

Coronavirus: quello che c'è da sapere – 13 luglio 2020

Sommario

Che cosa è successo?	2	Che cosa sono i test sierologici? a cosa servono?	6
A cosa è dovuta l'infezione?	2	Chi viene colpito dalla malattia COVID-19?	7
Quanto è diffusa l'epidemia?	2	Quanto è letale il virus? Quali sono i fattori di rischio che aggravano l'infezione?	7
Che cosa sono i coronavirus?	2	Esiste un vaccino?	8
Come è avvenuto il contagio?	2	Quali sono le terapie disponibili?	9
Il virus può essere stato creato in laboratorio?	2	Quali sono i rischi sanitari legati all'epidemia?	13
Il virus può trasmettersi da uomo a uomo? In che modo?	4	Quali sono i rischi economici e sociali legati all'epidemia?	15
La malattia può essere trasmessa da una persona senza sintomi?	4	Quali sono le nazioni più colpite dall'epidemia?	16
Come è possibile proteggersi?	4	Quanto è diffusa l'epidemia in Italia?	20
È necessario indossare la mascherina?	5	Quali misure sono state prese in Italia?	22
Gli animali da compagnia possono trasmettere l'infezione?	5	Possiamo viaggiare in Italia ed all'estero?	24
I prodotti alimentari che acquistiamo e l'acqua potabile sono sicuri?	5	Dove posso trovare informazioni affidabili?	25
I pacchi che riceviamo per posta o corriere sono sicuri? Il virus può sopravvivere sugli oggetti?	5	Il Servizio Sanitario Nazionale e il ruolo dell'Istituto Nazionale Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani"	25
Cosa fare se si sospetta di aver contratto l'infezione?	5	Approfondimenti	25
Quando deve essere fatto il test?	5		
Come viene diagnosticata la malattia COVID-19?	6		

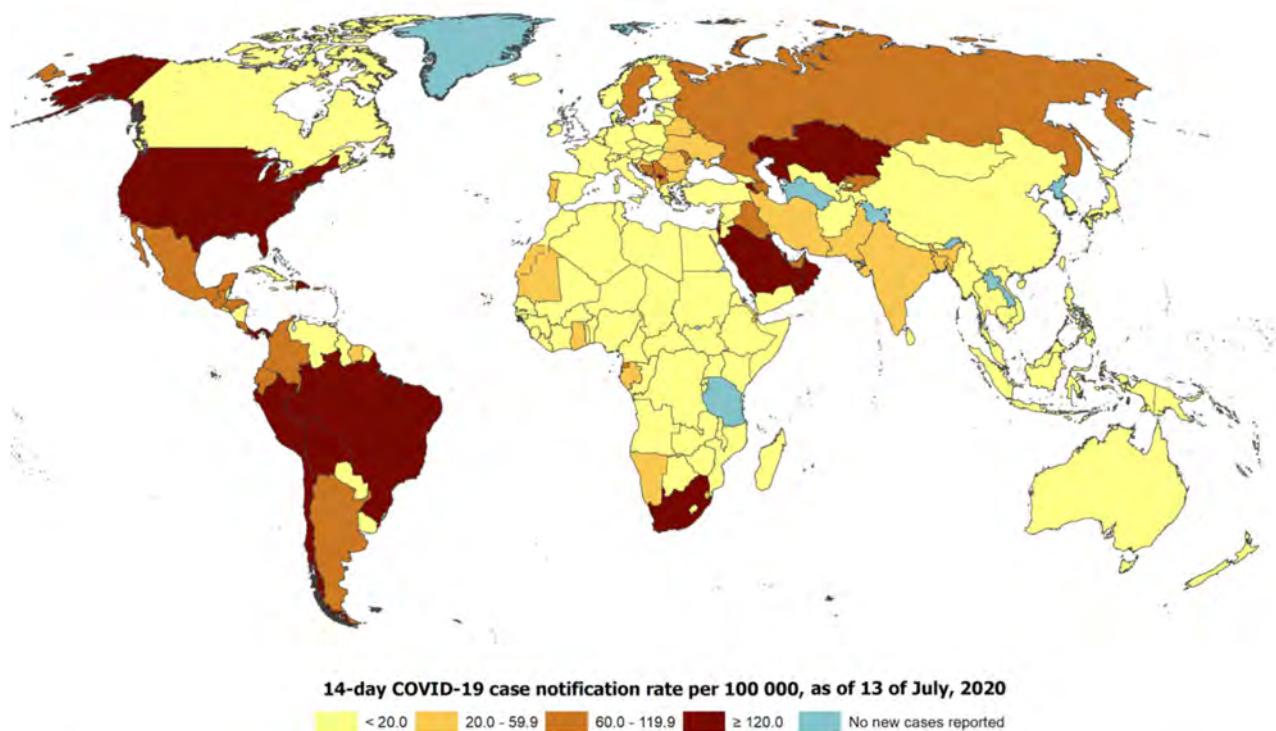
Indice dei grafici e delle tabelle

Incidenza del COVID-19 negli ultimi 14 giorni, numero di casi per 100.000 abitanti, 13 luglio	1	Casi e decessi per nazione al 13 luglio 2020	15
Totale casi e decessi nel mondo al 13 luglio 2020	3	Prime 10 nazioni per numero di nuovi casi, 13 luglio 2020	16
Casi positivi per fasce di età in Italia nell'ultimo mese	6	Casi giornalieri nelle aree più colpite al 13 luglio 2020	17
Principali patologie pre-esistenti associate ai decessi in Italia al 9 luglio 2020	7	L'epidemia in Italia al 13 luglio 2020	19
Candidati vaccini in fase clinica al 6 luglio 2020	8	Variazione giornaliera dei casi positivi in Italia nell'ultimo mese	20
Sperimentazioni cliniche approvate in Italia al 18 giugno 2020	10	Indicatori dell'epidemia per regione al 13 luglio 2020	21
Distribuzione dei casi nel mondo e in Europa al 13 luglio 2020	13	Fase 2: monitoraggio regionale 29 giugno - 5 luglio 2020	22
Incremento giornaliero dei casi positivi nel mondo nell'ultimo mese	14	Mortalità in Italia 1 gennaio - 31 maggio 2020 a confronto con la media 2015-2019	23

Per agevolare la lettura, nell'indice e nel documento sono evidenziate in giallo le parti aggiornate rispetto all'edizione precedente.

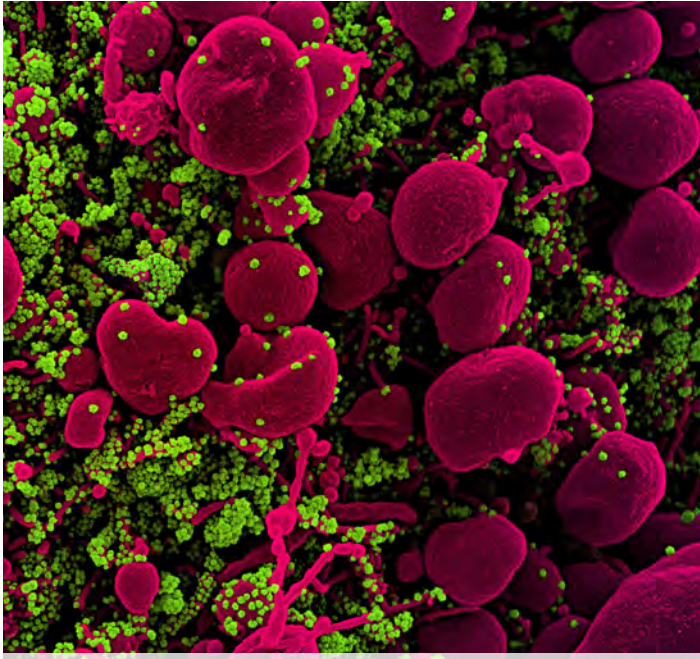
<https://www.inmi.it/aggiornamenti-coronavirus>

Incidenza del COVID-19 negli ultimi 14 giorni, numero di casi per 100.000 abitanti, 13 luglio



The boundaries and names shown on this map do not imply official endorsement or acceptance by the European Union.

Date of production: 13/07/2020



Credits: NIAID – Integrated Research Facility, 2020

Che cosa è successo?

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 certo che il mercato è stato soltanto il primo amplificatore dell'infezione, iniziata qualche settimana prima.

In Francia uno studio¹ ha identificato un caso di positività in un paziente ricoverato il 27 dicembre 2019 in un ospedale della zona nord di Parigi con sintomi influenzali ed una polmonite bilaterale, e che non aveva avuto alcun contatto con la zona di Wuhan. Ciò sembrerebbe dimostrare che la diffusione del virus sarebbe iniziata con qualche settimana di anticipo rispetto a quanto si pensasse. Per confermare questa ipotesi saranno necessarie ulteriori verifiche per escludere il rischio di contaminazioni incrociate del campione, mentre il sequenziamento genomico permetterebbe di "datare" esattamente il virus.

Una ricerca in corso di pubblicazione² condotta dall'Istituto Superiore di Sanità ha permesso di dimostrare che il virus circolava in Italia già nel mese di dicembre 2019. Le analisi della acque di scarico condotte dal Dipartimento Ambiente e Salute, reparto Qualità dell'acqua e salute (QAS) dell'Istituto, hanno infatti 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

1 A. Deslandes, V. Berti, Y Tandjaoui-Lambotte MD, Chakib Alloui MD, E Carbonnelle MD, PhD, JR Zahar MD, PhD, S. Brichtler MD, PhD, Yves Cohen MD, PhD, *SARS-COV-2 was already spreading in France in late December 2019*, International Journal of Antimicrobial Agents(2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106006>

2 Istituto Superiore di Sanità, *Comunicato Stampa N°39/2020 - Studio ISS su acque di scarico, a Milano e Torino Sars-Cov-2 presente già a dicembre*. <https://bit.ly/2CuzuvG>

a maggio dallo stesso gruppo di lavoro³ erano state individuate tracce del RNA del virus in sei campioni di acque reflue su dodici raccolti a Roma e Milano tra febbraio ed aprile 2020. Uno dei campioni positivi si riferiva ad un prelievo effettuato a Milano il 24 febbraio, tre giorni dopo il primo caso accertato di positività a Codogno.

A cosa è dovuta l'infezione?

Il 7 gennaio è stato isolato l'agente patogeno responsabile dell'epidemia: si tratta di un nuovo betacoronavirus, che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (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'ECDC (Agenzia Europea per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie), integrati con quelli che per l'Italia fornisce il Ministero della Salute, ad oggi (13 luglio 2020) i casi accertati complessivi sono 12.888.190, con 568.749 decessi. Ad oggi sono complessivamente 209 le nazioni e i territori con almeno un caso di positività.

Sono nel complesso 22 invece le nazioni e i territori che non hanno comunicato casi di positività: 18 si trovano in Oceania (Isole Cook, Kiribati, Isole Marshall, Micronesia, Nauru, Niue, Isola Norfolk, Palau, Isole Pitcairn, Samoa, Samoa Americane, Isole Salomone, Tokelau, Tonga, Tuvalu, Vanuatu, Isole Wallis e Futuna, 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 che causa infezioni negli esseri umani e in vari animali, tra cui uccelli e mammiferi come cammelli, gatti, pipistrelli. Sono virus molto diffusi in natura, che possono causare malattie che vanno dal comune raffreddore a malattie più gravi come la sindrome respiratoria mediorientale (MERS) e la sindrome respiratoria acuta grave (SARS).

Come è avvenuto il contagio?

I coronavirus vengono veicolati all'uomo da ospiti intermedi, che per la MERS sono stati i dromedari, per la SARS forse lo zibetto. Il contagio, anche in questo caso, è stato di tipo zoonotico, ovvero causato dalla trasmissione del virus da animale a uomo, non a caso l'epicentro dell'epidemia è un mercato dove venivano venduti anche animali selvatici vivi. Non sappiamo ancora con precisione quale sia stato l'animale che ha trasmesso il virus all'uomo: appare comunque probabile, anche alla luce di quanto avvenuto nelle epidemie verificatesi sino ad oggi, che il serbatoio dei coronavirus sia stato un mammifero. L'OMS ha sottolineato come vi siano sempre nuove evidenze scientifiche del legame tra il SARS-CoV-2 e altri coronavirus (CoV) simili circolanti nei pipistrelli.

Il virus può essere stato creato in laboratorio?

No. È possibile creare in laboratorio dei "virus chimera", creati unen-

3 Giuseppina La Rosa, Marcello Iaconelli, Pamela Mancini, Giusy Bonanno Ferraro, Carolina Veneri, Lucia Bonadonna, Luca Lucentini, Elisabetta Suffredini, *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>

do 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. Sarebbe anche possibile in teoria creare nuovi virus con fini malevoli, ma non è certamente il caso del SARS-CoV-2: una recente ricerca⁴ ha chiaramente dimostrato 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.

Il virus può trasmettersi da uomo a uomo? In che modo?

La trasmissione interumana avviene attraverso le goccioline del respiro (droplets) della persona infetta, che vengono espulse con la tosse, gli starnuti o la normale respirazione, e che si depositano su oggetti e superfici intorno alla persona. Le porte di ingresso del virus sono la bocca, il naso e gli occhi: il contagio avviene inalando attraverso il respiro le goccioline emesse da una persona malata, oppure tramite contatto diretto personale, oppure toccando superfici contaminate e quindi toccandosi la bocca, il naso o gli occhi con le mani.

Recentemente un gruppo di 239 scienziati ha sottoscritto un appello⁵ alla comunità internazionale ed alle autorità nazionali ed internazionali per segnalare la necessità di riconoscere anche la trasmissione “airborne” o via aerosol, ovvero attraverso le “micro-droplets”, ovvero le goccioline di dimensioni inferiori ai 5 micrometri che vengono emesse con la normale respirazione e che rimangono sospese nell’aria per un periodo maggiore e si diffondono a maggiore distanza rispetto alle goccioline di dimensioni maggiori. A seguito della pubblicazione di questa lettera, l’OMS ha pubblicato un documento⁶ nel quale sottolinea come la trasmissione airborne non possa essere esclusa in ambienti affollati e inadeguatamente ventilati in cui sono presenti persone infette, come chiese, ristoranti e locali notturni in cui le persone gridano, parlano o cantano. Occorreranno studi specifici per verificare se campioni potenzialmente infettanti di SARS-CoV-2 possono essere trovati in campioni d’aria provenienti da ambienti nei quali non si svolgono procedure che generano aerosol, e quale ruolo potrebbero svolgere gli aerosol nella trasmissione del virus.

Anche le lacrime possono diffondere il contagio: i ricercatori dell’Istituto Nazionale Malattie Infettive “Lazzaro Spallanzani” hanno infatti isolato il virus nei tamponi oculari di una paziente⁷.

Un recente studio⁸ ha inoltre dimostrato 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. Durante la pandemia di SARS del 2003, causata da un virus molto simile al SARS-CoV-2, 329 residenti di un complesso residenziale privato a Hong Kong si infettarono, e 42 morirono. Le indagini dimostrarono che la

causa dell’infezione erano state le condotte fognarie difettose, che avevano causato l’aerosolizzazione delle feci contaminate.

La malattia può essere trasmessa da una persona senza sintomi?

Anche se i dati scientifici disponibili dimostrano che il virus viene trasmesso in prevalenza da persone con sintomi (tosse, febbre, mal di gola, difficoltà respiratorie), e che la diffusione del virus è più elevata nel tratto respiratorio superiore (naso e gola) entro i primi 3 giorni dall’esordio dei sintomi, le persone infette possono essere contagiose in un periodo variabile da due a tre giorni che segue l’infezione e precede l’insorgere dei sintomi specifici. Pertanto è possibile che le persone infette da COVID-19 possano trasmettere il virus nella fase “pre-sintomatica”, ovvero prima che si sviluppino sintomi significativi.

Vi sono anche casi realmente asintomatici, ovvero di pazienti con infezione da COVID-19 confermata in laboratorio che non sviluppano alcun sintomo lungo tutta la durata dell’infezione. Secondo un modello matematico elaborato dall’Università di Oxford⁹ 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 dell’infezione il paziente, non essendo consapevole di averla contratta, non può essere isolato né adottare precauzioni che possano limitare il contagio, come per esempio indossare una mascherina.

In uno studio recentemente pubblicato¹⁰ sono stati riportati 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. Il governo regionale decise inoltre di sottoporre tutta la popolazione di Vo’ a due test molecolari per il rilevamento del virus, uno all’inizio ed un altro alla fine della quarantena. Da questi rilevamenti è emersa una percentuale di positività del 2,6% nel periodo del primo tampone e dell’1,2% in quello del secondo; inoltre il 42,5% dei casi positivi riscontrati sono risultati asintomatici, e non sono state individuate significative differenze nella carica virale tra infezioni sintomatiche ed asintomatiche.

Come è possibile proteggersi?

In termini pratici, è raccomandabile mantenersi ad una distanza di almeno un metro da persone che tossiscono, starnutiscono o hanno la febbre, e lavarsi frequentemente le mani con sapone o con una soluzione alcolica. Quando si hanno sintomi respiratori è necessario praticare la “etichetta della tosse” mantenendo la distanza con le altre persone, coprendo la tosse e gli starnuti con tessuti o fazzolettini usa e getta o, in loro assenza, con l’incavo del gomito, e naturalmente lavandosi le mani frequentemente. Per contenere il contagio da COVID-19, il Ministero della Salute e l’Istituto Superiore di Sanità raccomandano di seguire alcune semplici regole:

1. Lavarsi spesso le mani con acqua e sapone o con un gel a base alcolica;
2. Non toccarsi occhi, naso e bocca con le mani;
3. Evitare strette di mano ed abbracci sino a quando non sarà finita l’emergenza;
4. Evitare luoghi affollati;

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

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

4 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>

5 Lidia Morawska, Donald K Milton, *It is Time to Address Airborne Transmission of COVID-19*, Clinical Infectious Diseases, ctaa939, <https://doi.org/10.1093/cid/ctaa939>,

6 *Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions*. 9 luglio 2020. <https://bit.ly/38HbEZw>

7 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*. Ann Intern Med. 2020; [Epub ahead of print 17 April 2020]. <https://doi.org/10.7326/M20-1176>

8 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 Aug [date cited]. <https://doi.org/10.3201/eid2608.200681>

5. Evitare contatti ravvicinati mantenendo una distanza di almeno un metro nei confronti delle altre persone;
6. Coprire bocca e naso con fazzoletti monouso se si starnutisce o si tossisce; in loro assenza, utilizzare la piega del gomito;
7. Se si hanno sintomi simili a quelli dell'influenza, non recarsi al pronto soccorso né presso gli studi medici, ma telefonare al medico di base, al pediatra di libera scelta, alla guardia medica o ai numeri regionali di emergenza, disponibili sul sito del Ministero della Salute.

Il Ministero della Salute raccomanda inoltre di non assumere farmaci di propria iniziativa, in special modo antibiotici, che non hanno alcun effetto contro i virus.

È necessario indossare la mascherina?

Attualmente in Italia l'uso della mascherina, o comunque di una copertura per naso e bocca, è obbligatorio sull'intero territorio nazionale nei luoghi al chiuso accessibili al pubblico, inclusi i mezzi di trasporto, e comunque in tutte le occasioni in cui non sia possibile garantire continuamente il mantenimento della distanza di sicurezza¹¹. In alcune regioni italiane vi sono disposizioni ulteriori legate anche ai luoghi pubblici all'aperto.

L'OMS, dopo avere a lungo raccomandato l'utilizzo delle mascherine solo per i malati di COVID-19 e per chi si prende cura di una persona con sospetta infezione, ha recentemente aggiornato¹² la propria posizione sull'argomento, incoraggiando l'utilizzo delle mascherine nelle aree con sostenuta trasmissione del virus, specialmente quando il distanziamento fisico è difficile da realizzare, come ad esempio nei mezzi di trasporto pubblico, nei negozi, o in ambienti affollati.

Gli animali da compagnia possono trasmettere l'infezione?

L'attuale diffusione di COVID-19 è il risultato della trasmissione da uomo a uomo: ad oggi, non ci sono evidenze della diffusione della malattia dagli animali da compagnia all'uomo, pertanto non esiste alcuna giustificazione all'adozione di misure contro gli animali da compagnia che possano comprometterne il benessere.

Sono stati riportati alcuni casi di animali da compagnia, cani e gatti, risultati positivi al test. Nello zoo del Bronx a New York una tigre è risultata positiva ed altri sei animali, tre tigri e tre leoni, hanno evidenziato sintomi. In Olanda in due allevamenti di visoni sono stati riscontrati casi di positività. In tutti questi casi gli animali erano stati esposti ad umani positivi al virus.

Uno studio sierologico effettuato a Wuhan sui gatti ha mostrato che 15 animali sui 102 testati, tutti negativi prima dell'infezione, hanno sviluppato anticorpi specifici. Studi sperimentali effettuati su cani, gatti e furetti infettati con il virus SARS-CoV-2 hanno evidenziato una limitata suscettibilità nei cani ed una più elevata suscettibilità nei gatti e nei furetti, nei quali è stata osservata la replicazione del virus e la trasmissione da animali infetti ad animali sani.

In Olanda e in Danimarca è stato ordinato l'abbattimento di circa 10.000 visoni in decine di allevamenti. Nel mese di aprile alcuni animali avevano contratto l'infezione dai dipendenti degli allevamenti; successivamente gli animali, che vengono allevati per la pelliccia, hanno infettato dei gatti che vivevano nei pressi degli allevamenti e, in almeno due casi, degli uomini, in quello che è il primo caso documentato di trasmissione del virus da un animale all'uomo.

¹¹ Dpcm dell'11 giugno 2020, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 161 dell'11 giugno 2020, art. 3,

¹² <https://bit.ly/3fUepsQ>

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

Sì. 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 particolar modo la clorazione e l'irraggiamento con raggi ultravioletti, hanno dimostrato di essere efficaci contro gli altri coronavirus umani, quindi dovrebbero inattivare anche il SARS-CoV-2.

I pacchi che riceviamo per posta o corriere sono sicuri? Il virus può sopravvivere sugli oggetti?

I pacchi che riceviamo sono sicuri. Non è certo per quanto tempo il virus Sars-CoV-2 possa sopravvivere sulle superfici, ma sembra comportarsi come altri coronavirus, che possono persistere per alcune ore o fino a diversi giorni, in base al tipo di superficie, alla temperatura, al tasso di umidità. L'OMS sottolinea comunque che il rischio di contrarre l'infezione da un pacco che è stato spostato, trasportato, esposto a differenti condizioni e temperature, è estremamente ridotto. Ad ogni modo, se si ritiene che una superficie possa essere infetta, basta pulirla con un semplice disinfettante per uccidere il virus eventualmente presente.

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

Secondo il CDC 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 Salute¹³.

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.

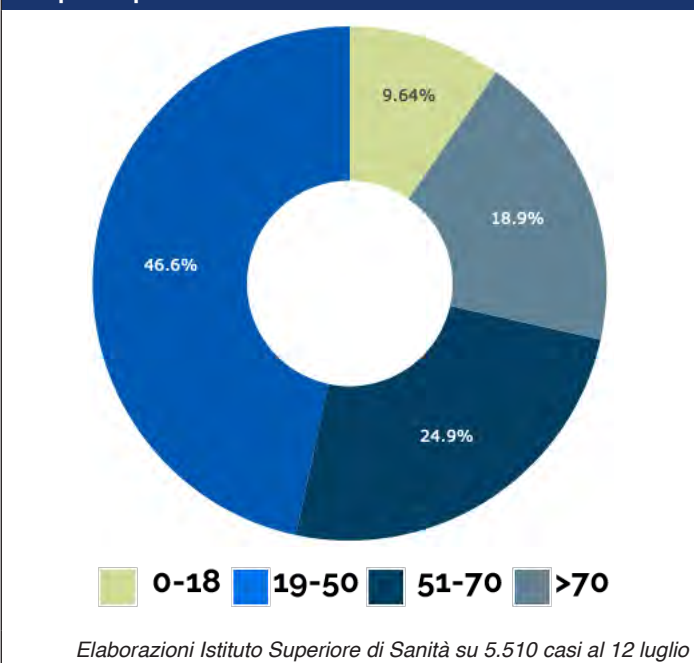
Quando deve essere fatto il test?

Secondo l'OMS e l'ECDC si è in presenza di un caso sospetto, che deve quindi essere sottoposto a test, quando si verifica uno di questi casi:

- il paziente presenta una infezione respiratoria acuta (febbre ed almeno un sintomo di difficoltà respiratoria, come tosse o mancanza di respiro) e nei quattordici giorni precedenti l'insorgere dei sintomi sia stato in un'area o in un Paese dove vi sia trasmissione

¹³ <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/>

Casi positivi per fasce di età in Italia nell'ultimo mese



comunitaria locale del virus;

- il paziente presenta una infezione respiratoria acuta di qualunque tipo ed è stato in contatto¹⁴ con un caso probabile o confermato di COVID-19 nei quattordici giorni precedenti l'insorgere dei sintomi;
- il paziente presenta una infezione respiratoria acuta grave (febbre ed almeno un sintomo di difficoltà respiratoria, come tosse o mancanza di respiro), tale da richiedere il ricovero, e non c'è una diagnosi alternativa che spieghi completamente la presentazione clinica.

Si è invece di fronte ad un caso probabile quando il risultato del test effettuato su un caso sospetto si rivela non conclusivo, o quando per qualunque motivo non è stato possibile effettuare il test.

Il caso è confermato quando vi è la conferma di positività da parte del laboratorio, indipendentemente dalle condizioni cliniche o dai sintomi mostrati.

Come viene diagnosticata la malattia COVID-19?

Per la diagnosi dell'infezione si procede anzitutto con il prelievo di un campione delle vie respiratorie del paziente, preferibilmente un tampone naso-faringeo o, laddove possibile, espettorato o broncolavaggio. Questo campione quindi viene analizzato attraverso metodi molecola-

¹⁴ 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 fazzolettino 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.

ri di real-time RT-PCR (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction) per l'amplificazione dei geni virali maggiormente espressi durante l'infezione. Cominciano ormai ad essere disponibili test rapidi, in grado di ridurre i tempi di risposta ad un'ora circa rispetto alle quattro-sei ore richieste dalla maggioranza dei sistemi attualmente in uso. L'OMS ritiene invece ancora non affidabili per l'utilizzo clinico i test rapidi basati sul rilevamento, nei campioni respiratori del paziente, delle proteine virali (antigeni).

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.

Il Ministero della salute britannico ha recentemente annunciato¹⁵ l'avvio di una ricerca per valutare se sia possibile che "cani COVID" specificamente addestrati possano individuare il virus nelle persone prima che manifestino sintomi. Il progetto, finanziato dallo Stato con 500.000 sterline, verrà condotto dalla London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM) in collaborazione con l'associazione benefica Medical Detection Dogs e la Durham University. I Medical Detection Dogs, di solito labrador o cocker spaniel, hanno già dimostrato di essere in grado di riconoscere con l'olfatto alcune malattie degli uomini, come la malaria, il morbo di Parkinson ed alcuni tipi di cancro.

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.

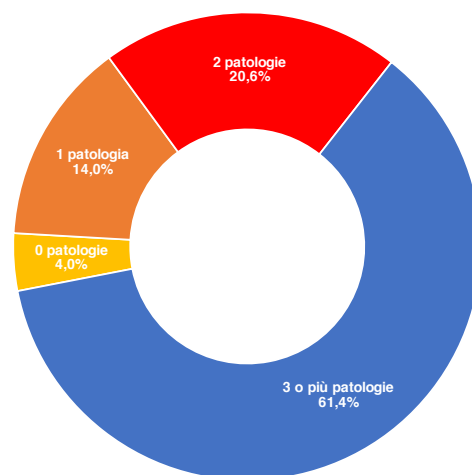
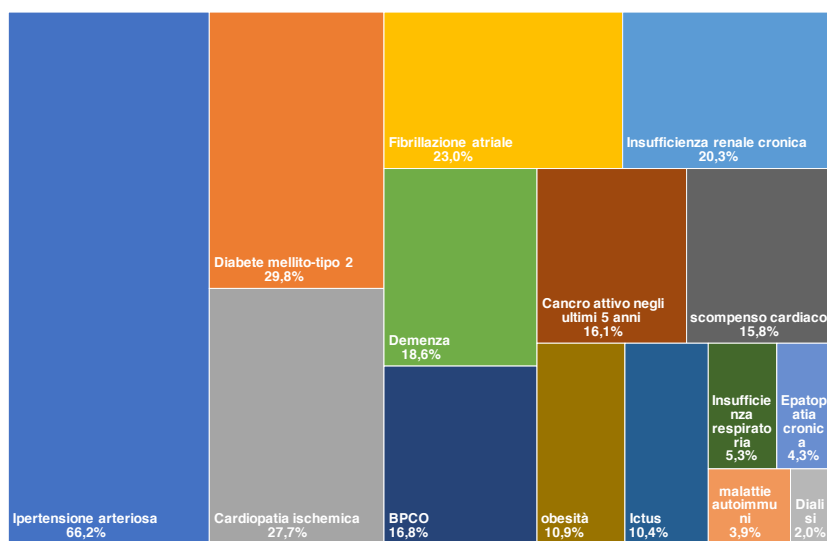
Questi test sono molto importanti per gli studi di sieroprevalenza, ovvero per capire lo stato di diffusione del virus in specifici gruppi a rischio (es. operatori sanitari, residenze assistite, comunità, carceri, etc.), oppure per valutare lo stato di immunizzazione della popolazione in previsione della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

In quest'ambito si inserisce per esempio l'iniziativa del Governo Italiano di effettuare 150.000 test sierologici su un campione di cittadini selezionati dall'Istat, al fine di avere un quadro più chiaro sul reale impatto dell'epidemia nel Paese.

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 attrezzature complesse, con personale esperto, e forniscono risultati di

¹⁵ <https://www.gov.uk/government/news/covid-19-detection-dogs-trial-launches>

Principali patologie pre-esistenti associate ai decessi in Italia al 9 luglio 2020



Elaborazioni Istituto Superiore di Sanità su un campione di 3.857 decessi

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 attualmente non raccomanda l'utilizzo di test diagnostici rapidi per la rilevazione di anticorpi nell'assistenza ai pazienti, ma raccomanda la prosecuzione delle ricerche in questo campo per la sorveglianza delle malattie e per la ricerca epidemiologica.

Chi viene colpito dalla malattia COVID-19?

Il sistema di sorveglianza dell'Istituto Superiore di Sanità sul COVID-19¹⁶ evidenzia, sulla base di 227.421 casi positivi al 12 luglio, una età mediana di 61 anni, per il 53,5% di sesso femminile, con una percentuale del 2,4% di casi con età inferiore ai 18 anni, del 28,8% tra i 19 e i 50 anni, del 31,1% tra i 51 e i 70 anni, del 37,7% con oltre 70 anni di età. Per quanto riguarda invece i 5.510 casi riferibili all'ultimo mese (dati aggiornati al 12 luglio), l'età mediana è di 47 anni, con il 50,3% di uomini, il 9,6% dei casi di età inferiore ai 18 anni, il 46,6% tra i 19 e i 50 anni, il 24,9% tra i 51 e i 70 anni, e il 18,9% oltre i 70 anni.

¹⁶ <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/>

Quanto è letale il virus? Quali sono i fattori di rischio che aggravano l'infezione?

Il primo fattore di rischio che può rendere severi, critici o fatali gli effetti dell'infezione è quello dell'età. L'ultimo report dell'Istituto Superiore di Sanità sui 34.026 pazienti deceduti al 9 luglio evidenzia un'età media di 80 anni, per il 57,8% di sesso maschile. Il tasso medio di letalità è pari complessivamente al 14,4%: dello 0,1% fino a 18 anni, dello 0,5% tra i 19 e i 50 anni, del 6,2% tra i 51 e i 70 anni, e del 31,6% oltre i 70 anni. Nel complesso, l'85,3% dei decessi si registra tra persone di età superiore ai 70 anni.

L'infezione inoltre colpisce con maggiore severità i pazienti che presentano qualche comorbidità: l'analisi di un campione di 3.857 persone decedute per le quali è stato possibile analizzare le cartelle cliniche evidenzia che il 4% non aveva, al momento della diagnosi di positività, alcuna patologia pre-esistente; il 14% presentava una patologia, il 20,6% presentava due patologie, il 61,4% presentava tre o più patologie. Tra le patologie pregresse più frequentemente osservate nei pazienti deceduti, il 66,2% soffriva di ipertensione, il 29,8% di diabete mellito di tipo 2, il 27,7% di cardiopatia ischemica, il 23% di fibrillazione atriale, il 20,3% di insufficienza renale cronica, il 18,6% di demenza. Tra i 34.026 pazienti deceduti al 9 luglio scorso, 385 (1,1%) avevano meno di 50 anni, 86 (0,2%) meno di 40 anni. Tra questi ultimi 64 presentavano gravi patologie pre-esistenti, di 8 non si hanno informazioni cliniche, e 14 non presentavano patologie di rilievo.

Una analisi condotta dal CDC su oltre 1,3 milioni di casi positivi accertati negli Stati Uniti tra il 22 gennaio e il 31 maggio¹⁷ ha evidenziato come maggiori fattori di rischio le malattie cardiovascolari, il diabete e le malattie polmonari croniche. Le persone anziane con comorbidità hanno inoltre maggiori probabilità sia di contrarre il COVID-19 che di contrarlo in forma severa: il tasso di ospedalizzazione tra coloro che presentano comorbidità 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 gruppo etnico

¹⁷ 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>

Candidati vaccini in fase clinica al 6 luglio 2020					
produttore	nazione	nome	piattaforma	status	
Sinovac	Cina	Inactivated Vaccine	virus inattivato	Fase 3	
Università di Oxford	UK	AZD1222	vettore virale	Fase 3	
Moderna	USA	mRNA-1273	RNA	Fase 2	
NIAID					
Cansino Biological	Cina	Ad5-nCoV	vettore virale	Fase 2. Approvato per un anno solo per utilizzo in ambito militare	
Accademia di Scienze Mediche Militari di Pechino					
BioNTech	Germania				
Fosun Pharma	Cina	BNT162	RNA	Fase 1/2	
Pfizer	USA				
Inovio Pharmaceuticals	USA	INO-4800	DNA	Fase 1/2	
Genexine	Corea del sud	GX-19	DNA	Fase 1/2	
Altimmune	USA	T-COVID	vettore virale	Fase 1/2	
Beijing Institute of Biological Products					
Sinopharm	Cina	Inactivated Vaccine	virus inattivato	Fase 1/2	
Institute of Medical Biology					
Chinese Academy of Medical Sciences	Cina	Inactivated Vaccine	virus inattivato	Fase 1/2	
Wuhan Institute of Biological Products					
Sinopharm	Cina	Inactivated Vaccine	virus inattivato	Fase 1/2	
Novavax	USA	NVX-CoV2373	proteine	Fase 1/2	
Aivita Biomedical	USA	AV-COVID-19	cellule dendritiche autologhe	Fase 1/2	
CureVac	Germania	CVnCoV	RNA	Fase 1	
Vaxine Pty					
Sypharma	Australia	COVAX-19	proteine	Fase 1	
Medytox	Corea del Sud				
Imperial College London					
VacEquity Global Health	UK	self-amplifying RNA vaccine	RNA	Fase 1	
PLA Academy of Military Sciences					
Walwax Biotechnology	Cina	mRNA vaccine	RNA	Fase 1	
Gamaleya Research Institute	Russia	Gam-COVID-Vac	vettore virale	Fase 1	
Clover Biopharmaceuticals	Cina				
GSK	UK	SCB-2019	proteine	Fase 1	
Dynavax	USA				
Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical					
Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	Cina	RBD-Dimer vaccine	proteine	Fase 1	
Immunitor	Canada	V-SARS inactivated	plasma	Fase 1	
	Thailandia	plasma			
Medicago	Canada	Plant-derived VLC vaccine	particelle virus-simili	Fase 1	
Shenzen Geno-Immune Medical Institute	Cina	aAPC	minigene sintetico	Fase 1	
Shenzen Geno-Immune Medical Institute	Cina	LV-SMENP-DC	minigene sintetico	Fase 1	
Symvivo	Canada	bacTRL-Spike	batteri probiotici	Fase 1	

Fonte: OMS, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Clinicaltrials.gov

nell'esposizione all'infezione: sui quasi 600.000 pazienti positivi per i quali erano disponibili queste informazioni, il 33% erano latino-americani e il 22% neri.

Esiste un vaccino?

Al momento non esistono vaccini commercialmente disponibili contro il SARS-Cov-2. Tuttavia il 25 giugno la Commissione Militare Centrale Cinese ha approvato, per un periodo limitato di un anno ed esclusivamente per il personale militare, l'utilizzo di un vaccino realizzato dalla Cansino Biological e dall'Accademia di Scienze Mediche Militari di Pechino (vedi tabella).

L'attività di ricerca sui vaccini sta comunque viaggiando ad una velocità mai sperimentata in passato. Al momento, secondo i rilevamenti effettuati dall'OMS e dalla London School of Hygiene and Tropical Medicine¹⁸, i candidati vaccini sono in totale 205: 26 basati su DNA, 14 su RNA, 42 su vettore virale, 13 su virus attenuato o inattivato, 62 su proteine, e 48 che utilizzano altre piattaforme o per i quali non si hanno dettagli. L'Istituto Nazionale Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" collabora con le società italiane ReiThera e Takis, che stanno lavorando su due diverse piattaforme alla realizzazione di altrettanti vaccini; i primi test sull'uomo sono previsti nel mese di luglio.

18 <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/

Dalle informazioni pubbliche disponibili risultano attualmente in fase clinica¹⁹ 25 candidati vaccini, come evidenziato nella tabella. L'OMS ha lanciato un trial randomizzato internazionale dei candidati vaccini, denominato Solidarity Vaccine Trial, con l'obiettivo di coordinare, per i tanti candidati vaccini in fase di sviluppo, la valutazione della loro sicurezza ed efficacia, in un'ottica di cooperazione internazionale e di equità di accesso²⁰.

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

- Vaccini a virus, 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 sugli acidi nucleici (DNA o RNA), nei quali si utilizzano le informazioni genetiche di una proteina del virus, di so-

19 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. Nella fase post-clinica vengono effettuati ulteriori test (fase IV), per valutare sicurezza ed effetti secondari negli anni e su una popolazione vaccinata in costante aumento. Approfondimenti su <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/VacciniSviluppoCommercio>

20 <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/accelerating-a-safe-and-effective-covid-19-vaccine>

lito la proteina spike che si trova sulle “punte” della corona del virus; al momento non esistono ancora vaccini operativi che utilizzano questa tecnologia;

- Vaccini a vettore virale, nel quale si utilizza un virus innocuo per l'uomo, geneticamente ingegnerizzato in modo tale da trasportare le 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;
- 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), di fatto l'involucro esterno del virus svuotato del suo contenuto genetico.

In generale, le tempistiche per mettere a punto i medicinali ed i vaccini sono difficili da prevedere. Sulla base delle informazioni al momento disponibili e dell'esperienza precedente sui tempi di sviluppo dei vaccini, l'EMA (European Medicine Agency) stima che potrebbe essere necessario almeno un anno prima che un vaccino contro COVID-19 sia pronto per essere approvato e sia disponibile in quantità sufficienti per consentirne un utilizzo diffuso.

Negli Stati Uniti il Governo Federale ha annunciato un progetto, denominato “Operation Warp Speed”, finalizzato a ridurre drasticamente i tempi di sviluppo di un nuovo vaccino, in modo da averne a disposizione per tutti i cittadini americani (circa 300 milioni di dosi) entro la fine dell'anno o all'inizio del 2021. Il progetto, al quale partecipano società farmaceutiche, agenzie federali e strutture militari, prevede che il rischio finanziario di fallimento dei candidati vaccini che faranno parte del progetto sarà sostenuto dai contribuenti e non dalle società farmaceutiche.

In attesa che si arrivi ad un vaccino specifico, si stanno infine testando vaccini vecchi di decenni, realizzati con virus vivi attenuati, sulla base dell'ipotesi che questi vaccini possano influenzare il sistema immunitario al di là della risposta al patogeno specifico per il quale sono stati realizzati, e fornire una protezione ad ampio spettro contro le malattie infettive. Il primo di questi vaccini è il BCG (Bacillus Calmette-Guérin), che esiste da cento anni ed è tuttora il vaccino base contro la tubercolosi; sono oltre venti i centri di ricerca e le università in tutto il mondo che stanno testando proprio questo vaccino come possibilità per ridurre il rischio di contrarre il COVID-19. In Sud Africa è stato avviato un trial clinico su un campione di 500 operatori sanitari, a metà dei quali verrà somministrato il vaccino BCG ed all'altra metà un placebo. E in Germania in uno dei test su nuovo candidato vaccino contro la tubercolosi, denominato VPM1002 e basato sul BCG, si sta verificando la sua potenziale efficacia contro il SARS-CoV-2. Negli Stati Uniti invece un gruppo di ricerca guidato da Robert Gallo, uno degli scopritori del virus HIV, prevede di verificare l'efficacia contro il coronavirus del vaccino orale OPV contro la poliomielite, messo a punto da Albert Sabin nel 1957.

Quali sono le terapie disponibili?

Al momento la malattia si cura come i casi di influenza grave, con terapie di supporto (antifebbrili, idratazione) e nei casi più gravi, supporto meccanico alla respirazione.

L'unico farmaco antivirale attualmente approvato per l'utilizzo specifico contro il COVID-19 è il remdesivir, farmaco antivirale originariamente sviluppato per il trattamento delle malattie collegate ai virus Ebola e Marburg, che ha ottenuto dalla FDA (Food and Drug Administration) l'autorizzazione per l'uso in emergenza negli Stati Uniti, sulla base di un trial che ha dimostrato benefici, anche se non riso-

lutivi²¹. Lo stesso hanno fatto le agenzie regolatorie in Giappone e nel Regno Unito, e il 25 giugno anche l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione alla “conditional market authorisation” per il remdesivir per il trattamento del COVID-19 in adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con polmonite e che richiedono ossigeno supplementare²².

Il trial nazionale britannico RECOVERY ha evidenziato per i pazienti in condizioni serie o critiche l'utilità del detametasono, un farmaco cortisonico ampiamente diffuso come anti-infiammatorio sia per uso umano che veterinario. Rispetto ai pazienti ai quali il farmaco non è stato somministrato, il trattamento col desametasono 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 respiratorio²³.

Tra i farmaci più utilizzati in tutto il mondo, Italia compresa, sin dalle prime fasi della malattia, c'è la combinazione lopinavir/ritonavir, utilizzata da molti anni per il trattamento dell'HIV. Il trial RECOVERY tuttavia ha recentemente chiuso l'arruolamento dei pazienti nel braccio di cura lopinavir/ritonavir, dal momento che non è emerso alcun beneficio dall'utilizzo di questa combinazione di farmaci per i pazienti ospedalizzati con COVID-19²⁴. Anche l'OMS il 4 luglio ha chiuso il braccio del trial internazionale SOLIDARITY nel quale veniva testato il lopinavir/ritonavir a confronto con lo standard di cura per COVID-19, dal momento che l'utilizzo di questi farmaci ha evidenziato una modesta o nulla riduzione della mortalità nei pazienti COVID-19 ospedalizzati²⁵.

L'OMS è giunta alla stessa conclusione - mancanza di evidenza dell'utilità nella riduzione della mortalità - anche a proposito della cloroquina e del suo analogo idrossicloroquina, farmaci comunemente utilizzati per il trattamento della malaria e di alcune malattie reumatiche che avevano mostrato una promettente attività in vitro contro il virus e che, a seguito di alcune esperienze cliniche, sono entrati in numerose sperimentazioni in tutto il mondo (Italia compresa).

L'idrossicloroquina è stata anche al centro di controversie politiche, essendo stata fortemente promossa, prima che un qualunque trial ne decretasse l'efficacia, dal presidente americano Trump e soprattutto 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 osservazionale²⁶ condotto su oltre 96.000 cartelle cliniche di 671 ospedali in sei continenti, dal quale emergeva un aumento di

21 J.H. Beigel et al. *Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report*. The New England Journal of Medicine, 22 maggio 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>

22 EMA Press release, *First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation*. <https://bit.ly/2A4CCNU>. 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.

23 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>

24 University of Oxford, *No clinical benefit from use of lopinavir-ritonavir in hospitalised COVID-19 patients studied in RECOVERY*. News release, 29 giugno 2020. <https://bit.ly/2ZuCOdj>

25 WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19. News release, 4 luglio 2020. <https://bit.ly/2NXEdbC>

26 Mandeep R Mehra, Sapan S Desai, Frank Ruschitzka, Amit N Patel, *Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of*

Sperimentazioni cliniche approvate in Italia al 18 giugno 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 psoriatice, 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
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	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 CXCR 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. L'asterisco accanto al nome dello studio indica che sono disponibili risultati parziali o definitivi

Sperimentazioni cliniche approvate in Italia al 18 giugno 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"
08/04/20	Hydro-Stop	Az. San. Unica Regionale delle Marche - Area Vasta 5 - Ascoli Piceno	trattamento precoce non ospedaliero di pazienti COVID-19	Idrossiclorochina, utilizzata per la prevenzione ed il trattamento della malaria
30/03/20	COP-COV	Istituto Don Calabria - Negrar (VR) - Università di Oxford (UK)	profilassi per la prevenzione del COVID-19	Cloroquina e idrossiclorochina, farmaci utilizzati 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
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. L'asterisco accanto al nome dello studio indica che sono disponibili risultati parziali o definitivi

mortalità e di complicanze cardiache associato all'uso del farmaco, è stato ritirato dalla rivista *Lancet* dopo che sono 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.

Un altro studio²⁷, condotto utilizzando il farmaco come profilassi post-esposizione su adulti che avevano avuto contatti con casi confermati di COVID-19, non ha evidenziato significative differenze nello sviluppo dei sintomi tra coloro che hanno ricevuto l'idrossiclorochina rispetto a quelli che hanno ricevuto il placebo.

L'OMS ha pubblicato una rassegna sulla letteratura disponibile in materia²⁸, dalla quale emerge che l'utilizzo di questo farmaco, associato o non con un macrolide, non determina allo stato attuale delle conoscenze alcun beneficio apprezzabile nella cura del COVID-19, ed anzi vi è una evidenza, anche se non definitiva, che possa determinare eventi avversi in misura maggiore rispetto allo standard di cura del COVID-19.

L'utilizzo dell'idrossiclorochina nello studio internazionale SOLIDARITY (vedi sotto) è stato dapprima sospeso, quindi è ripreso il 3 giugno, quindi nuovamente interrotto il 17 giugno, infine definitivamente chiuso il 4 luglio alla luce dell'evidenza che l'utilizzo dell'idrossiclorochina determina una modesta o nulla riduzione del tasso di mortalità dei pazienti ospedalizzati a confronto con lo standard di cura.

In Inghilterra infine i responsabili del trial clinico randomizzato nazionale RECOVERY, che sta testando sei diversi standard di cura per la

cura del COVID-19, 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.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) il 26 maggio ha sospeso l'autorizzazione all'utilizzo off-label dell'idrossiclorochina, e della conseguente rimborsabilità, per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2, sia in ambito ospedaliero che in ambito domiciliare. Rimane invece consentito l'utilizzo controllato del farmaco negli studi clinici approvati²⁹ (vedi tabella) oltre che per le patologie per le quali è indicato (tra gli altri, malaria, lupus, artrite reumatoide). Nello studio clinico AMMURAVID l'idrossiclorochina è stata sostituita dal remdesivir come trattamento standard rispetto al quale valutare l'efficacia dei vari bracci di trattamento.

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.

In tutto il mondo sono in corso trial per testare la validità di alcuni farmaci già disponibili, utilizzati off-label o per uso compassionevole. L'OMS ha recentemente pubblicato una panoramica di tutti i trattamenti attualmente utilizzati contro il COVID-19³⁰.

Per razionalizzare questi sforzi ed ottenere in un tempo più breve robuste evidenze scientifiche sull'efficacia dei trattamenti, l'OMS ha orga-

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)

27 David R. Boulware, Matthew F. Pullen, et al, *A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19*. New England Journal of Medicine, 3 giugno 2020. <https://DOI.org/10.1056/NEJMoa2016638>

28 WHO, *Targeted Update: Safety and efficacy of hydroxychloroquine or chloroquine for treatment of COVID-19*. 17 giugno 2020. <https://bit.ly/2MfatX2>

29 AIFA, *Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19 - Update del 29 maggio 2020*, <https://bit.ly/2Xg4yad>

30 WHO R&D Blueprint COVID 19 Experimental Treatments. <https://www.who.int/who-documents-detail/covid-19-candidate-treatments>

nizzato un grande studio internazionale, denominato SOLIDARITY, al quale hanno già aderito oltre 70 nazioni tra cui l'Italia, per la quale il referente dello studio è il Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona.

Lo studio prevede cinque bracci di trattamento:

- lo standard di cura del paese;
- remdesivir;
- lopinavir/ritonavir (chiuso con esito negativo il 4 luglio);
- interferon β -1a, un interferone usato per il trattamento della sclerosi multipla;
- cloroquina e idrossicloroquina (ripreso il 3 giugno dopo breve sospensione, quindi nuovamente interrotto il 17 giugno, infine definitivamente chiuso con esito negativo il 4 luglio).

Per quanto riguarda l'Italia, l'AIFA, a seguito del recente decreto legge cosiddetto "CuraItalia"³¹, 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 semplificato prevede una valutazione preliminare da parte della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) di AIFA, che è riunita in seduta permanente e rivaluta quotidianamente tutte le evidenze che si rendono disponibili, mentre al comitato etico dell'Istituto Nazionale Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" è affidato il ruolo di comitato etico unico nazionale. Sul sito dell'AIFA è disponibile una sezione apposita dedicata al COVID-19, nella quale sono disponibili tutte le informazioni sulle sperimentazioni in corso³².

Alla data del 18 giugno sono state approvate 35 sperimentazioni, come dettagliato nella tabella. Al momento l'AIFA ha evidenziato i seguenti risultati:

- Tocilizumab (studio TOCIVID-19). Si è evidenziata nei pazienti trattati una possibile moderata riduzione della mortalità, in particolare della mortalità a 30 giorni, per la quale i valori di letalità sono del 22.4% in tutti i pazienti rispetto a una letalità ipotizzata a priori superiore al 30%. L'AIFA conclude che lo studio non fornisce una prova definitiva di efficacia del tocilizumab in pazienti con polmonite da COVID-19, trattandosi di uno studio non comparativo (di fase II). L'analisi congiunta di questo studio, assieme agli studi randomizzati in corso, consentirà di ottenere una stima affidabile della entità del possibile beneficio³³;
- Remdesivir (Studio GS-US-540-5773). I pazienti (con polmonite severa ma che non richiedeva ventilazione meccanica) sono stati suddivisi in due gruppi in base allo stato clinico: a quelli in condizioni peggiori è stato somministrato il medicinale per dieci giorni, a quelli meno gravi per cinque giorni. A due settimane dal ricovero, il miglioramento clinico osservato nei due gruppi di pazienti è stato nell'ordine del 60%, senza significative differenze tra i due gruppi. L'assenza di un gruppo di controllo con placebo, tuttavia, non ha permesso di determinare con precisione l'effettivo beneficio legato alla somministrazione del farmaco³⁴.
- Tocilizumab (studio RCT-TCZ-COVID-19). Lo studio non ha mostrato alcun beneficio nei pazienti trattati né in termini di aggravamento (ingresso in terapia intensiva) né per quanto riguar-

da la sopravvivenza. In questa popolazione di pazienti in una fase meno avanzata di malattia lo studio può considerarsi importante e conclusivo, mentre in pazienti di maggiore gravità si attendono i risultati di altri studi tuttora in corso³⁵. Uno studio retrospettivo³⁶ pubblicato il 24 giugno tuttavia contraddice queste conclusioni, e suggerisce che il trattamento con il tocilizumab, sia somministrato per via endovenosa che sottocutanea, può ridurre il rischio di ventilazione meccanica invasiva e di morte nei pazienti con polmonite severa da COVID-19.

Per quanto riguarda invece gli usi compassionevoli, l'AIFA e il comitato etico dello Spallanzani hanno autorizzato, per pazienti con diagnosi di Covid-19 e con patologie polmonari gravi o molto gravi, l'utilizzo dei seguenti farmaci:

- Remdesivir;
- Ruxolitinib, un inibitore selettivo delle Janus chinasi Jak1 e Jak2, usato per il trattamento della mielofibrosi, un tipo di tumore del midollo osseo;
- Canakinumab, anticorpo monoclonale umano anti Interleuchina-1Beta usato per molte malattie autoinfiammatorie come le cosiddette febbri periodiche;
- Opaganib, un inibitore selettivo della sfingosina chinasi-2 (SK2) con proprietà antitumorali, antivirali ed antinfiammatorie;
- Solnatide, un peptide terapeutico utilizzato per il trattamento di edemi polmonari severi;
- Ribavirina per soluzione inalatoria, farmaco antivirale indicato nel trattamento di bronchioliti virali gravi da virus sinciziale respiratorio nei primi giorni di infezione.

Vi sono poi alcuni farmaci che per le loro caratteristiche e/o sulla base del meccanismo d'azione, essendo già in commercio per altre indicazioni terapeutiche, sono stati utilizzati per la terapia della COVID-19 off-label, ovvero al di fuori delle indicazioni ufficialmente registrate. A tal fine la CTS di AIFA ha predisposto delle schede, costantemente aggiornate, che riportano in modo chiaro le prove di efficacia e sicurezza oggi disponibili, le interazioni e le modalità d'uso raccomandabili nei pazienti COVID-19 per i seguenti farmaci o associazioni di farmaci:

- Eparine a basso peso molecolare;
- Azitromicina;
- Darunavir/cobicistat;
- Idrossicloroquina (autorizzazione sospesa il 26 maggio);
- Lopinavir/Ritonavir.

Un'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 possano rafforzare il sistema immunitario dei nuovi pazienti. A seguito di alcune promettenti sperimentazioni effettuate, tra gli altri, dal policlinico San Matteo di Pavia e dall'ospedale Carlo Poma di Mantova, il 15 maggio è stato avviato uno studio nazionale comparativo randomizzato per valutare l'efficacia e il ruolo del plasma ottenuto da pazienti convalescenti da Covid-19. Lo studio, coordinato dal Ministero della Salute, dall'Istituto Superiore di Sanità e dall'AIFA, vede la partecipazione di 56 centri clinici in 12 regioni, e permetterà di ottenere evidenze scientifiche solide sul ruolo di questa strategia terapeutica e di fornire,

35 <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/covid-19-studio-randomizzato-italiano-nessun-beneficio-dal-tocilizumab>

36 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)

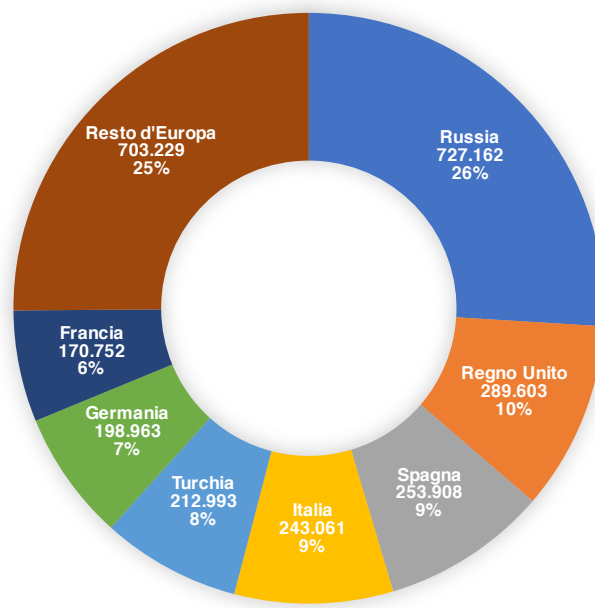
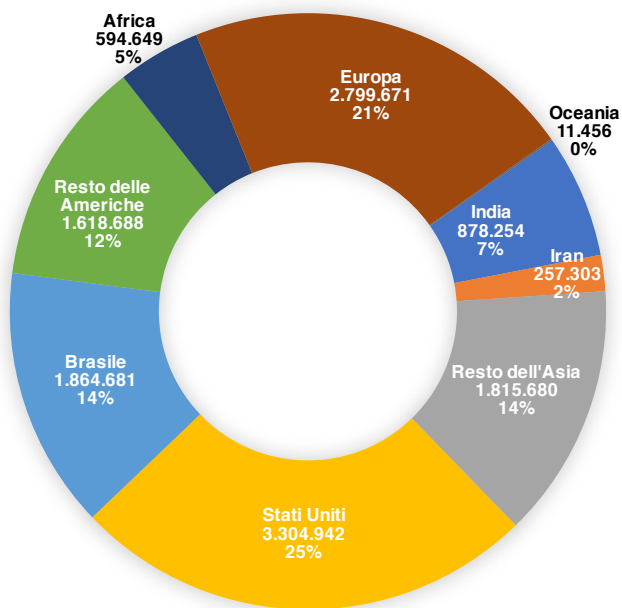
31 Decreto legge n. 18 del 17 marzo 2020, art. 17. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, Serie Generale, n. 70 del 17 marzo 2020.

32 <https://www.aifa.gov.it/emergenza-covid-19>

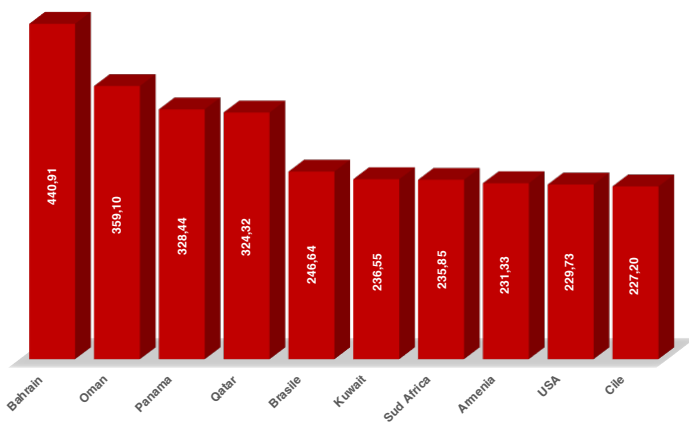
33 <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/studio-tocivid-19-risultati-incoraggianti-anche-se-non-definitivi>

34 Jason D. Goldman, David C.B. Lye, David S. Hui, et al., Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 27 maggio 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015301>

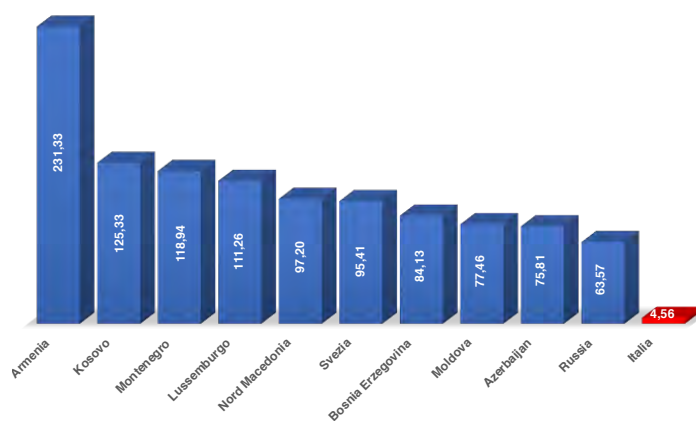
Distribuzione dei casi nel mondo e in Europa al 13 luglio 2020



incidenza casi/100.000 abitanti negli ultimi 14 giorni - Mondo



incidenza casi/100.000 abitanti negli ultimi 14 giorni - Europa



Dati: ECDC

in modo univoco, trasparente e in tempi rapidi, informazioni e risposte alle domande sulla sua sicurezza ed efficacia.

Di recente è stato pubblicato uno studio³⁷, condotto in sette ospedali di Wuhan tra febbraio ed aprile su 103 pazienti, a 52 dei quali è stato somministrato plasma di convalescente in aggiunta al trattamento standard, ma non è stato riscontrato in questi pazienti alcun significativo miglioramento clinico rispetto agli altri 51 pazienti che non hanno ricevuto il plasma.

Il plasma dei pazienti che hanno superato l'infezione è utile anche per l'estrazione e la clonazione di anticorpi monoclonali umani, 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. L'Istituto Nazionale Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" e la Fondazione Toscana Life

37 Ling Li, Wei Zhang, et al, Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19. A Randomized Clinical Trial. Journal of American Medical Association, 3 giugno 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10044>

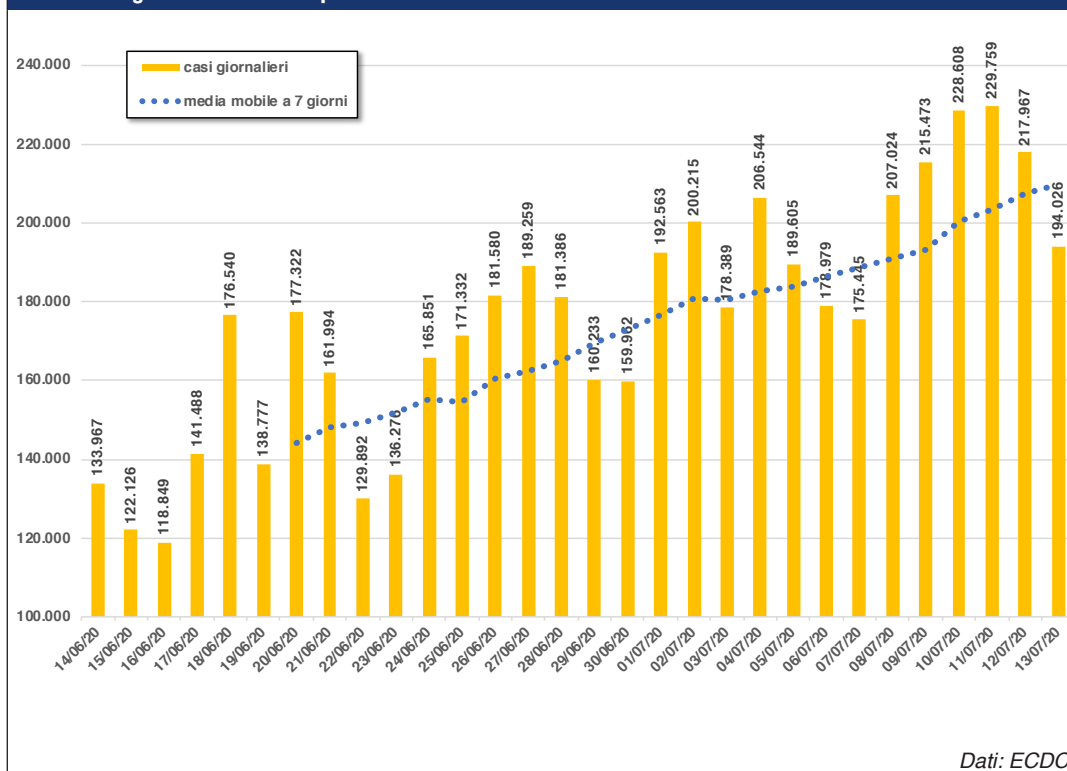
Sciences hanno recentemente avviato una collaborazione finalizzata alla produzione di anticorpi monoclonali a partire dal sangue dei pazienti che hanno superato l'infezione.

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.

La ECDC, per quanto riguarda le persone residenti nell'UE, nello Spazio Economico Europeo e in Gran Bretagna, ha rilevato un calo nell'incidenza della malattia nel corso del mese di giugno, ma ha constatato la persistenza di trasmissione comunitaria in gran parte dei paesi, con alcune situazioni di ripresa dell'infezione e di grandi focolai. Ciò può dipendere da fattori non legati alla ripresa dell'infezione, come l'affinamento delle strategie di tracciamento dei casi e l'aumentato nume-

Incremento giornaliero dei casi positivi nel mondo nell'ultimo mese



- Una infrastruttura di tracciamento dei contatti basata su test, individuazione precoce dei casi, isolamento, quarantena e follow-up dei contatti, se possibile con l'aiuto di sistemi ed applicazioni elettroniche;
- Rapida individuazione e isolamento dei focolai in ambienti specifici, ed implementazione di misure di controllo e prevenzione in grado di minimizzare l'ulteriore propagazione;
- Adozione sostenibile nel lungo termine di misure non farmacologiche essenziali, indipendentemente dai tassi di trasmissione del virus, e capacità di modificare rapidamente le strategie in risposta all'incremento della trasmissione, con la capacità di limitare gli interventi ad aree regionali o locali;
- Efficace comunicazione del rischio che ricordi ai cittadini che la pandemia non è finita.

ro dei test effettuati, ma può essere dovuto anche alla ripresa dei contagi o all'importazione di casi dall'estero.

Sulla base di questa evoluzione epidemiologica, la ECDC ha aggiornato il proprio "risk assessment" al 2 luglio come segue:

- Nelle nazioni che riportano un incremento dell'incidenza del COVID-19 e per le quali c'è o ci potrebbe essere a breve un significativo incremento della trasmissione comunitaria e/o non sono state adottate le appropriate misure di distanziamento, il rischio di contrarre il COVID-19 è considerato "moderato" per la popolazione in generale (probabilità di infezione molto elevata, basso impatto della malattia), ed è "molto elevato" per le persone che presentano fattori di rischio (probabilità di infezione molto elevata, impatto della malattia molto elevato);
- In queste nazioni che presentano un incremento dell'incidenza di COVID-19 che non dipenda da una modifica nella strategia di sorveglianza o dal numero estremamente basso di casi complessivi, il rischio complessivo che la trasmissione del virus cresca ulteriormente è considerato "elevato" (probabilità di ulteriore incremento molto elevata, impatto moderato dell'ulteriore incremento) qualora non siano stati messi in opera sistemi di monitoraggio e un adeguato sistema di test e di tracciamento dei contatti, e se vengono allentate le misure non farmacologiche mentre la trasmissione del virus è ancora in corso.

Per minimizzare questi rischi, la ECDC raccomanda alcune azioni chiave:

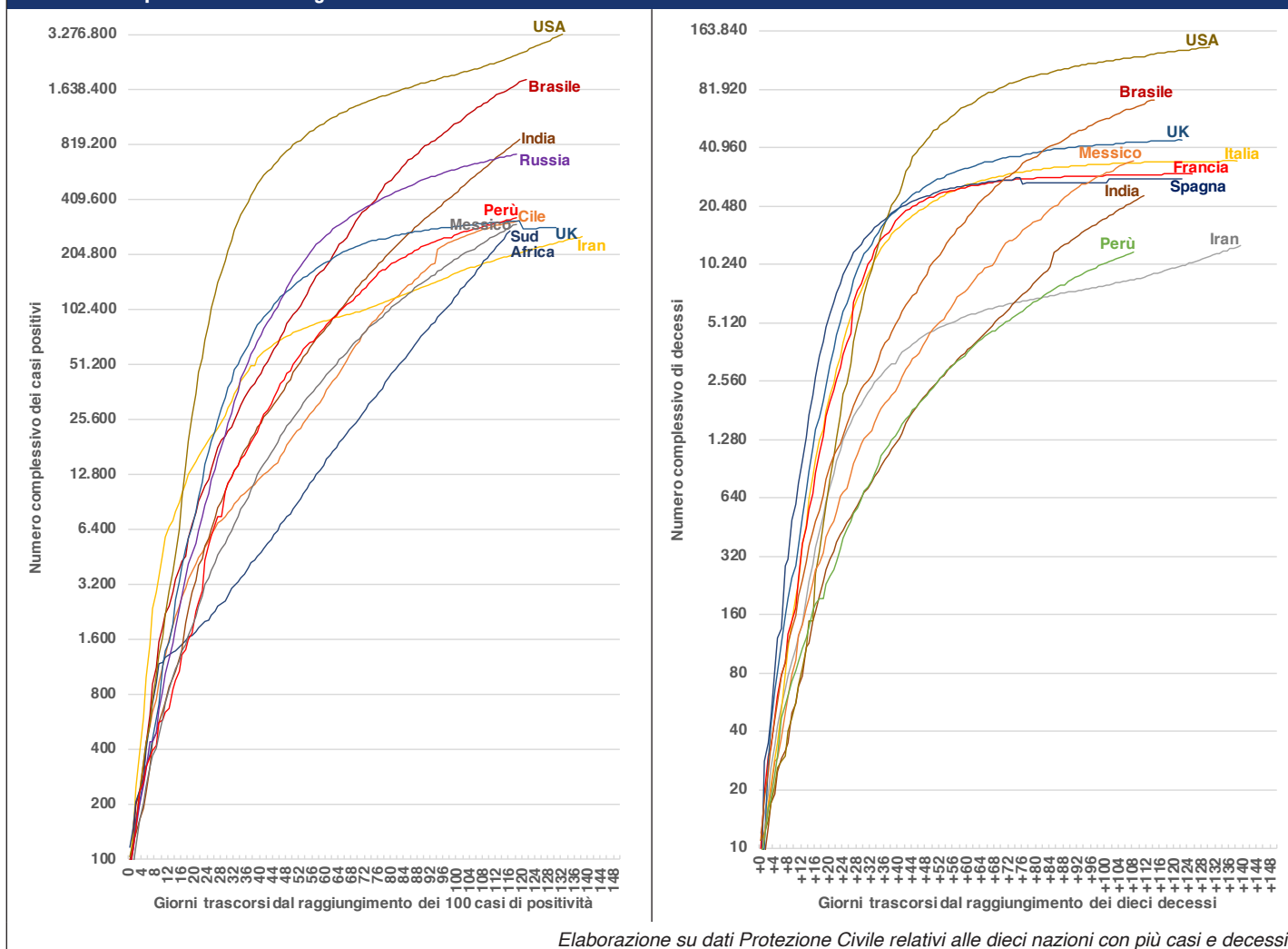
- Un robusto sistema di monitoraggio, in grado di controllare la situazione epidemiologica, individuare rapidamente gli incrementi di trasmissione, definire gli interventi necessari ed evitare in questo modo la ripresa delle infezioni;
- Una strategia di test che punti al controllo di tutte le persone che manifestino sintomi compatibili con il COVID-19, indipendentemente dal loro paese di origine o di residenza;

L'emergenza COVID-19 sta mettendo a rischio i servizi di vaccinazione in tutto il mondo, mettendo milioni di bambini - sia nei paesi ricchi che in quelli poveri - a rischio di malattie come la difterite, il morbillo e la poliomielite. L'OMS, l'UNICEF, la Gavi, the Vaccine Alliance, e il Sabin Vaccine Institute, hanno stimato che i servizi di immunizzazione di routine sono fortemente compromessi in almeno 68 paesi del mondo, e che circa 80 milioni di bambini di età inferiore a 1 anni che vivono in questi paesi sono a rischio di contrarre queste malattie.

Altro programma sanitario messo a rischio dall'epidemia è quello legato all'HIV. 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 grazie alla diffusione dei farmaci antiretrovirali nei paesi in via di sviluppo ha visto nel decennio 2010-2019 una riduzione del 39% del numero dei nuovi casi e del 51% dei decessi.

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 passata, ad esempio nei primi periodi dell'epidemia da HIV o nel caso 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 l'OMS, in collaborazione con l'Unione Europea, la Bill & Melinda Gates Foundation, numerose nazioni (tra cui l'Italia), l'ONU, Fondi e Organizzazioni sovranazionali, Organizzazioni Non

Casi e decessi per nazione al 13 luglio 2020



Elaborazione su dati Protezione Civile relativi alle dieci nazioni con più casi e decessi

Governative, ha lanciato una iniziativa, denominata ACT Accelerator (Access to COVID-19 Tools Accelerator), con l'obiettivo di promuovere uno sforzo collettivo finalizzato alla ricerca di soluzioni che vadano a beneficio di tutto il pianeta. L'iniziativa ha stimato in 31,3 miliardi di dollari il fabbisogno necessario per assistere i paesi a basso e medio reddito con 500 milioni di test, 245 milioni di cicli di trattamento per la malattia e almeno un miliardo di dosi di vaccino entro la fine del 2021.

A questa iniziativa è collegato il COVID-19 Technology Access Pool (C-TAP), una iniziativa promossa dal presidente della Costa Rica Carlos Alvarado e supportata dall'OMS e da circa trenta nazioni, e che si propone di rendere accessibili a tutti vaccini, test, farmaci e tecnologie sanitarie utili a combattere il COVID-19. Il progetto prevede l'adesione volontaria ed è basato sulla solidarietà sociale, e permetterà la condivisione delle conoscenze scientifiche, dei dati e della proprietà intellettuale in maniera equa per tutta la comunità globale, con l'obiettivo di velocizzare lo sviluppo di vaccini, medicinali e delle tecnologie correlate in un ambiente di collaborazione scientifica aperta, velocizzando lo sviluppo dei prodotti attraverso la mobilitazione delle capacità produttive dei paesi aderenti.

Un'altra iniziativa promossa dall'Unione Europea e dal governo spagnolo in collaborazione con l'Agenzia ONU per i rifugiati (UNHCR), L'Organizzazione Internazionale per le Migrazioni (IOM) e i governi

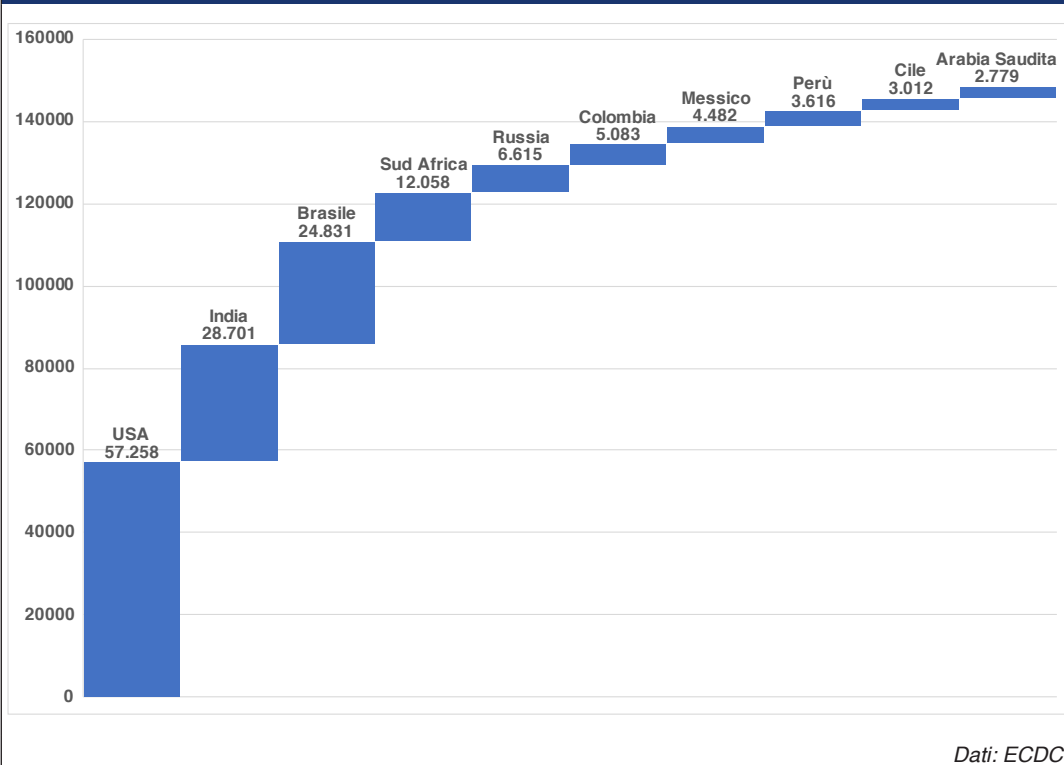
di Canada e Norvegia si è svolta il 26 maggio, ed ha permesso di raccogliere 2,5 miliardi di euro per assistere gli oltre 4 milioni di profughi che hanno lasciato il Venezuela a causa del collasso economico del paese e che da anni sono ospitati nei paesi sudamericani confinanti.

Il 1 maggio l'OMS e la Banca Europea per gli Investimenti (BEI) hanno siglato un accordo finalizzato a rafforzare i sistemi sanitari nei Paesi più vulnerabili alla pandemia, in particolar modo in Africa, anche in previsione di future emergenze sanitarie. Il programma prevede un investimento immediato di 1,4 miliardi di euro per le necessità immediate legate all'impatto sanitario, sociale ed economico dell'epidemia COVID-19; in aggiunta, la BEI investirà 5,2 miliardi di euro in programmi a lunga scadenza finalizzati a potenziare i sistemi di sanità pubblica, un miliardo di euro nella ricerca su nuovi antibiotici in grado di fornire soluzioni a medio termine al problema della resistenza antimicrobica, 700 milioni di euro in circa venti progetti specifici di ricerca sul COVID-19, e supporterà l'OMS nella creazione del nuovo "EU Malaria Fund", una iniziativa pubblica-privata che si propone di raccogliere 50 milioni di euro per supportare i trattamenti contro la malaria.

Quali sono i rischi economici e sociali legati all'epidemia?

Oltre al rischio sanitario, esiste anche un significativo rischio economico e sociale: i provvedimenti presi in gran parte delle nazioni, e soprattutto le chiusure delle frontiere, possono incidere pesantemente

Prime 10 nazioni per numero di nuovi casi, 13 luglio 2020



te sullo sviluppo economico globale, e determinare tensioni sociali e geopolitiche.

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.

La crisi economica generata dalla pandemia è la peggiore che il mondo abbia vissuto dai tempi della Depressione del 1929, secondo il parere del direttore generale del Fondo Monetario Internazionale (FMI), Kristalina Georgieva. Il FMI ha raddoppiato da 50 a 100 miliardi di dollari la disponibilità del fondo per le emergenze, ed ha messo a disposizione un fondo da 1.000 miliardi di dollari per i prestiti, da utilizzare prioritariamente per sostenere i sistemi sanitari, evitare i fallimenti delle imprese e la conseguente disoccupazione, ed intervenire a favore dei paesi in via di sviluppo, molti dei quali hanno visto recentemente crollare i prezzi delle materie prime sulle quali basano le proprie economie. La World Bank, organizzazione internazionale che fornisce prestiti e finanziamenti per lo sviluppo di progetti nei paesi più poveri, ha lanciato un programma di finanziamento di emergenza da 160 miliardi di dollari destinato a cento nazioni. Il Presidente David Malpass ha dichiarato che la pandemia COVID-19 potrebbe creare 60 milioni di nuovi poveri.

L'ONU ha recentemente aggiornato il proprio Global Humanitarian Response Plan, con l'obiettivo di raccogliere 6,7 miliardi di dollari per attenuare gli effetti della pandemia su 63 nazioni a basso e medio reddito. In occasione della presentazione del programma di interven-

ti, il segretario generale dell'ONU Antonio Guterres ha dichiarato: "l'aiuto umanitario non è solo un imperativo morale; è una necessità pratica per combattere il virus. Se il COVID-19 provoca il caos nei luoghi più poveri, siamo tutti a rischio".

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 guida³⁸ su come includere queste fasce di popolazione nelle politiche di risposta sanitaria alla pandemia.

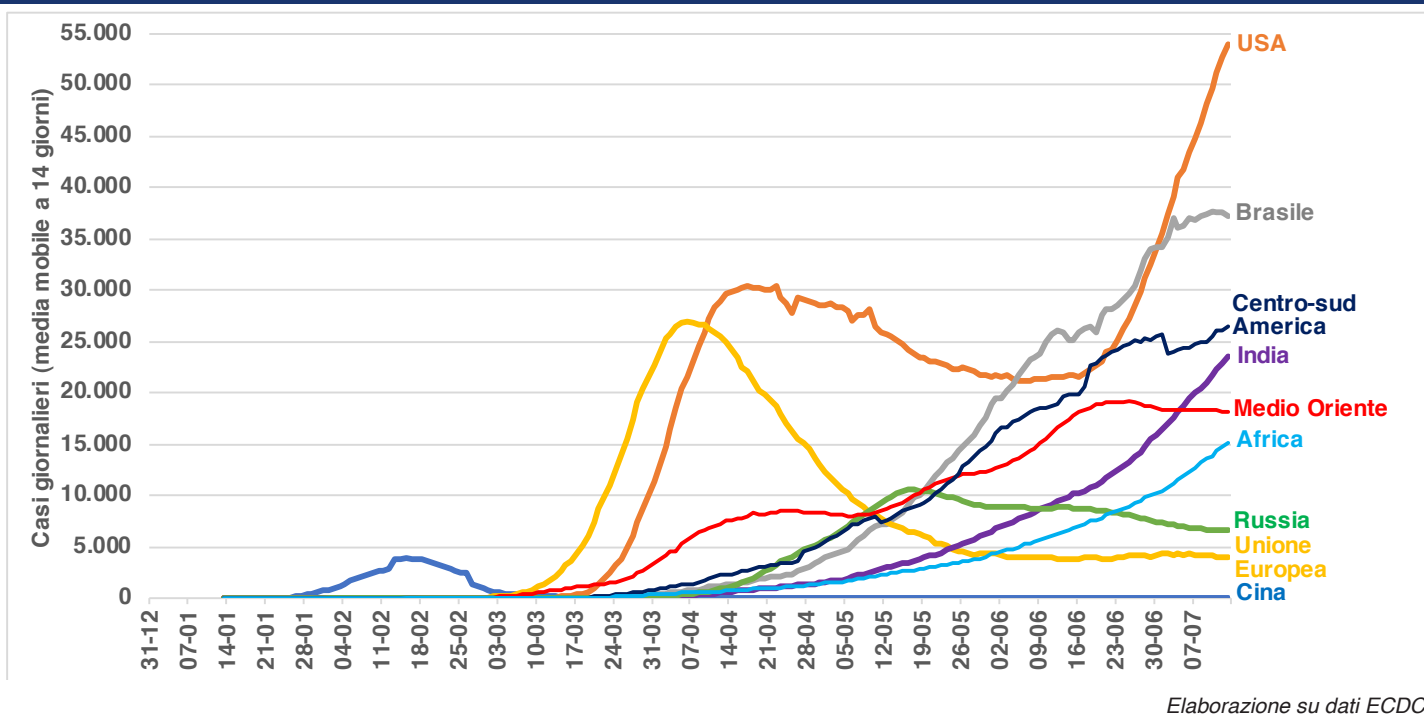
Altro contesto nel quale il virus rischia di avere un impatto devastante è quello delle prigioni. L'OMS ha raccomandato di ridurre le carcerazioni, specialmente in situazioni di sovraffollamento delle prigioni, di considerare il rilascio per i detenuti che appartengono a categorie a rischio come gli anziani o quelli con comorbidità, e di curare particolarmente l'igiene nei luoghi di detenzione per prevenire il diffondersi dell'epidemia.

Quali sono le nazioni più colpite dall'epidemia?

Per circa un mese e mezzo dall'inizio dell'epidemia, sino al 20 febbraio 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. Attualmente, come evidenziato dal grafico che riporta l'andamento della media dei casi giornalieri, le aree nelle quali l'epidemia è in forte crescita sono gli Stati Uniti, dove dopo il primo picco all'inizio di aprile ed una discesa sino all'inizio di giugno, il numero dei nuovi casi è nuovamente in forte crescita; quindi il Brasile e tutto il Sud America, in particolar modo Cile, Messico, Perù; l'India, dove nonostante il lockdown il numero dei contagi è in costante crescita; alcune aree dell'Afri-

38 Preparedness, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) for refugees and migrants in non-camp settings. [https://www.who.int/publications-detail/preparedness-prevention-and-control-of-coronavirus-disease-\(covid-19\)-for-refugees-and-migrants-in-non-camp-settings](https://www.who.int/publications-detail/preparedness-prevention-and-control-of-coronavirus-disease-(covid-19)-for-refugees-and-migrants-in-non-camp-settings)

Casi giornalieri nelle aree più colpite al 13 luglio 2020



ca, in special modo il Sud Africa; e il Medio Oriente, anche se con situazioni molto diverse nei singoli paesi. Il numero dei contagi appare invece in lento calo in Russia e sostanzialmente sotto controllo nei paesi dell'Unione Europea, anche se permangono vari focolai e situazioni locali non del tutto risolte, ed in Oceania; in Cina, infine, il numero dei nuovi casi giornalieri è nell'ordine delle poche unità giornaliere, fatti salvi alcuni focolai emersi tra fine maggio e la metà di giugno³⁹.

Le aree di maggior rischio del Centro e Sud America sono i grandi agglomerati urbani, specialmente i quartieri poveri, e le zone di confine, dove vivono molti migranti e popolazioni indigene e dove sono carenti i servizi ospedalieri e vengono effettuati pochi test: per esempio il confine settentrionale del Brasile con Guyana e Suriname, o la zona amazzonica dove si incontrano i confini di Brasile, Colombia e Venezuela. In Brasile, il paese più colpito dell'area, a complicare la situazione ci sono anche le tensioni politiche: il presidente federale Jair Bolsonaro, che ha sempre minimizzato la portata dell'epidemia in contrasto con i governatori degli Stati, dopo aver licenziato due Ministri della Salute in due mesi perché troppo riluttanti alla riapertura dell'economia e alla promozione della idrossiclorochina come terapia risolutiva per la malattia, ha annunciato in televisione di essere risultato positivo al virus. Secondo una proiezione realizzata dall'ufficio per le Americhe dell'OMS (PAHO), entro agosto in Brasile si potrebbe arrivare a 90.000 decessi. In molti stati l'occupazione delle terapie intensive è già al 90% e continua a crescere. A differenza di altre aree del mondo, in Brasile la malattia sembra colpire anche le persone più giovani: il 15% dei decessi riguarda persone al di sotto dei 50 anni di età. Il 12% dei positivi è costituito da personale sanitario.

In Messico, secondo le stime del Ministero della Salute, l'epidemia ha raggiunto il picco ma la capacità di test è notevolmente sottodimensionata rispetto alle effettive esigenze, e secondo il gruppo anticorruzione Mexicans Against Corruption, che ha avuto accesso ai registri dei cer-

tificati di morte di città del Messico tra il 18 marzo e il 12 maggio, il numero delle morti causate o co-causate dal virus sarebbe almeno triplo rispetto al dato ufficiale. Nonostante tutto il governo ha rilasciato le linee guida per la riapertura di alcune attività, tra cui le miniere, il settore delle costruzioni e l'industria automobilistica, anche a causa delle crescenti pressioni operate dai gruppi automobilistici statunitensi per la riapertura degli impianti industriali che fanno parte della filiera dell'auto.

In Perù, secondo stato del Sud America per numero di casi, la situazione è particolarmente critica a Iquitos, la maggiore città peruviana della zona amazzonica, nella quale è in corso anche una epidemia di febbre Dengue e dove il clima torrido, il sovraffollamento, la povertà e l'isolamento geografico creano le condizioni peggiori per una emergenza sanitaria.

In Cile, infine, il governo ha reintrodotta il lockdown per i sette milioni di abitanti della capitale Santiago, dove gli abitanti possono uscire di casa soltanto due volte a settimana. Il presidente Sebastian Pinera ha dichiarato che gli ospedali del paese si stanno avvicinando alla loro massima capacità.

In America latina il COVID-19 sta avendo anche un impatto indiretto, causando l'interruzione o il rallentamento dei servizi riguardanti le malattie non infettive, a causa della cancellazione dei servizi, della riassegnazione del personale all'emergenza COVID-19, o semplicemente per il fatto che i pazienti non si presentano per le cure. Una recente indagine condotta dalla PAHO ha riscontrato che in 18 nazioni su 28 vi sono stati rallentamenti e in due totale interruzione dei servizi. L'impatto maggiore si è avuto per diabete, ipertensione, cure odontoiatriche, servizi di riabilitazione.

La nazione con il più alto numero di casi positivi e di decessi sono gli Stati Uniti. Dopo la prima fase di lockdown, la riapertura generalizzata delle attività economiche si è rivelata prematura, ed ha innescato una rapida risalita dei contagi, che hanno superato i picchi della prima fase dell'epidemia. In una recente audizione al Senato Anthony Fau-

³⁹ Per avere una panoramica dello stato della pandemia nelle singole nazioni può essere utile consultare le curve al link <https://www.endcoronavirus.org/countries>

ci, direttore del National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), ha sottolineato il rischio che, se non si interviene per invertire l'attuale trend, gli USA potrebbero presto superare i 100.000 contagi al giorno. Deborah Birx, coordinatrice della task force della Casa Bianca sul coronavirus, ha dichiarato che gli stati che stanno avendo una impennata dei casi dovrebbero rientrare nella fase 1 della risposta alla pandemia: non soltanto usare le mascherine, ma evitare di andare nei bar o di cenare in ristoranti al chiuso, non riunirsi nelle abitazioni e non creare assembramenti di oltre 10 persone.

Mentre durante la prima ondata i casi erano prevalentemente concentrati a New York e nel New England, questa seconda ondata ha un numero di focolai molto più diffuso: Florida, Texas, California, Arizona sono quelle con maggiore crescita, ma sono 32 gli stati dove il numero dei casi è in crescita, 14 quelli in cui la situazione è stazionaria, e solo in 4 stati - Connecticut, Kentucky, Massachusetts, and New Hampshire - il trend è in calo. Particolare preoccupazione suscita, in Texas, Florida e Arizona, l'incremento dei pazienti ospedalizzati e il tasso di occupazione delle terapie intensive. In Arizona i letti di terapia intensiva sono occupati all'89%, in Florida all'84%, mentre in Texas il numero dei pazienti COVID-19 ricoverati in ospedale è raddoppiato nelle due settimane a cavallo tra la fine di giugno e l'inizio di luglio.

Secondo un modello epidemiologico realizzato dal Children's Hospital of Philadelphia e dalla University of Pennsylvania, la Florida potrebbe diventare il prossimo epicentro dell'epidemia negli Stati Uniti, a causa del crescente numero di casi, dell'età media elevata della popolazione, della consistenza presenza di comunità di pensionati e di case di riposo per persone anziane. Il Governatore Ron DeSantis ha sottolineato come il notevole incremento dei casi nello Stato è determinato dai comportamenti poco attenti delle persone di età compresa tra i 18 e i 44 anni, che si ritengono meno a rischio rispetto alle persone di età più avanzata. Molte spiagge nel sud-est del Paese, tra Ft. Lauderdale e Miami, sono state chiuse al pubblico, e in molte città è stato introdotto l'obbligo delle mascherine, tra cui Tampa, St. Petersburg e Jacksonville, la più grande città dello Stato, dove ad agosto dovrebbe svolgersi la Convention del partito repubblicano per la nomina del candidato alla Presidenza.

In molti Stati, come California, Arizona, Washington, Texas, Oregon, Nevada, Kansas, Louisiana, North Carolina, i Governatori hanno rallentato o bloccato i programmi di progressiva riapertura delle attività economiche a causa dell'incremento del numero dei casi.

Un ulteriore rischio di risalita della curva dei contagi è determinato dalle proteste di piazza che continuano a svolgersi in molte città a seguito della morte di un uomo di colore, George Floyd, avvenuta a Minneapolis ad opera di un agente di polizia.

Per quanto riguarda l'Europa, attualmente la Russia è il paese con il maggior numero di casi, anche se il tasso di mortalità è sensibilmente più basso di quello degli altri paesi più colpiti dalla pandemia, probabilmente perché il criterio di conteggio è molto conservativo e molti decessi vengono attribuiti ad altre cause. A Mosca, dove si concentra circa la metà dei casi, il tasso di nuovi contagi comincia a diminuire e dal primo giugno, dopo nove settimane di quarantena, finalmente la popolazione può uscire di casa e i negozi sono nuovamente aperti. Oltre alla capitale, preoccupa il focolaio epidemico nel Dagestan, a regione a maggioranza musulmana, situata a 1.650 chilometri a sud di Mosca sul Mar Caspio. In molti villaggi dell'area tra aprile e maggio si sono verificati più decessi di quanti ne avvengano in un intero anno.

Recentemente c'è stato un preoccupante aumento dei casi positivi nell'Europa Orientale. In Polonia, vi sono stati alcuni focolai tra i lavo-

ratori delle miniere di carbone della Silesia. In Romania è in corso una seconda ondata dell'infezione, e il governo ha emanato lo stato d'allerta sino al 15 luglio. A Belgrado ci sono state proteste davanti al Parlamento dopo la diffusione della notizia secondo la quale il governo si preparerebbe a rimettere il Paese in quarantena. In Bulgaria il governo ha chiuso i bar e vietato la presenza di spettatori alle manifestazioni sportive.

Nell'Europa occidentale quasi tutte le nazioni hanno introdotto, tra marzo ed aprile, limitazioni negli spostamenti, chiusure delle scuole e delle università, drastiche limitazioni alle attività produttive e commerciali, misure di distanziamento sociale, invito a lavorare da casa. L'Imperial College ha stimato in 59.000 - di cui 38.000 solo per l'Italia - il numero di morti evitate in Europa al 1 aprile grazie alle misure adottate⁴⁰. Un successivo studio⁴¹ condotto su undici paesi europei (Austria, Belgio, Danimarca, Francia, Germania, Grecia, Italia, Olanda, Norvegia, Portogallo, Spagna, Svizzera, Regno Unito) ha stimato un numero di infetti variabile tra 12 e 15 milioni di persone, corrispondenti ad una percentuale che va dal 3,2% al 4% della popolazione complessiva. Nel cantone di Ginevra, in Svizzera, tra il 6 aprile e il 9 maggio è stato condotto uno studio di sieroprevalenza dal quale è emersa una incidenza del 4,8% di positivi nella prima settimana, dell'8,5% nella seconda, del 10,9% nella terza, del 6,6% nella quarta e del 10,8% nella quinta. Il tasso di sieroprevalenza è risultato inoltre sensibilmente più basso nei bambini tra i cinque e i nove anni e negli adulti al di sopra dei 65 anni. Nel complesso la gran parte della popolazione cantonale non si è infettata, ma il numero dei positivi stimato dall'analisi di sieroprevalenza è risultato superiore di circa 12 volte rispetto a quello ufficialmente rilevato.

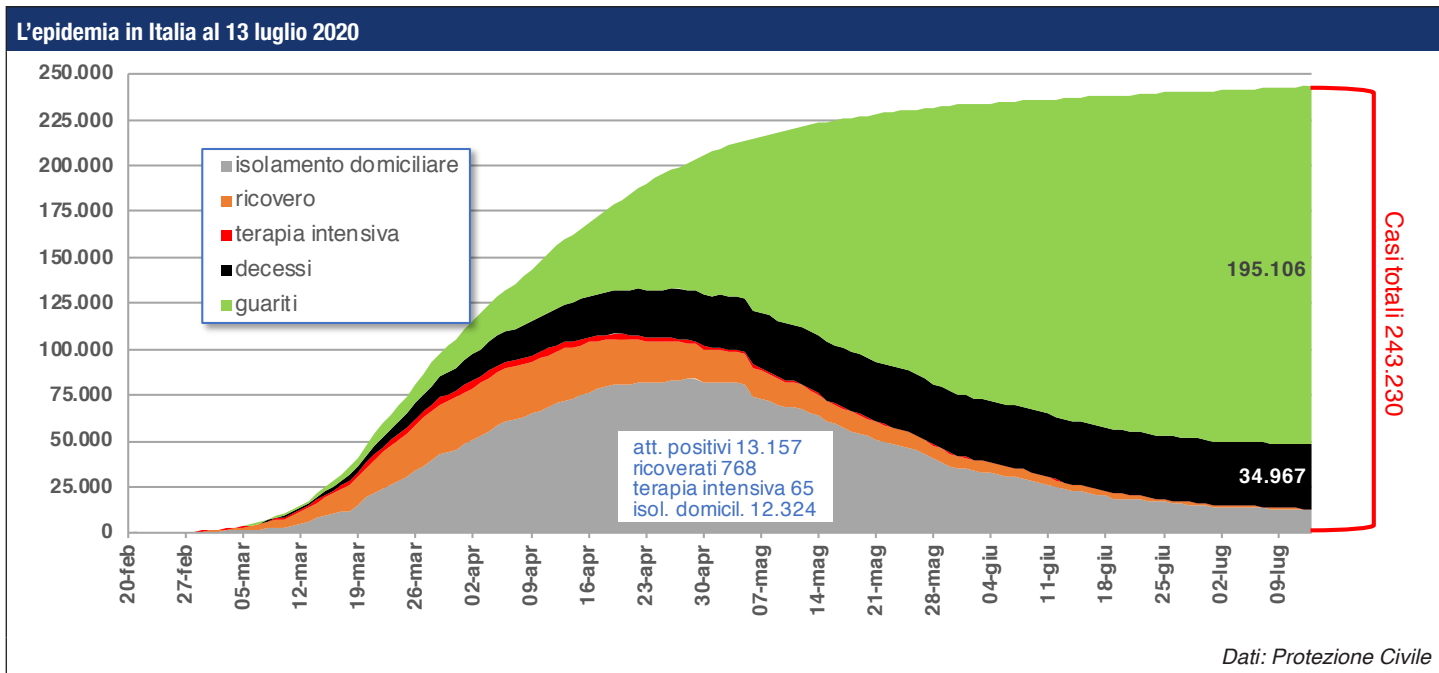
L'impatto delle misure di quarantena sull'economia dei paesi europei è stato pesante. In base alle stime della Commissione Europea il prodotto interno lordo (PIL) dell'eurozona dovrebbe contrarsi del 7,7 per cento. Per quanto riguarda l'Italia, il Documento di Economia e Finanza approvato dal Governo il 24 aprile stima un calo del PIL dell'8% e dell'occupazione del 2,1%, con un aumento del tasso di disoccupazione dal 10 all'11,6%.

Attualmente in molti paesi, tra cui l'Italia, il contenimento del numero di nuove infezioni e la riduzione dei decessi hanno permesso di allentare le misure di quarantena e di distanziamento sociale. La situazione epidemiologica è complessivamente sotto controllo in tutti i paesi dell'Unione Europea, ma permangono aree di criticità ed emergono focolai locali. In Spagna è stato ripristinato il lockdown in due aree, in Galizia ed in Catalogna, dove sono emersi due focolai locali con alcune centinaia di casi. In Germania si è verificato recentemente un incremento delle positività dovuto ad alcuni clusters nel Nord Reno-Westfalia, collegati a residenze per anziani, ospedali, centri per rifugiati, e soprattutto ad un grande impianto di macellazione nel quale sono stati accertati oltre 1.300 casi di positività.

In Gran Bretagna, il paese dell'Europa Occidentale più colpito in termini sia di casi positivi che di decessi, è stato istituito un sistema di allerta a cinque livelli, dove il più basso è l'eradicazione del virus e il più elevato il collasso del sistema sanitario. Il passaggio da un livello all'altro sarà determinato dalla verifica dell'andamento dei contagiati e dal tasso di riproduzione R_0 nelle diverse aree del Paese. Il 4 luglio hanno riaperto i pub in Inghilterra e Irlanda del Nord, mentre in Scozia e

40 Flaxman S., Mishra S., Gandy A., et al. *Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries*. Imperial College London (2020), doi: <https://doi.org/10.25561/77731>

41 Flaxman, S. et al. *Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe*. Nature (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2405-7>



Galles si prevede una riapertura successiva.

Attualmente in Asia è l'India il Paese con più casi positivi e decessi. Il 60% dei casi sono concentrati nella capitale New Dehli e nelle regioni di Maharashtra e Tamil Nadu, che includono città popolosissime come Pune, Nagpur, Mumbai, Chennai. Cresce inoltre il timore che l'epidemia possa estendersi agli stati densamente popolati nel Nord-Est del Paese che sinora sono stati sostanzialmente risparmiati, come il Bihar (oltre 100 milioni di abitanti) e l'Uttar Pradesh (quasi 200 milioni).

In Cina, dove ha avuto origine l'epidemia ed i contagi erano stati quasi azzerati, è stato recentemente identificato un cluster di infezioni nella capitale Pechino, collegato allo Xinfadi Market, considerato il più grande dell'intera Asia, che è stato chiuso. Dalle analisi è risultato che le aree più contaminate del mercato erano quelle nelle quali veniva venduta carne e pesce, dove la temperatura più bassa e l'umidità più elevata possono aver favorito la diffusione del virus. Tutti i lavoratori del mercato e coloro che lo hanno visitato nelle settimane precedenti sono stati sottoposti a test, ed è stato imposto un lockdown selettivo a vari quartieri della città, oltre alla chiusura di scuole, università e siti turistici e ad uno screening di massa sulla popolazione interessata. È stato reintrodotta il lockdown anche per circa 500.000 abitanti della contea di Anxin, nella provincia di Hebei, circa 150 chilometri a sud di Pechino, dove si sono verificati alcuni casi di positività anch'essi collegati al mercato della capitale.

A Hong Kong, grazie soprattutto all'auto-organizzazione dei cittadini, l'epidemia è stata contenuta in maniera esemplare e la situazione è sostanzialmente sotto controllo: sono stati riaperti palestre, cinema, e saloni di bellezza, e sono riprese le proteste di piazza contro il governo centrale cinese che erano iniziate nel 2019 e si erano interrotte durante la fase acuta dell'epidemia.

A Singapore, una delle prime nazioni dopo la Cina ad essere stata colpita dall'epidemia, e che era riuscita a contenere i contagi grazie ad una aggressiva azione di tracciamento dei contatti, si è recentemente verificato un aumento dei casi positivi, concentrato tra i circa 300.000 lavoratori stranieri provenienti perlopiù da Cina, India e Bangladesh che risiedono in grandi dormitori alla periferia della città. L'indagine condotta a tappeto nei dormitori ha rivelato che circa la metà dei casi po-

sitivi erano asintomatici.

Anche nelle Filippine la riapertura delle attività dopo mesi di restrizioni ha portato ad un rapido incremento dei casi positivi.

In Indonesia si è registrato di recente un sensibile incremento dei casi positivi, perlopiù collegato ad un centro di addestramento militare a West Java.

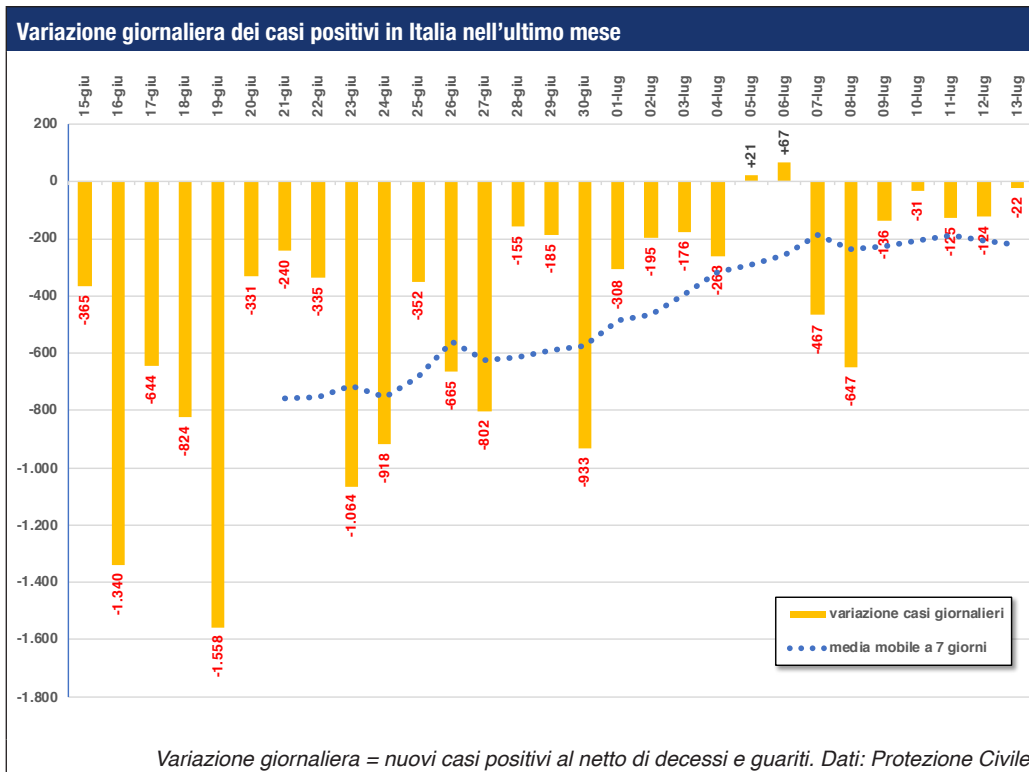
In Giappone il primo ministro Shinzo Abe ha annullato lo stato d'emergenza in tutto il paese, comprese le prefetture di Tokyo e Osaka che presentavano le situazioni più critiche. Vi sono ancora tuttavia diversi cluster di contagio legati ad ambienti di lavoro. Il gruppo di consulenti del governo sull'epidemia, guidato da Takaji Wakita, direttore dell'Istituto Nazionale sulle Malattie Infettive, è stato congedato dopo che i media hanno rivelato che non sono stati stilati i verbali delle sue sedute e soprattutto che nel mese di marzo il comitato ha ceduto alle pressioni del governo non pubblicando un parere che sosteneva la trasmissibilità del virus da parte di persone asintomatiche.

In Corea del Sud l'epidemia appare sostanzialmente sotto controllo, ma c'è stata recentemente una modesta ripresa dei contagi nell'area dei night club di Seoul e in un magazzino di e-commerce. Il governo ha reagito chiudendo parchi ed altri luoghi di intrattenimento.

Nelle Filippine il governo sta progressivamente allentando i divieti anche nella capitale Manila, dove si concentrano i due terzi dei casi di tutto il paese e dove le misure restrittive sono state imposte a metà marzo. Il numero dei casi giornalieri rimane tuttavia ancora elevato.

L'area mediorientale e del Mediterraneo orientale è tra quelle nelle quali i contagi stanno crescendo al ritmo più elevato, e la gran parte dei contagi è concentrata in tre paesi: Iran, Pakistan e Arabia Saudita, ma preoccupa anche la situazione in paesi come Siria, Yemen, Libia, dove anni di conflitti armati hanno fortemente indebolito la capacità di risposta alle emergenze sanitarie.

In Iran dopo una fase di calo collegata alle misure di contenimento adottate tra marzo e aprile, il governo ha progressivamente riaperto le attività, con il risultato che il livello dei contagi è tornato a salire ai livelli della prima ondata, e nove delle trentuno province nelle quali è suddiviso il paese sono considerate zona rossa. Il ministro della salute ha invitato i cittadini a praticare il distanziamento sociale ed a indossare



re le mascherine. A partire dall'8 maggio le moschee delle 21 province che hanno il minor numero di casi sulle 31 in cui è suddiviso il territorio sono state riaperte, ma rimangono chiuse tra le altre quelle della capitale politica Teheran e della capitale religiosa Qom.

In Israele, che aveva affrontato con successo la prima ondata dell'epidemia e a fine maggio aveva quasi azzerato il numero dei contagi giornalieri, la recente ripresa delle infezioni rischia di spingere il Paese verso un nuovo lockdown che sarebbe pesantissimo per una economia dove il tasso di disoccupazione ha raggiunto il 20% e si prevede nel 2020 una contrazione del PIL del 6%. Per cercare di invertire il trend il governo ha disposto l'immediata chiusura di bar, night club, palestre, e di tutti gli spettacoli ed eventi culturali. La capienza dei ristoranti è stata limitata a 20 persone negli spazi interni e 30 in quelli esterni, nelle sinagoghe possono entrare non più di 19 fedeli, e nei mezzi pubblici non più di 20 passeggeri.

In Pakistan il governo ha messo fine ad ogni misura di contenimento il 22 maggio scorso, col risultato che il numero dei casi è ripreso a salire a gran ritmo. L'ufficio dell'OMS in Pakistan ha inviato una lettera al ministro della Salute dello stato del Punjab, la regione di gran lunga più popolosa del paese, dove vivono oltre 110 milioni di persone e dove si trova la capitale Lahore. Nella lettera si sottolinea come non sia stato soddisfatto nemmeno uno dei sei requisiti richiesti dall'OMS per allentare le misure di quarantena, e si raccomanda l'introduzione di "lockdown intermittenti" per rallentare la diffusione del virus.

In Arabia Saudita, dove il governo aveva disposto un graduale ritorno alla normalità, il numero dei casi è in forte crescita, è stato reintrodotta il lockdown a Jeddah e si guarda con attenzione anche alla capitale Riyadh. Per la prima volta nei tempi moderni le autorità saudite non consentiranno l'ingresso in Arabia Saudita dei circa 2,5 milioni di pellegrini di tutto il mondo che ogni anno convergono verso La Mecca in occasione dello Hajj, il pellegrinaggio maggiore della durata di una settimana che ogni musulmano deve compiere almeno una volta nella vita, e che deve essere obbligatoriamente effettuato nell'ultimo

mese dell'anno islamico, che quest'anno cade tra il 22 luglio e il 19 agosto. In Africa sino ad oggi l'impatto della pandemia è stato meno grave che in Asia, Europa o Nord-America, anche se il numero dei decessi per COVID-19 ha già superato quello dell'epidemia di Ebola in Africa Centrale del 2014. Il ritmo di nuove infezioni sta accelerando: da quando fu registrato il primo caso in Egitto il 15 febbraio ci sono voluti 98 giorni per totalizzare 100.000 casi, 18 per arrivare a 200.000, 12 per arrivare a 300.000, 9 giorni per arrivare a 400.000 e 8 per arrivare a 500.000 casi. Non tutte le aree del continente tuttavia sono state colpite allo stesso modo: Algeria, Egitto, Ghana, Nigeria, e Sud Africa concentrano oltre il 70% del totale dei casi, e il Sud Africa da solo oltre il 40%.

Circa la metà delle nazioni africane hanno in corso la trasmissione comunitaria del virus, che è perlopiù concentrata nelle aree urbane ma sta cominciando a diffondersi nelle zone rurali. La maggiore familiarità dei paesi africani con le malattie infettive ha fatto sì che molti paesi siano riusciti a reagire velocemente con quarantene ed altre misure di contenimento, che hanno ridotto la diffusione del virus ma hanno richiesto un pesante tributo economico, specialmente nelle comunità più vulnerabili.

L'Oceania è sino ad oggi il continente meno colpito dalla pandemia. I Paesi oceanici sono però sotto stretta osservazione anche perché nell'emisfero sud sta per iniziare la stagione influenzale, e sarà importante capire come evolverà l'epidemia di COVID-19 in coincidenza con quella stagionale dell'influenza. In Australia di recente si è verificato un incremento in alcuni sobborghi di Melbourne, nello stato di Victoria. Le autorità sanitarie hanno disposto la quarantena per sei settimane a tutta la città, che conta 4,9 milioni di abitanti. Per la prima volta in oltre un secolo è stato chiuso il confine terrestre tra gli stati di Victoria e del Nuovo Galles del Sud: l'ultima volta era avvenuto nel 1919, ai tempi dell'epidemia di influenza spagnola.

In Nuova Zelanda, dopo tre mesi di sospensione, è ripreso il campionato professionistico di rugby con una partita svoltasi al Forsyth Barr Stadium nella città di Dunedin alla presenza di oltre 22.000 spettatori e senza alcuna regola di distanziamento sociale.

Quanto è diffusa l'epidemia in Italia?

Al momento (dati della Protezione Civile, 13 luglio, ore 18) i casi confermati totali in Italia sono 243.230, compresi 34.967 decessi e 195.106 persone guarite. Sui 13.157 casi attualmente positivi, 12.324 (93,7%) si trovano in isolamento domiciliare, 768 (5,8%) sono ricoverati con sintomi lievi o medi, e 65 (0,5%) sono ricoverati in terapia intensiva. Il 60,9% dei casi attualmente positivi si trovano in Lombardia; seguono Emilia-Romagna (9,1%), Piemonte (8%), e Lazio (6,8%). Per quanto riguarda invece i decessi, 16.757 (47,9%) si sono verificati in Lombardia; segue l'Emilia-Romagna con 4.269 (12,2%) e il Pie-

Indicatori dell'epidemia per regione al 13 luglio 2020										
regione/P.A.	casi attualmente positivi (a)				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						
Lombardia	168	30	7.813	8.011	16.757	70.375	95.143	1.149.414	79,63	11.424,93
Emilia-Romagna	93	9	1.091	1.193	4.269	23.496	28.958	549.870	26,75	12.330,37
Piemonte	180	9	864	1.053	4.112	26.339	31.504	450.251	24,17	10.335,38
P.A. Bolzano	6	0	89	95	292	2.286	2.673	91.340	17,88	17.195,74
Lazio	191	11	690	892	845	6.601	8.338	370.462	15,17	6.301,36
Liguria	24	0	194	218	1.559	8.255	10.032	163.409	14,06	10.538,16
Abruzzo	19	0	124	143	466	2.719	3.328	115.176	10,90	8.781,47
Marche	4	0	155	159	987	5.658	6.804	149.515	10,42	9.802,52
Toscana	7	3	325	335	1.122	8.869	10.326	372.853	8,98	9.997,02
Veneto	22	3	387	412	2.039	16.950	19.401	1.069.923	8,40	21.809,11
Friuli Venezia Giulia	3	0	77	80	345	2.910	3.335	212.714	6,58	17.504,16
P.A. Trento	2	0	24	26	405	4.450	4.881	134.529	4,81	24.862,22
Campania	16	0	237	253	432	4.094	4.779	303.419	4,36	5.229,84
Molise	1	0	12	13	23	410	446	24.710	4,25	8.085,28
Calabria	4	0	53	57	97	1.062	1.216	105.315	2,93	5.408,73
Sicilia	6	0	117	123	283	2.694	3.100	235.954	2,46	4.719,10
Valle d'Aosta	2	0	1	3	146	1.047	1.196	19.599	2,39	15.596,10
Puglia	10	0	58	68	547	3.926	4.541	202.256	1,69	5.019,94
Umbria	4	0	4	8	80	1.362	1.450	106.265	0,91	12.047,98
Basilicata	3	0	2	5	27	374	406	42.563	0,89	7.561,80
Sardegna	3	0	7	10	134	1.229	1.373	93.207	0,61	5.684,77
ITALIA	768	65	12.324	13.157	34.967	195.106	243.230	5.962.744	21,80	9.878,69

Elaborazione su dati Protezione Civile e Istat

monte con 4.112 (11,8%)⁴².

Con l'avvio della cosiddetta "Fase 2" ed la conseguente ripartenza delle attività lavorative e sociali, è stata istituita una cabina di regia, coordinata dal Ministero della Salute, dall'Istituto superiore di Sanità e dalla Conferenza Stato-Regioni, che rielabora i dati costantemente aggiornati che affluiscono dalle regioni, con l'obiettivo di fornire un quadro puntuale della situazione in essere, di intercettare tempestivamente le situazioni critiche, e di permettere così la valutazione in tempo reale delle misure di riapertura e della capacità di risposta precoce dei sistemi sanitari regionali alle eventuali ripartenze dell'epidemia.

L'ultimo report disponibile, relativo alla settimana tra il 29 giugno e il 5 luglio, fotografa le infezioni avvenute approssimativamente tra l'8 e il 20 giugno, quindi nella fase di completa riapertura. Nel complesso la situazione rimane a bassa criticità, con una incidenza cumulativa negli ultimi 14 giorni di 4,3 casi per 100.000 abitanti, in calo rispetto alla settimana precedente, e con un valore del tasso di riproduzione Rt complessivamente inferiore al valore soglia di 1, anche se lo supera nell'intervallo di confidenza superiore. In tutte le regioni tranne una (il Molise) si sono verificati nuovi casi nella settimana presa in considerazione, e in alcune zone come la Lombardia si verificano ancora numerosi casi di positività. Il tasso di riproduzione Rt è in aumento in 15 regioni o province autonome su 21, ed in cinque regioni (Emilia-Romagna, Lazio, Veneto, Piemonte ed Emilia-Romagna) il suo valore è superiore a 1. Nel complesso, non si segnalano situazioni di sofferenza o sovraccarico delle strutture sanitarie, ma i dati indicano che in Italia persiste ancora una circolazione diffusa del virus, e l'epidemia non può

⁴² 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.

dirsi affatto conclusa.

Gli ultimi dati pubblicati dall'Istat⁴³, relativi al periodo 1 gennaio-31 maggio, su un campione di 7.357 comuni su 7.904, che rappresentano il 93,1% della popolazione complessiva, evidenziano come l'epidemia abbia colpito il Paese in modo assai diseguale. I dati complessivi evidenziano infatti un incremento della mortalità a livello nazionale del 15,4% rispetto alla media dei cinque anni precedenti (2015-2019), ma questo aumento è concentrato quasi esclusivamente nel Nord del paese, dove dopo un primo bimestre con i decessi in calo dell'8,3% nel Nord-Ovest e del 4,4% nel Nord-Est, tra il 1 marzo e il 30 aprile la mortalità complessiva è aumentata del 113% nel Nord-Ovest e del 44% nel Nord-Est, con punte del 153% in Lombardia e del 70% in Trentino-Alto Adige. Nel mese di maggio la mortalità è risultato ancora in aumento, ma con valori più modesti, rispettivamente del 4,4 al Nord-Ovest e dell'1,5% al Nord-Est. Nel complesso, nei primi cinque mesi dell'anno si è registrato un incremento dei decessi di oltre 30.500 unità in Nord-Ovest e di quasi 8.000 unità in Nord-Est rispetto alla media dei cinque anni precedenti. Del tutto diversa è stata invece la dinamica della mortalità nelle altre aree del Paese. Anche nel Centro, nel Sud e nelle Isole, infatti, vi è stato un incremento dei decessi a marzo ed aprile, più accentuato nel Centro dove ha sfiorato il 10%, ma sia nel bimestre gennaio-febbraio che nel mese di maggio il numero dei decessi è stato notevolmente inferiore rispetto alla media dei cinque anni precedenti. A consuntivo dei primi cinque mesi del 2020 la mortalità nel Centro Italia è diminuita dell'1,2% rispetto alla media dei cinque anni precedenti, nel Sud dell'1%, nelle Isole addirittura del 2,7%.

Una dinamica simile - calo a gennaio/febbraio, forte incremento a

⁴³ <https://www.istat.it/it/archivio/240401>

Fase 2: monitoraggio regionale 29 giugno - 5 luglio 2020



Regione/Pa	casi / 100.000 abitanti	Trend settimanale	Rt medio 14 gg [intervallo di confidenza]	Trend settimanale
Abruzzo	1,52	↑	0,72 [0,02-1,43]	↑
Basilicata	0,36	↑	0 [0-0]	↓
Calabria	0,05	↓	0,38 [0-1,31]	↓
Campania	0,95	↑	0,88 [0,2-2,07]	↑
Emilia-Romagna	4,17	↓	1,2 [0,76-1,88]	↓
Friuli-Venezia Giulia	1,48	↑	0,64 [0,04-1,73]	↑
Lazio	1,45	↑	1,07 [0,45-2,05]	↑
Liguria	1,81	↓	0,82 [0,37-1,41]	↑
Lombardia	6,13	↓	0,92 [0,66-1,26]	↑
Marche	0,33	↔	0,87 [0,07-1,79]	↑
Molise	0,00	↓	0,21 [0-0,67]	↑
Piemonte	1,95	↓	1,06 [0,56-1,97]	↑
P.A. Bolzano	1,32	↑	0,33 [0,02-0,86]	↓
P.A. Trento	2,03	↑	0,51 [0,03-1,04]	↑
Puglia	0,15	↑	0,54 [0-1,92]	↓
Sardegna	0,43	↑	0,19 [0-0,54]	↓
Sicilia	0,52	↑	0,24 [0-0,69]	↑
Toscana	1,23	↑	1,12 [0,35-2,91]	↑
Umbria	0,79	↑	0,56 [0-1,31]	↑
Valle d'Aosta	1,59	↑	0,06 [0-0,47]	↑
Veneto	1,02	↑	1,2 [0,39 -2,28]	↑

Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità - Cabina di Regia ai sensi del DM Salute 30 aprile 2020

marzo ed aprile, incremento più contenuto a maggio - si ricava dall'analisi a livello di provincia, dove nel bimestre marzo-aprile emergono incrementi estremamente significativi. A Bergamo, la provincia più colpita d'Italia, dopo un bimestre gennaio-febbraio con mortalità in calo del 6,4%, nel bimestre successivo l'incremento dei decessi è stato del 363%, ed a maggio è tornato in linea (-0,9%) rispetto al quinquennio precedente. In altre province, come Lodi, Piacenza, Lecco, Monza/Brianza, Biella, Novara, a maggio l'incremento percentuale della mortalità è risultato ancora in doppia cifra, ma il trend è comunque di fortissima riduzione.

Quali misure sono state prese in Italia?

Il 31 gennaio scorso il Governo Italiano ha emanato lo stato di emergenza per sei mesi, poi prorogati di ulteriori sei mesi sino al 31 gennaio 2021. Sono stati adottati vari provvedimenti al fine di introdurre misure di distanziamento sociale, con limitazioni agli spostamenti e chiusure di attività economiche e sociali. A partire dal mese di maggio queste misure sono in fase di progressiva rimozione. Attualmente⁴⁴ sono in vigore sull'intero territorio nazionale, fino al 14 luglio, le seguenti misure:

- obbligo per i soggetti con infezione respiratoria caratterizzata da febbre superiore a 37,5° C di rimanere a casa contattando il proprio medico curante;
- 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, nel rispetto delle linee guida fissate dal dipartimento per le politiche della famiglia;

⁴⁴ Decreto legge n. 19 del 25 marzo 2020, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 79 del 25 marzo 2020; Decreto legge n. 33 del 16 maggio 2020, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 125 del 16 maggio 2020. Dpcm dell'11 giugno 2020, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 161 dell'11 giugno 2020.

a decorrere dal 15 giugno è consentito l'accesso di bambini e ragazzi ai ai luoghi dove sono organizzate attività ricreative, ludiche ed educative (centri estivi), nel rispetto delle linee guida fissate dal dipartimento per le politiche della famiglia⁴⁵;

- è consentito svolgere attività sportiva o motoria all'aperto, purché comunque nel rispetto della distanza di almeno un metro da ogni altra persona per l'attività motoria e di due metri per l'attività sportiva, salvo che non sia necessaria la presenza di un accompagnatore per i minori o le persone non autosufficienti;
- sono consentiti sia gli allenamenti che gli eventi e le competizioni sportive riconosciute dal CONI e dal Comitato Italiano Paralimpico, per tutti gli atleti, professionisti e dilettanti, e per tutti gli sport, individuali e di squadra, purché si svolgano a porte chiuse negli impianti coperti ovvero senza pubblico se svolte all'aperto, nel rispetto dei protocolli emanati dalle Federazioni Sportive;
- sono consentite l'attività sportiva di base e l'attività motoria, svolte presso palestre, piscine, centri e circoli sportivi, pubblici e privati, nel rispetto delle norme di distanziamento sociale e senza alcun assembramento, conformemente alle linee guida emanate dall'Ufficio per lo Sport e nel rispetto degli ulteriori indirizzi operativi emanati dalle regioni e dalle Province Autonome⁴⁶; dal 25 giugno le Regioni e le Province autonome, sulla base della situazione epidemiologica e d'intesa con il Ministero della Salute e l'Ufficio per lo Sport della Presidenza del Consiglio, possono autorizzare lo svolgimento degli sport di contatto;
- Le attività degli impianti sciistici possono svolgersi a condizione

⁴⁵ i protocolli del Dipartimento per le politiche per la famiglia si trovano all'allegato 8 del Dpcm dell'11 giugno 2020; ulteriori linee guida relative alle aree giochi per bambini, definite dalla Conferenza delle regioni e delle province autonome, sono contenute nell'allegato 9 del medesimo Dpcm.

⁴⁶ Le linee guida definite dalla Conferenza delle regioni e delle province autonome per le piscine e le palestre sono contenute nell'allegato 9 al Dpcm dell'11 giugno 2020.

Mortalità in Italia 1 gennaio - 31 maggio 2020 a confronto con la media 2015-2019

Regione	andamento % decessi 2020 su media 2015-2019			decessi totali 1 gennaio - 31 maggio	
	genn.- febb.	marzo- aprile	maggio	media 2015-2019	2020
Piemonte	-10,0%	61,6%	-2,0%	22.501	26.682
Valle d'Aosta	-9,0%	67,2%	-3,3%	603	732
Lombardia	-6,3%	153,0%	8,6%	43.387	68.069
Trentino-Alto Adige	-0,9%	70,2%	7,1%	3.947	5.057
Veneto	-3,4%	27,2%	2,9%	20.382	22.314
Friuli-Venezia Giulia	-3,6%	16,7%	-10,8%	6.263	6.446
Liguria	-14,0%	57,4%	0,8%	9.447	10.964
Emilia-Romagna	-6,2%	62,3%	2,8%	21.675	26.403
Toscana	-7,9%	15,7%	-6,5%	18.828	19.102
Umbria	-7,8%	4,1%	-7,3%	4.457	4.319
Marche	-5,9%	41,9%	-2,0%	7.285	8.252
Lazio	-8,0%	-3,8%	-12,9%	24.322	22.561
Abruzzo	-4,2%	13,4%	-8,3%	6.314	6.429
Molise	-13,5%	1,0%	-1,0%	1.624	1.531
Campania	-4,7%	0,0%	-10,0%	23.286	22.391
Puglia	-4,2%	12,4%	-1,8%	16.895	17.337
Basilicata	-3,6%	1,5%	-1,8%	2.467	2.436
Calabria	-6,7%	4,4%	-0,3%	8.558	8.450
Sicilia	-7,2%	0,5%	-7,2%	22.215	21.282
Sardegna	-1,1%	10,9%	-9,4%	6.907	7.052
NORD-OVEST	-8,3%	113,3%	4,4%	75.939	106.447
NORD-EST	-4,4%	43,8%	1,5%	52.267	60.220
CENTRO	-7,7%	9,6%	-8,8%	54.893	54.234
SUD	-5,0%	5,7%	-5,5%	59.144	58.574
ISOLE	-5,8%	3,0%	-7,8%	29.122	28.334
ITALIA	-6,4%	43,4%	-2,2%	242.242	279.475

Provincia	andamento % decessi 2020 su media 2015-2019			decessi totali 1 gennaio - 31 maggio	
	genn.- febb.	marzo- aprile	maggio	media 2015-2019	2020
Bergamo	-6,4%	363,0%	-0,9%	4.477	10.488
Cremona	-6,0%	291,9%	9,6%	1.851	3.890
Lodi	-2,8%	235,3%	12,2%	1.013	1.941
Brescia	-8,8%	222,2%	8,5%	5.215	9.521
Piacenza	-10,4%	195,6%	15,9%	1.621	2.812
Parma	-7,8%	163,6%	8,0%	2.203	3.551
Lecco	-5,1%	157,6%	20,2%	1.426	2.302
Pavia	-3,9%	138,4%	15,1%	2.989	4.586
Mantova	-7,7%	112,8%	9,5%	1.992	2.817
Monza e Brianza	-3,2%	103,0%	13,4%	3.347	4.676
Milano	-6,3%	102,2%	7,9%	13.590	18.676
Pesaro e Urbino	1,3%	100,2%	6,0%	1.667	2.345
Alessandria	-12,4%	88,9%	6,5%	2.693	3.486
Vercelli	-14,1%	86,3%	3,8%	990	1.264
Sondrio	-3,6%	86,1%	0,2%	910	1.199
Biella	-8,9%	85,6%	12,7%	1.067	1.394
Novara	-8,3%	80,5%	17,8%	1.782	2.309
Trento	-4,4%	75,8%	7,4%	2.084	2.686
Reggio nell'Emilia	-5,5%	75,8%	-3,6%	2.257	2.849
Como	-4,5%	73,3%	8,0%	2.623	3.343
Aosta	-9,0%	67,2%	-3,3%	603	732
Genova	-14,1%	64,3%	7,7%	5.102	6.115
Bolzano	3,0%	64,0%	6,7%	1.863	2.371
Asti	-13,5%	61,4%	9,9%	1.176	1.392
Imperia	-16,3%	60,6%	-15,0%	1.264	1.444
Verbania-Cusio-Ossola	-13,3%	59,7%	-8,6%	830	962

Elaborazione su dati ISTAT

che sia stata preventivamente accertata dalle Regioni e Province autonome la loro compatibilità con la situazione epidemiologica, e nel rispetto di linee guida adottate da Regioni o Province Autonome conformemente ai protocolli nazionali⁴⁷;

- 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 attività di sale giochi, sale scommesse e sale bingo sono ammesse a condizione che sia stata preventivamente accertata dalle Regioni e Province autonome la loro compatibilità con la situazione epidemiologica e nel rispetto di linee guida adottate da Regioni o Province Autonome conformemente ai protocolli nazionali⁴⁸;
- Sono consentiti gli spettacoli con la presenza di pubblico in cinema, sale teatrali, sale da concerto e in altri spazi anche all'aperto, solo con posti a sedere preassegnati e con il rispetto della distanza interpersonale di almeno un metro, con il numero massimo per sala di 1.000 persone per spettacoli all'aperto e di 200 persone per spettacoli in luoghi chiusi. Le attività devono svolgersi nel rispetto di linee guida adottate da Regioni o Province Autonome conformemente ai protocolli nazionali⁴⁹; rimangono sospesi gli eventi che implicano assembramenti in spazi chiusi o all'aperto, e le attività che si svolgono in sale da ballo o discoteche; sono inoltre vietati, fino al 14 luglio, fiere e congressi. Le regioni e le province autonome, in base alla situazione epidemiologica, possono stabili-

47 I criteri da seguire per la definizione di protocolli di settore sono contenuti nell'allegato 10 al Dpcm dell'11 giugno 2020.

48 Le linee guida definite dalla Conferenza delle regioni e delle province autonome per sale slot, sale giochi, bingo e sale scommesse sono contenute nell'allegato 9 al Dpcm dell'11 giugno 2020, mentre i criteri da seguire per la definizione di protocolli di settore sono contenuti nell'allegato 10.

49 Le linee guida definite dalla Conferenza delle regioni e delle province autonome

re differenti date di ripresa delle attività nonché un diverso numero massimo di spettatori in relazione alle caratteristiche dei luoghi;

- l'accesso ai luoghi di culto deve avvenire in modalità tali da evitare assembramenti ed in modo da garantire la distanza interpersonale di almeno un metro; le funzioni religiose possono svolgersi nel rispetto dei protocolli sottoscritti dal Governo e dalle varie Confessioni religiose⁵⁰;
- l'apertura di musei, biblioteche ed altri istituti culturali è consentita con il contingentamento degli accessi e nel rispetto delle regole di distanziamento e dei protocolli definiti dalle Regioni o dalle province autonome e/o dalle amministrazioni e dai soggetti gestori⁵¹;
- ad eccezione degli esami di Stato, è sospesa l'attività dei servizi educativi per l'infanzia e delle attività scolastiche ed universitarie, fatta eccezione per le lezioni e gli esami svolti in modalità a distanza; sono esclusi dal divieto i corsi di formazione in medicina generale nonché le attività formative dei Ministeri dell'Interno, della Difesa, dell'Economia e Finanze e della Giustizia, le attività formative che riguardano il personale sanitario, i corsi delle autoscuole e gli esami teorici e pratici per il conseguimento della patente;
- nelle Istituzioni di alta formazione artistica musicale e coreutica e negli enti pubblici di ricerca possono essere svolti esami, tirocini,

per cinema e spettacoli dal vivo sono contenute nell'allegato 9 al Dpcm dell'11 giugno 2020, mentre i criteri da seguire per la definizione di protocolli di settore sono contenuti nell'allegato 10.

50 protocolli da 1 a 7 in allegato al Dpcm dell'11 giugno 2020

51 Il protocollo definito dalla Conferenza delle regioni e delle province autonome per musei, archivi e biblioteche è contenuto nell'allegato 9 al Dpcm dell'11 giugno 2020, mentre i criteri da seguire per la definizione di protocolli di settore sono contenuti nell'allegato 10.

attività di ricerca e laboratorio, ed è consentito l'uso delle biblioteche, purché l'attività sia organizzata in modo tale da ridurre al minimo il rischio di aggregazione;

- sono sospesi tutti i congressi, le riunioni, i meeting e gli eventi sociali che coinvolgono personale sanitario o personale impiegato nei servizi pubblici essenziali o di pubblica utilità;
- Le attività dei centri benessere, centri termali, centri culturali e sociali sono consentite a condizione che sia stata preventivamente accertata dalle Regioni e Province autonome la loro compatibilità con la situazione epidemiologica e nel rispetto di linee guida adottate da Regioni o Province Autonome conformemente ai protocolli nazionali⁵²;
- È vietato per gli accompagnatori sostare nelle sale d'aspetto del pronto soccorso, e sono disposte limitazioni per l'accesso dei visitatori di altre strutture sanitarie (case di riposo, hospice, strutture riabilitative);
- Sono adottate disposizioni organizzative finalizzate a contenere la diffusione del virus nei penitenziari e negli istituti penali per minorenni;
- Le attività di commercio al dettaglio di qualunque natura e dimensione 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 autonome⁵³;
- le attività di ristorazione (bar, ristoranti, pub, gelaterie, pasticcerie, etc.) sono consentite previa la verifica da parte di regioni e province autonome della compatibilità della loro attività con la situazione epidemiologica e nel rispetto dei principi contenuti nei protocolli adottati dalle regioni o dalla Conferenza delle regioni⁵⁴; continuano ad essere esercitate le attività delle mense e del catering aziendali, nel rispetto della distanza interpersonale di un metro, e dell'attività di asporto e di consegna a domicilio, anche nelle stazioni di servizio lungo le autostrade e degli esercizi negli ospedali e negli aeroporti;
- le attività di servizi alla persona (es. parrucchieri, barbieri, estetisti, tatuatori) sono consentite previa la verifica da parte di regioni e province autonome della compatibilità della loro attività con la situazione epidemiologica e nel rispetto dei principi contenuti nei protocolli adottati dalle regioni o dalla Conferenza delle regioni⁵⁵;
- le attività degli stabilimenti balneari sono esercitate a condizione che le regioni e le province autonome abbiano accertato la compatibilità dello svolgimento delle attività con l'andamento della situazione epidemiologica nei propri territori, ed a condizione che sia mantenuto, così come nelle spiagge di libero accesso, il distan-

52 Il protocollo definito dalla Conferenza delle regioni e delle province autonome per strutture termali e centri benessere è contenuto nell'allegato 9, mentre i criteri da seguire per la definizione di protocolli di settore sono contenuti nell'allegato 10.

53 Le misure per gli esercizi commerciali sono contenute nell'allegato 11 al Dpcm dell'11 giugno 2020, mentre il protocollo definito dalla Conferenza delle regioni e delle province autonome per il commercio al dettaglio su aree pubbliche e private è contenuto nell'allegato 9.

54 Il protocollo definito dalla Conferenza delle regioni e delle province autonome per la ristorazione è contenuto nell'allegato 9 al Dpcm dell'11 giugno 2020, mentre i criteri da seguire per la definizione di protocolli di settore sono contenuti nell'allegato 10.

55 Il protocollo definito dalla Conferenza delle regioni e delle province autonome per i servizi alla persona (acconciatori, estetisti e tatuatori) è contenuto nell'allegato 9 al Dpcm dell'11 giugno 2020, mentre i criteri da seguire per la definizione di protocolli di settore sono contenuti nell'allegato 10.

ziamento sociale e la distanza interpersonale di sicurezza di un metro, e nel rispetto dei principi contenuti nei protocolli adottati dalle regioni o dalla Conferenza delle regioni⁵⁶;

- le attività delle strutture ricettive sono esercitate a condizione che sia assicurato il mantenimento del distanziamento sociale, garantendo comunque la distanza interpersonale di sicurezza di un metro negli spazi comuni, e nel rispetto dei principi contenuti nei protocolli adottati dalle regioni o dalla Conferenza delle regioni⁵⁷;
- Le attività produttive 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'epidemia⁵⁸.

Possiamo viaggiare in Italia ed all'estero?

Non esiste alcuna limitazione agli spostamenti su tutto il territorio nazionale, fatta eccezione per eventuali provvedimenti determinati da rischio epidemiologico in aree specifiche.

Per quanto riguarda i viaggi da e per l'estero, non esiste alcuna limitazione all'ingresso in Italia dalle 27 nazioni dell'Unione Europea, dagli Stati dello spazio di Schengen (Islanda, Liechtenstein, Norvegia, Svizzera), da Regno Unito, Irlanda del Nord, Andorra, Principato di Monaco, San Marino e Vaticano. Potranno essere introdotte limitazioni agli spostamenti solo con provvedimenti specifici, anche in relazione a singoli Stati e territori, secondo principi di adeguatezza e proporzionalità al rischio epidemiologico e nel rispetto dei vincoli derivanti dall'ordinamento dell'Unione europea e degli obblighi internazionali.

L'assenza di limitazioni riguarda tuttavia soltanto la normativa italiana. Per sapere quali Paesi stanno adottando misure restrittive per i viaggiatori provenienti dall'Italia, è opportuno consultare la Scheda Paese della destinazione di interesse, disponibile sul sito www.viaggiasesicuri.it o sull'app "Unità di crisi" del Ministero degli Esteri; sulla Scheda Paese, tra le informazioni generali, sono inoltre disponibili tutti i contatti dell'Ambasciata o del Consolato di riferimento, nel caso in cui serva assistenza.

Il 30 giugno il Consiglio dell'Unione Europea ha raccomandato agli Stati membri dell'Unione la graduale rimozione a partire dal 3 luglio di ogni restrizione ai viaggi non essenziali nell'Unione ai passeggeri provenienti da Algeria, Australia, Canada, Georgia, Giappone, Montenegro, Marocco, Nuova Zelanda, Rwanda, Serbia, Corea del Sud, Thailandia, Tunisia, e Uruguay. I residenti di Andorra, San Marino e Vaticano sono equiparati ai cittadini dell'Unione. Con una ordinanza emanata lo stesso 30 giugno⁵⁹, il Ministero della Salute ha disposto che sino al 14 luglio i viaggiatori provenienti in Italia di questi Paesi non hanno più l'obbligo di giustificare le ragioni del viaggio, mentre per i viaggiatori provenienti da tutte le altre nazioni l'ingresso in Italia è consentito soltanto per comprovate esigenze lavorative, di assoluta urgenza ovvero

56 Il protocollo definito dalla Conferenza delle regioni e delle province autonome per le attività turistiche (stabilimenti balneari e spiagge) è contenuto nell'allegato 9 al Dpcm dell'11 giugno 2020, mentre i criteri da seguire per la definizione di protocolli di settore sono contenuti nell'allegato 10.

57 Il protocollo definito dalla Conferenza delle regioni e delle province autonome per le attività ricettive è contenuto nell'allegato 9 al Dpcm dell'11 giugno 2020, mentre i criteri da seguire per la definizione di protocolli di settore sono contenuti nell'allegato 10.

58 Tali protocolli, relativi rispettivamente alle attività produttive, ai cantieri ed a trasporti e logistica, sono contenuti negli allegati 12, 13 e 14 al Dpcm dell'11 giugno 2020.

59 Ordinanza 30 giugno 2020, *Ulteriori misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19*. Gazzetta Ufficiale della

per motivi di salute o di studio. Resta in ogni caso consentito il rientro presso il proprio domicilio, abitazione o residenza.

A seguito dell'incremento dei casi di positività importati da Paesi dove è ancora in corso una sostenuta circolazione del virus, il Ministero della Salute, con una ulteriore ordinanza firmata il 9 luglio⁶⁰, ha disposto il divieto di ingresso in Italia per i viaggiatori che provengono o che nei quattordici giorni precedenti siano transitati nei seguenti paesi: Armenia, Bahrein, Bangladesh, Brasile, Bosnia Erzegovina, Cile, Kuwait, Macedonia del Nord, Moldova, Oman, Panama, Perù, Repubblica Dominicana. L'ordinanza ha inoltre sospeso tutti i voli, diretti o indiretti, da e per questi Paesi. Fanno eccezione a questo divieto, e possono quindi rientrare in Italia anche se provengono o sono transitati per questi paesi, i cittadini dello spazio di Schengen con residenza anagrafica in Italia. Per questi viaggiatori sarà tuttavia necessario l'isolamento domiciliare per quattordici giorni.

Allo stesso obbligo di isolamento domiciliare per quattordici giorni sono soggetti tutti i viaggiatori in ingresso in Italia, ad eccezione di quelli provenienti da Unione Europea, spazio di Schengen, Regno Unito, Irlanda del Nord, Andorra, Principato di Monaco, San Marino e Vaticano; prima del viaggio essi devono consegnare al vettore (aereo, treno, nave, autotrasporto) una autocertificazione contenente i motivi del viaggio, l'indirizzo completo del luogo dove verrà svolto il periodo di isolamento, ed un recapito telefonico. Inoltre all'arrivo in Italia non potranno avvalersi di mezzi di trasporto pubblico per raggiungere l'abitazione dove si svolgerà il periodo di isolamento, e dovranno comunicare il proprio ingresso in Italia al Dipartimento di prevenzione dell'azienda sanitaria competente per il luogo nel quale si svolgerà l'isolamento. Gli stessi obblighi rimangono anche per coloro che provengono da uno dei Paesi dell'accordo di Schengen ma che abbiano soggiornato in paesi diversi nei 14 giorni precedenti l'arrivo in Italia.

Questi obblighi non si applicano infine a coloro che facciano ingresso in Italia per un periodo di tempo non superiore alle 120 ore. Per questi viaggiatori rimane comunque l'obbligo di autocertificare le comprovate esigenze lavorative, l'assoluta urgenza o i motivi di salute o di studio, nonché l'indirizzo ed il recapito telefonico durante la permanenza in Italia.

Dove posso trovare informazioni affidabili?

Alla fine di questo documento c'è una sezione con tutti i link alle più importanti e sicure fonti di informazioni sull'epidemia. È disponibile inoltre un servizio di messaggistica whatsapp dell'OMS: 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.

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 sul vaccino. 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.

Approfondimenti

www.who.int – World Health Organization

www.ecdc.europa.eu - European Centre for Disease Prevention and Control

<https://www.cdc.gov/> - Centers for Disease Control and Prevention - U.S. Department of Health & Human Services

<https://www.ema.europa.eu> - European Medicines Agency

<https://www.fda.gov/> - U.S. Food and Drug Administration

<http://www.cidrap.umn.edu/> - Center for Infectious Diseases and Policy – University of Minnesota

<https://promedmail.org> – ProMED International Society for Infectious Diseases

<https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> - Johns Hopkins University, Center for Systems Science and Engineering (CSSE)

<https://www.worldometers.info/coronavirus/> - Worldometers

<https://covid-radar.org/> - Interaction Design Solutions

www.governo.it – Presidenza del Consiglio dei Ministri

www.salute.gov.it – Ministero della Salute

<http://www.protezionecivile.gov.it> – Presidenza del Consiglio, Dipartimento per la Protezione Civile

<http://www.istat.it> - Istituto Italiano di Statistica

<https://covid19.infn.it/> - Statistiche sul COVID-19 a cura dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

www.viaggiareassicuri.it – Ministero degli Esteri

www.iss.it – Istituto Superiore di Sanità

www.aifa.gov.it - Agenzia Italiana del Farmaco

www.inmi.it – Istituto Nazionale Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani"

Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 165 del 2 luglio 2020.

60 Ordinanza del 9 luglio 2020, *Ulteriori misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19*. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 172 del 10 luglio 2020