsi di varianti più trasmissibili, e l'arrivo della bella stagione potrebbe ridurre la trasmissione, un allentamento prematuro delle misure di contenimento porterebbe a un rapido aumento dei tassi di incidenza, dei casi gravi e della mortalità. È assolutamente prioritaria una rapida distribuzione del vaccino tra i gruppi prioritari al fine di ridurre i ricoveri e i decessi.

Sulla base dell'attuale situazione epidemiologica europea, sono dunque essenziali interventi di salute pubblica immediati, forti e decisi per controllare la trasmissione e salvaguardare la capacità sanitaria. Ciò comporterà per tutti i paesi europei mantenere e rafforzare nei prossimi mesi i sistemi di contenimento basati su livelli progressivi, al fine di ridurre l'incidenza del virus ai livelli più bassi possibili, minimizzando così anche l'affermarsi di nuove varianti.

È essenziale ottimizzare l'implementazione delle misure non farmacologiche, in special modo l'utilizzo delle mascherine nelle comunità e negli ambienti scolastici. La politica di test e tracciamento dei contatti, unitamente alla sorveglianza e al potenziamento del sequenziamento, rimangono le pietre miliari della risposta. Le persone malate o che hanno avuto contatti recenti con casi Covid-19 non dovrebbero viaggiare. Infine, l'ECDC raccomanda di evitare i viaggi non essenziali.

In Italia, a seguito degli allarmi dell'OMS e dell'ECDC sulla diffusione delle nuove varianti, il Ministero della Salute ha emanato una circolare³⁶⁷ che aggiorna e potenzia le azioni di risposta e di sorveglianza nei loro confronti. In base alle disposizioni della circolare, i laboratori devono potenziare le attività di caratterizzazione dei campioni e di sequenziamento, con particolare attenzione ai casi provenienti da aree

367 Ministero della Salute, DG della Prevenzione Sanitaria, *Aggiornamento sulla diffusione a livello globale delle nuove varianti SARS-CoV-2, valutazione del rischio e misure di controllo*, 31 gennaio 2021. <https://bit.ly/36va4u9>

a rischio, alle aree dove si verificano improvvisi aumenti del numero dei casi o della trasmissibilità, ed ai casi di reinfezione o di infezione di persone vaccinate.

L'emergenza Covid-19 sta mettendo a rischio i servizi sanitari in tutto il mondo. Di recente l'OMS ha pubblicato la seconda edizione del rapporto sull'impatto di Covid-19 sui sistemi sanitari³⁶⁸. Il rapporto, basato su informazioni raccolte in 135 nazioni tra gennaio e marzo 2021, non presenta significativi miglioramenti rispetto alla prima edizione, realizzata nel corso dell'estate 2020: in oltre il 90% dei paesi rimangono significative limitazioni all'accesso ai servizi sanitari essenziali. I due terzi dei paesi segnalano come principale causa delle limitazioni dei servizi la carenza di personale sanitario. In un terzo circa dei paesi vi sono significativi problemi legati alle catene logistiche ed alle conseguenti difficoltà di approvvigionamento di farmaci, diagnostica e dispositivi di protezione necessari per fornire assistenza in modo sicuro ed efficace. Anche i problemi di comunicazione hanno un peso significativo: più della metà dei paesi riportano difficoltà dovute al fatto che i pazienti non cercano le cure e a causa della diffidenza della comunità e della paura di infettarsi. In oltre il 40% dei paesi, infine, le difficoltà finanziarie sono la principale causa delle interruzioni nell'utilizzo dei servizi.

Specialmente in Africa la pandemia ha inferto un duro colpo ai principali servizi sanitari. L'OMS ha recentemente analizzato³⁶⁹ l'andamento durante i mesi della pandemia di cinque indicatori chiave dei servizi sanitari essenziali in 14 paesi del continente: visite ambulatoriali, ricoveri ospedalieri, parti assistiti, trattamento dei casi di malaria confermati, e fornitura del vaccino pentavalente combinato. Per tutti questi servizi è stato riscontrato tra gennaio e settembre 2020 un forte calo rispetto ai due anni precedenti. I cali sono stati particolarmente pronunciati - in media oltre il 50% rispetto al 2019 - nei mesi di maggio, giugno e luglio, quando molti Paesi hanno applicato restrizioni ai movimenti e altre misure sociali e di salute pubblica per controllare la diffusione del Covid-19. La percentuale di parti assistiti in questi paesi è diminuita, il che porterà probabilmente ad un peggioramento di una situazione che nel 2017 vedeva verificarsi i due terzi delle morti per parto al mondo in quest'area. Rispetto ai primi otto mesi del 2019, tra gennaio ed agosto 2020 1,37 milioni di bambini in tutta la regione africana hanno mancato il vaccino Bacille Calmette-Guerin (BCG) che protegge dalla tubercolosi, e altri 1,32 milioni di bambini di età inferiore a un anno hanno mancato la prima dose di vaccino contro il morbillo. Le campagne di vaccinazione contro il morbillo, la febbre gialla, la poliomielite e altre malattie sono state rinviate nel 2020 in almeno 15 paesi africani. L'introduzione di nuovi vaccini è stata sospesa e diversi Paesi hanno riferito di aver esaurito le scorte di vaccino.

Prima della pandemia Covid-19, molti paesi stavano facendo progressi costanti nella lotta alla tubercolosi, con una riduzione del 9% dell'incidenza osservata tra il 2015 e il 2019, e un calo del 14% dei decessi nello stesso periodo. In molte nazioni l'emergenza della pandemia Covid-19 ha fatto sì che le risorse umane, finanziarie e di altro tipo siano state destinate all'emergenza e distratte dalla lotta alla tubercolosi. Secondo un rapporto dell'OMS, i dati raccolti da oltre 200 paesi hanno mostrato riduzioni significative nelle notifiche di casi di tubercolosi, con cali del 25-30% segnalati in 3 paesi ad alto carico -

368 World Health Organisation, *Second round of the national pulse survey on continuity of essential health services during the COVID-19 pandemic: Interim report*, 22 April 2021. <https://bit.ly/2RPp80W>

369 WHO Africa, *Covid-19 hits life-saving health services in Africa*, 5 November 2020. <https://bit.ly/2TTFtj2>

India, Indonesia, Filippine - tra gennaio e giugno 2020 rispetto allo stesso Periodo di 6 mesi nel 2019. Secondo il modello dell'OMS, queste riduzioni delle notifiche dei casi potrebbero portare a un drammatico aumento dei decessi aggiuntivi per TBC.

I dati preliminari per i primi quattro mesi del 2020 indicano un calo sostanziale del numero di bambini che hanno completato le tre dosi del vaccino contro difterite, tetano e pertosse (DTP3). È la prima volta da 28 anni che il mondo potrebbe vedere una riduzione della copertura DTP3, che è l'indicatore principale del livello di vaccinazione nei vari paesi. In aggiunta a ciò, a causa della pandemia di Covid-19 almeno 30 campagne di vaccinazione contro il morbillo sono state cancellate o sono a forte rischio di cancellazione o sono a rischio di essere cancellate, il che potrebbe provocare ulteriori focolai. Oltre sessanta tra gli 82 stati che hanno risposto ad un sondaggio dell'UNICEF, dell'OMS e di Gavi, hanno riferito di interruzioni, correlate a Covid-19, nei programmi di immunizzazione a partire da maggio 2020.

Secondo i più recenti dati UNICEF³⁷⁰, Nel 2019 il numero dei bambini morti prima del compimento dei cinque anni di età è sceso a 5,2 milioni, contro i 12,5 milioni del 1990. Negli ultimi mesi tuttavia la pandemia ha causato un peggioramento generalizzato dei servizi sanitari, che minaccia di cancellare decenni di progressi nella riduzione della mortalità infantile. Un'altra ricerca dell'UNICEF³⁷¹, condotta durante l'estate 2020, rivela che in 52 delle 77 nazioni esaminate vi sono state interruzioni nei programmi vaccinali o di controllo, in 49 difficoltà negli esami pre-parto, in 45 nei programmi post-parto.

Da una indagine condotta dall'OMS e da UNAIDS, il programma delle Nazioni Unite contro l'HIV, è emerso che le difficoltà logistiche collegate alla pandemia Covid-19 hanno causato in 24 nazioni una preoccupante riduzione delle scorte di farmaci retrovirali, il che mette a rischio la prosecuzione della terapia per oltre 8 milioni di persone, circa un terzo di tutte le persone che ricevono questo trattamento nel mondo. Questa situazione potrebbe causare un raddoppio delle morti per AIDS nel 2020, e interrompere i progressi compiuti nel contrasto a questa malattia, che ha visto nel decennio 2010-2019 una riduzione del 39% del numero dei nuovi casi e del 51% dei decessi.

La pandemia ha limitato o interrotto i servizi di salute mentale nel 93% dei paesi del mondo, secondo una indagine³⁷² dell'OMS condotta tra giugno ad agosto 2020 in 130 paesi di tutti i continenti. L'indagine evidenzia l'impatto devastante del Covid-19 sull'accesso ai servizi di salute mentale e sottolinea l'urgente necessità di maggiori finanziamenti per questi servizi, che in tutto il mondo sono generalmente sottofinanziati. Il lutto, l'isolamento, la perdita di reddito e la paura stanno innescando condizioni di salute mentale o esacerbando quelle esistenti, con l'effetto di veder crescere il consumo di alcol e droghe, insonnia e ansia. Nel frattempo, il Covid-19 è esso stesso causa di complicazioni neurologiche e mentali, come delirio, agitazione, e persino ictus. Le persone con disturbi mentali, neurologici o da abuso di sostanze, sono anche più vulnerabili all'infezione da SARS-CoV-2, e sono soggette ad un rischio maggiore di esiti gravi e di morte.

Un report di Eurofond, l'agenzia europea per il miglioramento delle condizioni di vita e di lavoro, ha segnalato per quanto riguarda i citta-

370 UNICEF, WHO, World Bank, *Levels and trends in child mortality - Report 2020*. <https://bit.ly/3m2ban7>

371 UNICEF, *Situation tracking for Covid-19 socioeconomic impacts*. <https://bit.ly/3k6Cjib>

372 WHO, *The impact of Covid-19 on mental, neurological and substance use services*, 5 ottobre 2020. <https://www.who.int/publications/item/978924012455>

dini europei alcuni trend ad oltre un anno dall'inizio della pandemia:

- Il benessere mentale ha raggiunto il livello più basso in tutti i gruppi di età, ma in maniera particolare tra i giovani e tra coloro che hanno perso il lavoro;
- Le disuguaglianze esistenti si stanno ampliando a causa dell'impatto sproporzionato della pandemia sui gruppi vulnerabili;
- Il gradimento per le misure di sostegno in caso di crisi è diminuita drasticamente, con solo il 12% che ritiene che le misure di sostegno siano giuste, in calo rispetto al 22% dell'estate 2020;
- La fiducia nelle istituzioni è crollata, soprattutto quella nei governi nazionali, ed è scesa in tutti gli Stati membri sotto i livelli di inizio pandemia. Anche la fiducia nell'UE è scesa, ma rimane più alta rispetto a quella nei governi nazionali³⁷³.

La ricerca sulla diagnostica, sulle terapie e sui vaccini sta andando avanti a grande velocità, ma altrettanto importante è fare in modo che, quando saranno stati individuati i prodotti più efficaci, essi possano essere messi a disposizione di tutti in tutto il mondo. L'esperienza dei primi periodi dell'epidemia da HIV o del vaccino per l'epidemia di H1N1 nel 2009, dimostra che anche quando gli strumenti sono disponibili, non sempre sono accessibili a tutti. Per questo motivo nell'aprile 2020 l'OMS ha lanciato, in collaborazione con altre organizzazioni tra cui Unicef, Gavi, Cepi, Bill & Melinda Gates Foundation, un programma denominato ACT Accelerator (Access to Covid-19 Tools Accelerator), che si propone di accelerare lo sviluppo, la produzione e l'accesso equo a test, trattamenti e vaccini contro il Covid-19 ed al cui interno si colloca il programma COVAX, che punta ad assicurare un'equa distribuzione dei vaccini in tutto il mondo, specialmente nelle nazioni con un livello economico medio-basso. Al momento sono circa 190 le nazioni che hanno aderito al progetto; tra le grandi potenze globali, rimane fuori dall'iniziativa soltanto la Russia: la Cina infatti ha aderito a ottobre 2020, gli USA a gennaio 2021, subito dopo l'insediamento del nuovo presidente Joe Biden³⁷⁴. Il documento strategico e di budget di ACT Accelerator per il 2021³⁷⁵ ha posto quattro obiettivi principali:

- distribuire entro l'anno almeno due miliardi di dosi di vaccini;
- Potenziare la ricerca e sviluppo, i processi di valutazione ed i percorsi normativi, per ottimizzare i prodotti e affrontare le varianti;
- Favorire la rapida adozione ed utilizzo di sistemi diagnostici, terapeutici e dispositivi di protezione individuale;
- Assicurare un robusto assortimento di diagnostici, farmaci e DPI.

Per raggiungere questi obiettivi strategici, il programma ha ricevuto ad oggi donazioni per 11 miliardi di dollari, ma richiede un ulteriore investimento di 22 miliardi: circa 6 per i vaccini e le terapie, circa 9 per la diagnostica, e circa 7 per il potenziamento dei sistemi sanitari nazionali.

Si tratta indubbiamente di un investimento rilevante, ma il costo del mancato intervento a livello globale sarebbe di gran lunga superiore. La International Chamber of Commerce ha stimato che l'economia globale potrebbe perdere fino a 9.200 miliardi di dollari, 4.500 dei quali a carico dei paesi più sviluppati, se i paesi in via di sviluppo non avranno un accesso equo ai vaccini. Secondo queste stime, un investimento di 27,2 miliardi di dollari per finanziare completamente il programma ACT Accelerator dell'OMS avrebbe la potenzialità per gene-

rare un ritorno pari a 166 volte l'importo investito³⁷⁶.

Vaccinare entro la fine del 2022 il 70% della popolazione dei paesi in via di sviluppo: è l'obiettivo che si è posto la Rockefeller Foundation, una delle più importanti organizzazioni umanitarie mondiali, che ha pubblicato³⁷⁷ un piano di azione basato su tre pilastri:

- fare in modo che il Fondo Monetario Internazionale emetta o riallochi diritti speciali di prelievo (la "valuta" utilizzata dal Fondo) specificamente finalizzati a garantire un accesso equo alle vaccinazioni;
- Orientare i prestiti della Banca Mondiale e delle altre organizzazioni finanziarie multilaterali verso una ripresa economica equa e ambientalmente sostenibile;
- sfruttare i capitali privati attraverso nuovi veicoli di investimento.

Oltre alla limitata disponibilità globale di dosi e alla scarsa disponibilità economica di molte nazioni più povere, secondo molti esperti la disuguaglianza nella distribuzione dei vaccini dipende anche dal sistema internazionale di tutela della proprietà intellettuale, che ostacolerebbe la condivisione della conoscenza scientifica e lo sviluppo di nuovi prodotti per combattere il virus, permettendo di rispondere alla domanda di attrezzature, diagnostici, medicinali, e a costi sostenibili anche dai paesi più poveri. Il 2 ottobre 2020 India e Sudafrica hanno inviato all'Organizzazione mondiale del commercio (WTO) una proposta congiunta³⁷⁸ con cui chiedevano una deroga ai brevetti e agli altri diritti di proprietà intellettuale in relazione a farmaci, vaccini, diagnostici, dispositivi di protezione personale, e le altre tecnologie medicali per tutta la durata della pandemia, sino a quando non sia stata raggiunta l'immunità di gruppo a livello mondiale. La proposta è sostenuta anche dalla chiesa Cattolica³⁷⁹ e, limitatamente ai vaccini Covid-19, anche dagli Stati Uniti³⁸⁰. Ovviamente la semplice sospensione o rinuncia ai diritti di proprietà intellettuale da sola non basterà, almeno nel breve-medio periodo, a favorire un incremento della produzione dei vaccini, soprattutto nei paesi meno sviluppati: accanto alle istruzioni per la produzione, infatti, occorrono infrastrutture e know-how che al momento sono disponibili in limitata quantità, soprattutto per quanto riguarda i vaccini che utilizzano le piattaforme tecnologiche più innovative, come l'RNA messaggero. Nel mese di ottobre 2020 Moderna, uno dei produttori di questo tipo di vaccino, ha comunicato³⁸¹ che non avrebbe fatto valere i propri brevetti per tutta la durata della pandemia, eppure a tutt'oggi in nessun paese del mondo si sta producendo una versione generica del vaccino Moderna. Le discussioni proseguono in vista del prossimo consiglio dell'8 e 9 giugno. Nell'attesa di un possibile accordo Ngozi Okonjo-Iweala, che è diventata direttore generale del WTO il 1 marzo, ha sottolineato come il fatto che vi siano 75 nazioni che stanno vaccinando e 115 che aspettano è non soltanto moralmente inconcepibile, ma rischia di prolungare la pandemia, arrecando danno a tutti. ed ha invitato tutti gli attori in gioco ad esplorare tutte le possibilità per incrementare

376 ICC News, *Study shows vaccine nationalism could cost rich countries US\$4.5 trillion*. Paris, 25/01/2021. <https://bit.ly/3cdBb0j>

377 The Rockefeller Foundation, *One for All - An Action Plan for Financing Global Vaccination and Sustainable Growth*. New York, aprile 2021. <https://bit.ly/2R4wnSj>

378 WTO proposal IP/C/W/669, *Waiver from certain provisions of the TRIPS agreement for the prevention, containment and treatment of covid-19*. Communication from India and South Africa, ottobre 2020. <https://bit.ly/3rYAvRV>

379 Lisa Zengarini, *Holy See: 'Covid-19 vaccines must be accessible to all'*, Vatican News, 10 dicembre 2020. <https://bit.ly/393kKk8>

380 Office of the United States Trade Representative, *Statement from Ambassador Katherine Tai on the Covid-19 Trips Waiver*, may 5, 2021. <https://bit.ly/33kj9DV>

381 *Statement by Moderna on Intellectual Property Matters during the COVID-19 Pandemic*, October 8, 2020. <https://bit.ly/3eoKYkY>

373 D. Ahrendt et al., cit., <https://doi.org/10.2806/76802>

374 Emily Rauhala, *Biden to reengage with World Health Organization, will join global vaccine effort*, Washington Post, 21 gennaio 2021. <https://wapo.st/39aCfAe>

375 *ACT-Accelerator Prioritized Strategy & Budget for 2021*, Geneva, 12 marzo 2021. <https://bit.ly/3bi0F5o>

Trend settimanale e mensile di casi e decessi nelle regioni OMS, 17 maggio 2021				
regione OMS	Ultimi 7 giorni		Ultimi 30 giorni	
	casi	decessi	casi	decessi
AFRO Africa (escluso Nordafrica)	41.536 2,5%	940 -9,0%	188.711 -23,1%	4.423 -15,2%
AMRO America settentrionale, centrale e meridionale	1.201.726 -2,9%	31.439 -6,5%	5.677.459 -3,6%	150.785 0,2%
SEARO Sud-Est asiatico (comprese India, Indonesia, Thailandia)	2.529.924 -12,1%	30.881 6,6%	10.906.257 241,9%	105.569 397,7%
EURO Europa e Russia	680.561 -26,7%	16.026 -17,6%	4.798.822 -33,1%	91.600 -16,5%
EMRO Medio Oriente e Africa settentrionale	220.035 -21,7%	4.709 -16,0%	1.307.438 -4,4%	24.753 41,9%
WPRO Estremo Oriente (comprese Cina, Giappone, Cambogia, Corea del Sud) e Oceania	132.757 4,5%	1.751 3,5%	564.919 31,5%	6.350 59,4%
TOTALE MONDO	4.806.539 -12,5%	85.746 -5,1%	23.443.607 28,1%	383.480 24,5%

Elaborazione su dati OMS

la produzione di vaccini, specialmente nei paesi in via di sviluppo³⁸².

Quali sono i rischi politici, economici e sociali legati all'epidemia?

Oltre al rischio sanitario, la pandemia ha avuto pesanti ripercussioni economiche, politiche e sociali. Un report pubblicato dall'ONU alla fine di marzo 2021 sottolinea come l'economia globale abbia vissuto la peggiore recessione dai tempi della Grande Depressione del 1929, e come i segmenti più vulnerabili delle società siano stati colpiti in modo maggiore. Si stima che 114 milioni di posti di lavoro siano stati persi, e che circa 120 milioni di persone siano sprofondate nella povertà estrema. La risposta altamente disomogenea alla pandemia ha ampliato disparità e disuguaglianze sia all'interno delle nazioni che tra nazioni ricche e povere. La cifra record di 16.000 miliardi di dollari spesi dagli stati come stimolo per i sistemi economici ha contribuito a mitigare gli effetti della crisi, ma meno del 20% di questa somma è stata spesa nei paesi in via di sviluppo³⁸³.

L'International Labor Association (ILO), l'agenzia delle Nazioni Unite che si occupa del mondo del lavoro, ha stimato che nel 2020 a livello globale le ore lavorate sono diminuite dell'8,8%, corrispondente alla perdita di 255 milioni di posti di lavoro a tempo pieno, il quadruplo di quanto avvenuto durante la crisi finanziaria del 2009. Questa

382 World Trade Organisation, *DG calls on COVID-19 vaccine manufacturers to increase production in developing countries*, 9 marzo 2021. <https://bit.ly/3bDz4SQ>

383 United Nations, Inter-agency Task Force on Financing for Development, *Financing for Sustainable Development Report 2021*. New York, United Nations, 2021. <https://developmentfinance.un.org/fsdr2021>

pesante perdita di posti di lavoro ha determinato un calo dell'8,3% delle retribuzioni, pari a 3.700 miliardi di dollari, il 4,4% del prodotto interno lordo mondiale³⁸⁴. Il Programma di Sviluppo delle Nazioni Unite (UNDP) in un report pubblicato nel mese di luglio 2020³⁸⁵ ha proposto l'introduzione di un reddito di base temporaneo per permettere di poter rimanere a casa, rallentando la pandemia, a circa 2,7 miliardi di abitanti che si trovano sotto la soglia della povertà.

Per quanto riguarda l'Unione Europea, al termine di un Consiglio Europeo iniziato il 17 e conclusosi il 21 luglio, è stato raggiunto un accordo sull'istituzione di un "Fondo per la ripresa", che costituisce il principale strumento di stimolo per l'economia europea colpita dalla crisi del coronavirus. L'accordo prevede l'emissione di titoli di stato europei per finanziare il trasferimento di risorse finanziarie dai paesi del Nord dell'Europa verso quelli del sud, i più colpiti dalla pandemia, tra cui l'Italia. Nel complesso il Fondo per la ripresa ha un valore di 750 miliardi di euro: 390 miliardi come sussidi a fondo perduto, 360 sotto forma di prestiti. L'ottenimento dei fondi è vincolato alla presentazione di un piano di riforma che la Commissione Europea e il Consiglio Europeo devono approvare a maggioranza qualificata. All'Italia spetta la quota maggiore del Fondo: 82 miliardi in sussidi e 127 miliardi in prestiti.

384 International Labor Association, *ILO Monitor: COVID-19 and the world of work. Seventh edition*, 25 gennaio 2021. <https://bit.ly/36cmfM2>

385 United Nations Development Programme, *Temporary Basic Income: protecting poor and vulnerable people in developing countries*, 23 luglio 2020. <https://bit.ly/30H4twZ>

Tra i settori economici colpiti dalla pandemia, quello del turismo è uno tra quelli maggiormente in sofferenza. L'Organizzazione Mondiale del Turismo delle Nazioni Unite ha stimato che i lockdown e le restrizioni ai viaggi hanno tagliato il numero dei turisti di 300 milioni di unità in tutto il mondo, causando una perdita complessiva per l'industria turistica di 320 miliardi di dollari, tre volte superiore a quella causata dalla crisi economica globale del 2009.

Una delle attività che ha sofferto maggiormente per le restrizioni legate alla pandemia è stata la scuola. La "Insights for Education", organizzazione no-profit con sede a Zurigo, ha calcolato che durante i lockdown sono state perse complessivamente 300 miliardi di giornate di scuola, l'84% delle quali sono state perse da alunni delle nazioni più povere, creando un pesantissimo "debito formativo pandemico". In un report recentemente pubblicato³⁸⁶, l'organizzazione sottolinea inoltre che dall'analisi delle 52 nazioni che, tra agosto e settembre 2020, hanno riaperto le scuole, inclusa l'Italia, non è emersa alcuna correlazione tra il ritorno degli alunni a scuola e l'aumento dei contagi.

Uno studio³⁸⁷ dell'OECD (Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico) sostiene che la chiusura delle scuole in tutto il mondo nel corso del 2020 ha portato a perdite di apprendimento che avranno un impatto economico duraturo sia sugli studenti interessati che su ogni nazione. Lo studio suggerisce che gli studenti colpiti dalle chiusure potrebbero attendersi un reddito inferiore di circa il 3% per tutta la loro vita lavorativa, mentre per le nazioni, la minore crescita a lungo termine legata a tali perdite potrebbe produrre un PIL annuale inferiore mediamente dell'1,5% in media per il resto del secolo. Nelle aree più povere del mondo la recessione economica può trasformarsi velocemente in carenza dei mezzi di sussistenza primaria. In una dichiarazione congiunta, l'OMS, la FAO (Fondo mondiale per l'agricoltura e l'alimentazione) e il WTO (Organizzazione mondiale per il commercio) hanno sottolineato come la disponibilità di cibo per milioni di persone in tutto il mondo dipenda dal commercio internazionale. Man mano che le nazioni adottano misure volte a fermare l'accelerazione della pandemia di Covid-19, è necessario minimizzare i potenziali impatti sulle catene di approvvigionamento alimentare, per evitare di innescare fenomeni distorsivi quali l'aumento dei prezzi e la penuria di generi alimentari di prima necessità, con effetti particolarmente gravi per le popolazioni più vulnerabili e insicure.

Le crisi sanitarie ed economiche possono facilmente trasformarsi in crisi umanitarie o appesantire in maniera drammatica quelle già esistenti. La situazione potrebbe diventare particolarmente critica per rifugiati e migranti, l'80% dei quali vive in nazioni a basso reddito e perlopiù in condizioni di affollamento nei campi che favoriscono la diffusione delle epidemie. La Croce Rossa e la Mezzaluna Rossa hanno recentemente realizzato un rapporto sulla condizione dei migranti in Turchia, il paese dove si trova il più alto numero al mondo di migranti e rifugiati. Dalla ricerca è emerso che a seguito dello scoppio della pandemia il 70% dei rifugiati ha perso il lavoro, e l'80% ha visto una crescita significativa delle spese giornaliere. Filippo Grandi, alto commissario delle Nazioni Unite per i rifugiati, ha ricordato che nell'ultimo decennio il numero dei rifugiati è raddoppiato, e il 40% è costituito da bambini. L'OMS ha recentemente rilasciato una guida³⁸⁸ su come includere queste fasce di popolazione nelle politiche di

386 Insights for Education, *Covid-19 and Schools: What We Can Learn from Six Months of Closures and Reopening*, 1 ottobre 2020. <https://bit.ly/3jk9UKv>

387 Eric A. Hanushek, Ludger Woessmann, *The economic impact of learning losses*, OECD publishing, <https://dx.doi.org/10.1787/21908d74-en>

388 *Preparedness, prevention and control of coronavirus disease (Covid-19) for refugees*

risposta sanitaria alla pandemia.

Altro contesto nel quale il virus rischia di avere un impatto devastante è quello delle prigioni. L'OMS ha raccomandato di ridurre le carcerazioni, specialmente in situazioni di sovraffollamento delle prigioni, di considerare il rilascio per i detenuti che appartengono a categorie a rischio come gli anziani o quelli con comorbilità, e di curare particolarmente l'igiene nei luoghi di detenzione per prevenire il diffondersi dell'epidemia.

La crisi pandemica sta avendo infine un pesante impatto socio-politico. L'adozione da parte dei governi di misure eccezionali per contenere la diffusione del virus ha portato ad inevitabili compressioni delle libertà individuali anche in aree del mondo, come l'Europa, nelle quali le istituzioni democratiche sono più solide. Il 13 novembre il Parlamento Europeo ha approvato una risoluzione³⁸⁹ con la quale sottolinea che "anche in uno stato di emergenza pubblica, i principi fondamentali dello Stato di diritto, della democrazia e del rispetto dei diritti fondamentali devono prevalere e che tutte le misure di emergenza, le deroghe e le limitazioni sono soggette a tre condizioni generali, ovvero la necessità, la proporzionalità in senso stretto e la temporaneità".

La Civil Liberties Union for Europe, ONG con sede a Berlino che monitora lo stato dei diritti civili nei paesi dell'Unione Europea, ha pubblicato un report³⁹⁰ nel quale analizza lo stato di salute delle democrazie di 14 paesi europei, tra cui l'Italia, nell'anno primo della pandemia. Dal report emerge come nazioni come Ungheria, Polonia o Slovenia abbiano utilizzato la pandemia come pretesto per rafforzare il potere esecutivo e limitare le opposizioni. Ma anche in nazioni con una tradizione democratica più radicata le misure straordinarie adottate con legislazione di urgenza per limitare la diffusione del virus hanno ridotto le libertà e la possibilità per la società civile di partecipare al processo decisionale. Per l'Italia, le maggiori criticità riguardano il sistema giudiziario, con la durata eccessiva dei processi, e il sistema dell'informazione, dove da un lato aumentano gli episodi di intimidazione, dall'altro diminuisce la qualità complessiva dell'informazione.

Quali sono le nazioni più colpite dall'epidemia?

Per circa un mese e mezzo dall'inizio dell'epidemia, sino al 20 febbraio 2020 circa, la quasi totalità dei casi è rimasta concentrata nella Cina continentale, con pochi contagi importati in altre nazioni. A partire dalla seconda metà del mese di febbraio si sono accesi nuovi focolai, dapprima in Corea del Sud, Iran ed Italia, e successivamente in tutto il mondo. Il Lowy Institute, il più importante think tank australiano sui temi di politica estera, ha pubblicato un report³⁹¹ nel quale ha valutato, sulla base dei dati disponibili al 9 gennaio 2021, la risposta data all'epidemia in 98 paesi nelle 36 settimane seguite al raggiungimento dei primi 100 casi di positività. Nel complesso, l'area geografica che ha reagito meglio alla pandemia è stata l'Estremo Oriente/Pacifico, seguito dall'Europa, da Medio Oriente/Africa e dalle Americhe. In generale i paesi piccoli hanno reagito in misura più efficiente rispetto ai paesi più grandi, così come le nazioni più sviluppate rispetto

and migrants in non-camp settings. <https://bit.ly/2Qw8zDg>

389 *Risoluzione del Parlamento europeo del 13 novembre 2020 sull'impatto delle misure connesse alla Covid-19 sulla democrazia, sullo Stato di diritto e sui diritti fondamentali (2020/2790(RSP))*. <https://bit.ly/390mUCs>

390 Civil Liberties Union for Europe, *EU 2020: demanding on democracy*. Berlin, Marc 2021. <https://www.liberties.eu/f/AuYJXv>

391 Lowy Institute, *Covid performance Index - deconstructing pandemic responses*. <https://bit.ly/36kn4Ti>

Indicatori dell'epidemia per regione, 17 maggio 2021													
regione/P.A.	casi attualmente positivi (a)				Ingressi in terapia intensiva	decessi (b)	guariti (c)	casi totali (a+b+c)	tamponi			attualm. positivi x 100.000 abitanti	tamponi x 100.000 abitanti
	ricoverati con sintomi	terapia intensiva	isolamento domiciliare	totale					molecolari	antigenici (dal 15/01/2021)	totale		
Campania	1.166	95	77.310	78.571	4	6.844	326.771	412.186	4.201.082	493.200	4.694.282	1.383,35	82.649,32
Lombardia	2.028	371	35.839	38.238	10	33.360	754.566	826.164	8.581.589	1.582.223	10.163.812	383,65	101.974,72
Puglia	1.097	126	36.404	37.627	8	6.283	202.584	246.494	2.191.582	193.521	2.385.103	958,18	60.737,07
Lazio	1.563	235	30.946	32.744	9	8.023	296.095	336.862	4.541.097	2.092.238	6.633.335	572,37	115.951,26
Emilia-Romagna	1.062	156	21.790	23.008	4	13.097	343.813	379.918	4.625.898	1.355.141	5.981.039	517,55	134.539,94
Sicilia	808	112	15.776	16.696	0	5.667	197.991	220.354	2.419.088	1.844.357	4.263.445	344,90	88.071,77
Veneto	571	95	14.844	15.510	6	11.487	393.354	420.351	5.233.228	2.388.277	7.621.505	319,63	157.064,99
Sardegna	211	39	13.991	14.241	0	1.437	40.477	56.155	876.117	372.848	1.248.965	891,05	78.147,01
Toscana	853	178	13.000	14.031	8	6.541	216.579	237.151	3.527.614	955.068	4.482.682	382,49	122.199,43
Calabria	356	23	11.405	11.784	3	1.120	51.799	64.703	791.235	37.424	828.659	627,57	44.130,94
Piemonte	1.179	140	9.099	10.418	9	11.514	334.085	356.017	2.810.464	1.465.442	4.275.906	243,80	100.063,09
Abruzzo	202	21	6.654	6.877	1	2.457	63.928	73.262	1.073.169	443.046	1.516.215	535,07	117.969,88
Friuli Venezia Giulia	72	15	5.621	5.708	0	3.768	97.045	106.521	1.659.694	287.892	1.947.586	476,16	162.467,66
Basilicata	107	8	4.838	4.953	0	564	20.127	25.644	343.892	15.207	359.099	904,53	65.579,40
Marche	262	48	4.415	4.725	2	2.992	93.360	101.077	1.065.663	127.064	1.192.727	314,71	79.440,67
Liguria	267	52	2.642	2.961	3	4.287	94.585	101.833	1.247.666	293.576	1.541.242	196,12	102.082,19
Umbria	114	17	2.196	2.327	1	1.378	52.114	55.819	897.134	369.835	1.266.969	269,01	146.468,20
P.A. Bolzano	18	1	960	979	0	1.168	70.081	72.228	568.186	906.498	1.474.684	183,43	276.305,52
P.A. Trento	47	15	697	759	1	1.353	42.817	44.929	652.716	144.464	797.180	139,33	146.340,03
Valle d'Aosta	22	3	417	442	0	468	10.483	11.393	94.239	29.199	123.438	356,75	99.631,14
Molise	19	4	269	292	0	488	12.735	13.515	210.973	12.745	223.718	98,47	75.440,99
ITALIA	12.024	1.754	309.113	322.891	69	124.296	3.715.389	4.162.576	47.612.326	15.409.265	63.021.591	544,89	106.351,97

Elaborazione su dati Ministero della Salute - Protezione Civile e Istat

a quelle in via di sviluppo; è poco rilevante invece la differenza tra le nazioni con regimi democratici e quelle con regimi autoritari. Le cinque nazioni che hanno risposto meglio alla pandemia sono state Nuova Zelanda, Vietnam, Taiwan, Thailandia, Cipro; le cinque peggiori Stati Uniti, Iran, Colombia, Messico e Brasile. L'Italia è al 59° posto, la Germania al 55°, la Gran Bretagna al 66°, la Francia al 73°, la Russia al 76° la Spagna al 78°. La Cina, dove è iniziata l'epidemia, non è presente nel report, non essendo disponibili sufficienti dati pubblici.

Dopo alcune settimane di crescita costante, il numero dei casi si sta progressivamente riducendo. Nella settimana 10-16 maggio il numero complessivo dei casi positivi è stato di 4,8 milioni, in calo del 13% rispetto alla settimana precedente. Il numero dei casi sta declinando in maniera sostenuta in Europa, dove è di poco superiore alle 680.000 unità, con un calo del 27%, ed in misura più modesta nelle Americhe (1,2 milioni, -3%). Il maggior numero di casi (2,5 milioni) si è registrato nel Sud-Est Asiatico, con un calo del 12% rispetto alla settimana precedente, segno che forse l'epidemia in India ha superato il suo picco. In calo (-5%) anche i decessi, che nella settimana considerata sono stati di poco inferiori alle 86.000 unità. Il maggior numero di decessi si registra nelle Americhe (31.400, -7%) e nel Sud-Est asiatico (30.900, +7%). In forte calo (-18%) i decessi in Europa, di poco superiori alle 16.000 unità.

Nei trenta giorni precedenti il 16 maggio i contagi complessivi hanno superato i 23,4 milioni, in crescita del 28% rispetto al mese precedente. Il Sud-est asiatico, con i suoi 10,9 milioni di casi, rappresenta quasi la metà del totale ed è in crescita del 240% rispetto al valore del mese precedente. È iniziato a diminuire (5,7 milioni, -4%) il numero dei casi nelle Americhe, mentre l'Europa, con i suoi 4,8 milio-

ni di casi nel mese considerato, fa registrare un calo del 33%. In forte aumento infine i decessi, che nel mese considerato sono cresciuti del 25% a circa 383.500. Il numero dei decessi risulta stabile (+0,2%) nelle Americhe, che sono ancora l'area che ne fa registrare il numero maggiore con poco meno di 151.000; in calo invece (-17%) l'Europa con 91.600 decessi, superata dal Sud-Est asiatico che ha fatto registrare un numero di decessi (105.600) quadruplo rispetto al mese precedente.

Tra gli sviluppi più significativi degli ultimi giorni:

- In una audizione presso la commissione del Senato brasiliano che sta investigando sulla gestione della pandemia da parte del presidente Bolsonaro, il presidente della Pfizer Latin America ha dichiarato che la società il 12 settembre 2020 inviò al ministro della salute Pazuello una lettera nella quale offriva la disponibilità a fornire il proprio vaccino, alla quale per due mesi non fu data alcuna risposta. Pazuello, che il mese scorso è stato sostituito, puntò invece sulla produzione interna di vaccini su licenza britannica e cinese, che è stata rallentata da problemi di produzione, rallentando notevolmente la campagna di vaccinazione. Il governo brasiliano ha finalmente concluso un contratto con Pfizer in marzo, e le prime dosi sono arrivate alla fine di aprile.
- Lo stato canadese dell'Ontario ha deciso di prolungare sino al 2 giugno il lockdown imposto l'8 aprile scorso per contrastare una terza ondata di contagi particolarmente pesante.
- A seguito della riduzione del tasso di infezioni, il presidente keniano Uhuru Kenyatta ha annunciato a partire dall'8 maggio l'allentamento del lockdown imposto nel mese passato. Riaprono bar e ristoranti, riprendono i servizi religiosi e scolastici,

mentre rimangono vietati i raduni politici. Il coprifuoco viene posticipato dalle 20 alle 22, e il divieto di ingresso nella capitale Nairobi e nelle quattro contee che la circondano è stato rimosso. La Kenya Airways ha ripreso i voli interni tra Nairobi, Kisumu e Mombasa.

- Il presidente portoghese Marcelo Rebelo de Sousa ha annunciato che il paese si avvia ad uscire dallo stato di emergenza dichiarato a metà gennaio, quando il Portogallo aveva una delle più elevate incidenze del virus al mondo. Già da metà marzo le regole erano state allentate, consentendo la riapertura di scuole, ristoranti, musei, centri commerciali. Adesso col passaggio dallo stato di emergenza a quello di “calamità”, saranno consentiti grandi eventi all’aperto ed al coperto, pur con limitazioni, e tutte le attività sportive;
- L’Ente regolatorio brasiliano Anvisa ha respinto la richiesta di importazione del vaccino russo Sputnik V avanzata dai governatori di alcuni Stati brasiliani. Il consiglio di Anvisa, composto da cinque persone, ha votato all’unanimità contro l’approvazione del vaccino russo dopo che lo staff tecnico aveva evidenziato “rischi intrinseci” e difetti “gravi”, e citando la mancanza di informazioni che garantiscano sicurezza, qualità ed efficacia.
- In Germania il parlamento federale ha approvato una legge, definita “freno di emergenza”, che consente al governo centrale di imporre misure restrittive nelle aree con alti tassi di infezione, superando i provvedimenti presi dai singoli länder. La norma prevede il coprifuoco dalle 22 alle 5, limiti agli assembramenti privati, restrizioni alle aperture dei negozi ed agli eventi sportivi, nelle aree con una incidenza settimanale superiore ai 100 casi per 100.000 abitanti, e il passaggio alla didattica a distanza nelle scuole se il livello supera i 165 casi per 100.000.
- Le autorità saudite hanno stabilito che per poter effettuare i pellegrinaggi alla Mecca sarà richiesta la vaccinazione contro il Covid. L’obbligo vale sia per l’Haji, il pellegrinaggio maggiore obbligatorio che è uno dei cinque pilastri dell’Islam, e che va fatto durante Dhu el hidja, l’ultimo mese del calendario lunare islamico, che nel 2021 inizia l’11 luglio e termina il 9 agosto, sia per l’Umra, il “pellegrinaggio minore” che è facoltativo e può essere effettuato in qualunque periodo dell’anno;

Quanto è diffusa l’epidemia in Italia?

Al momento (dati del Ministero della Salute, 17 maggio) i casi confermati totali in Italia sono 4.162.576, compresi 124.296 decessi e 3.715.389 persone guarite. Sui 322.891 casi attualmente positivi, 309.113 (95,7%) si trovano in isolamento domiciliare, 12.024 (3,7%) sono ricoverati con sintomi lievi o medi, e 1.754 (0,5%) sono ricoverati in terapia intensiva. Il 24,3% dei casi attualmente positivi si trova in Campania; seguono Lombardia (11,8%), Puglia (11,7%), e Lazio (10,1%). Per quanto riguarda i decessi, 33.360 (26,8%) si sono verificati in Lombardia; segue l’Emilia-Romagna con 13.097 (10,5%) e il Piemonte con 11.514 (9,3%)³⁹².

Ogni settimana la cabina di regia composta dal Ministero della Salute, dall’Istituto superiore di Sanità e dalla Conferenza Stato-Regioni rileva i trend epidemiologici su base regionale ed i relativi livelli di rischio per i servizi ospedalieri. L’ultimo report disponibile, relativo alla settimana tra il 3 e il 9 maggio e che fotografa le infezioni avvenute

³⁹² Ulteriori e più dettagliate informazioni basate sui dati della Protezione civile sono disponibili all’indirizzo <https://covid19.infn.it/> a cura del Gruppo di Lavoro CovidStat dell’istituto Nazionale di Fisica Nucleare.

nella seconda metà di aprile, segnala per l’ottava settimana consecutiva un rallentamento dell’epidemia, con l’incidenza dei casi che scende da 123 a 96 casi settimanali. Nella settimana considerata la riduzione dei casi si è ulteriormente accentuata, facendo registrare un calo del 19,1% contro un calo dell’11,8% nella settimana precedente; in lieve calo, da 0,89 a 0,86, anche il tasso di trasmissibilità R_t nazionale, che è rimasto al di sotto del valore 1 per l’intero intervallo di confidenza. Migliora ulteriormente il profilo complessivo di rischio: sulla base delle linee di indirizzo fornite dal Ministero della Salute e dall’Istituto Superiore di Sanità³⁹³, tutte le regioni sono considerate a rischio basso con l’eccezione di Calabria, Lombardia, Toscana e Umbria, classificate a rischio moderato. Nella settimana in osservazione tre regioni (Friuli-Venezia Giulia, Molise e Sardegna) sono scese al di sotto dei 50 casi settimanali per 100.000 abitanti. L’incidenza più alta è quella della Valle d’Aosta con 156, la più bassa quella di Molise e Sardegna con 41.

La Regione che ha fatto registrare il maggior numero di casi positivi è stata la Lombardia (10.368, -18%), seguita da Campania (9.270, -23%), Lazio (6.159, -16%), Puglia (5.906, -22%), e Sicilia (5.568, -17%). Il numero più basso di casi, 145, è stato registrato in Molise.

La capacità di tracciamento delle catene di contagio continua a migliorare. Nella settimana considerata, sei Regioni o Pp.Aa. sono riuscite ad effettuare per tutti i casi positivi una regolare indagine epidemiologica, come nella settimana precedente, e in ulteriori otto regioni sono stati tracciati oltre il 95% dei casi. Il numero delle regioni nelle quali non è stato possibile effettuare il tracciamento in più del 90% dei casi sono tre, come la settimana precedente: Calabria, Puglia e Veneto, che ha il valore più basso con 74,1%. È notevolmente diminuito, da 24.397 a 19.619, il numero dei casi per i quali non si è riusciti ad individuare un link epidemiologico, ed è aumentata dal 38,6% al 40,3% la percentuale di casi positivi individuati attraverso l’attività di tracciamento. Scende dal 38,3 al 38% della settimana precedente la percentuale dei casi rilevati attraverso la comparsa dei sintomi, mentre passa dal 23,1% al 21,7% il numero di casi rilevati tramite attività di screening.

Nel complesso, i casi positivi diagnosticati nella settimana compresa tra il 26 aprile e il 2 maggio sono stati 66.448, in calo del 19,1% rispetto alla settimana precedente. Nella settimana oggetto di analisi sono stati effettuati 1.982.198 tamponi tra molecolari e antigenici, sostanzialmente lo stesso numero (-0,3%) della settimana precedente. In diminuzione dal 4,1% al 3,4% il tasso di positività complessivo dei tamponi.

L’indice di trasmissione nazionale (R_t), che viene calcolato sui casi sintomatici, è lievemente diminuito da 0,89 a 0,86; a livello regionale, l’indice è aumentato in tre regioni, diminuito in sette, ed è rimasto stabile ($\pm 0,4$ rispetto alla settimana precedente) nelle altre undici Regioni e Province Autonome. Nessuna Regione evidenzia un indice R_t superiore a 1, contro una (Molise) della settimana precedente. In sette Regioni, contro le nove della settimana precedente, il valore R_t è inferiore a 1 per l’intero intervallo di confidenza. Il valore più elevato, 0,99, in Molise e Umbria; il più basso, 0,71, in Sardegna.

La situazione del sistema assistenziale va decisamente normalizzandosi. Il livello di occupazione in aree mediche è sceso al 24%, contro il 29% della settimana precedente ed il 40% al quale è fissata la soglia critica. Il tasso di occupazione delle terapie intensive è sceso al 23% ri-

³⁹³ Ministero della Salute - Istituto Superiore di Sanità, *Prevenzione e risposta a Covid-19: evoluzione della strategia e pianificazione nella fase di transizione per il periodo autunno-invernale*. <https://bit.ly/3j6deaS>

Fase 2: monitoraggio regionale 3 - 9 maggio 2021



Regione/Pa	casi per 100.000 abitanti 7 - 13 maggio	Trend settimanale	Rt medio 14 gg [intervallo di confidenza]	Trend settimanale
Abruzzo	62	↓	0,90 [0,77-1,03]	↑
Basilicata	120	↓	0,90 [0,62-1,20]	↔
Calabria	112	↔	0,89 [0,56-1,16]	↑
Campania	146	↓	0,83 [0,69-1,01]	↓
Emilia-Romagna	100	↓	0,90 [0,76-1,01]	↔
Friuli-Venezia Giulia	44	↓	0,73 [0,60-0,85]	↔
Lazio	95	↓	0,88 [0,72-1,03]	↔
Liguria	62	↓	0,85 [0,65-1,01]	↓
Lombardia	87	↓	0,84 [0,62-0,98]	↓
Marche	99	↓	0,93 [0,76-1,07]	↔
Molise	41	↓	0,99 [0,29-1,88]	↓
Piemonte	106	↓	0,88 [0,70-0,98]	↔
P.A. Bolzano	84	↓	0,86 [0,66-1,20]	↓
P.A. Trento	71	↓	0,92 [0,76-1,09]	↔
Puglia	117	↓	0,89 [0,74-0,98]	↔
Sardegna	41	↓	0,71 [0,50-0,88]	↓
Sicilia	96	↓	0,82 [0,69-0,94]	↓
Toscana	112	↓	0,88 [0,84-0,93]	↔
Umbria	75	↔	0,99 [0,87-1,13]	↑
Valle d'Aosta	156	↓	0,92 [0,62-1,21]	↔
Veneto	68	↓	0,88 [0,71-1,02]	↔
ITALIA	96	↓	0,86 [0,74-0,94]	↔

Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità - Cabina di Regia ai sensi del DM Salute 5 maggio 2020

petto al dal 27% della settimana scorsa ed al 30% della soglia critica. Il tasso di occupazione dei posti letto in area medica è superiore alla soglia critica soltanto in Calabria (42%), mentre il tasso di occupazione delle terapie intensive supera la soglia critica soltanto in Lombardia e Toscana, entrambe al 32%. Nel corso della settimana presa in considerazione il numero dei ricoverati nei reparti ospedalieri è diminuito del 15,9% a 15.420, mentre i ricoverati in terapia intensiva al 9 maggio aprile erano 2.192, il 13,2% in meno rispetto a sette giorni prima. Nella settimana 2 - 9 maggio vi sono state 848 ammissioni in terapia intensiva, il 14,8% in meno rispetto alla settimana precedente. In conclusione, il monitoraggio della settimana 2 - 9 maggio aprile restituisce la fotografia di una situazione epidemiologica che migliora per la settima settimana consecutiva, con una incidenza che scende significativamente ma non è ancora ad un livello che consenta di tracciare adeguatamente tutti i casi positivi. Il fatto che nella maggior parte delle Regioni l'indicatore Rt sia al di sopra del valore 1 nella parte alta della forchetta di confidenza segnala che il virus continua a circolare e che un allentamento delle misure potrebbe condurre ad una rapida ripresa dell'epidemia. È dunque ancora necessario far diminuire il numero dei nuovi casi con misure di mitigazione che riducano le possibilità di aggregazione tra le persone e proseguire la campagna vaccinale per raggiungere rapidamente elevati tassi di copertura nella popolazione.

Nel 2020 in Italia si sono registrati 746.146 decessi complessivi per qualunque causa, oltre 100.000 in più rispetto alla media dei cinque anni precedenti: si tratta del più elevato numero di decessi registrato nel nostro Paese dal secondo dopoguerra. Se si prendono in considerazione i dati dell'anno compreso tra il 1 marzo 2020 e il 28 febbraio 2021, il numero dei decessi sale a 753.831, corrispondente ad un incremento del 16,8% rispetto alla media del quinquennio 2015-2019. Nel complesso, l'incremento è stato del 15,6%, ma l'analisi dei dati sulla mortalità complessiva pubblicati dall'Istat e dall'Istituto Superiore di Sanità³⁹⁴, e relativi al periodo 1 gennaio-31 dicembre di tutti i 7.903 comuni italiani, evidenzia all'interno dell'anno quattro fasi con curve di mortalità ben distinte tra loro e tra le varie aree del Paese:

riore di Sanità³⁹⁴, e relativi al periodo 1 gennaio-31 dicembre di tutti i 7.903 comuni italiani, evidenzia all'interno dell'anno quattro fasi con curve di mortalità ben distinte tra loro e tra le varie aree del Paese:

- Nei mesi di gennaio e febbraio 2020 vi è stato un netto calo dei decessi rispetto al quinquennio precedente: nel complesso si sono registrati infatti oltre 7.500 decessi in meno, pari ad un calo su base nazionale del 6,5%, distribuito in maniera abbastanza uniforme tra le varie aree del paese: si va infatti dal -4,5% del Sud al -7,6% del Nord-Ovest; a livello regionale, la regione col calo più pronunciato è stata la Liguria con una diminuzione del 12,8%, mentre la Sardegna ha visto una riduzione dei decessi dell'1,8%;
- nel trimestre marzo-maggio, quello della prima ondata epidemica, si è registrato un aumento complessivo dei decessi di oltre 50.000 unità, corrispondente ad un incremento su scala nazionale del 32% rispetto al quinquennio 2015-2019. Questo incremento di mortalità tuttavia è stato concentrato prevalentemente nel Nord-Ovest del paese, dove i decessi in eccesso rispetto alla media sono stati oltre 26.000 (+83%), e in misura minore nel Nord-Est (9.500 decessi in eccesso, +30%). Nelle altre aree del paese l'incremento della mortalità è stato assai contenuto, ed in alcune regioni, come Umbria, Lazio, Campania, Basilicata, Sicilia, statisticamente non significativo;
- Nei mesi dell'estate (giugno-settembre) il livello dei decessi è rientrato nell'ambito della normalità rispetto al quinquenni precedente: nel complesso infatti sono stati registrati 5.000 decessi in più, pari ad un aumento del 2,6% rispetto alla media del quinquennio precedente, con un andamento abbastanza uniforme nelle varie aree del Paese e con alcune Regioni dove la mortalità è risultata anche in lieve calo. Le uniche regioni che in questo qua-

³⁹⁴ Istat-ISS, *Impatto dell'epidemia Covid-19 sulla mortalità totale della popolazione residente - Anno 2020*, 5 marzo 2021. <https://www.istat.it/it/archivio/254507>

drimestre hanno fatto registrare aumenti significativi della mortalità complessiva sono state Puglia (+7,4%) e Sardegna (+7,9%);

- L'ultimo trimestre dell'anno registra infine un incremento della mortalità analogo o leggermente superiore a quello della prima ondata: 52.000 decessi in più, pari ad un incremento su base nazionale del 32%. A differenza della prima ondata, tuttavia, l'aumento dei decessi ha riguardato tutte le aree del paese, dal +24% del Centro al +42% del Nord-Ovest. In questo trimestre la Regione che ha avuto l'incremento di mortalità maggiore è stata la Valle d'Aosta con il 64%; solo dell'11% invece l'eccesso di mortalità per la Calabria, che in generale è la Regione che nel corso dell'anno ha avuto l'andamento meno anomalo rispetto al quinquennio precedente;
- Nei mesi di gennaio e febbraio 2021, infine, il numero di decessi in Italia si è riallineato con quello del quinquennio 2015-2019: superiore del 2,1% a gennaio, inferiore del 2,5% a febbraio, per un totale dei decessi gennaio-febbraio 2021 praticamente identico alla media 2015-19. Va sottolineato tuttavia che in questo bimestre vi sia stato ancora un consistente eccesso di mortalità nel Nord-Est del paese: +13,3% in più, con un picco del 22% in Friuli-Venezia Giulia. In tutte le altre aree d'Italia i valori sono in calo rispetto alla media del quinquennio, comunque all'interno di un margine statistico contenuto: -2% per il sud, -3% per il Nord-Ovest, -4% per Centro e Isole.

Dai dati ISTAT relativi al periodo 1 marzo-31 dicembre 2020 emerge infine come un numero di decessi delle persone di età superiore ai 65 anni pari a 565.003, superiore di quasi 104.000 unità rispetto alla media 2015-2019, e corrispondente ad un eccesso di mortalità del 22,5%. Per contro, nello stesso arco temporale vi sono stati 63.054 decessi di persone di età inferiore a 65 anni, corrispondente ad un incremento di mortalità del 7,5% rispetto alla media del quinquennio precedente. In alcune regioni, come Veneto, Umbria, Lazio, Calabria, l'incremento è stato statisticamente non rilevante (<3%); in altre, come Valle d'Aosta e Friuli-Venezia Giulia, i decessi di queste fasce di età sono addirittura diminuiti. Dai dati emerge quindi come la pandemia abbia impattato in maniera notevolmente maggiore le fasce di età superiore ai 65 anni, mentre per le classi più giovani l'incremento dei decessi dovuto alla pandemia è stato assai inferiore, probabilmente anche per effetto del calo della mortalità per altre cause, ad esempio per gli incidenti stradali che sono significativamente diminuiti a causa della riduzione della mobilità dovuta alle misure di contenimento.

Quali misure sono state prese in Italia?

Il 31 gennaio scorso il Governo Italiano ha emanato lo stato di emergenza per sei mesi, successivamente prorogato al 15 ottobre 2020, al 31 gennaio 2021, al 30 aprile 2021 ed al 31 luglio 2021³⁹⁵. Sono stati adottati vari provvedimenti al fine di introdurre misure di distanziamento sociale, con limitazioni agli spostamenti e chiusure di attività economiche e sociali. Le misure attuali³⁹⁶ sono in vigore dal 1 maggio

395 Delibera del Consiglio dei Ministri del 21 aprile 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n. 103 del 30 aprile 2021

396 Decreto-Legge n. 52 del 22 aprile 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 96 del 22 aprile 2021. Decreto-Legge n. 44 del 1 aprile 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 79 del 1 aprile 2021. Decreto-Legge n. 30 del 13 marzo 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 62 del 13 marzo 2021. Legge n. 29 del 12 marzo 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 61 del 12 marzo 2021. Dpcm del 2 marzo 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n. 52 del 2 marzo 2021, S.O. n. 17. Decreto-Legge n. 15 del 23 febbraio 2021, *Ulteriori disposizioni urgenti in materia di spostamenti sul territorio nazionale per il contenimento*

sino al 31 luglio 2021, ove non diversamente specificato.

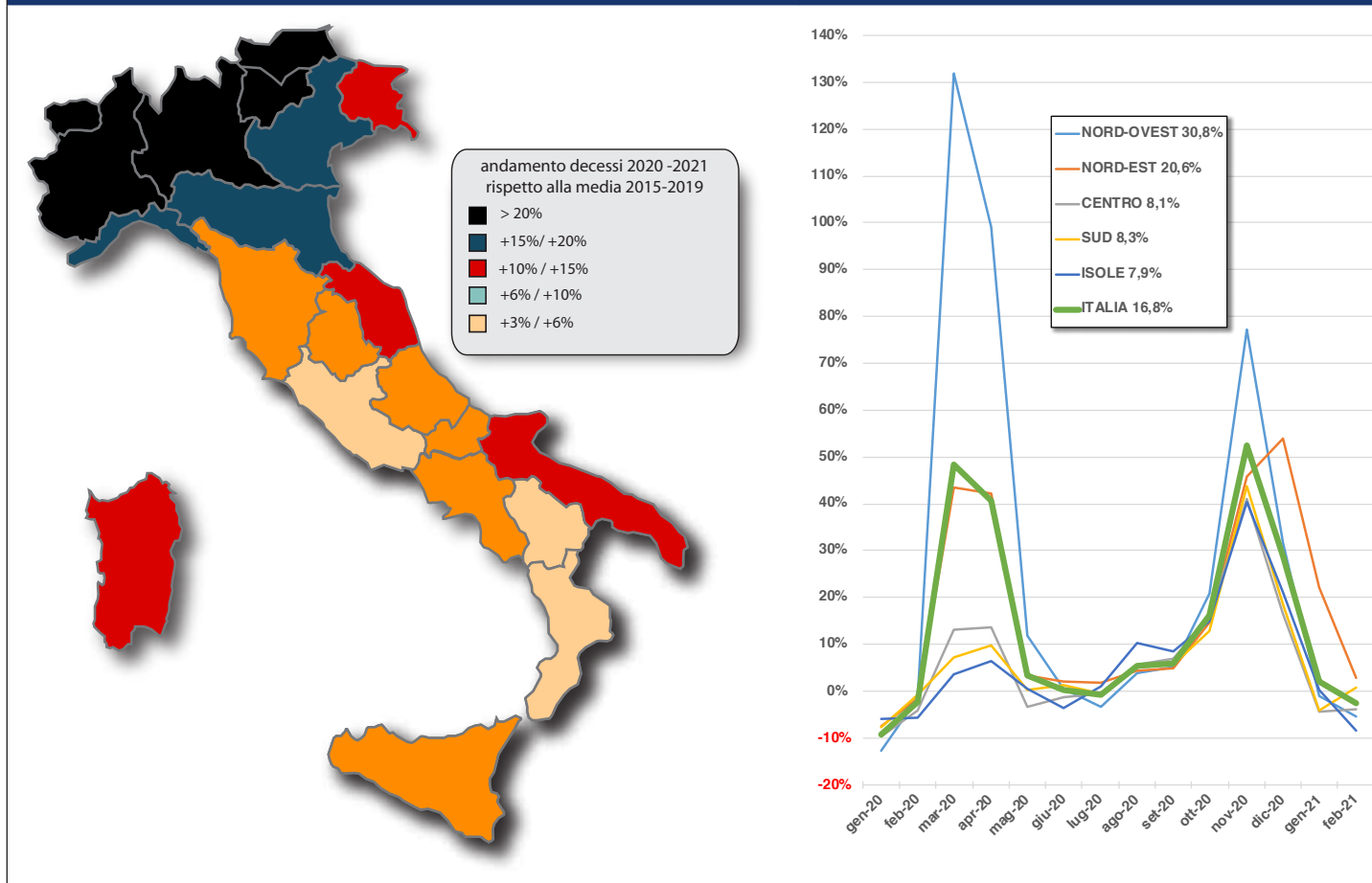
Misure valide sull'intero territorio nazionale

- È obbligatorio avere sempre con sé la mascherina ed indossarla nei luoghi al chiuso diversi dalle abitazioni private e in tutti i luoghi all'aperto, tranne i casi in cui sia garantita in modo continuativo la condizione di isolamento rispetto a persone non conviventi, e nel rispetto dei protocolli e linee guida anti-contagio previsti per le attività economiche, produttive, amministrative e sociali, nonché delle linee guida per il consumo di cibi e bevande. L'uso delle mascherine è inoltre fortemente raccomandato all'interno delle abitazioni private in presenza di persone non conviventi. È escluso da questo obbligo chi sta svolgendo attività sportiva, i bambini di età inferiore ai sei anni, ed i soggetti con patologie o disabilità incompatibili con l'uso della mascherina. L'uso delle protezioni delle vie respiratorie si aggiunge alle altre misure di protezione, come l'igiene delle mani ed il distanziamento fisico;
- è obbligatorio mantenere una distanza di sicurezza interpersonale di almeno un metro, fatte salve le eccezioni previste e validate dal Comitato Tecnico-Scientifico; le persone con disabilità possono ridurre il distanziamento con i propri accompagnatori al di sotto di tale distanza;
- i soggetti con infezione respiratoria caratterizzata da febbre superiore a 37,5° C devono rimanere a casa e contattare il proprio medico curante;
- Le attività produttive, industriali e commerciali di ogni tipo, ad eccezione di quelle espressamente vietate, sono consentite nel rispetto dei protocolli di regolamentazione sottoscritti dal Governo, dai Ministeri competenti e dalle Parti Sociali finalizzati al contenimento della diffusione dell'epidemia³⁹⁷;
- Dal 26 aprile e sino alla conclusione dell'anno scolastico 2020-21 è assicurato su tutto il territorio nazionale lo svolgimento in presenza delle attività dei servizi educativi per l'infanzia, delle scuole elementari, delle scuole medie, e per non meno del 50 per cento della popolazione studentesca della scuola secondaria superiore. Le regioni e le province non possono derogare a questo obbligo; la deroga è possibile soltanto in casi di eccezionale e straordinaria necessità dovuta alla presenza di focolai o al rischio elevato di diffusione di varianti tra la popolazione scolastica; rimane garantita la possibilità di svolgere attività in presenza qualora sia necessario l'uso di laboratori o per garantire l'effettiva inclusione scolastica degli alunni con disabilità e con bisogni educativi speciali, garantendo comunque il collegamento on line con gli alunni della classe che sono in didattica digitale integrata;
- Le pubbliche amministrazioni assicurano lo svolgimento del lavoro agile nella misura più elevata possibile, ed è fortemente rac-

dell'emergenza epidemiologica da COVID-19. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 45 del 23 febbraio 2021. Legge n. 6 del 29 gennaio 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 24 del 30 gennaio 2021; Legge n. 159 del 27 novembre 2020, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 300 del 3 dicembre 2020; Legge n. 124 del 25 settembre 2020, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 240 del 28 settembre 2020; Legge n. 74 del 14 luglio 2020, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 177 del 15 luglio 2020; Legge n. 35 del 22 maggio 2020, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 132 del 23 maggio 2020.

397 Tali protocolli, relativi rispettivamente alle attività produttive, ai cantieri ed a trasporti e logistica, sono contenuti negli allegati 12, 13 e 14 al Dpcm del 2 marzo 2021.

Mortalità in eccesso in Italia tra il 1 gennaio 2020 e il 28 febbraio 2021 rispetto alla media 2015-2019



Elaborazione su dati ISTAT

comandato ai datori di lavoro privati l'utilizzo di tale modalità. Oltre alle misure valide sull'intero territorio nazionale, le misure sono graduate in base ad un sistema che, sulla base di parametri epidemiologici e sanitari, classifica le Regioni e le province autonome sulla base di fasce di rischio progressive indicate dai colori bianco, giallo, arancione e rosso. In base alla normativa attualmente in vigore³⁹⁸ lo scenario regionale è il seguente:

- “zona bianca”: nessuna regione;
- “zona gialla”: Abruzzo, Basilicata, Calabria, Campania, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, Piemonte, P.A. di Bolzano, P.A. di Trento, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Umbria e Veneto;
- “zona arancione”: Valle d'Aosta sino al 23 maggio;
- “zona rossa”: nessuna regione.

L'attribuzione della fascia epidemiologica viene stabilita con ordinanza del Ministero della Salute; nel caso in cui venga superata l'incidenza settimanale di 250 casi per 100.000 abitanti viene attribuita la fascia rossa. I Presidenti delle Regioni o delle province autonome possono autonomamente disporre l'applicazione di misure ulteriormente su specifiche porzioni dei rispettivi territori nelle quali l'incidenza cumulativa settimanale dei contagi superi i 250 casi ogni 100.000 abitanti o nelle aree in cui la circolazione di varianti virali determini alto rischio di diffusività o induca malattia grave.

³⁹⁸ Ordinanza del 14 maggio, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 115 del 15 maggio 2021 Ordinanza del 7 maggio, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 109 dell'8 maggio 2021.

Zona bianca

Il Ministero della Salute individua tramite ordinanza le regioni che, sulla base del monitoraggio dei dati epidemiologici³⁹⁹, si trovano in uno scenario di tipo 1 e con un livello di rischio basso, e che abbiano avuto per tre settimane consecutive una incidenza settimanale inferiore ai 50 casi per 100.000 abitanti. In queste regioni (“zona bianca”) cessano di operare le sospensioni e i divieti specificati per la Zona gialla (vedi oltre), e si applicano comunque le misure anti-contagio previste dai protocolli e dalle linee guida che regolano le varie attività. Presso il Ministero della Salute è istituito un tavolo di confronto che sulla base del monitoraggio degli effetti dell'allentamento delle misure verifica la persistenza delle condizioni e la necessità di eventuali misure intermedie e transitorie.

Zona gialla

- Dalle ore 22,00 alle ore 5,00 del giorno successivo sono consentiti esclusivamente gli spostamenti motivati da comprovate esigenze lavorative, da situazioni di necessità ovvero per motivi di salute; per il resto della giornata è fortemente raccomandato di non spostarsi se non per esigenze lavorative, di studio, per motivi di salute, per necessità o per svolgere attività o fruire di servizi che non siano stati sospesi;
- Dal 26 aprile al 15 giugno è consentito lo spostamento verso

³⁹⁹ *Prevenzione e risposta a Covid-19: evoluzione della strategia e pianificazione nella fase di transizione per il periodo autunno invernale*. Allegato 25 al Dpcm del 2 marzo 2021. <https://bit.ly/3j6deaS>

Decessi in Italia 1 marzo 2020 - 28 febbraio 2021 a confronto con la media 2015-2019

Regione	decessi totali annui		andamento % decessi 2020 su media 2015-2019												
	media 2015-19	feb. 2020 gen. 2021	totale	marzo 2020	aprile 2020	maggio 2020	giugno 2020	luglio 2020	agosto 2020	settembre 2020	ottobre 2020	novembre 2020	dicembre 2020	gennaio 2021	febbraio 2021
Piemonte	53.748	66.553	23,8%	53,5%	77,7%	10,5%	-2,5%	-5,5%	4,4%	3,3%	25,2%	99,8%	40,5%	-3,0%	-8,8%
Valle d'Aosta	1.481	1.861	25,6%	54,2%	72,0%	0,7%	-0,2%	-16,1%	22,4%	-0,4%	39,7%	143,4%	28,3%	-7,2%	-3,7%
Lombardia	99.749	136.792	37,1%	192,6%	118,7%	14,2%	3,0%	-2,1%	4,2%	4,6%	18,1%	68,2%	28,7%	-0,4%	-4,3%
Trentino-A. Adige	9.547	12.455	30,5%	62,7%	73,7%	9,1%	1,5%	2,5%	7,9%	3,2%	20,7%	77,4%	64,0%	18,5%	16,5%
Veneto	49.573	59.500	20,0%	22,1%	31,0%	4,8%	2,5%	3,2%	5,5%	6,7%	13,7%	45,9%	72,7%	27,4%	-3,2%
Friuli-V. Giulia	14.774	17.352	17,4%	13,0%	21,4%	-8,1%	-4,3%	-2,9%	3,1%	-1,3%	13,1%	59,8%	68,9%	35,4%	6,0%
Liguria	22.108	26.367	19,3%	55,0%	63,5%	6,1%	-2,7%	-3,6%	-0,2%	12,1%	22,4%	60,0%	23,4%	2,1%	-2,7%
Emilia-Romagna	50.903	61.207	20,2%	69,7%	53,7%	3,9%	3,9%	1,6%	3,0%	5,6%	15,0%	35,8%	29,9%	14,1%	5,1%
Toscana	44.311	48.443	9,3%	13,7%	19,0%	-5,3%	-1,6%	-0,8%	7,6%	8,9%	18,5%	45,4%	17,7%	-4,0%	-3,7%
Umbria	10.545	11.456	8,6%	8,5%	1,7%	-5,9%	-0,4%	-7,3%	9,3%	5,5%	11,8%	47,5%	17,8%	0,5%	17,3%
Marche	17.863	20.657	15,6%	44,2%	36,6%	0,0%	4,8%	0,4%	7,5%	0,6%	8,2%	32,3%	25,1%	11,3%	8,0%
Lazio	58.928	61.741	4,8%	4,3%	5,1%	-2,4%	-3,2%	0,5%	3,1%	7,9%	17,2%	39,3%	12,7%	-10,1%	-11,3%
Abruzzo	15.353	16.349	6,5%	14,7%	17,4%	2,0%	-1,8%	-7,2%	0,6%	-1,2%	6,6%	35,1%	16,4%	-4,0%	-1,4%
Molise	3.897	4.245	8,9%	4,7%	3,4%	6,5%	6,5%	-3,8%	-0,3%	6,5%	14,8%	38,1%	21,9%	-1,6%	8,3%
Campania	55.518	59.248	6,7%	2,9%	3,0%	-4,4%	-2,3%	-0,3%	2,0%	5,4%	20,3%	53,8%	15,1%	-8,4%	-2,1%
Puglia	39.835	45.447	14,1%	13,4%	17,5%	3,2%	7,4%	2,6%	9,8%	10,2%	8,9%	49,2%	28,8%	5,1%	9,9%
Basilicata	6.493	6.848	5,5%	-3,6%	11,0%	5,3%	-4,6%	-5,6%	1,5%	-1,1%	17,2%	33,7%	22,5%	-2,9%	-5,9%
Calabria	20.517	21.263	3,6%	4,6%	8,5%	4,0%	2,4%	-0,1%	9,5%	5,1%	4,0%	17,0%	8,6%	-11,6%	-5,8%
Sicilia	53.639	57.101	6,5%	1,1%	4,7%	0,9%	-4,3%	-1,1%	10,1%	6,2%	10,9%	37,8%	19,2%	1,0%	-9,5%
Sardegna	16.836	18.946	12,5%	12,5%	12,1%	-0,3%	-1,8%	7,8%	10,5%	15,1%	27,3%	48,5%	27,0%	-2,1%	-4,7%
NORD-OVEST	177.087	231.573	30,8%	131,9%	99,0%	12,0%	0,5%	-3,4%	3,8%	5,1%	21,0%	77,3%	31,6%	-1,0%	-5,4%
NORD-EST	124.798	150.514	20,6%	43,5%	42,3%	3,2%	2,2%	1,7%	4,4%	5,0%	14,7%	45,8%	54,0%	22,3%	2,8%
CENTRO	131.647	142.297	8,1%	13,3%	13,7%	-3,3%	-1,4%	-0,6%	5,7%	7,0%	16,0%	41,1%	16,4%	-4,4%	-3,8%
SUD	141.613	153.400	8,3%	7,1%	9,8%	0,4%	1,3%	-0,5%	5,1%	5,7%	12,9%	43,8%	18,6%	-4,2%	0,9%
ISOLE	70.475	76.047	7,9%	3,7%	6,4%	0,6%	-3,7%	1,1%	10,2%	8,4%	14,9%	40,4%	21,1%	0,3%	-8,4%
ITALIA	645.620	753.831	16,8%	48,5%	40,6%	3,4%	0,2%	-0,8%	5,3%	6,0%	16,3%	52,5%	28,8%	2,1%	-2,5%

Elaborazione su dati ISTAT

una sola abitazione privata abitata, una volta al giorno, fra le ore 05:00 e le ore 22:00, e nei limiti di quattro persone ulteriori rispetto a quelle che vi risiedono, oltre ai minori di anni 14 e alle persone disabili o non autosufficienti conviventi;

- le manifestazioni pubbliche sono consentite soltanto in forma statica, a condizione che siano osservate le distanze sociali prescritte e le altre misure di contenimento;
- Le autorità possono disporre, per tutta la giornata o per determinate fasce di orario, la chiusura al pubblico di strade o piazze dove si possono creare situazioni di assembramento; resta salva la possibilità di accesso, e deflusso, agli esercizi commerciali aperti e alle abitazioni private;
- In tutti i locali pubblici ed aperti al pubblico, ed in tutti gli esercizi commerciali, deve essere affisso un cartello che riporta il numero massimo di persone ammesse contemporaneamente nel locale;
- l'accesso a parchi, ville e giardini pubblici è condizionato al rispetto del divieto di assembramento e del rispetto della distanza interpersonale di almeno un metro; è consentito l'accesso ai minori, anche accompagnati da familiari o baby sitter, ad aree gioco all'interno di parchi, ville e giardini pubblici, per svolgere attività ludica o ricreativa all'aperto nel rispetto delle linee guida⁴⁰⁰;
- È vietato per gli accompagnatori sostare nelle sale d'aspetto dei pronto soccorso, e sono disposte limitazioni per l'accesso dei visitatori di altre strutture sanitarie (case di riposo, hospice, strut-

400 Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per le politiche per la famiglia, *Linee guida per la gestione in sicurezza di opportunità organizzate di socialità e gioco per bambini e adolescenti nella fase 2 dell'emergenza Covid-19*, Dpcm del 2 marzo 2021, allegato 8.

tute riabilitative);

- l'accesso ai luoghi di culto deve avvenire in modalità tali da evitare assembramenti e da garantire la distanza interpersonale di almeno un metro; le funzioni religiose con la partecipazione di persone possono svolgersi nel rispetto dei protocolli sottoscritti dal Governo e dalle varie Confessioni religiose⁴⁰¹;
- l'apertura di musei, biblioteche ed altri istituti culturali è consentita tutti i giorni dal lunedì al venerdì, con esclusione dei giorni festivi, a condizione che essi garantiscano modalità di accesso contingentato e comunque tale da evitare assembramenti; l'apertura è consentita anche il sabato e nei giorni festivi previa prenotazione con almeno un giorno di anticipo; resta sospeso l'accesso gratuito ai musei ed ai luoghi della cultura statali nella prima domenica del mese;
- gli spettacoli aperti al pubblico nei cinema, sale teatrali, sale da concerto, live club e in altri spazi anche all'aperto sono svolti esclusivamente con posti a sedere preassegnati, con distanziamento minimo di un metro e con una capienza non superiore al 50% di quella massima autorizzata, con limite comunque fissato a 500 persone per i luoghi chiusi e a 1.000 per gli spettacoli all'aperto; le attività devono essere svolte nel rispetto degli specifici protocolli⁴⁰²;
- sono sospese le attività dei centri culturali e ricreativi, che si svolgono in sale da ballo, discoteche e locali assimilati, all'aperto o al chiuso; sono vietate le feste nei luoghi al chiuso e all'aperto, comprese quelle conseguenti alle cerimonie civili o religiose;

401 protocolli da 1 a 7 in allegato al Dpcm del 4 marzo 2021.

402 I protocolli per gli spettacoli dal vivo e per il cinema si trovano rispettivamente agli allegati 26 e 27 del Dpcm del 4 marzo 2021.

- Dal 15 giugno è consentito lo svolgimento di fiere, nel rispetto dei protocolli e delle linee guida nazionali⁴⁰³;
- Dal 1 luglio è consentito lo svolgimento di convegni e congressi, nel rispetto dei protocolli e delle linee guida nazionali⁴⁰⁴;
- è consentito svolgere qualsiasi attività sportiva o motoria all'aperto, anche di squadra e di contatto, in conformità a protocolli e linee guida adottati dal Dipartimento dello sport, sulla base di criteri definiti dal Comitato tecnico-scientifico; è comunque proibito l'uso degli spogliatoi se non diversamente stabilito dai protocolli di cui sopra;
- L'attività delle piscine all'aperto è consentita dal 15 maggio e quella delle palestre dal 1 giugno, in conformità a protocolli e linee guida adottati dal Dipartimento dello sport, sulla base di criteri definiti dal Comitato tecnico-scientifico;
- Dal 1 luglio sono consentite le attività svolte presso i centri termali, nel rispetto dei protocolli e delle linee guida nazionali⁴⁰⁵. Rimane sempre consentita l'attività dei centri termali che erogano servizi sanitari che rientrano nei livelli essenziali di assistenza e per le attività riabilitative e terapeutiche. Sono inoltre consentite le attività dei centri di riabilitazione e dei centri di addestramento del comparto Difesa, Sicurezza e Soccorso pubblico, nel rispetto dei protocolli e delle linee guida;
- sono consentiti gli eventi e le competizioni di livello agonistico, riconosciuti di preminente interesse nazionale con provvedimento del Comitato olimpico nazionale italiano (CONI) e del Comitato italiano paralimpico (CIP) - riguardanti sport individuali e di squadra organizzati da federazioni sportive nazionali, discipline sportive associate, enti di promozione sportiva ovvero da organismi sportivi internazionali. Le sessioni di allenamento degli atleti, professionisti e non professionisti, degli sport individuali e di squadra, partecipanti a queste competizioni e muniti di tessera agonistica, sono consentite a porte chiuse, nel rispetto dei protocolli emanati dalle rispettive Federazioni sportive nazionali, discipline sportive associate e Enti di promozione sportiva; il CONI e il CIP vigilano sul rispetto di queste disposizioni; La partecipazione alle competizioni sportive per le persone che hanno soggiornato o transitato all'estero nei 14 giorni precedenti è consentita nel rispetto di quanto previsto dalle disposizioni sugli spostamenti da e per l'estero (vedi più avanti);
- A partire dal 1 giugno 2021 gli eventi sportivi di cui sopra sono aperti al pubblico esclusivamente con posti a sedere preassegnati, con distanziamento minimo di un metro e con una capienza non superiore al 25% di quella massima autorizzata, con limite comunque fissato a 500 persone per impianti al chiuso e a 1.000 per gli impianti all'aperto;
- sono chiusi gli impianti dei comprensori sciistici, che possono essere utilizzati soltanto dagli atleti, professionisti e non, riconosciuti di interesse nazionale dal CONI e dalle sue federazioni, dal Comitato italiano paralimpico (CIP), e dalle rispettive federazioni, per la preparazione a gare nazionali o internazionali, per lo svolgimento di tali gare e per le prove di abilitazione all'esercizio della professione di maestro di sci.
- Le attività di sale giochi, sale scommesse, sale bingo e casinò sono sospese;
- Dal 1 luglio sono consentite le attività dei parchi tematici o di divertimento, nel rispetto dei protocolli e delle linee guida nazionali⁴⁰⁶;
- Dal 26 aprile 2021 e fino alla conclusione dell'anno scolastico 2020-2021, nelle scuole secondarie superiori deve essere garantita l'attività didattica in presenza ad almeno il 70 per cento e fino al 100 per cento della popolazione studentesca;
- Le riunioni degli organi collegiali delle istituzioni scolastiche ed educative di ogni ordine e grado si svolgono solo con modalità a distanza. Gli enti gestori provvedono ad assicurare la pulizia degli ambienti e gli adempimenti amministrativi e contabili concernenti i servizi educativi per l'infanzia. L'ente proprietario dell'immobile può autorizzare, in raccordo con le istituzioni scolastiche, l'ente gestore ad utilizzarne gli spazi per l'organizzazione e lo svolgimento di attività ludiche, ricreative ed educative, non scolastiche né formali. Le attività dovranno essere svolte con l'ausilio di personale qualificato, e con obbligo a carico dei gestori di adottare appositi protocolli di sicurezza conformi alle linee guida nazionali⁴⁰⁷ e di procedere alle attività di pulizia e igienizzazione necessarie. Alle medesime condizioni, possono essere utilizzati anche centri sportivi pubblici o privati;
- sono sospesi i viaggi d'istruzione, le iniziative di scambio o gemellaggio, le visite guidate e le uscite didattiche, fatte salve le attività inerenti i percorsi per le competenze trasversali e per l'orientamento, nonché le attività di tirocinio, da svolgersi nei casi in cui sia possibile garantire il rispetto delle prescrizioni sanitarie e di sicurezza vigenti;
- Dal 26 aprile 2021 e fino al 31 luglio 2021, le attività didattiche e curriculari delle università sono svolte prioritariamente in presenza, così come gli esami, le prove e le sedute di laurea, le attività di orientamento e di tutorato, le attività dei laboratori, nonché l'apertura delle biblioteche, delle sale lettura e delle sale studio, tenendo conto anche delle specifiche esigenze formative degli studenti con disabilità e degli studenti con disturbi specifici dell'apprendimento; le stesse disposizioni si applicano, per quanto compatibili, anche alle Istituzioni di alta formazione artistica musicale e coreutica;
- è sospeso lo svolgimento dei concorsi pubblici e privati e di quelli di abilitazione all'esercizio delle professioni, a esclusione dei casi in cui la valutazione dei candidati sia effettuata esclusivamente su basi curriculari ovvero in modalità telematica, e ad esclusione dei concorsi per il personale del servizio sanitario nazionale, ivi compresi, ove richiesti, gli esami di Stato e di abilitazione all'esercizio della professione di medico chirurgo e di quelli per il personale della protezione civile;
- Sono consentite le prove di selezione dei concorsi pubblici nei casi in cui sia previsto un numero di partecipanti non superiore a trenta per sessione o sede di prova, previa adozione di protocolli validati dal Comitato tecnico-scientifico; resta consentita la possibilità per le commissioni d'esame di procedere alla correzione delle prove scritte con collegamento da remoto;
- I corsi di formazione pubblici e privati possono svolgersi solo in modalità a distanza. Sono consentiti in presenza i corsi di formazione specifica in medicina generale nonché le attività didattico-formative degli Istituti di formazione dei Ministeri dell'Interno, della Difesa, dell'Economia e delle finanze e della Giustizia. I corsi per i medici in formazione specialistica e le attività dei tiro-

403 Allegato 9 del Dpcm del 2 marzo 2021

404 Allegato 9 del Dpcm del 2 marzo 2021

405 Allegato 9 del Dpcm del 2 marzo 2021.

406 Allegato 9 del Dpcm del 2 marzo 2021.

407 Allegato 8 del Dpcm del 2 marzo 2021.

cinanti delle professioni sanitarie e medica possono in ogni caso proseguire anche in modalità non in presenza. Sono consentiti i corsi abilitanti e le prove teoriche e pratiche effettuate dagli uffici della motorizzazione civile e dalle autoscuole, e tutti i corsi abilitanti o comunque autorizzati o finanziati dal Ministero delle infrastrutture e della mobilità sostenibile, i corsi per il conseguimento del brevetto di assistente bagnante, i corsi per l'esercizio dell'attività di lavoratore marittimo, gli esami di qualifica dei percorsi di Istruzione e Formazione Professionale, nonché i corsi di formazione da effettuarsi in materia di salute e sicurezza, nel rispetto delle norme dettate dall'INAIL;

- le amministrazioni pubbliche possono riorganizzare i corsi di formazione e a carattere universitario del personale delle forze di polizia e delle forze armate, prevedendo anche il ricorso ad attività didattiche ed esami a distanza e l'eventuale soppressione di prove non ancora effettuate, ferma restando la validità delle prove di esame già sostenute ai fini della formazione della graduatoria finale dei corsi; I periodi di assenza connessi all'epidemia non concorrono al raggiungimento del limite di assenze il cui superamento comporta il rinvio, l'ammissione al recupero dell'anno o la dimissione dai corsi;
- Le attività di commercio al dettaglio possono svolgersi a condizione del rispetto della distanza interpersonale di un metro, dell'ingresso dilazionato dei clienti e della loro permanenza solo per il tempo necessario per l'acquisto dei beni; tale attività deve inoltre svolgersi nel rispetto delle linee guida definite dalla Conferenza delle Regioni e delle province autonome⁴⁰⁸;
- nei giorni festivi e prefestivi sono chiusi gli esercizi commerciali presenti all'interno dei centri commerciali e dei mercati, a eccezione di farmacie, parafarmacie, presidi sanitari, punti vendita di generi alimentari, prodotti agricoli e florovivaistici, tabacchi, edicole e librerie;
- Sono consentite le attività di ristorazione con consumo al tavolo, esclusivamente all'aperto, sia a pranzo che a cena, nel rispetto dei limiti orari per gli spostamenti e dei principi contenuti nei protocolli nazionali⁴⁰⁹. Dal 1 giugno è consentita anche l'attività con servizio al tavolo al chiuso, dalle ore 5 fino alle ore 18; resta sempre consentita la ristorazione negli alberghi e nelle altre strutture ricettive senza limiti di orario, esclusivamente per i propri clienti;
- le attività delle strutture ricettive sono esercitate a condizione che sia assicurato il mantenimento del distanziamento nelle aree comuni, garantendo comunque la distanza di sicurezza di un metro negli spazi comuni, e nel rispetto dei principi contenuti nei protocolli adottati dalle regioni o dalla Conferenza delle regioni⁴¹⁰;
- le attività di servizi alla persona (es. parrucchieri, barbieri, estetisti, tatuatori) sono consentite previa la verifica da parte di Regioni e Pp.Aa. della compatibilità della loro attività con la situazione epidemiologica e nel rispetto dei principi contenuti nei protocolli adottati dalle regioni o dalla Conferenza delle regioni⁴¹¹;
- a bordo dei mezzi pubblici del trasporto locale e del trasporto ferroviario regionale, con esclusione del trasporto scolastico de-

408 Le misure per gli esercizi commerciali sono contenute negli allegati 9, 10 e 11 al Dpcm del 2 marzo 2021.

409 I protocolli per la ristorazione sono contenuti negli allegati 9 e 10 al Dpcm del 2 marzo 2021.

410 Il protocollo per le attività ricettive è contenuto negli allegati 9 e 10 al Dpcm del 2 marzo 2021.

411 Il protocollo per i servizi alla persona (acconciatori, estetisti e tatuatori) è contenuto negli allegati 9 e 10 al Dpcm del 2 marzo 2021.

dicato, è consentito un coefficiente di riempimento non superiore al 50 per cento; i Presidenti delle Regioni possono disporre la riduzione o la soppressione dei servizi di trasporto pubblico locale qualora necessario per contenere l'emergenza Covid-19; l'erogazione dei servizi deve, comunque, essere modulata in modo tale da evitare il sovraffollamento dei mezzi di trasporto nelle fasce orarie della giornata in cui si registra la maggiore presenza di utenti. Per le medesime finalità il Ministro delle infrastrutture e dei trasporti può disporre riduzioni, sospensioni o limitazioni nei servizi di trasporto, anche internazionale, automobilistico, ferroviario, aereo, marittimo e nelle acque interne, anche imponendo specifici obblighi agli utenti, agli equipaggi, nonché ai vettori ed agli armatori;

- Sono adottate disposizioni organizzative finalizzate a contenere la diffusione del virus nei penitenziari e negli istituti penali per minorenni;

Zona arancione

Sulla base del monitoraggio dei dati epidemiologici⁴¹² il Ministero della salute individua le Regioni in cui il livello di incidenza settimanale supera i 50 casi per 100.000 abitanti e che si collocano in uno scenario di tipo 2 e con un livello di rischio almeno moderato, oppure in uno scenario di tipo 1 e con un livello di rischio alto. Il Ministro della Salute, d'intesa col Presidente della Regione interessata, può prevedere l'esenzione delle misure ulteriormente restrittive previste per le zone arancioni su specifiche porzioni del territorio.

Nelle zone arancioni si applicano, oltre alle misure previste per le zone gialle, misure ulteriormente restrittive:

- Sono consentiti gli spostamenti in entrata e in uscita per comprovate esigenze lavorative, per situazioni di necessità o per motivi di salute, nonché per il rientro nei propri residenza, domicilio o abitazione; gli spostamenti sono consentiti anche ai soggetti muniti delle certificazioni verdi Covid-19;
- è vietato ogni spostamento con mezzi pubblici o privati in un comune diverso da quello di residenza salvo che per esigenze lavorative, di studio, salute, per situazioni di necessità o per svolgere attività o usufruire di servizi non sospesi e non disponibili nel comune da cui si proviene;
- Dal 26 aprile al 15 giugno è consentito, nell'ambito comunale, lo spostamento verso una sola abitazione privata abitata, una volta al giorno, fra le ore 05:00 e le ore 22:00, e nei limiti di quattro persone ulteriori rispetto a quelle che vi risiedono, oltre ai minori di anni 14 e alle persone disabili o non autosufficienti conviventi; sono comunque consentiti gli spostamenti dai comuni con popolazione non superiore a 5.000 abitanti e per una distanza non superiore a 30 chilometri dai relativi confini, con esclusione in ogni caso degli spostamenti verso i capoluoghi di provincia;
- Dal 26 aprile 2021 e fino alla conclusione dell'anno scolastico 2020-2021, nelle scuole secondarie superiori deve essere garantita l'attività didattica in presenza ad almeno il 70 per cento e fino al 100 per cento della popolazione studentesca;
- Dal 26 aprile 2021 e fino al 31 luglio 2021, le attività didattiche e curriculari delle università sono svolte prioritariamente in presenza, così come gli esami, le prove e le sedute di laurea, le attività di orientamento e di tutorato, le attività dei laboratori, nonché l'apertura delle biblioteche, delle sale lettura e delle sale studio, tenendo conto anche delle specifiche esigenze formative

412 *Prevenzione e risposta a Covid-19, cit.*

degli studenti con disabilità e degli studenti con disturbi specifici dell'apprendimento; le stesse disposizioni si applicano, per quanto compatibili, anche alle Istituzioni di alta formazione artistica musicale e coreutica;

- sono sospese le mostre e l'apertura al pubblico dei musei e degli altri istituti culturali, ad eccezione delle biblioteche, dove i servizi sono offerti su prenotazione, e degli archivi;
- Sono sospesi gli spettacoli aperti al pubblico in sale teatrali, sale da concerto, cinema, live-club e in altri locali o spazi anche all'aperto;
- sono sospese le attività dei servizi di ristorazione (fra cui bar, pub, ristoranti, gelaterie, pasticcerie), ad eccezione delle attività delle mense e del catering aziendali. È consentita la ristorazione con consegna a domicilio; la ristorazione con asporto è consentita sino alle 18 per le attività con codice Ateco 56.3 (Bar e esercizi simili senza cucina) e fino alle ore 22,00 per le altre attività, con divieto di consumazione sul posto o nelle adiacenze. Restano comunque aperti gli esercizi di somministrazione di alimenti e bevande siti nelle aree di servizio e rifornimento carburante situate lungo le autostrade, negli ospedali e negli aeroporti, con obbligo di assicurare in ogni caso il rispetto della distanza interpersonale di almeno un metro;

Zona rossa

Sulla base del monitoraggio dei dati epidemiologici⁴¹³ il Ministero della salute individua le Regioni in cui il livello di incidenza settimanale supera i 50 casi per 100.000 abitanti e che si collocano in uno scenario almeno di tipo 3 e con un livello di rischio almeno moderato, Il Ministro della Salute, d'intesa col Presidente della Regione interessata, può prevedere l'esenzione delle misure ulteriormente restrittive previste per le zone rosse su specifiche porzioni del territorio. Nelle zone rosse si applicano, oltre alle misure previste per le zone gialle, misure ulteriormente restrittive:

- Sono consentiti gli spostamenti in entrata e in uscita per comprovate esigenze lavorative, per situazioni di necessità o per motivi di salute, nonché per il rientro nei propri residenza, domicilio o abitazione; gli spostamenti sono consentiti anche ai soggetti muniti delle certificazioni verdi Covid-19;
- È sospesa l'attività sportiva di base e l'attività motoria svolta all'aperto presso centri e circoli sportivi, pubblici e privati, e tutti gli eventi e le competizioni organizzati dagli enti di promozione sportiva; L'attività motoria è consentita in forma individuale in prossimità della propria abitazione e nel rispetto della distanza di almeno un metro da ogni altra persona e con obbligo di utilizzo di dispositivi di protezione delle vie respiratorie; l'attività sportiva è consentita esclusivamente all'aperto e in forma individuale;
- sono sospese le mostre e l'apertura al pubblico dei musei e degli altri istituti culturali, ad eccezione delle biblioteche, dove i servizi sono offerti su prenotazione, e degli archivi.
- Sono sospesi gli spettacoli aperti al pubblico in sale teatrali, sale da concerto, cinema, live-club e in altri locali o spazi anche all'aperto;
- Dal 26 aprile 2021 e fino alla conclusione dell'anno scolastico 2020-2021, nelle scuole secondarie superiori deve esser garantita l'attività didattica in presenza ad almeno il 50 per cento e fino al 75 per cento della popolazione studentesca;
- Dal 26 aprile 2021 e fino al 31 luglio 2021, possono svolgersi

⁴¹³ *Prevenzione e risposta a Covid-19, cit.*

in presenza le attività didattiche e curriculari del primo anno dei corsi di studio delle università, attività formative rivolte a gruppi ristretti di studenti, nonché gli esami, le prove e le sedute di laurea, le attività di orientamento e di tutorato, le attività dei laboratori, l'apertura delle biblioteche, delle sale lettura e delle sale studio, tenendo conto anche delle specifiche esigenze formative degli studenti con disabilità e degli studenti con disturbi specifici dell'apprendimento; le stesse disposizioni si applicano, per quanto compatibili, anche alle Istituzioni di alta formazione artistica musicale e coreutica;

- sono sospese le prove pratiche per il conseguimento delle patenti di guida B, con conseguente proroga dei termini per i candidati che non hanno potuto sostenere le prove per un periodo di tempo pari a quello dell'ordinanza restrittiva;
- sono sospese le attività commerciali al dettaglio, fatta eccezione per i generi alimentari e di prima necessità⁴¹⁴, sia negli esercizi di vicinato sia nelle medie e grandi strutture di vendita, anche comprese nei centri commerciali, ferme restando le chiusure nei giorni festivi e prefestivi. Sono chiusi i mercati, salvo le attività dirette alla vendita di soli generi alimentari. Restano aperte edicole, tabaccai, farmacie e parafarmacie;
- sono sospese le attività dei servizi di ristorazione (fra cui bar, pub, ristoranti, gelaterie, pasticcerie), ad eccezione delle attività delle mense e del catering aziendali. È consentita la ristorazione con consegna a domicilio; la ristorazione con asporto è consentita sino alle 18 per le attività con codice Ateco 56.3 (Bar e esercizi simili senza cucina) e fino alle ore 22,00 per le altre attività, con divieto di consumazione sul posto o nelle adiacenze. Restano comunque aperti gli esercizi di somministrazione di alimenti e bevande siti nelle aree di servizio e rifornimento carburante situate lungo le autostrade, negli ospedali e negli aeroporti, con obbligo di assicurare in ogni caso il rispetto della distanza interpersonale di almeno un metro;
- sono sospese le attività di servizi alla persona (es. parrucchieri, barbieri, estetisti, tatuatori), salvo quelle espressamente consentite⁴¹⁵;
- i datori di lavoro pubblici limitano la presenza del personale nei luoghi di lavoro per assicurare soltanto le attività indifferibili e che richiedono necessariamente la presenza; il personale non in presenza presta la propria attività lavorativa in modalità agile;

Possiamo viaggiare in Italia ed all'estero?

La normativa vigente in Italia sino al 30 luglio (dove non diversamente specificato)⁴¹⁶ prevede una differenziazione in base alla situazione epidemiologica, ed in particolare:

- (Elenco A) Repubblica di San Marino, Stato della Città del Vaticano: nessuna limitazione e nessuna formalità;
- (elenco B): attualmente nessun paese si trova in questo elenco. Per i paesi che saranno inseriti in questo elenco con specifiche ordinanze del Ministero della Salute non è prevista nessuna li-

⁴¹⁴ Le attività commerciali ammesse sono contenute nell'allegato 23 al Dpcm del 2 marzo 2021.

⁴¹⁵ I servizi alla persona ammessi sono contenuti nell'allegato 24 al Dpcm del 2 marzo 2021.

⁴¹⁶ Ordinanza del 14 maggio 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 114 del 14 maggio 2021; Ordinanza del 6 maggio 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 108 del 7 maggio 2021; Ordinanza del 29 aprile 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 102 del 29 aprile 2021; Dpcm del 2 marzo 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n. 52 del 2 marzo 2021, S.O. n. 17.

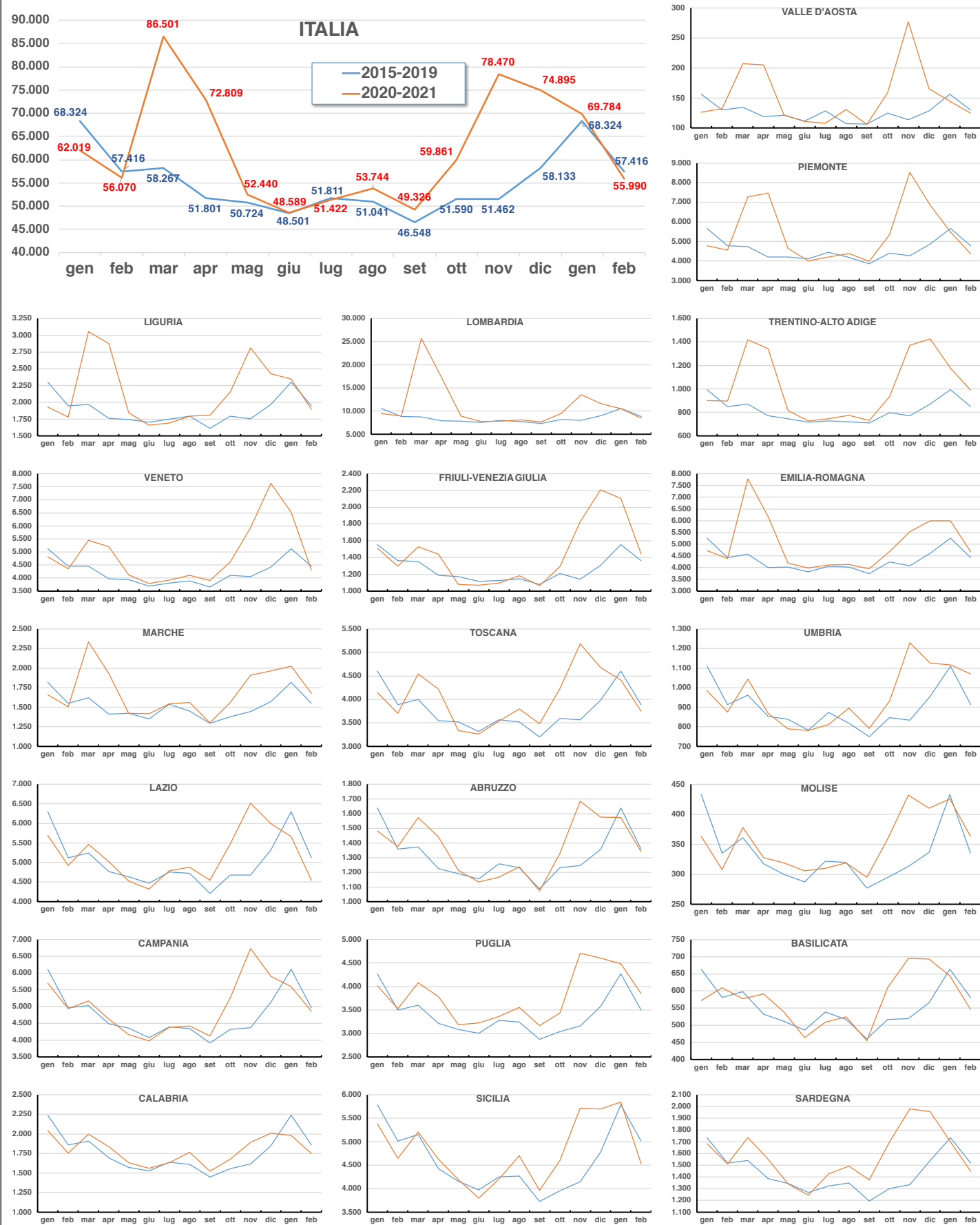
mitazione, salvo l'obbligo di compilare all'imbarco un modulo di localizzazione in formato digitale, e l'obbligo di consegnare al vettore o a chiunque sia deputato ad effettuare controlli una autocertificazione con l'elenco dei paesi e territori visitati nei 14 giorni precedenti l'ingresso in Italia e, nel caso di provenienza da stati dell'elenco E (vedi punti sotto), il motivo dello spostamento. Nel caso di soggiorno o transito nei 14 giorni precedenti l'ingresso in Italia in paesi degli elenchi D ed E, il viaggiatore sarà tenuto a presentare all'imbarco un test molecolare o antigenico con esito negativo effettuato nelle 72 ore precedenti e a sottoporsi all'isolamento fiduciario per 10 giorni, seguiti da un tampone antigenico o molecolare con esito negativo; nel caso di soggiorno o transito nei 14 giorni precedenti l'ingresso in Italia in paesi dell'elenco C, dovrà essere presentato all'imbarco un test molecolare o antigenico con esito negativo effettuato nelle 48 ore precedenti;

- (elenco C) Austria, Belgio, Bulgaria, Cipro, Croazia, Danimarca (incluse isole Faer Oer e Groenlandia), Estonia, Finlandia, Francia, (inclusi Guadalupa, Martinica, Guyana, Riunione, Mayotte ed esclusi altri territori situati al di fuori del continente europeo), Germania, Grecia, Irlanda, Israele, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Malta, Paesi Bassi (esclusi territori situati al di fuori del continente europeo), Polonia, Portogallo (incluse Azzorre e Madeira), Regno Unito di Gran Bretagna e Irlanda del nord, Repubblica Ceca, Romania, Slovacchia, Slovenia, Spagna (inclusi territori nel continente africano), Svezia, Ungheria, Islanda, Norvegia, Liechtenstein, Svizzera, Andorra, Principato di Monaco. Chi fa ingresso in Italia da questi Paesi deve compilare all'imbarco una autocertificazione o un modulo di localizzazione in formato digitale, e presentare una attestazione da cui risulti di essersi sottoposto, nelle 48 ore antecedenti all'ingresso nel territorio nazionale, a tampone (test molecolare o antigenico) risultato negativo. In caso di mancata presentazione, è obbligatorio sottoporsi alla sorveglianza sanitaria e all'isolamento fiduciario di 10 giorni, al termine del quale è obbligatorio sottoporsi a tampone (test molecolare o antigenico);
- (elenco D) Australia, Canada Giappone Nuova Zelanda, Repubblica di Corea, Ruanda, Singapore, Thailandia, USA. I viaggiatori in arrivo da questi paesi possono entrare in Italia senza l'obbligo di motivare le ragioni del loro viaggio, devono comunicare il proprio ingresso al Dipartimento di prevenzione dell'Azienda Sanitaria locale di riferimento, devono compilare all'imbarco una autocertificazione o un modulo di localizzazione in formato digitale, presentare un'attestazione di essersi sottoposto, nelle 72 ore antecedenti all'ingresso nel territorio nazionale, a tampone (test molecolare o antigenico) risultato negativo e sottoporsi a isolamento fiduciario e sorveglianza sanitaria per 10 giorni, raggiungendo la propria destinazione finale in Italia solo con mezzo privato o coincidenza aerea (senza uscire dalle aree di transito aeroportuale). Al termine dell'isolamento è obbligatorio effettuare un nuovo test molecolare o antigenico;
- (Elenco E): tutti gli Stati e territori non indicati in altro elenco. Sono vietati gli spostamenti da e per questi stati, nonché l'ingresso e il transito in Italia alle persone che hanno transitato o soggiornato in questi Stati nei quattordici giorni antecedenti, tranne che per esigenze lavorative, assoluta urgenza, motivi di salute, esigenze di studio, rientro presso il proprio domicilio, ingresso di cittadini appartenenti allo spazio di Schengen, di loro familiari o

di persone che abbiano con essi una stabile relazione affettiva, ovvero di soggiornanti di lungo periodo, di loro familiari o di persone che abbiano con essi una stabile relazione affettiva. Chi fa ingresso in Italia da questi Paesi deve comunicare il proprio ingresso al Dipartimento di prevenzione dell'Azienda Sanitaria locale di riferimento, deve compilare all'imbarco una autocertificazione o un modulo di localizzazione in formato digitale, presentare un'attestazione di essersi sottoposto, nelle 72 ore antecedenti all'ingresso nel territorio nazionale, a tampone (test molecolare o antigenico) risultato negativo, sottoporsi a isolamento fiduciario e sorveglianza sanitaria per 10 giorni, raggiungendo la propria destinazione finale in Italia solo con mezzo privato o coincidenza aerea (senza uscire dalle aree di transito aeroportuale). Al termine dell'isolamento è obbligatorio effettuare un nuovo test molecolare o antigenico;

- È vietato l'ingresso e il transito nel territorio nazionale alle persone che nei quattordici giorni antecedenti hanno soggiornato o siano transitate in Brasile. L'ingresso e il traffico aereo in arrivo dal Brasile sono consentiti soltanto alle persone che non manifestano sintomi e che hanno residenza anagrafica in Italia da prima del 13 febbraio del 2021, debbano raggiungere il domicilio, residenza o abitazione dei figli minori, o siano stati autorizzati dal Ministero della Salute per inderogabili motivi di necessità. Questi viaggiatori devono presentare all'imbarco l'esito negativo di un test effettuato entro 72 ore dalla partenza, effettuare un secondo test all'arrivo in aeroporto o comunque entro 48 ore dall'arrivo in Italia, sottoporsi ad una quarantena di 10 giorni a prescindere dall'esito del test, ed effettuare un ulteriore test molecolare ed antigenico alla fine dei 10 giorni di quarantena.
 - Fino al 30 maggio è vietato l'ingresso e il transito nel territorio nazionale alle persone che nei quattordici giorni antecedenti hanno soggiornato o siano transitate in India e in Bangladesh. L'ingresso è consentito soltanto alle persone che non manifestano sintomi e che hanno residenza anagrafica in Italia da prima del 29 aprile, oppure per i cittadini italiani iscritti all'Anagrafe degli Italiani Residenti all'Estero (AIRE), o a seguito di autorizzazione dal Ministero della Salute per ragioni umanitarie non differibili. Questi viaggiatori devono presentare all'imbarco l'esito negativo di un test effettuato entro 72 ore dalla partenza, effettuare un secondo test all'arrivo in aeroporto o comunque entro 48 ore dall'arrivo in Italia, sottoporsi, a prescindere dall'esito del test, ad una quarantena di 10 giorni in un "Covid hotel" o in altro luogo idoneo indicato dalle autorità sanitarie o dalla Protezione civile, ed effettuare un ulteriore test molecolare ed antigenico alla fine dei 10 giorni di quarantena. Questo obbligo non è valido per l'equipaggio ed il personale viaggiante dei mezzi di trasporto di persone e merci, che deve però rimanere in isolamento dall'ingresso in Italia sino al rientro in sede nei luoghi indicati dalle autorità sanitarie o dal Dipartimento della Protezione civile.
- Gli obblighi previsti per i viaggiatori provenienti dai paesi di cui agli elenchi C, D ed E, non si applicano a:
- gli equipaggi dei mezzi di trasporto;
 - il personale viaggiante,
 - i movimenti da e per la Città del Vaticano e San Marino;
 - gli ingressi per motivi di lavoro regolati da speciali protocolli di sicurezza;
 - gli ingressi per ragioni non differibili come la partecipazione a manifestazioni sportive di livello internazionale, per i quali è ri-

Andamento dei decessi in Italia suddivisi per regione, gennaio 2020 - febbraio 2021



In rosso il valore del 2020-2021, in blu la media 2015-2019. Elaborazione su dati ISTAT

chiesto un tampone con esito negativo nelle quarantotto ore precedenti l'ingresso in Italia;

- gli ingressi in Italia per un periodo non superiore alle centoventi ore per esigenze di lavoro, salute o assoluta urgenza;
- i transiti con mezzo privato nel territorio italiano per un periodo non superiore a trentasei ore;
- gli ingressi di cittadini e residenti di uno Stato membro dell'Unione europea e degli ulteriori Stati e territori indicati agli elenchi A, B, C e D che fanno ingresso in Italia per comprovati motivi di lavoro, salvo che nei quattordici giorni anteriori all'ingresso in Italia abbiano soggiornato o transitato in uno o più Stati e territori di cui all'elenco C;
- gli ingressi del personale sanitario in Italia per l'esercizio di qualifiche professionali sanitarie;
- gli ingressi dei lavoratori transfrontalieri e del personale di imprese ed enti aventi sede legale o secondaria in Italia per comprovate esigenze lavorative di durata non superiore a centoventi ore;
- gli ingressi dei funzionari dell'Unione europea o di organizzazioni internazionali, degli agenti diplomatici, del personale amministrativo e tecnico delle missioni diplomatiche, dei funzionari e degli impiegati consolari, al personale militare e delle forze di polizia, al personale dei servizi di informazione per la sicurezza, dei vigili del fuoco,
- gli ingressi degli alunni e degli studenti per la frequenza di un corso di studi in uno Stato diverso da quello di residenza;
- gli ingressi mediante voli «COVID-tested»;
- agli ingressi di atleti, tecnici, giudici, commissari di gara e accompagnatori, rappresentanti della stampa estera per la partecipazione alle competizioni sportive che, nelle 48 ore antecedenti all'ingresso nel territorio nazionale, si sono sottoposti ad un test molecolare o antigenico, con esito negativo.

Ai fini dell'ingresso in Italia, i bambini di età inferiore ai due anni sono esentati dall'effettuazione dei tamponi.

Il Ministero degli Esteri, sul proprio sito, ha predisposto un questionario interattivo⁴¹⁷ destinato ai viaggiatori in partenza per l'Estero o che devono rientrare in Italia, con il quale è possibile, indicando il paese di destinazione, di transito o dai quali si deve rientrare in Italia, ottenere tutte le indicazioni utili e conoscere tutte le formalità necessarie (autocertificazioni, obblighi di isolamento fiduciario, tampone, etc.). La presenza o meno di limitazioni agli spostamenti dall'Italia verso alcuni Paesi non esclude che questi Paesi possano porre dei limiti all'ingresso. Si raccomanda di consultare sempre la Scheda del Paese di interesse sul sito viaggiare Sicuri.it, per verificare eventuali restrizioni all'ingresso da parte delle Autorità locali.

In aggiunta alla normativa nazionale, le singole Regioni potrebbero imporre a chi proviene da alcuni Stati o territori esteri il rispetto di particolari obblighi. Prima di partire per rientrare in Italia, si raccomanda quindi di verificare eventuali disposizioni aggiuntive da parte delle Regioni di destinazione.

In attesa dell'entrata in vigore della certificazione europea che agevoli la libera circolazione delle persone vaccinate, guarite o con un test recente negativo, il Governo italiano ha adottato dal 26 aprile un certificato verde Covid-19 che attesta una delle seguenti condizioni:

- avvenuto completamento del ciclo di vaccinazione;
- avvenuta guarigione dalla malattia;
- effettuazione di test antigenico o molecolare con esito negativo;

Per chi è provvisto di tale certificazione è prevista la possibilità, che

⁴¹⁷ <https://infocovid.viaggiare Sicuri.it/>

deve comunque essere definita da specifici provvedimenti, di derogare ai divieti di spostamento da e per l'estero e di evitare l'obbligo di sottoporsi a misure sanitarie (tamponi, quarantene) in relazione a tali spostamenti. La durata della certificazione verde è di sei mesi per i vaccinati ed i guariti, di 48 ore per coloro che hanno fatto il test.

Nel suo nono report annuale, la UNWTO, l'Agenzia delle Nazioni Unite per il turismo, fornisce una panoramica completa delle restrizioni in vigore in 217 nazioni in tutto il mondo. La situazione all'inizio di febbraio 2021 vede 69 destinazioni completamente chiuse al turismo internazionale, 74 parzialmente chiuse, 69 che permettono l'accesso solo a seguito di un test negativo e/o di una quarantena, e soltanto cinque (Albania, Costa Rica, Repubblica Dominicana, Macedonia e Tanzania) non prevedono alcuna restrizione al turismo⁴¹⁸.

Dove è possibile trovare informazioni affidabili?

Nel maggio 2020, durante l'Assemblea mondiale della sanità, gli Stati membri dell'OMS hanno approvato una risoluzione che riconosce come la gestione dell'informazione sia una parte fondamentale del controllo della pandemia Covid-19, ed invita gli Stati membri a fornire contenuti affidabili e ad adottare misure per contrastare la disinformazione, sfruttando le potenzialità delle tecnologie digitali. La stessa OMS fornisce un servizio di messaggistica whatsapp: basta inviare al numero +41 798 931 892 il messaggio "hi" e si potrà accedere ad un menù nel quale sono disponibili tutte le informazioni più aggiornate sui vari aspetti: dati sui contagi, consigli per la protezione individuale, FAQ, informazioni sui trasporti, ed altro ancora.

Sulla pandemia, sulla sua origine, sulla natura del virus, sui rimedi contro la malattia, circolano tante notizie false e teorie complottiste dannose e fuorvianti, per lo più diffuse online. Per affrontare questo problema, Commissione Europea e UNESCO hanno pubblicato⁴¹⁹ una serie di suggerimenti per individuare, contrastare e bloccare la diffusione di queste notizie, compresa una serie di dieci infografiche educative che possono aiutare i cittadini a identificare, sfatare e contrastare le teorie del complotto. Il 22 settembre 2020, a margine della 75ª Assemblea generale dell'ONU, si è svolto un webinar organizzato dall'OMS, dalle Nazioni Unite e da numerose altre organizzazioni, con l'obiettivo di attirare l'attenzione sui danni causati dalla diffusione di informazioni false e fuorvianti. "Non appena il virus si è diffuso in tutto il mondo, messaggi imprecisi e persino pericolosi sono proliferati selvaggiamente sui social media, lasciando le persone confuse, fuorviate e mal consigliate", ha affermato il Segretario generale delle Nazioni Unite António Guterres, che ha annunciato nell'occasione il lancio di una iniziativa, denominata "Verified", per combattere la disinformazione lavorando in cooperazione con media partner, individui, influencer e piattaforme di social media per diffondere contenuti che promuovono la scienza, offrono soluzioni e ispirano solidarietà⁴²⁰.

Tra gli argomenti più a rischio di disinformazione vi è quello dei vaccini in generale, e dei vaccini contro il Covid-19. Si tratta di un tema rilevante anche in Italia, dove negli ultimi anni si sono diffuse sui vaccini falsità e teorie cospirazioniste, alimentate anche da esponenti di rilievo della politica e del mondo dello spettacolo, che hanno contri-

⁴¹⁸ UNWTO - World Tourism Organisation, Covid-19 related travel restrictions a global review for tourism - ninth report as of 8 march 2021. <https://bit.ly/3rrFo5g>

⁴¹⁹ European Commission - UNESCO, Identifying conspiracy theories. <https://bit.ly/2DZqjEz>

⁴²⁰ Who, Un, Unicef, Unaid, Undp, Unesco, UN Global Pulse, Ifrc, Joint news release, Covid-19 pandemic: countries urged to take stronger action to stop spread of harmful information. <https://bit.ly/361QohO>

buito a ridurre significativamente i livelli di copertura vaccinale nel nostro Paese. Ma contrariamente a quanto si potrebbe pensare, quella degli anti-vaxx è una attività gestita da organizzazioni multimilionarie con decine di dipendenti: è quanto sostiene⁴²¹ Imran Ahmed, fondatore della ONG Center for Countering Digital Hate, che tra il 16 e il 18 ottobre 2020 è riuscito ad assistere ad una conferenza privata online per pianificare le attività contro l'imminente avvio della campagna vaccinale per il Covid-19. Alla conferenza hanno preso parte alcuni dei più importanti anti-vaxxers del mondo, tra cui Andrew Wakefield, il medico inglese (poi radiato) che nel 1998 pubblicò uno studio fraudolento sulla correlazione tra il vaccino trivalente (morbillo, parotite, rosolia) e l'autismo, che contribuì a far crollare il tasso di vaccinazione in Gran Bretagna da oltre il 90% a meno dell'80% e che, si scoprì in seguito, aveva ricevuto oltre 400.000 sterline da un fondo legale impegnato in una serie di cause per dimostrare che i vaccini non erano sicuri⁴²².

Al di là dei contenuti inconsistenti che veicolano, ciò che colpisce di queste organizzazioni è la sofisticazione dei mezzi che impiegano per la loro diffusione, soprattutto sui social media: una capillare infrastruttura online di siti web anti-vax, con gruppi Facebook, canali YouTube, pagine Instagram e account Twitter, con un pubblico combinato di decine di milioni di persone. Il Center for Countering Digital Hate ha pubblicato un manuale nel quale si suggeriscono le strategie più opportune per contrastare questa disinformazione⁴²³.

L'attività dei gruppi antivaxx occidentali si incrocia con quella di nazioni che usano i vaccini come strumento diplomatico e di pressione per allargare la propria sfera di influenza geopolitica, e che quindi hanno tutto l'interesse a veicolare notizie inaccurate o false sull'efficacia dei vaccini utilizzati in Europa e negli Stati Uniti, come quella, diffusa dall'account twitter del vaccino russo Sputnik V il 23 aprile scorso, in base alla quale vi sarebbero in media 39 decessi ogni milione di persone vaccinate con Pfizer/BioNTech, contro due decessi tra i vaccinati con Sputnik⁴²⁴. In un recente editoriale apparso su Nature si sottolinea come sia il Dipartimento di Stato americano che il Foreign Office britannico abbiano riportato operazioni di intelligence russe che cercano di screditare, soprattutto in alcune aree del globo come l'Africa, i vaccini anti Covid-19 prodotti in Occidente. È necessario, conclude l'editoriale, che l'ONU e i governi al più alto livello adottino un approccio diretto, anche conflittuale, con chi, siano essi gruppi anti-vaxx o stati sovrani, semina notizie false sui vaccini. L'intervento dovrebbe essere articolato su più versanti, nel campo legale, della sicurezza informatica, dell'educazione pubblica e delle relazioni internazionali, utilizzando esperti in minacce globali complesse come il terrorismo, gli attacchi cibernetici e gli armamenti nucleari, e dovrebbe riferire al segretario generale dell'ONU che dovrebbe valutare il pieno impatto dell'aggressione anti-vaccini e proporre misure proporzionali alla minaccia⁴²⁵.

In un recente editoriale sul *New England Journal of Medicine*, la diffusione di contenuti falsi al fine di generare disinformazione e false convinzioni segue un modello simile a quello della diffusione del virus, che richiede un approccio simile a quello epidemiologico, basa-

to su tre azioni principali: controllo in tempo reale, diagnosi accurata e risposta rapida. Una nuova "sorveglianza infodemica" che, a partire dalle "segnalazioni sentinella" che arrivano da strumenti già disponibili come Google Coronavirus Search Trends o CrowdTangle, permettano di individuare tempestivamente i trend emergenti sui social network e di approntare le adeguate contromisure, individuando i profili psico-sociali dei soggetti più a rischio e coordinando le più appropriate campagne di informazione e di debunking⁴²⁶.

Il Servizio Sanitario Nazionale e il ruolo dell'Istituto Nazionale Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani"

In Italia è attiva da anni una capillare rete di sorveglianza delle gravi infezioni respiratorie acute (SARI) e delle sindromi da distress respiratorio acuto (ARDS).

La capacità di intervento e risposta del nostro Servizio Sanitario Nazionale è andata perfezionandosi con il passare degli anni alla luce delle esperienze maturate con altre epidemie, come la SARS, l'influenza aviaria, Ebola. In particolare, l'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani (INMI), centro di riferimento nazionale per la ricerca e cura sulle malattie infettive e Centro Collaboratore dell'OMS per le malattie altamente contagiose, è come sempre pronto a mettere in atto tutte le procedure per eventuali emergenze con la valutazione dei livelli di rischio e l'isolamento di eventuali casi sospetti. Il laboratorio di virologia, a sole 48 ore dalla diagnosi dei primi due casi in territorio italiano, ha isolato il virus, mettendolo a disposizione della comunità scientifica. Avere a disposizione il virus permette di studiare meglio i meccanismi della malattia, facilitando la messa a punto della diagnostica e la ricerca sulle possibili cure e sui vaccini. Per quanto riguarda la gestione clinica dei pazienti, l'Istituto dispone di una pluriennale esperienza nella gestione di pazienti affetti da malattie respiratorie infettive, con reparti provvisti di posti letto ad alto isolamento. Il personale dell'INMI viene costantemente formato sul corretto utilizzo dei dispositivi di protezione individuale, che permettono di fornire assistenza ai pazienti affetti da malattie infettive in condizioni di sicurezza. L'isolamento tempestivo di eventuali casi sospetti in strutture ad elevato livello di protezione permette di ridurre il rischio per la collettività.

421 Ahmed, I. *Dismantling the anti-vaxx industry*. *Nat Med* 27, 366 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01260-6>

422 Brian Deer, *Andrew Wakefield: the fraud investigation*. <https://bit.ly/38NCd0k>

423 CCDH, *The Anti-Vaxx playbook*, Washington-London, 2020. <https://www.counterhate.com/playbook>

424 <https://twitter.com/sputnikvaccine/status/1385580036162560002>

425 Peter Hotez, *COVID vaccines: time to confront anti-vax aggression*. *Nature* 592, 661 (2021). <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01084-x>

426 David Scales, Jack Gorman, Kathleen H. Jamieson, *The Covid-19 Infodemic — Applying the Epidemiologic Model to Counter Misinformation*. *NEJM*, may 12, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2103798>