

Sommario

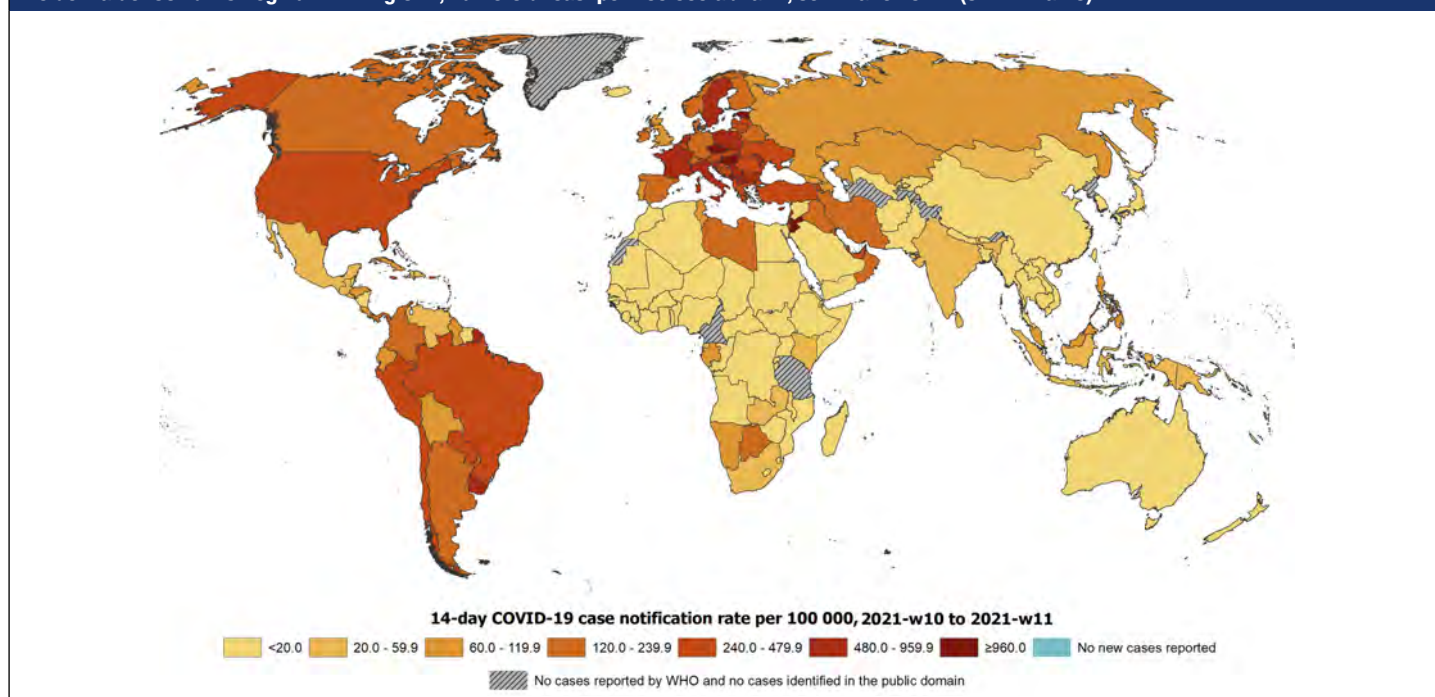
| | | | |
|---|----|---|----|
| Quando è iniziata l'epidemia?..... | 2 | Come viene diagnosticata la malattia Covid-19?..... | 19 |
| Quando è arrivata in Italia?..... | 2 | Che cosa sono i test sierologici? a cosa servono? | 21 |
| A cosa è dovuta l'infezione?..... | 2 | Chi viene colpito dalla malattia Covid-19? | 22 |
| Quanto è diffusa l'epidemia?..... | 2 | Quanto è letale il virus? Quali sono i fattori di rischio?..... | 22 |
| Che cosa sono i coronavirus?..... | 2 | Quali sono le conseguenze a medio e lungo termine del Covid-19? | 24 |
| Qual è l'origine del virus? | 4 | Esiste un vaccino?..... | 25 |
| Il virus può mutare? | 4 | Quali sono le terapie disponibili?..... | 34 |
| Come si trasmette l'infezione? | 8 | Quali sono i rischi sanitari legati all'epidemia?..... | 45 |
| I bambini sono più soggetti all'infezione? | 10 | Quali sono i rischi politici, economici e sociali legati all'epidemia? | 48 |
| La malattia può essere trasmessa da una persona senza sintomi? | 12 | Quali sono le nazioni più colpite dall'epidemia?..... | 50 |
| L'infezione può essere trasmessa dagli animali all'uomo (e viceversa)?..... | 13 | Quanto è diffusa l'epidemia in Italia?..... | 51 |
| Come è possibile limitare la diffusione del virus? | 14 | Quali misure sono state prese in Italia? | 53 |
| È utile indossare la mascherina?..... | 15 | Possiamo viaggiare in Italia ed all'estero? | 60 |
| Quanto dura l'immunità? È possibile reinfezzarsi? | 16 | Dove è possibile trovare informazioni affidabili? | 63 |
| Il virus può diventare endemico?..... | 18 | Il Servizio Sanitario Nazionale e il ruolo dell'Istituto Nazionale Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" | 64 |
| I prodotti alimentari che acquistiamo e l'acqua potabile sono sicuri?..... | 18 | | |
| Cosa fare se si sospetta di aver contratto l'infezione?..... | 18 | | |

Indice dei grafici e delle tabelle

| | | | |
|---|----|---|----|
| Incidenza del Covid-19 negli ultimi 14 giorni, numero di casi per 100.000 abitanti, settimane 10-11 (8 - 21 marzo)..... | 1 | Andamento delle vaccinazioni in Italia, 29 marzo 2021 | 32 |
| Totale casi e decessi nel mondo, 29 marzo 2021 | 3 | Sperimentazioni cliniche approvate in Italia al 24 marzo 2020..... | 35 |
| Incidenza del Covid-19 in Europa, numero di casi per 100.000 abitanti, settimane 10-11 (8 - 21 marzo)..... | 4 | Le dieci nazioni con più casi e decessi, 29 marzo 2021 | 39 |
| Riepilogo delle principali varianti virali..... | 6 | L'epidemia in Italia, 29 marzo 2021 | 41 |
| Incremento giornaliero dei casi positivi nel mondo nell'ultimo mese | 8 | Nuovi casi positivi in Italia nell'ultimo mese..... | 44 |
| Strumenti di mitigazione per ridurre la trasmissione del virus..... | 11 | Decessi Covid-19 per 100.000 abitanti in Italia, 29 marzo 2021 | 46 |
| Decessi Covid-19 per milione di abitanti, 29 marzo 2021 | 13 | Trend settimanale e mensile di casi e decessi nelle regioni OMS, 29 marzo 2021 | 49 |
| Distribuzione dei casi nel mondo e in Europa, 29 marzo 2021 | 15 | Indicatori dell'epidemia per regione, 29 marzo 2021 | 51 |
| Prime 10 nazioni per numero di nuovi casi, 29 marzo 2021 | 16 | Fase 2: monitoraggio regionale 15-21 marzo 2021 | 53 |
| Casi e decessi giornalieri nelle aree più colpite, 29 marzo 2021 | 20 | Mortalità in eccesso in Italia tra il 1 gennaio e il 31 dicembre 2020 rispetto alla media 2015-2019 | 54 |
| Casi positivi per fasce di età in Italia 27 febbraio - 28 marzo..... | 22 | Decessi in Italia 1 gennaio - 31 dicembre 2020 a confronto con la media 2015-2019..... | 55 |
| Principali patologie associate ai decessi in Italia, 1 marzo 2020..... | 23 | Le dieci Regioni italiane con più casi, 29 marzo 2021 | 56 |
| Decessi per fasce di età in Italia, 24 marzo 2021 | 24 | Andamento dei decessi in Italia suddivisi per regione, gennaio-dicembre 2020 | 59 |
| Vaccini approvati per l'utilizzo e sperimentazioni interrotte, 26 marzo 2021 | 26 | Il percorso diagnostico in Italia | 61 |
| Candidati vaccini in fase clinica, 24 marzo 2021 | 27 | Tasso di positività dei tamponi effettuati in Italia..... | 63 |
| Andamento delle vaccinazioni nel mondo, 29 marzo 2021 | 30 | | |

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, settimane 10-11 (8 - 21 marzo)



Fonte: ECDC

Quando è iniziata l'epidemia?

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

Una ricerca recentemente pubblicata ha analizzato il sangue di oltre 38.000 donatori sani a Wuhan e in altre due città cinesi, Shenzhen (estremo sud) e Shijiazhuang (estremo nord) tra gennaio ed aprile 2020, ed ha stimato una prevalenza, ovvero una percentuale di persone che avevano sviluppato anticorpi contro il virus Sars-CoV-2, del 2,66% a Wuhan, dello 0,033% a Shenzhen e dello 0,0028% a Shijiazhuang¹. Nel corso di una conferenza stampa svoltasi a Wuhan il 9 febbraio 2021 con gli esperti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) chiamati ad indagare sull'origine dell'epidemia, si è appreso che il primo caso di Covid-19 a Wuhan è datato 8 dicembre 2019 e non aveva alcuna relazione con il mercato di Huanan². Nei due mesi precedenti circa 90 persone erano state ricoverate con sintomi simili al Covid-19 nella Cina centrale. Le autorità cinesi hanno eseguito di recente test anticorpali su due terzi di questi pazienti, senza trovare traccia di infezione. Ma a distanza di più di un anno gli anticorpi potrebbero essere scesi a livelli non più rilevabili, ed occorrerebbero quindi studi sistematici su campioni di sangue prelevati all'epoca per capire se il virus si stesse diffondendo in Cina prima del dicembre 2019. Studi, questi, che al momento le autorità sanitarie cinesi non hanno autorizzato³.

Quando è arrivata in Italia?

Le analisi delle acque di scarico condotte dall'Istituto Superiore di Sanità⁴ hanno evidenziato presenza di RNA di SARS-CoV-2 nei campioni prelevati a Milano e Torino il 18 dicembre 2019 e a Bologna il 29 gennaio 2020. In un altro studio pubblicato a maggio dallo stesso gruppo di lavoro⁵ erano state individuate tracce di RNA virale in sei campioni di acque reflue raccolti a Roma e Milano tra febbraio ed aprile 2020, di cui uno relativo ad un prelievo effettuato a Milano il 24 febbraio, tre giorni dopo il primo caso accertato di positività a Codogno. Sempre a Milano, un gruppo di ricercatori dell'Università statale ha condotto una analisi retrospettiva⁶ sui tamponi oro-faringei dei casi so-

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

2 Chandler Thornton, *Chinese health official says Huanan market might not be the first place of the Covid-19 outbreak*. CNN, 9 febbraio 2021. <https://cnn.it/3tRW66z>

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

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

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

6 Amendola A, Bianchi S, Gori M, Colzani D, Canuti M, Borghi E, et al. *Evidence of SARS-CoV-2 RNA in an oropharyngeal swab specimen, Milan, Italy, early*

spetti di morbillo raccolti tra settembre 2019 e febbraio 2020 nell'ambito della rete di sorveglianza integrata morbillo e rosolia MoRoNet. Dall'analisi è emersa la positività ad un gene del SARS-CoV-2 del campione di un bambino di 4 anni abitante nell'hinterland milanese e senza alcun link con la Cina, che il 21 novembre 2019 aveva manifestato sintomi (tosse e rinite), il 30 novembre era stato portato al pronto soccorso con sintomi respiratori e vomito, il 1° dicembre aveva avuto un'eruzione cutanea simile a quella che si manifesta con il morbillo, e il 5 dicembre aveva effettuato il tampone oro-faringeo per la diagnosi clinica del sospetto morbillo.

Un altro studio condotto dall'Istituto Tumori di Milano e dall'Università di Siena⁷ ha cercato gli anticorpi del SARS-CoV-2 nei campioni di sangue prelevati a 959 pazienti che tra settembre 2019 e marzo 2020 si erano sottoposti a screening per la prevenzione del cancro al polmone. Gli anticorpi del coronavirus sono stati individuati nell'11,6% dei pazienti, in alcuni casi in campioni prelevati a settembre del 2019. La ricerca sembrerebbe indicare una circolazione molto precoce del SARS-CoV-2 tra individui asintomatici in Italia diversi mesi prima dell'identificazione del primo paziente. Si tratta di una ipotesi che necessita di ulteriori e solide conferme, da effettuarsi con metodi adeguatamente validati. Al momento, sulla base dell'evidenza delle migliaia di sequenziamenti genomici effettuati in tutto il mondo, lo spillover del virus, ovvero il suo passaggio dall'animale all'uomo, va collocato con elevata probabilità tra la seconda metà di novembre e i primi giorni del mese di dicembre 2019.

A cosa è dovuta l'infezione?

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

Quanto è diffusa l'epidemia?

In base ai dati forniti giornalmente dall'OMS⁸, ad oggi (29 marzo 2021) i casi accertati complessivi sono 126.890.643, con 2.778.619 decessi. Ad oggi sono complessivamente 220 le nazioni e i territori con almeno un caso di positività.

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

Che cosa sono i coronavirus?

I coronavirus, così chiamati per la caratteristica forma a coroncina, sono una famiglia di virus a RNA che causa infezioni negli esseri umani e in vari animali, tra cui uccelli e mammiferi come cammelli, gatti, pipistrelli. Sono molto diffusi in natura, e possono causare malattie che vanno dal comune raffreddore a malattie più gravi come la sindrome respiratoria mediorientale (MERS) e la sindrome respiratoria acuta grave (SARS).

December 2019. Emerg Infect Dis. 2021 Feb, - online 8 dicembre 2020. <https://doi.org/10.3201/eid2702.204632>

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

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

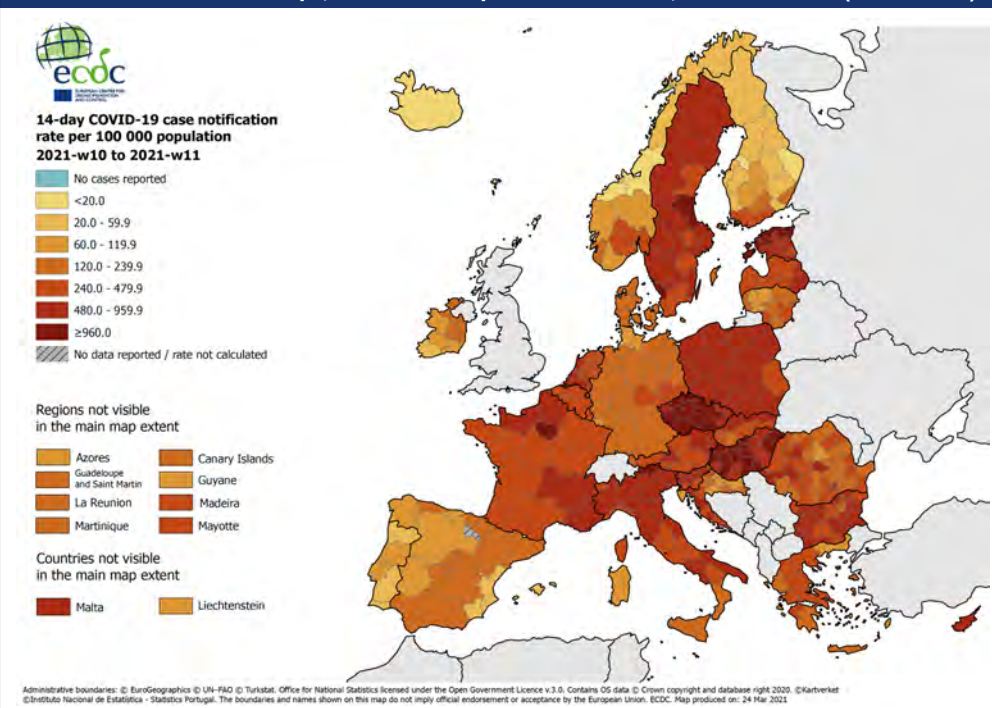
Qual è l'origine del virus?

Al termine di una missione a Wuhan durata quasi un mese, il gruppo di esperti nominati dall'OMS ha indicato quattro scenari possibili su come il virus si sia diffuso tra gli uomini. Nel primo scenario, una persona singola è stata esposta al virus attraverso il contatto diretto con la specie ospite, un pipistrello della famiglia dei Rinolofidi, comunemente definiti "ferro di cavallo". Il secondo scenario, il più probabile, prevede la trasmissione dal pipistrello all'uomo per il tramite di un ospite intermedio, che potrebbe essere il pangolino, ma anche felini come i gatti domestici o mustelidi come i visoni. Un terzo scenario, compatibile con i primi due, è che il virus si sia diffuso attraverso prodotti alimentari congelati. L'ultimo scenario, il più improbabile, è che il virus sia uscito, per dolo o errore umano, dall'Istituto di Virologia di Wuhan, che ha tra i suoi interessi principali di ricerca i coronavirus. Secondo gli esperti OMS non vi sono evidenze di focolai di grandi dimensioni prima del mese di dicembre 2019 a Wuhan o in altre aree della Cina, anche se non è possibile escludere che vi siano stati piccoli focolai anteriormente a quella data. La trasmissione dai pipistrelli all'uomo, direttamente o per il tramite di specie intermedie, potrebbe essere stata facilitata dalla estesa rete di mercati cinesi dove vengono commerciati, spesso illegalmente, animali vivi o uccisi. Secondo una recente ricerca, l'epidemia potrebbe essere stata causata indirettamente da un'altra epidemia, per l'esattezza quella da peste suina africana, malattia virale che colpisce i suini e che si è diffusa in Cina tra il 2018 e il 2019, portando all'abbattimento di milioni di capi ed al conseguente aumento dei prezzi della carne di maiale, che è alla base della dieta cinese. Questo aumento dei prezzi è stato particolarmente significativo nelle province meridionali della Cina (Guangdong, Guangxi, Fujian, Jiangxi, Hunan, e Hubei), dove il consumo di fauna selvatica, già più diffuso che nel resto della Cina, ha avuto un ulteriore incremento, portando a maggiori probabilità di trasmissione di virus dagli animali selvatici all'uomo⁹. Per circa venti anni il governo cinese ha promosso, nelle zone più povere del sud della Cina, l'allevamento a scopo alimentare di animali selvatici come zibetti, istrici, pangolini, procioni e ratti dei bambù, attività che è arrivata a dare lavoro a oltre 14 milioni di persone con un fatturato di oltre 70 miliardi di dollari ma che improvvisamente, il 24 febbraio 2020, il governo cinese ha messo fuorilegge, imponendo la chiusura degli allevamenti e la soppressione degli animali: decisione che, secondo Peter Daszak, uno degli esperti inviati dall'ONU in Cina ad inizio 2021 per indagare sull'origine della pandemia, potrebbe essere stata motivata proprio dalla consapevolezza che l'innesco dell'epidemia sarebbe stato causato da qualche animale selvatico proveniente dal Sud della Cina e finito al mercato di Wuhan¹⁰.

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

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

Incidenza del Covid-19 in Europa, numero di casi per 100.000 abitanti, settimane 10-11 (8 - 21 marzo)



Fonte: ECDC

È altamente improbabile che il virus sia stato creato artificialmente, anche se è possibile creare in laboratorio dei "virus chimera", creati unendo frammenti di acido nucleico di due o più virus diversi: una delle terapie oncologiche più avanzate, denominata CAR-T (Chimeric antigen receptor T cells) utilizza appunto virus ingegnerizzati, programmati per modificare i linfociti T prelevati dai pazienti oncologici e renderli in grado di attaccare specifiche cellule tumorali. Quindi sarebbe possibile in teoria creare nuovi virus con fini malevoli, ma non è certamente il caso del SARS-CoV-2: è stato chiaramente dimostrato¹¹ che questo virus non è stato costruito in laboratorio né è stato manipolato artificialmente, dal momento che il suo genoma non deriva da alcun ceppo virale precedentemente utilizzato.

Un esperimento recentemente condotto ha messo in evidenza le differenze tra il Sars-CoV-2 con il suo parente più prossimo, il Sars-Cov-1 dell'epidemia del 2003-2004, con particolare riferimento al meccanismo di ingresso del virus nella cellula umana, che avviene attraverso l'interazione tra la proteina spike del Sars-Cov-2 e la proteina ACE2 presente sulla superficie delle cellule umane. Dall'esperimento è emerso che il legame spike-ACE2 nel caso del Sars-CoV-2 è mediamente più forte del 30-40% rispetto al Sars-Cov-1. Questo legame più stretto, che potrebbe spiegare la maggiore trasmissibilità del nuovo virus, sembra dovuto all'interazione della proteina spike del virus con un particolare tipo di glicani (polisaccaridi o carboidrati complessi) che si trovano sulla superficie della membrana cellulare umana, interazione che è invece assente nel caso del Sars-Cov-1¹².

Il virus può mutare?

Quando si replicano all'interno delle cellule umane, i virus possono "mutare", possono cioè verificarsi degli errori nella trascrizione del ge-

11 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>

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

noma virale che avviene dentro la cellula umana. Questo processo avviene continuamente, quindi l'emergere di nuove varianti è un evento previsto e non è di per sé motivo di preoccupazione, ed il virus SARS-CoV-2 non fa eccezione. Ci sono virus più o meno soggetti a mutare, ma le evidenze che emergono dai primi mesi della pandemia sembrano indicare che il SARS-CoV-2 è abbastanza stabile. Una ricerca pubblicata alla fine di novembre 2020¹³ aveva analizzato oltre 46.000 genomi virali sequenziati in tutto il mondo, e non aveva identificato una singola mutazione ricorrente in questo insieme che fosse associata in modo convincente ad una maggiore trasmissione virale.

La maggior parte delle mutazioni non ha un impatto significativo sulla diffusione del virus, ma alcune mutazioni o combinazioni di mutazioni possono fornire al patogeno un vantaggio selettivo, come una maggiore trasmissibilità o la capacità di eludere la risposta immunitaria dell'ospite. In questi casi, queste varianti possono costituire un rischio per la salute umana. Per questo motivo è necessario effettuare il maggior numero possibile di sequenziamenti del genoma degli isolati virali. Attraverso questa attività è stato possibile, all'inizio dell'epidemia, identificare rapidamente il virus, sviluppare test diagnostici e avviare la ricerca sui vaccini. Ma continuare a fare sequenziamenti è fondamentale perché la sorveglianza genomica permette di monitorare la diffusione della malattia e l'evoluzione del virus. L'OMS ha recentemente pubblicato¹⁴ una guida all'utilizzo del sequenziamento come strumento di salute pubblica, e l'ECDC, in cooperazione con l'ufficio europeo dell'OMS, ha raccolto in un report¹⁵ i metodi e le best practice da utilizzare per individuare le varianti, dalla raccolta dei campioni all'uso di sistemi PCR sino al sequenziamento del genoma. Il 17 febbraio 2021 la Commissione Europea ha presentato il progetto "HERA Incubator", piano europeo di difesa biologica dalle varianti di SARS-CoV-2, che intende unire ricercatori, aziende biotecnologiche, produttori, autorità di regolamentazione e autorità pubbliche per monitorare le varianti, scambiare dati e collaborare all'adattamento dei vaccini.¹⁶

Un gruppo di ricercatori della National Library of Medicine americana e del MIT di Boston ha estratto, a partire dalle oltre 300.000 sequenze del genoma del virus disponibili a gennaio 2021, le sequenze uniche, che sono state a loro volta allineate e catalogate sulla base delle caratteristiche comuni e delle mutazioni più significative. Così facendo sono stati individuati quattro momenti distinti di evoluzione del virus: ad un periodo iniziale di rapida diversificazione dei ceppi per area geografica è seguito un processo di estinzione e di omogeneizzazione globale, caratterizzato dall'affermarsi della mutazione D614G nella proteina spike, che si è concluso nel marzo 2020. Segue, tra marzo e luglio 2020, una fase in cui sono emerse alcune varianti caratterizzate da mutazioni nell'area della proteina N, e infine, a partire da luglio 2020, sono emerse multiple mutazioni specifiche per varie aree geografiche, alcune delle quali hanno mostrato di avere un vantaggio selettivo¹⁷.

13 van Dorp, L., Richard, D., Tan, C.C.S. et al. *No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2*. Nat Commun 11, 5986 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19818-2>

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

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

16 European Commission, *Von der Leyen announces the start of HERA Incubator to anticipate the threat of coronavirus variants*. 17 febbraio 2021. <https://bit.ly/2MBVBWv>

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

A partire dalla fine dell'estate 2020 si è diffusa in Gran Bretagna una nuova variante del virus denominata VOC-202012/01 o B.1.1.7, che ha causato allarme e indotto il governo inglese ad assumere significative misure di contenimento nell'area, dove questa nuova variante si è diffusa in misura notevole sino a rappresentare a dicembre oltre il 50% dei nuovi casi, e dove in contemporanea l'incidenza dei casi positivi è aumentata in maniera significativa¹⁸. Secondo i primi studi epidemiologici, questa nuova variante sarebbe caratterizzata da una maggiore trasmissibilità (circa il 50%) e da una maggiore letalità (circa il 60%) rispetto agli altri ceppi più diffusi¹⁹. Il Sudafrica ha segnalato a fine 2020 un'altra variante della SARS-CoV-2, designata come 501Y.V2 o B.1.351, osservata per la prima volta in campioni prelevati nel mese di ottobre, e in breve diventata la forma dominante del virus in Sudafrica. Le prime evidenze sembrano dimostrare che questa variante non è più trasmissibile rispetto al ceppo originario, mentre maggiori preoccupazioni suscita la sua capacità di "evadere" dal sistema immunitario (vedi più avanti)²⁰. Una terza variante è stata recentemente individuata in Brasile ed in Giappone (con link al Brasile). Questa terza variante, individuata con la sigla B.1.1.28.1 o più semplicemente P1, condivide alcune mutazioni con la variante sudafricana e si ritiene possa essere caratterizzata anch'essa da una capacità di "evasione" dalla risposta immunitaria data dall'infezione naturale o dai vaccini²¹.

Man mano che l'attività di sorveglianza genomica si rafforzerà, è lecito ipotizzare che emergeranno sempre nuove evidenze di varianti virali. Un gruppo di esperti di genomica virale ha creato un sito web²² dove viene mappata la genealogia del virus, e viene indicata la diffusione e il numero di sequenziamenti per ciascuno dei ceppi virali e delle varianti principali, delle quali vengono elencate le mutazioni.

Alcuni ricercatori hanno avanzato l'ipotesi che varianti come la B.1.1.7 possano essersi originate da pazienti immunocompromessi con un'infezione di lunga durata²³, che permetterebbero al virus di evolversi più a lungo all'interno dell'ospite umano. Un recente studio²⁴ ha analizzato il caso di un paziente oncologico trattato con un farmaco che riduce la produzione di linfociti B, deceduto 101 giorni dopo aver contrat-

18 WHO Disease Outbreak News, *SARS-CoV-2 Variant – United Kingdom*, 21 December 2020. <https://bit.ly/38pm54p>

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

19 Erik Volz1, Swapnil Mishra, et al., Report 42 - *Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: insights from linking epidemiological and genetic data*.

Imperial College London Report 42, 31 dicembre 2020. <https://bit.ly/3pFVVBb>

Nicholas Davies, Sam Abbott, Rosanna C Barnard, et al., *Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England*, Science 03 Mar 2021:eabg3055. <https://www.doi.org/10.1126/science.abg3055>

Davies, N.G., Jarvis, C.I., CMMID COVID-19 Working Group, et al. *Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7*. Nature (2021).

<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03426-1>

Challen R, Brooks-Pollock E, Read J M, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L et al. *Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study* BMJ 2021; 372 :n579 <https://www.doi.org/10.1136/bmj.n579>

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

21 Nuno R. Faria, Thomas A. Mellan, Charles Whittaker, et al., *Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil*. 2 marzo 2021, <https://bit.ly/30odII2>

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

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

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

| Riepilogo delle principali varianti virali | | | |
|--|--|--|--|
| | B.1.1.7 | B.1.351 | P.1 |
| primo isolamento | Gran Bretagna | Sudafrica | Brasile |
| paesi in cui è segnalata | 114 | 67 | 36 |
| segnalata in Italia | sì | sì | sì |
| maggior trasmissibilità | +35/+50% | non definita | non definita |
| maggior letalità | +60/+65% | non definita | non definita |
| mutazioni nella proteina spike | del 69-70 HV, del 144 Y, N501Y , A570D, P681H, T716I, S982A, D1118H | D80A, D215G, K417N , E484K , N501Y , A701V | L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T , E484K , N501Y , H655Y, T1027I |
| altre mutazioni | ORF1ab: T1001I, A1708D, I2230T, del 3675-3677 SGF Orf8: Q27stop, R52I, Y73C Nucleocapside (N): D3L, S235F | ORF1ab: K1655N Nucleocapside (N): T205I Envelope (E): P71L | ORF1ab: syn T733C, syn C2749T, S1188L, K1795Q, del 3675-3677 SGF , syn C12778T, syn C13860T, I760T, F681L, E1264D, E5662D Orf3a: C174G Orf8: Ep2K, ins 28269-28273 Orf9: Q77E Orf14: V49L Nucleocapside (N): P80R, R203K |

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

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

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

Fonti:

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

to l'infezione. Per i primi due mesi dall'infezione il virus si è replicato senza anomalie, ma dopo un ciclo di trattamento con plasma di convalescente si sono sviluppate significative mutazioni, una delle quali è presente anche nella variante B.1.1.7. In un altro caso²⁵ un paziente immunocompromesso, deceduto dopo 154 giorni dall'infezione e che durante il decorso clinico è stato trattato con corticosteroidi, idrossiclorochina, remdesivir, immunoglobuline per endovena e un cocktail sperimentale di anticorpi monoclonali, ha evidenziato nei campioni prelevati durante il decorso dell'infezione una evoluzione accelerata del virus, con la maggior parte delle mutazioni intervenute nella proteina spike, alcune delle quali presenti anche nella variante B.1.1.7. Un terzo caso²⁶, riguardante una paziente oncologica che ha risolto l'infezione dopo 105 giorni, ha confermato la presenza di numerose variazioni genetiche sviluppate all'interno dell'ospite umano tra due isolamenti virali effettuati al giorno 49 e al giorno 70 dell'infezione, prima che la paziente ricevesse due infusioni di plasma di convalescente.

Le mutazioni, soprattutto quelle che riguardano la proteina spike, possono avere un impatto anche sulla capacità degli anticorpi monoclonali e dei vaccini di neutralizzare il virus. Essi infatti sono stati costruiti prendendo come bersaglio la proteina spike del virus originario, sequenziato in Cina all'inizio del 2020, e la loro efficacia potrebbe essere ridotta nei confronti delle varianti virali che contengono mutazioni in questa proteina. Un recente studio dell'Università di Seattle ha rilevato che le mutazioni che influiscono maggiormente sulla capacità legante

degli anticorpi contenuti nel siero dei convalescenti sono quelle che si verificano in alcune posizioni specifiche di un'area della proteina spike detta RBD (Receptor Binding Domain)²⁷. Lo stesso gruppo di ricerca ha mappato le mutazioni virali che sfuggono ad alcuni degli anticorpi monoclonali più diffusamente utilizzati, verificando anche l'insorgenza di mutazioni virali in pazienti trattati a lungo con questi farmaci²⁸. Sono ormai numerosi gli studi che evidenziano la capacità delle varianti virali più studiate, soprattutto la B.1.1.7 e la B.1.351, di eludere in tutto o in parte l'attacco sia degli anticorpi neutralizzanti contenuti nel plasma di chi ha superato l'infezione o ha ricevuto il vaccino, che di molti degli anticorpi monoclonali che hanno mostrato efficacia negli studi in vitro e nei test clinici contro il ceppo selvaggio del virus²⁹. Per quanto riguarda i vaccini, non vi è dubbio che la loro efficacia nei confronti delle varianti virali deve essere costantemente monitorata, se necessario aggiornandone la formulazione per renderli più efficaci nei confronti di queste varianti virali e delle prossime che emergeranno³⁰.

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

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

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

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

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

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

30 Salim S. Abdool Karim, Tulio de Oliveira, *New SARS-CoV-2 Variants — Clinical, Public Health, and Vaccine Implications*. NEJM, march 24, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2031364>

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

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

L'efficacia dei vaccini a mRNA attualmente approvati, ovvero Pfizer/BioNTech e Moderna, non sembrerebbe ridotta dalla variante B.1.1.7, mentre per la variante B.1.351 è stata osservata una riduzione della capacità neutralizzante, che però non sembra tale da intaccare l'efficacia del vaccino³¹. Va infatti tenuto in considerazione da una parte il fatto che questi vaccini innescano livelli molto alti di anticorpi, che probabilmente compensano il calo di potenza, ma soprattutto il fatto che gli anticorpi sono solo una parte della risposta immunitaria, accanto alla risposta cellulare. Il gruppo di ricerca del La Jolla Institute for Immunology a San Diego ha eseguito un'analisi completa delle risposte delle cellule T CD4+ e CD8+ anti Sars-CoV-2 nei soggetti che hanno superato l'infezione dal ceppo originale del virus, e nelle persone vaccinate con Moderna o Pfizer/BioNTech, rispetto alle varianti più diffuse. I dati hanno evidenziato che la risposta cellulare non è stata significativamente influenzata dalle mutazioni presenti nelle varianti virali³². Una conferma a questa ipotesi arriva da uno studio³³ realizzato dall'università di Oxford, che ha evidenziato che l'immunità indotta dal vaccino a RNA è assai maggiore rispetto a quella garantita dall'infezione naturale, non soltanto nei confronti delle varianti inglese e sudafricana, ma anche nei confronti degli altri coronavirus umani: SARS-CoV-1, MERS e i quattro altri coronavirus endemici.

La variante P.1 o "brasiliiana" al momento è meno studiata, ma le prime indicazioni sembrano avvicinarla alla B.1.351: da uno studio per il momento in fase di preprint emerge infatti che il plasma dei donatori di sangue che avevano superato una precedente infezione ha una capacità neutralizzante 6 volte inferiore contro il P.1. Inoltre, cinque mesi dopo l'immunizzazione di richiamo con il vaccino cinese CoronaVac, che ha effettuato in Brasile una parte dei trial di fase 3, il plasma degli individui vaccinati non è riuscito a neutralizzare efficacemente gli isolati della variante P.1³⁴. In un secondo studio i ricercatori hanno realizzato uno pseudovirus contenente le dieci mutazioni che caratterizzano la proteina spike di questa variante, e hanno testato la sua capacità di neutralizzazione da parte di 18 anticorpi monoclonali, 20 sieri di convalescente e 22 sieri di vaccinati (Moderna o Pfizer/BioNTech). Questi ultimi hanno mostrato una perdita di efficacia molto modesta, inferiore a quella registrata in un analogo esperimento per la variante B.1.351, mentre hanno significativamente ridotto o addirittura annullato la capacità neutralizzante di gran parte degli anticorpi monoclonali

[org/10.1056/NEJMc2100362](https://doi.org/10.1056/NEJMc2100362)

31 Xuping Xie, Yang Liu, Jianying Liu, et al., *Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K, and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera*.

BioRxiv, 27 gennaio 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.427998>

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

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

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

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

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

33 Donal T. Skelly, Adam C. Harding, et al., *Vaccine-induced immunity provides more robust heterotypic immunity than natural infection to emerging SARS-CoV-2 variants of concern*. Research Square, 9 febbraio 2021. <https://bit.ly/3b45a8O>

34 de Souza, William M. Amorim, Mariene R., et al., *Levels of SARS-CoV-2 Lineage P.1 Neutralization by Antibodies Elicited after Natural Infection and Vaccination*.

Available at SSRN, 1 marzo 2021: <https://ssrn.com/abstract=3793486>

li testati e dei sieri di convalescente³⁵.

Per quanto riguarda gli altri vaccini, dai trial clinici condotti sino ad oggi e dalle prime evidenze della vaccinazione in Gran Bretagna emerge la piena efficacia del vaccino AstraZeneca contro la variante B.1.1.7; al contrario, i trial condotti in Sudafrica hanno dimostrato l'inefficacia di questo vaccino nei confronti delle forme sintomatiche lievi o moderate di Covid-19 causate dalla variante virale B.1.351³⁶. Il vaccino a vettore virale Johnson & Johnson, stando alla documentazione pubblicata dalla FDA nel corso della procedura di autorizzazione per l'uso emergenziale, ha una efficacia del 72% negli Stati Uniti, del 64% in Sudafrica e del 61% in America latina³⁷. Tra i vaccini non ancora approvati, il vaccino a proteine ricombinanti Novavax ha evidenziato una efficacia del 96,4% contro il ceppo originario del virus e dell'86% contro la variante B.1.1.7, mentre in un trial condotto in Sudafrica l'efficacia nei confronti della variante B.1.351 è stata del 49,4% per tutti i volontari e del 60,1% per i volontari negativi all'HIV. In tutti i trial il vaccino ha garantito comunque una copertura totale contro i casi severi, le ospedalizzazioni e i decessi³⁸.

Dagli studi sulle varianti virali stanno progressivamente emergendo informazioni su quali siano le mutazioni con il più elevato grado di "evasione immunitaria" e che pertanto possono impattare maggiormente l'efficacia dei vaccini, degli anticorpi monoclonali, e che possono reinfettare chi ha già superato l'infezione³⁹. La mutazione N501Y, se presente da sola, come per esempio nella variante inglese, viene neutralizzata senza particolari perdite di efficacia, mentre se si accompagna con le mutazioni E484K o K417N/T, come nelle varianti B.1.351 e P.1, sembra ridurre significativamente la capacità dei sieri delle persone vaccinate di neutralizzare il virus che presenta queste mutazioni⁴⁰. A conferma di ciò, due differenti ricerche condotte in Sudafrica dimo-

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

36 Katherine R. W. Emary, Tanya Golubchik, et al., *Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine Against SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (B.1.1.7)*. SSRN, 4 febbraio 2021. <https://bit.ly/39PxEn7>

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

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

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

Vivek Shinde, Sutika Bhikha, *Preliminary Efficacy of the NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine Against the B.1.351 Variant*. medRxiv, 3 marzo 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.02.25.21252477>

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

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

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

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

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

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

Edara VV, Hudson WH, Xie X, Ahmed R, Suthar MS. *Neutralizing Antibodies*

strano che, mentre i sierici dei convalescenti della prima ondata non neutralizzano la variante B.1.351 o hanno una significativa diminuzione nella capacità neutralizzante, i sierici delle persone che si sono infettate con questa variante, che contiene la mutazione E484K, hanno minori difficoltà nel neutralizzare il virus della prima ondata epidemica dell'estate scorsa⁴¹.

Come si trasmette l'infezione?

La trasmissione interumana avviene nella grande maggioranza dei casi 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. Il periodo di incubazione è in media di 5-6 giorni, con un range massimo che va da 1 a 14 giorni⁴². Gli US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), nelle loro linee guida⁴³, indicano come modalità più diffusa di infezione il contatto ravvicinato con una persona infetta, seguito dalla cosiddetta trasmissione "airborne", ovvero attraverso le "micro-droplets", goccioline di dimensioni inferiori ai 5 micrometri emesse con la normale respirazione, che rimangono sospese nell'aria per lunghi periodi e si diffondono a maggiore distanza, specialmente negli spazi chiusi e non adeguatamente ventilati. Meno probabile ma comunque possibile il contagio cosiddetto da fomite, ovvero per il tramite di oggetti o superfici inanimate contaminati da secrezioni respiratorie di persone infette.

Alcuni sintomi dell'infezione, come la perdita del gusto o la secchezza delle fauci, chiamano in causa anche la cavità orale come sito di sviluppo e di diffusione dell'infezione virale, e la saliva come potenziale via di trasmissione del virus. I risultati di un recente studio evidenziano come l'infezione nel cavo orale e nel cavo rino-faringeo possano seguire dinamiche differenti, la cui comprensione potrebbe aiutarci a spiegare i meccanismi di diffusione asintomatica del virus, e solleva-

Against SARS-CoV-2 Variants After Infection and Vaccination. JAMA. Published online March 19, 2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4388>

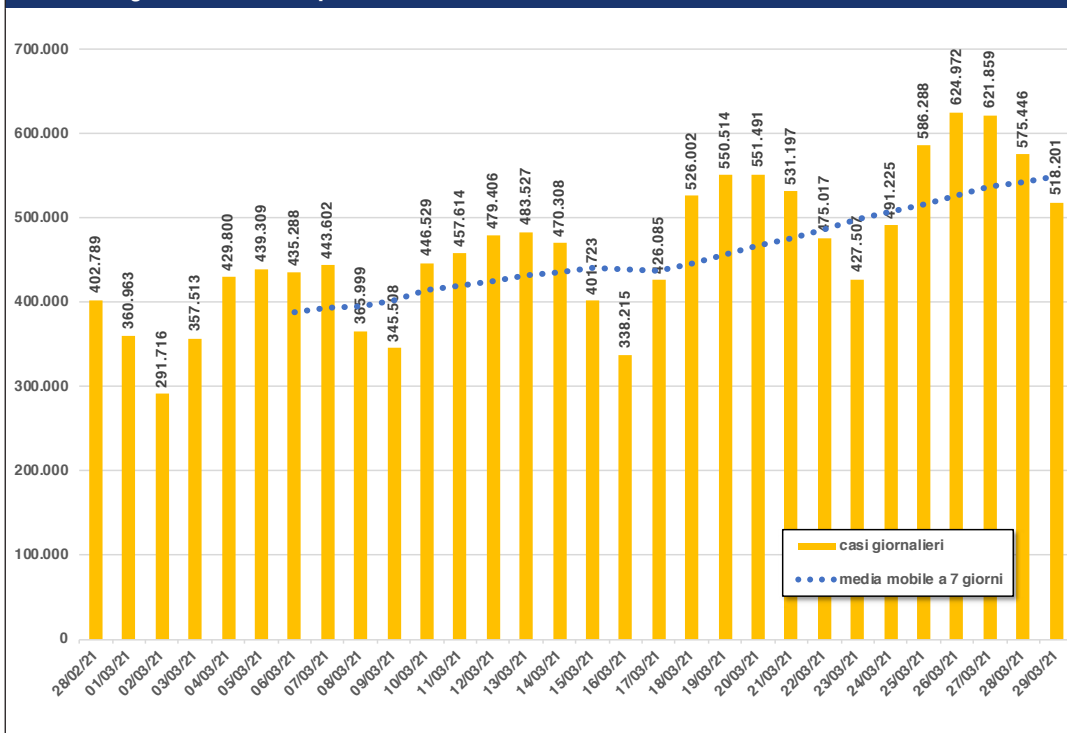
41 Thandeka Moyo-Gwete, Mashudu Madzvhandila, et al., SARS-CoV-2 501Y.V2 (B.1.351) elicits cross-reactive neutralizing antibodies. medRxiv, march 11, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.03.06.434193>

Sandile Cele, Inbal Gazy, Laurelle Jackson, et al., Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 from neutralization by convalescent plasma. medRxiv, 27 febbraio 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.26.21250224>

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

43 Centers for Disease Control and Prevention, How Covid-19 spreads - Updated Oct. 28, 2020. <https://bit.ly/34sLwQt>

Incremento giornaliero dei casi positivi nel mondo nell'ultimo mese



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

no nuove ipotesi sulla patogenesi della malattia Covid-19: si tratta di un'infezione "nasale" che può diffondersi alla cavità orale, o è possibile un'infezione soltanto "orale", tramite inoculazione di goccioline/aerosol in bocca o per il tramite di fomite? E infine, il tipo di infezione (nasale piuttosto che orale) può influenzare la gravità della malattia e la risposta immunitaria?⁴⁴

Una ricerca realizzata in Olanda⁴⁵ su pazienti ricoverati in condizioni severe o critiche ha riscontrato dispersione (shedding) di virus infettante in media sino a 8 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi, mentre a 15 giorni dall'insorgenza dei sintomi è stata riscontrata presenza di virus infettivo in meno del 5% dei pazienti. Lo studio ha inoltre evidenziato che l'infettività è direttamente proporzionale alla carica virale del paziente, ed inversamente proporzionale alla quantità di anticorpi specifici. Un'altra ricerca effettuata in Catalogna su 314 persone positive al Covid-19, per un totale di 282 cluster di cui 90 con almeno un caso di trasmissione, ha messo in evidenza una correlazione diretta tra la carica virale dei casi indice e il rischio di trasmissione, nonché con la percentuale di casi secondari sintomatici⁴⁶.

L'utilizzo congiunto di strumenti di indagine epidemiologica e genomica permette di rendere più efficienti e rapide le misure di contenimento. Un esempio viene dalla Nuova Zelanda, dove la combinazione di questi strumenti ha permesso di ricostruire una catena di contagio iniziata con alcuni passeggeri infetti in arrivo su un volo internazionale dall'India e proseguita con una diffusione tramite aerosol all'interno

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

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

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

dell'albergo dove veniva effettuata la quarantena obbligatoria e con un altro volo interno al paese⁴⁷.

A fine gennaio 2020 a bordo della nave da crociera Diamond Princess, su 3.711 persone imbarcate circa 770 si infettarono. Utilizzando un modello matematico che teneva conto di diversi scenari di trasmissione virale attraverso una combinazione di droplet, inalazione di aerosol e contatto con superfici contaminate, i ricercatori sono giunti alla conclusione che oltre la metà dei contagi sulla nave furono causati dalla trasmissione tramite aerosol, a seguito sia di contatti ravvicinati che a distanza, come per esempio attraverso i sistemi di aerazione⁴⁸. Uno studio⁴⁹ realizzato in Olanda ha documentato un focolaio di Covid-19 che ha coinvolto soltanto i 17 residenti e i 17 sanitari in un reparto di una casa di cura per persone con disturbi psichiatrici o comportamentali, mentre nessuno degli oltre 200 tra residenti e personale sanitario degli altri reparti è risultato positivo. I ricercatori hanno scoperto che, mentre gli altri padiglioni venivano arieggiati, nel padiglione dove è scoppiata l'epidemia era stato installato un sistema di climatizzazione ad alta efficienza energetica con ricircolo dell'aria, ed hanno individuato l'RNA virale nei filtri antipolvere di alcuni condizionatori. Per quanto riguarda la possibilità di contagio da fomite, una rassegna⁵⁰ della letteratura disponibile in materia ha evidenziato come la persistenza del virus sia maggiore in superfici lisce come la plastica o l'acciaio inossidabile, minore sul rame, sulla carta e in generale su tutte le superfici porose. Le condizioni ambientali influiscono notevolmente sulla persistenza del virus vivo sugli oggetti: esso sembra sopravvivere più a lungo negli ambienti chiusi, e l'aumento della temperatura e del tasso di umidità riducono notevolmente la sua sopravvivenza nell'ambiente. Uno studio⁵¹ realizzato dal CSIRO, l'agenzia federale australiana per la ricerca scientifica, ha riscontrato che, ad una temperatura di 20° Celsius, il virus era ancora rilevabile dopo 28 giorni su superfici non porose come vetro, banconote di carta o in polimero, acciaio inossidabile, mentre dopo 14 giorni non era più riscontrabile su materiale poroso come abiti di cotone. Elevando la temperatura a 40° C il tempo di sopravvivenza non superava le 24 ore per gli abiti di cotone e le 48 ore per tutte le altre superfici testate.

Anche le lacrime possono diffondere il contagio: i ricercatori dell'Istituto Nazionale Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" hanno isolato il virus nei tamponi oculari di una paziente⁵².

È stata dimostrata⁵³ la presenza di virus attivo nelle feci dei pazienti Covid-19, suggerendo così la possibilità di una trasmissione oro-fe-

cale o respiratorio-fecale del virus. Durante la pandemia di SARS del 2003, 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. Alle stesse conclusioni è giunto uno studio⁵⁴ realizzato in Cina, che ha attribuito il contagio dei componenti di due famiglie con la diffusione verticale di aerosol carichi di virus emessi dai componenti di una terza famiglia attraverso le prese d'aria dei bagni degli appartamenti delle tre famiglie, che condividevano la stessa colonna di scarico.

Sembra poco probabile la trasmissione verticale o perinatale, cioè da madre a figlio durante al parto o nei primi giorni di vita. Uno studio⁵⁵ ha passato in rassegna i parti avvenuti nei tre ospedali presbiteriani di New York tra il 22 marzo e il 17 maggio 2020, ed ha evidenziato che, su 120 neonati partoriti da madri positive al virus, nessuno è risultato positivo al SARS-CoV-2 e nessuno ha contratto la malattia a 7 e a 14 giorni dal parto, nonostante a tutte le madri sia stato consentito, previa adozione di misure igieniche e indossando la mascherina, l'allattamento al seno e il contatto pelle a pelle. Alle stesse conclusioni sono giunti altri due studi: il primo⁵⁶ realizzato in Lombardia tra il 19 marzo e il 2 maggio 2020 in sei centri di maternità (Milano, Bergamo, Pavia, Monza, Varese, Seriate): su 62 bambini partoriti da 61 madri positive al Covid-19, tutti negativi al virus alla nascita, ospitati in camera con la madre, il 95% allattati al seno, soltanto uno a tre settimane di vita è risultato positivo al Sars-CoV-2. Il secondo studio⁵⁷, realizzato in tre ospedali dell'area di Boston su 127 donne in gravidanza, 68 delle quali positive, ha ampliato l'analisi agli ultimi tre mesi di gravidanza, cercando anche tracce del virus e degli anticorpi specifici nel cordone ombelicale e nella placenta. L'analisi ha evidenziato l'assenza di infezione attraverso la placenta e di trasmissione verticale del virus, ma anche la mancata trasmissione da madre a figlio degli anticorpi contro il virus. Sulla trasmissione degli anticorpi attraverso il cordone ombelicale e la placenta sono stati recentemente pubblicati i risultati di uno studio⁵⁸ condotto su 1.471 parti avvenuti al Pennsylvania Hospital di Philadelphia tra aprile ed agosto 2020. In 83 puerpere sono stati individuati, alla data del parto, anticorpi IgG e/o IgM specifici per SARS-CoV-2. In 72 cordoni ombelicali su 83 sono stati individuati anticorpi IgG, in nessuno IgM. 72 degli 83 neonati partoriti da madri sieropositive sono risultati anch'essi positivi; quanto agli altri 11, per sei la madre aveva bassi livelli di IgG, per cinque aveva solo IgM. Le concentrazioni di anticorpi nel sangue del cordone sono risultate tanto più alte quanto più elevata era la concentrazione di anticorpi nel sangue materno, e tanto

patient with severe Covid-19. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(8):1920-1922. <https://doi.org/10.3201/eid2608.200681>

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

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

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

57 Andrea G. Edlow, Jonathan Z. Li, Ai-ris Y. Collier, et al., *Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic.* *JAMA Netw Open.* 2020;3(12):e2030455. <https://www.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.30455>

58 Flannery DD, Gouma S, Dhudasia MB, et al. *Assessment of Maternal and Neonatal Cord Blood SARS-CoV-2 Antibodies and Placental Transfer Ratios.* *JAMA Pediatr.* Published online January 29, 2021. <https://www.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0038>

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

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

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

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

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

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

53 Xiao F, Sun J, Xu Y, Li F, Huang X, Li H, et al. *Infectious SARS-CoV-2 in feces of*

più elevati quanto più tempo era passato tra l'inizio dell'infezione materna e il parto. Lo studio sembra supportare l'evidenza di un efficiente trasferimento transplacentare di anticorpi IgG anti SARS-CoV-2 di derivazione materna, in grado di fornire una protezione neonatale dall'infezione da SARS-CoV-2.

I bambini sono più soggetti all'infezione?

I dati epidemiologici ormai consolidati evidenziano che le persone in età pediatrica sviluppano l'infezione in maniera spesso asintomatica e sono comunque meno soggetti a forme gravi della malattia Covid-19. Una indagine condotta su sette nazioni (USA, UK, Francia, Germania, Italia, Spagna, Corea del Sud) per il periodo 1 marzo 2020-1 febbraio 2021 ha rilevato in totale 259 decessi per Covid-19 di età inferiore a 19 anni, pari allo 0,54% di tutti i decessi avvenuti nello stesso periodo in quella fascia di età. Il tasso di mortalità complessivo per Covid-19 nella fascia 0-19 anni è complessivamente dello 0,00019%⁵⁹.

Una rassegna⁶⁰ della letteratura disponibile sull'argomento ha evidenziato una serie di fattori che potrebbero spiegare la differenza di gravità di Covid-19 nei bambini e negli adulti. Tra questi ve ne sono alcuni che mettono gli adulti a più alto rischio:

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

Tra i fattori che potrebbero proteggere i bambini:

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

Un altro fattore che potrebbe aiutare a spiegare la minore gravità delle infezioni nei bambini potrebbe essere la risposta anticorpale. I ricercatori dell'ospedale presbiteriano Weill Cornell di New York hanno esaminato quasi 32.000 sierologie effettuate tra aprile e agosto 2020, trovando tassi di sieroprevalenza abbastanza simili tra bambini ed adulti (rispettivamente del 17% e del 19%). Quando sono andati ad esaminare i sieri positivi al Sars-CoV-2, i ricercatori si sono accorti che i livelli degli anticorpi IgG nelle persone in età pediatrica era negativamente correlato con l'età: nei bambini di età inferiore ai 10 anni il livello medio delle IgG era infatti doppio rispetto a quello degli adolescenti (11-

19 anni), i quali a loro volta avevano un livello di IgG più che doppio rispetto ai giovani adulti di età compresa tra 19 e 24 anni⁶¹.

Le infezioni nei bambini siano nella maggior parte dei casi di modesta entità e si risolvano senza conseguenze. In alcune persone di età pediatrica tuttavia, in conseguenza dell'infezione possono emergere una serie di sintomi infiammatori che interessano più organi: è quella che viene definita come Sindrome Infiammatoria Multisistemica nei bambini (MIS-C). Nei bambini che sviluppano la MIS-C, alcuni organi e tessuti, come il cuore, i polmoni, i vasi sanguigni, i reni, il sistema digestivo, il cervello, la pelle o gli occhi, si infiammano gravemente, con sintomi e complicazioni dipendenti dalle parti del corpo interessate. Negli USA un grande studio nazionale⁶² ha analizzato 1.116 casi pediatrici trattati in 66 ospedali di 31 stati: poco più della metà di essi con Covid-19 acuta e gli stessi sintomi perlopiù polmonari che interessano la maggior parte degli adulti che si infettano; gli altri invece, dopo un decorso della malattia generalmente più lieve, avevano sviluppato la MIS-C. I ricercatori hanno trovato alcune somiglianze, ma anche notevoli differenze nei sintomi e nelle caratteristiche dei pazienti dei due gruppi. Significativamente, le probabilità di sviluppare la MIS-C appaiono più elevate tra i bambini di età compresa tra i 6 e i 12 anni, mentre più dell'80 per cento dei pazienti con Covid-19 acuto avevano meno di 6 o più di 12 anni. Più di due terzi dei pazienti con una delle due condizioni sono risultati neri o ispanici, per ragioni che secondo gli esperti dipendono da fattori socioeconomici che hanno esposto alcune comunità al virus in misura maggiore di altre. Tuttavia, per ragioni che non sono ancora chiare, mentre per i giovani ispanici si è riscontrata uguale probabilità di sviluppare l'una o l'altra condizione, i bambini neri hanno evidenziato una maggiore probabilità statistica di sviluppare la sindrome infiammatoria piuttosto che la malattia acuta.

Un paio di recenti ricerche cercano di fare luce sulle cause che determinano questa sindrome. Nella prima⁶³ i ricercatori hanno eseguito un confronto dettagliato delle risposte immunitarie all'infezione in 42 bambini, 17 con MIS-C e 25 con Covid-19 lieve, e hanno notato che i bambini che hanno sviluppato la MIS-C avevano alti livelli di anticorpi IgG, che interagiscono con le cellule immunitarie chiamate macrofagi, che vivono in vari tessuti del corpo e si attivano in seguito ai processi di infezione. L'infiammazione tipica della MIS-C potrebbe quindi essere il risultato di troppi anticorpi IgG che attivano un esercito di macrofagi che a loro volta alimentano l'infiammazione in vari organi. Nel secondo studio i ricercatori hanno realizzato un profilo immunologico di 16 bambini con Covid-19 e di 14 con MIS-C, che ha rivelato nei bambini con la sindrome una risposta dei linfociti T simile a quella degli adulti nelle forme medie e severe della malattia⁶⁴.

Se i bambini sembrano meno soggetti ad ammalarsi, rimane però ancora oggetto di discussione il loro ruolo nella diffusione del virus. Uno studio⁶⁵ condotto in Australia ha passato in rassegna 57 studi pubblica-

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

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

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

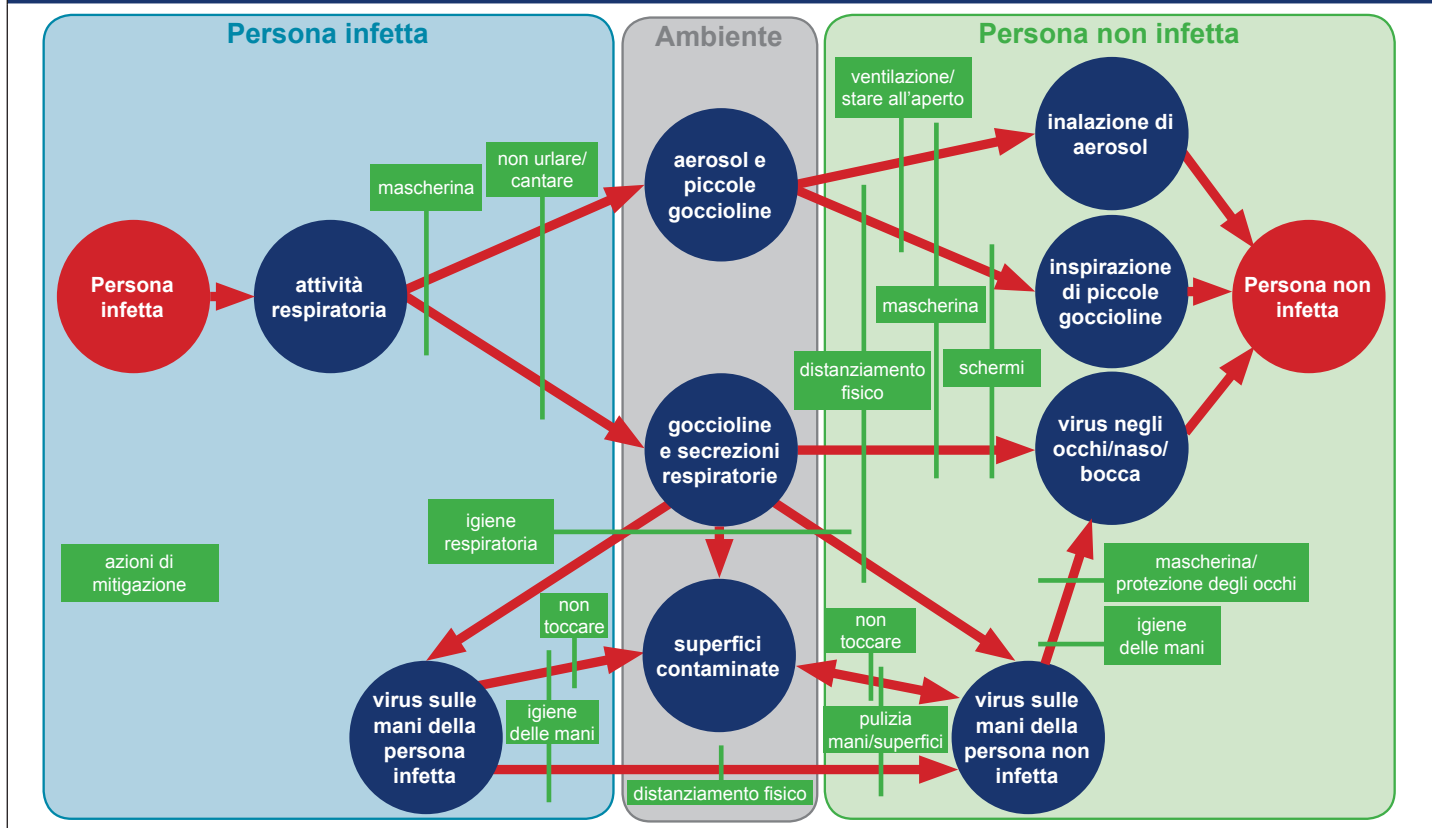
64 Laura A. Vella, Josephine R. Giles, et al., *Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19*. Science Immunology 02 Mar 2021: Vol. 6, Issue 57, eabf7570. <https://www.doi.org/10.1126/sciimmunol.abf7570>

65 Yanshan Zhu, Conor J Bloxham, et al., *A meta-analysis on the role of children in*

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

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

Strumenti di mitigazione per ridurre la trasmissione del virus



Environmental and Modelling group (EMG) for the Scientific Advisory Group for Emergencies (SAGE), UK Government, 23 dicembre 2020

ti dal 1° dicembre 2019 al 24 agosto 2020, che descrivono i cluster di trasmissione domestica in 12 Paesi, individuando i casi indice - ovvero gli individui della famiglia che per primi hanno sviluppato i sintomi - e misurato il cosiddetto SAR, ovvero il "tasso di attacco secondario", che misura l'incidenza della trasmissione della malattia dal caso indice agli altri membri della famiglia. Dall'analisi è emerso che solo 8 dei 213 cluster di trasmissione (3,8%) avevano un caso indice pediatrico, e i casi indice asintomatici sono stati associati a un SAR molto più basso rispetto ai casi indice sintomatici. Un'altra ricerca realizzata in Corea del Sud su oltre 4.000 cluster familiari ha dimostrato che la trasmissione dell'infezione da adulto a bambino è molto più frequente di quella da bambino ad adulto⁶⁶.

Una grande indagine epidemiologica condotta in Gran Bretagna su oltre 9,3 milioni di adulti che vivono in casa con persone di età inferiore ai 18 anni ha evidenziato nella prima ondata epidemica della primavera 2020 l'assenza di rischio aggiuntivo di contrarre l'infezione. Al contrario, nella seconda ondata la convivenza con bambini è stata associata ad un incremento del rischio di infettarsi (+6% per le convivenze con 0-1enni, +22% per le convivenze con 12-18enni), di ricovero in ospedale (rispettivamente +18% e +26%), ma questi incrementi non si sono tradotti in un incremento dei decessi tra le persone che convivono con persone in età pediatrica⁶⁷.

SARS-CoV-2 in household transmission clusters, Clinical Infectious Diseases, cial1825, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1825>

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

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

Anche il ruolo delle attività scolastiche nella diffusione del virus è stato oggetto di attenzione scientifica. Una analisi condotta in Florida su 2,8 milioni di studenti di 6.800 scuole pubbliche e private, dagli asili nido alle superiori, nel periodo compreso tra agosto e dicembre 2020, ha dimostrato che l'incidenza dell'epidemia nelle scuole è correlata con l'incidenza generale nelle aree dove si trovavano le scuole, con il maggiore o minore utilizzo dei dispositivi di protezione, con la maggiore o minore percentuale di studenti che effettuavano attività in presenza. Nel complesso, meno dell'1% degli studenti hanno avuto una infezione collegata alle attività scolastiche⁶⁸.

Evidenze simili emergono da ricerche condotte in Europa. Durante la prima ondata pandemica della primavera 2020, la Svezia lasciò regolarmente aperte le scuole secondarie inferiori, mettendo invece in didattica a distanza (DAD) gli studenti delle secondarie superiori. Un recente studio⁶⁹ ha evidenziato un incremento dei contagi del 17% tra i genitori e del 100% tra gli insegnanti degli studenti che hanno continuato ad andare a scuola, rispetto a genitori e insegnanti degli studenti in DAD. Da uno studio condotto in Norvegia su bambini delle scuole elementari tra Agosto e Novembre 2020 in due aree (Oslo e Viken) con elevata incidenza del virus, è emerso che i bambini hanno avuto un ruolo limitato nella trasmissione del SARS-CoV-2 in ambiente sco-

[org/10.1136/bmj.n628](https://doi.org/10.1136/bmj.n628)

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

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

lastico dove sono correttamente implementate misure di protezione⁷⁰. Una indagine condotta in Francia su 327 bambini di 22 asili nido, su 197 persone di staff che avevano contatti con i bambini e 164 che non avevano contatti, utilizzati come gruppo di controllo, è emerso che il 3,7% dei bambini avevano avuto l'infezione, contro il 6,7% dello staff e il 5,5% del gruppo di controllo. I risultati suggeriscono che negli asili nido i bambini piccoli non hanno un ruolo attivo nella diffusione del virus⁷¹.

Vivere con bambini che frequentano la scuola può aumentare per gli adulti il rischio di contrarre la malattia Covid-19, ma solo se le scuole non implementano misure di controllo adeguate; è quanto emerge dall'analisi, condotta dai ricercatori della Johns Hopkins University, delle risposte a un sondaggio su Facebook condotto tra la fine del 2020 e l'inizio del 2021 su oltre mezzo milione di persone che vivono con bambini in età scolare. Dall'analisi è emerso che gli adulti che vivono con persone in età scolare, soprattutto gli studenti delle scuole superiori, hanno più probabilità di contrarre la malattia o di risultare positivi al test, ma anche che il rischio potrebbe essere sostanzialmente azzerato se le scuole adottassero una serie di misure di mitigazione come l'uso di mascherine, il divieto di accesso ai genitori nelle scuole, l'aumento della distanza tra i banchi⁷².

A tal proposito è interessante segnalare una ricerca realizzata su oltre mezzo milione di alunni e quasi 100.000 persone di staff delle scuole pubbliche primarie e secondarie del Massachusetts tra il 24 settembre 2020 e il 27 gennaio 2021, dalla quale non sono emerse significative differenze nell'incidenza di casi positivi tra le scuole che richiedevano un distanziamento minimo di tre piedi (circa 90 cm) e quelle che invece prevedevano un distanziamento minimo di sei piedi⁷³.

Per quanto riguarda infine l'Italia, una ricerca per il momento in preprint ha analizzato i dati del Ministero della Pubblica Istruzione tra settembre e novembre 2020 - oltre 7,3 milioni di studenti, pari al 97% della popolazione scolastica complessiva - per concludere che la riapertura delle scuole non ha contribuito all'innescio della seconda ondata pandemica in Italia: l'incidenza tra gli studenti è stata infatti inferiore rispetto a quella osservata nella popolazione generale; l'incidenza tra i docenti invece è stata superiore alla media, ma le infezioni secondarie tra i docenti sono state molto più frequenti quando il caso indice era un altro docente piuttosto che quando era un alunno⁷⁴.

La malattia può essere trasmessa da una persona senza sintomi?

Il Sars-Cov-2 è ha un periodo di incubazione abbastanza lungo e può essere diffuso da persone che non hanno sintomi e non sanno quindi di essere infette. Possiamo distinguere tra casi asintomatici, nei quali non si sviluppano sintomi per tutta la durata dell'infezione, o casi pre-sin-

tomatici, che iniziano a diffondere il virus qualche giorno prima di avvertire i sintomi; entrambi sono fattori cruciali di trasmissione. Questa specificità del virus pone sfide specifiche per il tracciamento dei casi ed il contenimento dell'infezione: le persone contagiose senza segni osservabili di malattia rendono infatti spesso vani gli sforzi di prevenzione, a meno che non vengano implementati screening di sorveglianza continua delle comunità, che a oggi sono stati eseguiti prevalentemente in popolazioni specifiche come le strutture di assistenza a lungo termine, o in contesti particolari, come gli sport professionali e l'industria dell'intrattenimento. Finché non ci sarà un'implementazione diffusa di una sorveglianza robusta e di misure epidemiologiche che ci permettano di individuare e sopprimere sul nascere questi focolai invisibili, la pandemia di Covid-19 ben difficilmente potrà essere contenuta⁷⁵.

Secondo un modello matematico elaborato dall'Università di Oxford⁷⁶ 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.

Uno studio realizzato dall'Università di Padova e dall'Imperial College di Londra⁷⁷ riporta i risultati di una indagine condotta sulla popolazione di Vo' Euganeo, il paese in provincia di Padova dove il 21 febbraio, a seguito di un cluster di casi e di un decesso (il primo in Italia per Covid-19), fu creata una "zona rossa" per due settimane, e dove il governo regionale sottopose tutta la popolazione a due test molecolari per il rilevamento del virus, all'inizio ed alla fine della quarantena. Da questi rilevamenti è emersa una percentuale di positività del 2,6% al primo tampone e dell'1,2% al secondo; inoltre il 42,5% dei casi positivi risultarono asintomatici, e non furono individuate significative differenze nella carica virale tra infezioni sintomatiche ed asintomatiche.

Il più completo studio epidemiologico sinora realizzato sulla trasmissione dell'infezione in ambito familiare⁷⁸ ha analizzato tutti i casi confermati di infezione da SARS-CoV-2, sintomatici o asintomatici, verificatisi a Wuhan tra il 2 dicembre 2019 e il 18 aprile 2020, per un totale di 27.101 nuclei familiari con 29.578 casi primari e 57.581 contatti familiari. Dai dati è emerso che i bambini e gli adolescenti erano meno soggetti all'infezione da SARS-CoV-2, ma erano più contagiosi rispetto agli individui più anziani. I casi presintomatici e sintomatici erano più contagiosi, rispetto ai casi sintomatici.

Un gruppo di ricercatori dell'Università di Berna ha condotto una revisione sistematica e una meta-analisi della letteratura Covid-19 da marzo a giugno 2020⁷⁹, per un totale di 79 ricerche che hanno coinvolto 6.616 casi positivi in 19 differenti paesi o territori, di cui 1.287 classi-

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

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

72 Justin Lessler, M. Kate Grabowski, et al., *Household COVID-19 risk and in-person schooling*. MedRxiv, 1 marzo 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.02.27.21252597>

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

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

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

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

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

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

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

ficati come asintomatici. I ricercatori hanno scoperto che solo il 20% dei pazienti con diagnosi di Covid-19 non ha riportato sintomi al follow-up, e questi pazienti sembravano meno propensi di quelli con sintomi a infettare gli altri. Dall'analisi è emerso che le persone con infezioni presintomatiche erano più contagiose di quelle asintomatiche. L'evidenza che circa l'80% dei positivi alla fine sviluppa sintomi dimostra che la trasmissione presintomatica contribuisce in modo sostanziale alla trasmissione del virus. Altre evidenze sul ruolo della "trasmissione silenziosa", ovvero da parte di persone asintomatiche o pre-sintomatiche, sono emerse da una indagine epidemiologica condotta dall'Università di Berkeley⁸⁰, che ha evidenziato come oltre la metà delle infezioni può essere attribuita a persone che non manifestano sintomi: il 48% a presintomatici, il 3,4% ad asintomatici.

Sulla base di numerosi studi effettuati sull'argomento, i CDC hanno costruito un modello⁸¹ in base al quale, partendo dall'ipotesi che il picco di infettività si verifica in media tra tre giorni prima e un giorno dopo l'insorgenza dei sintomi, e che il 30% degli individui infettati rimangono asintomatici con una infettività pari al 75% degli asintomatici, si è giunti alla conclusione che gli asintomatici possono rappresentare circa il 24% di tutta la trasmissione virale, e i pre-sintomatici un ulteriore 35%, per un totale di quasi sei infezioni su dieci causate da chi non manifesta ancora sintomi o da chi non li manifesterà mai.

L'infezione può essere trasmessa dagli animali all'uomo (e viceversa)?

L'attuale diffusione di Covid-19 è il risultato della trasmissione da uomo a uomo: ad oggi, non ci sono evidenze della trasmissione all'uomo della malattia da parte dei comuni animali da compagnia. Studi sperimentali hanno evidenziato una limitata suscettibilità al virus SARS-CoV-2 nei cani ed una più elevata nei gatti e nei furetti, nei quali è stata osservata la replicazione del virus e la trasmissione da animali infetti ad animali sani.

In una ricerca condotta a Hong Kong tra i mesi di febbraio ed agosto 2020⁸², sono stati testati 50 gatti che vivevano all'interno di abitazioni i cui abitanti erano risultati positivi al SARS-CoV-2, ed in sei casi è stata dimostrata, anche ricorrendo al sequenziamento genomico, la trasmissione del virus dall'uomo al gatto. Sono segnalati inoltre numerosi casi confermati tra grandi felini tenuti in cattività: 4 tigri e tre leoni ad aprile 2020 nello zoo del Bronx a New York, un puma ad agosto 2020 nello zoo di Johannesburg in Sudafrica, una tigre allo zoo di Knoxville (Tennessee) a ottobre 2020, 4 leoni nello zoo di Barcellona in Spagna e un leopardo delle nevi nello zoo di Louisville (Kentucky) a dicembre 2020, una tigre e due leoni in uno zoo svedese a gennaio 2021.

Un animale che appare particolarmente suscettibile di infezione da SARS-CoV-2 è il visone americano (*neovison vison*), un mustelide che viene allevato in tutto il mondo per la pelliccia. Un recente studio⁸³ condotto in Cina ha evidenziato che in questo animale il virus si re-

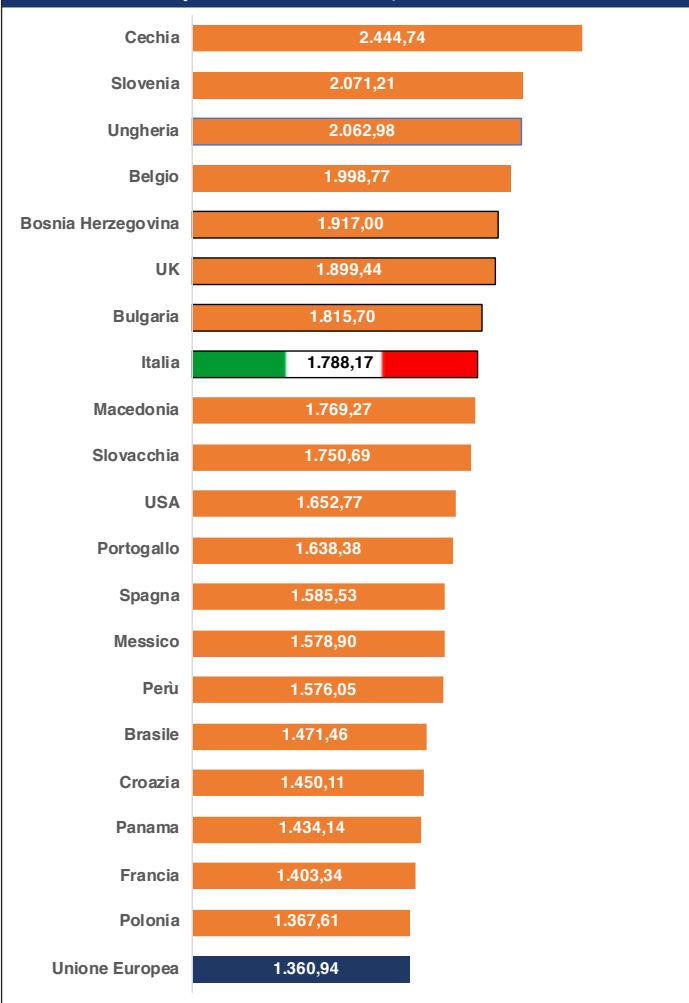
80 Seyed M. Moghadas, Meagan C. Fitzpatrick, et al., *The implications of silent transmission for the control of COVID-19 outbreaks*. PNAS July 28, 2020 117 (30) 17513-17515. <https://doi.org/10.1073/pnas.2008373117>

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

82 Barrs VR, Peiris M, Tam KWS, Law PYT, Brackman CJ, To EMW, et al. SARS-CoV-2 in quarantined domestic cats from Covid-19 households or close contacts, Hong Kong, China. Emerg Infect Dis. 30 settembre 2020. <https://doi.org/10.3201/eid2612.202786>

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

Decessi Covid-19 per milione di abitanti, 29 marzo 2021



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

plica in modo efficiente nelle vie respiratorie sia superiori che inferiori, e le lesioni polmonari causate dal Sars-CoV-2 nei visoni sono simili a quelle osservate negli uomini.

Nel mese di aprile 2020 in alcuni allevamenti olandesi alcuni visoni avevano contratto l'infezione dai dipendenti degli allevamenti; successivamente gli animali hanno infettato dei gatti e, in almeno due casi, degli uomini, in quello che è il primo caso documentato di ri-trasmissione del virus da un animale all'uomo⁸⁴. A novembre nello Jutland, regione settentrionale della Danimarca dove c'è la maggior concentrazione di allevamenti di visoni del paese, è stato riscontrato in 12 persone infettate dai visoni un ceppo mutato di SARS-CoV-2, il che ha causato preoccupazione per il rischio che le varianti genetiche del virus individuate, alcune delle quali riguardano la proteina spike⁸⁵, potessero compromettere la risposta immunitaria umana. Facendo seguito all'emergere di queste evidenze, l'OMS, la FAO e l'OIE (World Organisation for Animal Health) hanno realizzato una valutazione globale del rischio collegato alla introduzione e diffusione del virus all'interno degli allevamenti di animali da pelliccia, alla ritrasmissione dagli anima-

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

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

li da allevamento agli esseri umani ed alla fauna selvatica suscettibile di infezione⁸⁶. A tal fine, sono stati analizzati gli allevamenti di 36 nazioni, Italia compresa, in Europa, Asia, Africa, America settentrionale e meridionale: in prevalenza di visoni, in percentuale minore di cincillà, zibellini, volpi, conigli, procioni. Il documento fornisce una serie di raccomandazioni, tra cui:

- applicare severe misure di biosicurezza sanitaria;
- Predisporre e verificare il corretto utilizzo di adeguati dispositivi di protezione da parte dei lavoratori degli allevamenti;
- considerare i test basati sul rischio sugli animali per la SARS-CoV-2 nell'ambito della più ampia risposta alla Covid-19;
- campionare e testare le specie suscettibili e altri animali in libertà nelle vicinanze di allevamenti di animali da pelliccia infetti;
- impedire ai lavoratori con sintomi di Covid-19 di entrare negli allevamenti;
- condurre il sequenziamento dei virus prelevati sia dagli uomini che dagli animali;
- migliorare la sorveglianza per il potenziale scambio virale animale-uomo dove vi siano serbatoi animali suscettibili, compresi gli allevamenti di animali da pelliccia.

Ricercatori canadesi e statunitensi hanno scoperto⁸⁷ che anche i maiali da allevamento sono suscettibili al SARS-CoV-2. Su 19 suini di 8 settimane di vita che sono stati infettati, cinque hanno mostrato un certo livello di esposizione o una risposta immunitaria al virus. Solo un animale ha sviluppato un virus vivo rilevato nel campione di un linfonodo, due hanno evidenziato RNA virale in un campione di lavaggio nasale, altri due hanno sviluppato anticorpi. Due animali non infettati, inseriti per controllo tra i suini infetti per valutare la potenziale trasmissione da animale a animale, non si sono infettati.

Altro animale che sembrerebbe suscettibile di infezione è il cervo dalla coda bianca o cervo della Virginia (*Odocoileus virginianus*), diffuso in America settentrionale e centrale e che dispone di un recettore ACE2 molto simile a quello umano. Un gruppo di ricercatori statunitensi, dopo aver inoculato alcuni esemplari con il virus tramite le mucose nasali, ha osservato che gli animali sviluppavano una infezione e, pur non avendo manifestazioni cliniche, erano in grado di infettare altri esemplari che non erano stati inoculati. Tutti gli animali, sia quelli inoculati artificialmente che quelli infettatisi per contatto, hanno sviluppato anticorpi neutralizzanti già al settimo giorno dopo l'infezione⁸⁸.

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

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

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

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

Come è possibile limitare la diffusione del virus?

Tutti i paesi hanno adottato misure atte a contenere la diffusione del virus, da semplici raccomandazioni di evitare gli assembramenti sino a lockdown generalizzati. Una ricerca⁸⁹ condotta su 131 paesi ha misurato l'impatto delle misure non farmacologiche, e della loro successiva rimozione, sulla diffusione del contagio nel corso della prima ondata epidemica, misurato tramite il numero di riproduzione Rt, che indica il numero di persone mediamente contagiate da ciascun caso positivo nell'unità di tempo considerata. A seconda degli interventi adottati, il numero Rt è diminuito tra il 3% e il 24% dopo 28 giorni dalla rispettiva introduzione, con una riduzione particolarmente significativa per il divieto di eventi pubblici. Viceversa, la rimozione delle misure ha portato ad un aumento del numero Rt compreso tra l'11% e il 25% dopo 28 giorni dalla fine delle restrizioni, con incrementi più significativi dopo la riapertura della scuola e la revoca del divieto di assembramento di oltre dieci persone. Lo studio ha infine dimostrato che vi è un ritardo variabile tra una e tre settimane tra l'introduzione di misure e l'effetto sul numero Rt, ed un intervallo temporale ancora più ampio per l'aumento del valore Rt dopo l'abolizione delle restrizioni.

Per contenere il contagio da Covid-19 la normativa italiana⁹⁰ raccomanda l'applicazione di alcune regole basilari:

1. lavarsi spesso le mani. Si raccomanda di mettere a disposizione in tutti i locali pubblici, palestre, supermercati, farmacie e altri luoghi di aggregazione soluzioni idroalcoliche per il lavaggio delle mani;
2. evitare il contatto ravvicinato con persone che soffrono di infezioni respiratorie acute;
3. evitare abbracci e strette di mano;
4. mantenere, nei contatti sociali, una distanza interpersonale di almeno un metro;
5. praticare l'igiene respiratoria (starnutire o tossire in un fazzoletto evitando il contatto delle mani con le secrezioni respiratorie);
6. evitare l'uso promiscuo di bottiglie e bicchieri, in particolare durante l'attività sportiva;
7. non toccarsi occhi, naso e bocca con le mani;
8. coprirsi bocca e naso se si starnutisce o tossisce;
9. non prendere farmaci antivirali e antibiotici, a meno che siano prescritti dal medico;
10. pulire le superfici con disinfettanti a base di cloro o alcol;
11. è fortemente raccomandato in tutti i contatti sociali, utilizzare protezioni delle vie respiratorie come misura aggiuntiva alle altre misure di protezione individuale igienico-sanitarie.

In relazione alla diffusione delle nuove varianti virali, caratterizzate da maggiore trasmissibilità, le raccomandazioni dell'Istituto Superiore di Sanità sono di non modificare le misure di prevenzione e protezione basate sul distanziamento fisico, sull'uso delle mascherine e sull'igiene delle mani; tuttavia, si ritiene necessaria una applicazione estremamente attenta e rigorosa di queste misure. In particolare, nelle situazioni che richiedono la rimozione della protezione obbligatoria, come nel caso del consumo di bevande o cibo, sarebbe opportuno aumentare il distanziamento fisico fino a due metri⁹¹.

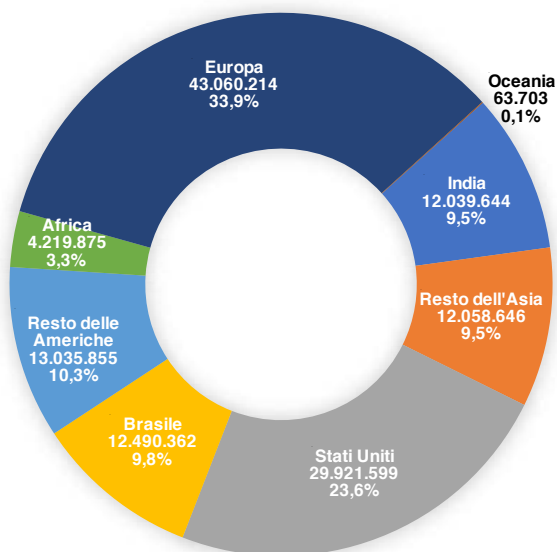
89 You Li, Harry Campbell, et al., *The temporal association of introducing and lifting non-pharmaceutical interventions with the time-varying reproduction number (R) of SARS-CoV-2: a modelling study across 131 countries*. The Lancet Infectious Diseases, October 22, 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30785-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30785-4)

90 Dpcm del 2 marzo 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n. 52 del 2 marzo 2021, S.O. n. 17, allegato 19.

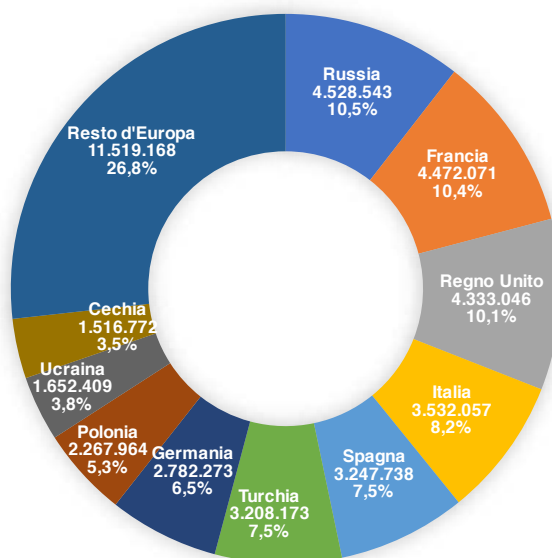
91 Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni, *Indicazioni ad interim sulle misure di prevenzione e controllo delle infezioni da SARS-CoV-2 in tema di*

Distribuzione dei casi nel mondo e in Europa, 29 marzo 2021

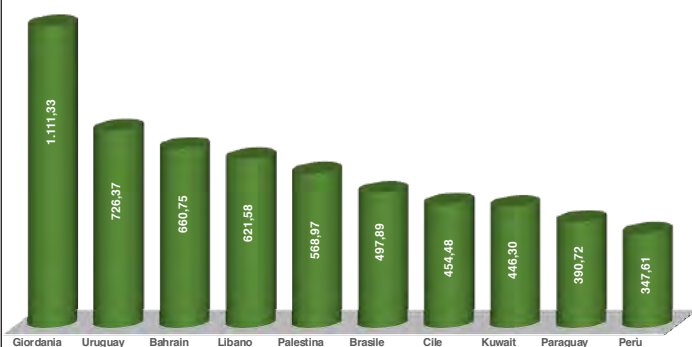
Totale casi positivi Mondo: 126.890.643



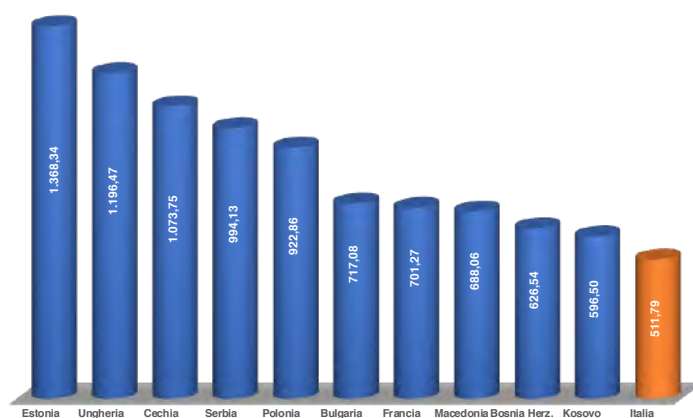
Totale casi positivi Europa: 43.060.214



incidenza casi/100.000 abitanti negli ultimi 14 giorni paesi extraeuropei



incidenza casi/100.000 abitanti negli ultimi 14 giorni Europa



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

È utile indossare la mascherina?

Vi sono solide evidenze scientifiche⁹² sull'utilità della mascherina nel contenimento dell'infezione. Le mascherine, sia di tipo medico quelle cosiddette "di comunità"⁹³, non soltanto riducono il rischio di trasmettere l'infezione agli altri, ma, in caso di infezione, sembrerebbero anche ridurre la quantità di virus ricevuto da chi la indossa, con il risultato di avere infezioni meno pesanti o addirittura asintomatiche⁹⁴.

Una meta-analisi di 12 studi sull'efficacia delle mascherine nel combattere non solo il Sars-Cov-2, ma anche il Sars-Cov e virus influenzali e para-inflenziali, ha dimostrato che l'utilizzo delle mascherine, in spe-

varianti e vaccinazione anti COVID-19. Versione del 13 marzo 2021. Roma: Istituto Superiore di Sanità (Rapporto ISS COVID-19 n. 4/2021). <https://bit.ly/3bXILvH>
92 Lynne Peeples, *Face masks: what the data say*. Nature, 6 ottobre 2020. <https://www.doi.org/10.1038/d41586-020-02801-8>

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

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

cial modo quelle per uso medico, è efficace nel prevenire la trasmissione delle malattie dell'apparato respiratorio⁹⁵.

L'OMS, che nei primi mesi della pandemia raccomandava l'uso delle mascherine solo per i malati di Covid-19 e per chi si prendeva cura di una persona infetta, oggi ne raccomanda⁹⁶ l'utilizzo come parte di un insieme di misure per limitare la diffusione del rischio, insieme all'igiene delle mani, al distanziamento fisico, all'astenersi dal toccarsi la faccia, all'etichetta respiratoria, all'adeguata ventilazione negli ambienti al chiuso, ed all'attività di test, tracciamento dei contatti, isolamento dei casi positivi e quarantena dei contatti stretti.

I CDC hanno recentemente pubblicato nuovi dati che dimostrano come l'utilizzo delle mascherine - sia di stoffa che chirurgiche - possa ridurre significativamente la trasmissione del virus, sino a oltre il 95%,

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

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

se correttamente indossate. Secondo i CDC la soluzione ottimale è una maschera chirurgica (o medica) strettamente annodata intorno alle orecchie, o una doppia maschera, chirurgica e di stoffa⁹⁷.

Attualmente in Italia è obbligatorio indossare la mascherina nei luoghi al chiuso diversi dalle abitazioni private e in tutti i luoghi all'aperto a eccezione dei casi in cui sia garantita in modo continuativo la condizione di isolamento. Sono esclusi dall'obbligo i soggetti che fanno sport, i bambini di età inferiore ai sei anni, ed i soggetti con patologie o disabilità incompatibili con l'uso della mascherina⁹⁸.

Il NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases), l'Istituto di Ricerca federale USA che promuove la ricerca di base ed applicata sulle malattie infettive, ha evidenziato⁹⁹ come l'utilizzo della mascherina sia efficace

nel limitare l'infezione solo se fa parte di una "cassetta degli attrezzi" complessiva della quale fanno parte il distanziamento fisico, l'igiene delle mani, l'incremento dei test, l'isolamento dei casi positivi, il tracciamento dei contatti, la limitazione degli assembramenti. Questi strumenti "a bassa tecnologia" sono essenziali per prevenire la diffusione della SARS-CoV-2, e saranno necessari anche dopo l'inizio delle vaccinazioni, dal momento che ci vorranno almeno diversi mesi prima che un numero sufficiente di persone venga vaccinato per creare una immunità di gregge su base demografica.

Quanto dura l'immunità? È possibile reinfezzarsi?

Vi sono molteplici evidenze¹⁰⁰ di persone che si sono reinfezzate ad alcuni mesi di distanza dalla prima infezione. Il primo caso di reinfezione è stato documentato¹⁰¹ a Hong Kong, e riguarda una persona che a distanza di 142 giorni dalla prima infezione, è stata reinfezzata da un ceppo di virus diverso da quello che aveva innescato la prima infezione. Il paziente, un uomo di 33 anni, era stato ricoverato in ospedale a fine marzo con sintomi lievi ed era stato dimesso a metà aprile. La seconda infezione è stata individuata il 15 agosto a seguito di un controllo all'aeroporto di Hong Kong, dove il paziente era tornato dopo

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

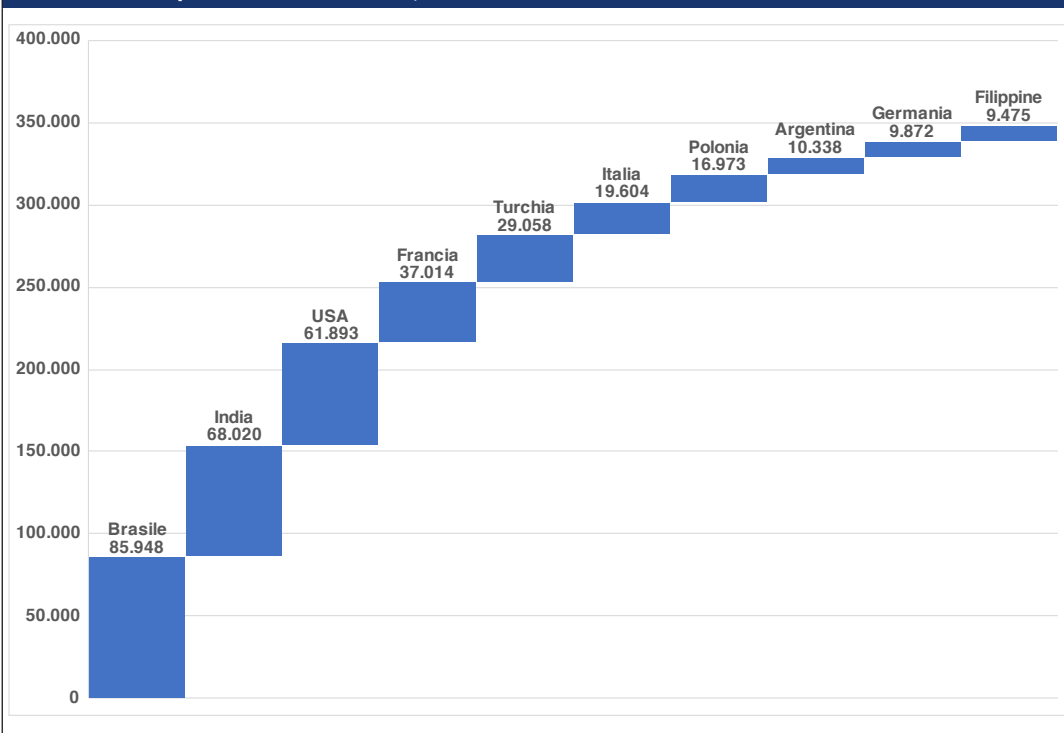
98 Dpcm del 2 marzo 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n. 52 del 2 marzo 2021, S.O. n. 17, art. 1.

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

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

101 Kelvin Kai-Wang To, Ivan Fan-Ngai Hung, et al., *Covid-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing*, *Clinical Infectious Diseases*, ciaa1275, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1275>

Prime 10 nazioni per numero di nuovi casi, 29 marzo 2021



Dati OMS

un viaggio in Spagna con scalo in Gran Bretagna. In Olanda è stato documentato¹⁰² il primo caso di reinfezione con esito fatale: una donna immunocompromessa di 89 anni, sottoposta a chemioterapia, era stata ricoverata per cinque giorni durante la prima infezione e quindi guarita. Circa due mesi dopo, dopo aver effettuato un nuovo ciclo di chemioterapia, ha nuovamente manifestato sintomi severi, è risultata positiva al Covid-19, e dopo tre settimane di ricovero è deceduta. In Danimarca è stato realizzato uno studio di popolazione su oltre mezzo milione di persone testate sia durante la prima ondata pandemica (1 marzo-31 maggio) che durante la seconda (1 settembre - 31 dicembre 2020). Tra le circa 11.000 persone che erano risultate positive durante la prima ondata, sono stati riscontrati 72 casi positivi durante la seconda ondata, pari allo 0,65%. La protezione garantita dalla precedente infezione è risultata pari all'80%; non sono state riscontrate differenze significative legate al sesso né al tempo trascorso tra la prima e la seconda infezione, mentre per le persone di età superiore ai 65 anni il livello di protezione è sceso al 47%¹⁰³.

A seguito della comparsa delle varianti virali, tra la fine del 2020 e l'inizio del 2021, sono state documentate reinfezioni ad opera delle principali VOC (variants of concern): la B.1.1.7 o "inglese", la B.1.351 o "sudafricana", la P.1 o "brasiliana"¹⁰⁴. In Brasile è stata documentata an-

102 Marlies Mulder, Dewi S J M van der Vegt, et al., *Reinfection of SARS-CoV-2 in an immunocompromised patient: a case report*, *Clinical Infectious Diseases*, ciaa1538, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1538>

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

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

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

che la co-infezione ad opera di sue differenti varianti del virus, una delle quali conteneva la mutazione E484K¹⁰⁵.

La possibilità che chi ha contratto l'infezione durante la prima ondata possa reinfezzarsi ad opera di una variante potrebbe essere una delle cause del notevole incremento dei casi all'inizio del 2021 a Manaus, nella regione brasiliana delle Amazonas, dove si stimava che il 76% della popolazione si fosse infettata durante la prima ondata¹⁰⁶.

Anche la severità dell'infezione può influire sulla risposta immunitaria dopo il superamento della malattia. In uno studio¹⁰⁷, condotto in Catalogna su oltre 200 pazienti seguiti per 240 giorni dopo l'infezione, chi aveva avuto una infezione lieve o asintomatica mostrava un decadimento poco rilevante nell'attività di neutralizzazione, anche sei mesi dopo l'inizio dei sintomi o la diagnosi. Gli individui ospedalizzati mostravano invece titoli neutralizzanti più alti, che sono diminuiti seguendo un modello a due fasi, con un declino iniziale rapido che è significativamente rallentato dopo circa 80 giorni. Nonostante questo decadimento iniziale, l'attività neutralizzante a sei mesi è rimasta più elevata tra gli individui ospedalizzati rispetto ai sintomatici lievi.

Il sistema immunitario umano è altamente complesso e i suoi meccanismi non sono stati ancora decifrati del tutto. Oltre alla risposta anticorpale, è fondamentale il ruolo del sistema immunitario adattativo, i cui componenti fondamentali sono le cellule B (che producono gli anticorpi), le cellule T CD4+ e le cellule T CD8+. Questi tipi di cellule svolgono ruoli diversi, che è fondamentale studiare per capire l'immunità adattativa al SARS-CoV-2: le funzioni specifiche e la cinetica di queste risposte immunitarie adattative hanno infatti importanti implicazioni nella messa a punto dei vaccini contro il Covid-19 e nel verificare la memoria immunitaria contro la reinfezione¹⁰⁸. Una ricerca realizzata dall'università tedesca di Tübingen sulle risposte degli anticorpi e delle cellule T specifici SARS-CoV-2 in campioni di individui che hanno superato il Covid-19, seguiti fino a sei mesi dopo l'infezione, ha evidenziato risposte anticorpale decrescenti per la proteina S e stabili per la proteina N, mentre la risposta delle cellule T rimane robusta e tende persino ad aumentare sia in frequenza che in intensità¹⁰⁹. Tre recenti ricerche, la prima realizzata negli Stati Uniti, la seconda in Australia, la terza in Italia¹¹⁰, hanno analizzato le varie tipologie di me-

moria immunitaria contro il virus presenti nei pazienti che hanno superato l'infezione, riscontrando la presenza di anticorpi, di cellule B e di cellule T specifiche in gran parte dei sieri anche 6-8 mesi dopo l'infezione: i dati sembrano quindi indicare che nella maggior parte degli individui l'immunità contro il Covid-19 potrebbe essere di lunga durata. Uno studio¹¹¹ condotto negli Stati Uniti su 87 pazienti seguiti sino a sei mesi dopo l'infezione ha approfondito il ruolo dei linfociti B nella risposta immunitaria al virus. Dallo studio è emerso che, mentre il livello degli anticorpi IgM e IgG specifici diminuisce significativamente col passare dei mesi, il numero di linfociti B rimane invariato. Queste cellule hanno continuato a riprodursi sino alla fine del periodo di osservazione dei pazienti, e gli anticorpi espressi hanno mostrato una maggiore potenza e resistenza alle mutazioni dell'area RBD della proteina spike, indice di una continua evoluzione della risposta umorale. Un altro studio realizzato in Israele ha dimostrato che la capacità delle cellule B di produrre anticorpi altamente efficienti nel neutralizzare il virus dopo il superamento dell'infezione sembra maggiore nei pazienti che hanno avuto l'infezione in forma severa¹¹².

Come esistono sensibili differenze nella risposta individuale all'infezione, così anche la durata e la forza della protezione garantita dal sistema immunitario a chi ha superato l'infezione sono estremamente variabili. I ricercatori dell'Università Duke-NUS di Singapore hanno seguito per sei mesi dei pazienti che avevano superato l'infezione, concentrando l'attenzione sugli anticorpi neutralizzanti, che nel 40% circa dei casi non hanno mai raggiunto il livello considerato minimo per poter inibire la replicazione virale oppure sono decaduti rapidamente, mentre nel restante 60% invece sono decaduti molto lentamente o non sono decaduti affatto, ed in pochi casi (circa il 2%) sono continuati ad aumentare anche a distanza di tre mesi e più dall'infezione. Oltre alla quantità, i ricercatori hanno misurato anche la cosiddetta "avidità" degli anticorpi neutralizzanti, ovvero la forza con la quale si legano alle proteine virali, e hanno scoperto che essa gioca un ruolo importante nel determinare non solo il livello, ma anche il tasso di declino degli anticorpi neutralizzanti. Livello e avidità degli anticorpi sono stati ulteriormente correlati con altri marcatori immunitari, come le citochine e le cellule T, ed utilizzando algoritmi di machine learning è stato possibile definire modelli di previsione della durata dell'immunità per i pazienti con Covid-19, variabile da poche settimane a decenni¹¹³.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ne dell'immunità una significativa perdita di protezione dall'infezione o dalla reinfezione, anche se la protezione contro le forme gravi della malattia dovrebbe essere in gran parte mantenuta¹¹⁴.

Per quanto non impossibile, una reinfezione rimane quindi un caso raro, e la maggior parte dei casi di positività ad un tampone riscontrati dopo aver superato l'infezione sono da considerare come effetto dell'elevata sensibilità dei test molecolari. In uno studio¹¹⁵ condotto al policlinico Gemelli di Roma su 176 pazienti che avevano superato l'infezione è emersa, nel corso dei controlli ambulatoriali effettuati in media dopo un mese e mezzo dalla prima diagnosi, la positività al tampone molecolare di 32 di questi pazienti, ma soltanto in uno di essi l'RNA virale individuato era in grado di replicarsi e soltanto in un altro paziente non erano presenti anticorpi contro il SARS-CoV-2. Dallo studio emerge dunque come nella grande maggioranza dei casi la presenza di RNA virale tra i pazienti che hanno superato l'infezione non è indicatore di contagiosità né tanto meno di una nuova infezione.

Per cercare di capire se un'infezione primaria è protettiva contro la reinfezione, e quanto tale protezione sia correlata con il livello di anticorpi presenti nel siero, un gruppo di ricercatori coreani ha condotto una ricerca sperimentale¹¹⁶ su alcuni furetti che avevano già avuto una infezione da SARS-CoV-2, con diversi livelli di anticorpi neutralizzanti, che sono stati reinfezati con un ceppo eterologo di SARS-CoV-2. Tutti i furetti hanno mostrato una replicazione attiva del virus nel tratto respiratorio superiore e nel tratto gastrointestinale, ma quelli che avevano un livello più elevato di anticorpi neutralizzanti hanno mostrato una replicazione virale attenuata e una più rapida eliminazione del virus. Inoltre, solo i furetti che avevano bassi livelli di anticorpi hanno trasmesso il virus a furetti sani, e l'istopatologia polmonare ha dimostrato nei furetti con alti titoli anticorpali la presenza di regioni infiammatorie limitate rispetto ai gruppi di controllo e con bassi titoli. Questo studio dimostra quindi, in un modello animale, una stretta correlazione tra bassi titoli di anticorpi neutralizzanti e la reinfezione da SARS-CoV-2.

Il virus può diventare endemico?

Se le attività di contenimento e di mitigazione dell'infezione non riusciranno ad eradicare il virus, uno degli scenari possibili è che esso diventi endemico. Il 90% del centinaio tra immunologi, virologi ed infettivologi intervistati dalla rivista Nature nel mese di gennaio 2021 ha risposto che con ogni probabilità il virus non sarà del tutto eradicato, ma continuerà a circolare tra la popolazione umana. Non riuscire ad eradicare il virus non significa però che i decessi e le infezioni severe proseguiranno come negli ultimi mesi, costringendo le comunità a proseguire con rigide misure di isolamento sociale. Il futuro dipenderà molto dal tipo di immunità che le persone acquisiranno attraverso l'infezione o la vaccinazione e da come il virus si evolverà¹¹⁷.

Ad oggi, oltre al SARS-CoV-2, esistono altri sei coronavirus in grado di trasmettersi da uomo a uomo; di questi, quattro hanno una cir-

colazione endemica, provocano sintomi lievi e non costituiscono una minaccia per la salute pubblica, mentre i rimanenti due, Sars-CoV-1 e MERS, hanno tassi di letalità più elevati anche del Sars-CoV-2 ma sono stati contenuti e non hanno mai avuto una diffusione sostenuta. L'analisi dei dati immunologici ed epidemiologici dei quattro coronavirus umani endemici evidenzia che dopo l'infezione con uno di questi virus l'immunizzazione totale o "sterilizzante", che previene la riproduzione del patogeno, svanisce rapidamente, ma l'immunità che attenua la patologia e/o riduce la trasmissibilità dell'infezione ha una durata più lunga. Le indagini di sieroprevalenza indicano che per questi quattro virus la prima infezione avviene tra i tre e i cinque anni di vita, e prima dei quindici anni di età praticamente tutti siamo stati infettati. Se applichiamo questa dinamica anche al SARS-CoV-2, potremmo passare dunque da una fase di emergenza epidemica, nella quale il nuovo patogeno ha investito una popolazione completamente vergine causando una malattia severa nei gruppi più vulnerabili per età e patologie, ad una fase endemica, nella quale gli individui si infetterebbero da piccoli, poi continuerebbero a reinfezarsi periodicamente ed a trasmettere il virus, ed avrebbero la malattia in forme lievi con tassi di letalità complessivi pari o inferiori a quelli dell'influenza stagionale. In questo scenario, la vaccinazione potrebbe giocare un ruolo, soprattutto se il suo effetto fosse quello di limitare le forme severe della malattia e non quello di bloccare la circolazione del virus.

In una recente ricerca¹¹⁸ un gruppo di scienziati americani ha elaborato un modello matematico che, sulla base di vari parametri degli altri coronavirus umani endemici (età della prima infezione, tasso di riproduzione, durata dell'immunizzazione, severità della malattia nelle reinfezioni, tasso di letalità nella prima infezione), disegna una serie di scenari sul passaggio dalla fase pandemica alla fase endemica.

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

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

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

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

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

I sintomi della malattia Covid-19 sono febbre, tosse, difficoltà respira-

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

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

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

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

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

torie, 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 Salute¹¹⁹.

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.

Secondo le linee guida dell'ECDC¹²⁰, recepite in Italia dal Ministero della Salute¹²¹, possiamo avere:

- un caso possibile, quando una persona manifesta sintomi clinici (febbre, tosse, difficoltà respiratorie, perdita del gusto o dell'olfatto);
- un caso probabile, quando ai sintomi clinici si unisce un link epidemiologico nei 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi (per esempio contatto stretto¹²² con un caso confermato, oppure aver vissuto o lavorato in una istituto residenziale per persone vulnerabili nel quale è confermata la trasmissione di Covid-19), oppure una radiografia evidenzia lesioni compatibili con il Covid-19;
- Caso confermato: qualunque persona che è risultata positiva al test per la ricerca dell'acido nucleico del virus SARS-CoV-2 (test molecolare) oppure ad un test per il rilevamento delle proteine virali (test antigenico) effettuato entro cinque giorni dalla comparsa dei sintomi o entro sette giorni dall'esposizione al virus.

Come viene diagnosticata la malattia Covid-19?

Il panorama dei test utilizzabili per la diagnosi dell'infezione è in continua evoluzione¹²³. FIND (Foundation for Innovative New Diagnostic), organizzazione no-profit con sede a Ginevra che agisce come Collaborating Center dell'OMS per il potenziamento dei laboratori e la valutazione delle tecnologie diagnostiche, mantiene sul proprio sito un database aggiornato¹²⁴ di tutte le soluzioni diagnostiche disponibili, con valutazioni di performance indipendenti, letteratura disponibile e risorse per il training. Al 19 febbraio risultano disponibili in tutto il mondo 1.131 tipi di test, tra cui 445 sierologici, 204 antigenici, 436

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

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

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

122 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.

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

124 FIND, *SARS-CoV-2 Diagnostic Pipeline*. <https://www.finddx.org/Covid-19/pipeline/>

molecolari e 46 di altra natura o per i quali non sono disponibili informazioni dettagliate.

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

Oltre ai test RT-PCR, vengono utilizzati test basati sul rilevamento, nei campioni del paziente, delle proteine virali (antigeni). Questi test, che utilizzano modalità di raccolta del campione del tutto analoghe a quelle dei test molecolari (tampone naso-faringeo) abbattano notevolmente i tempi di risposta, ma sulla base delle indicazioni dell'OMS¹²⁵ il loro utilizzo è indicato nel caso in cui la RT-PCR non sia facilmente disponibile o siano richiesti tempi di risposta più brevi. L'ECDC ha sottolineato¹²⁶ come il loro utilizzo possa contribuire ad aumentare la capacità di test in termini di riduzione dei costi e dei tempi di risposta, ed ha fissato valori minimi dell'80% per la sensibilità (capacità di individuare gli antigeni del virus) e del 97% per la specificità (capacità di distinguere gli antigeni del SARS-CoV-2 da quelli di altri coronavirus). In Italia i test antigenici sono stati introdotti nell'estate 2020 negli aeroporti per lo screening dei passeggeri in arrivo da aree ad alta prevalenza, quindi il loro utilizzo si è progressivamente allargato anche in altri contesti, come per esempio gli screening di comunità o il tracciamento dei contatti asintomatici, richiedendo comunque in caso di risultato positivo la conferma con un test molecolare. Con una recente circolare¹²⁷ il Ministero della Salute ha autorizzato l'utilizzo dei test antigenici di ultima generazione (ad immunofluorescenza con lettura in microfluidica) in alternativa ai test molecolari, specie se utilizzati entro la prima settimana di infezione. Qualora tuttavia le condizioni cliniche del paziente mostrino discordanze con l'esito del test antigenico, la RT-PCR rimane il gold standard per la conferma di Covid-19.

Negli Stati Uniti la FDA ha autorizzato¹²⁸ il primo kit antigenico che può essere utilizzato a casa senza prescrizione medica. Il kit, realizzato da una società australiana, include un tampone nasale sterile, un contagocce, un liquido di elaborazione e un analizzatore che si collega tramite bluetooth ad una app installata sullo smartphone dell'utente, e fornisce i risultati in circa 20 minuti.

Una ulteriore semplificazione dell'esecuzione dei test e riduzione nei tempi di risposta potrebbe venire dai test rapidi salivari. Negli Stati Uniti la Food and Drug Administration (FDA) ha autorizzato l'utilizzo in emergenza di diversi test salivari, tra cui uno realizzato dalla Rutgers University¹²⁹, un altro, denominato SalivaDirect, dalla Yale School

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

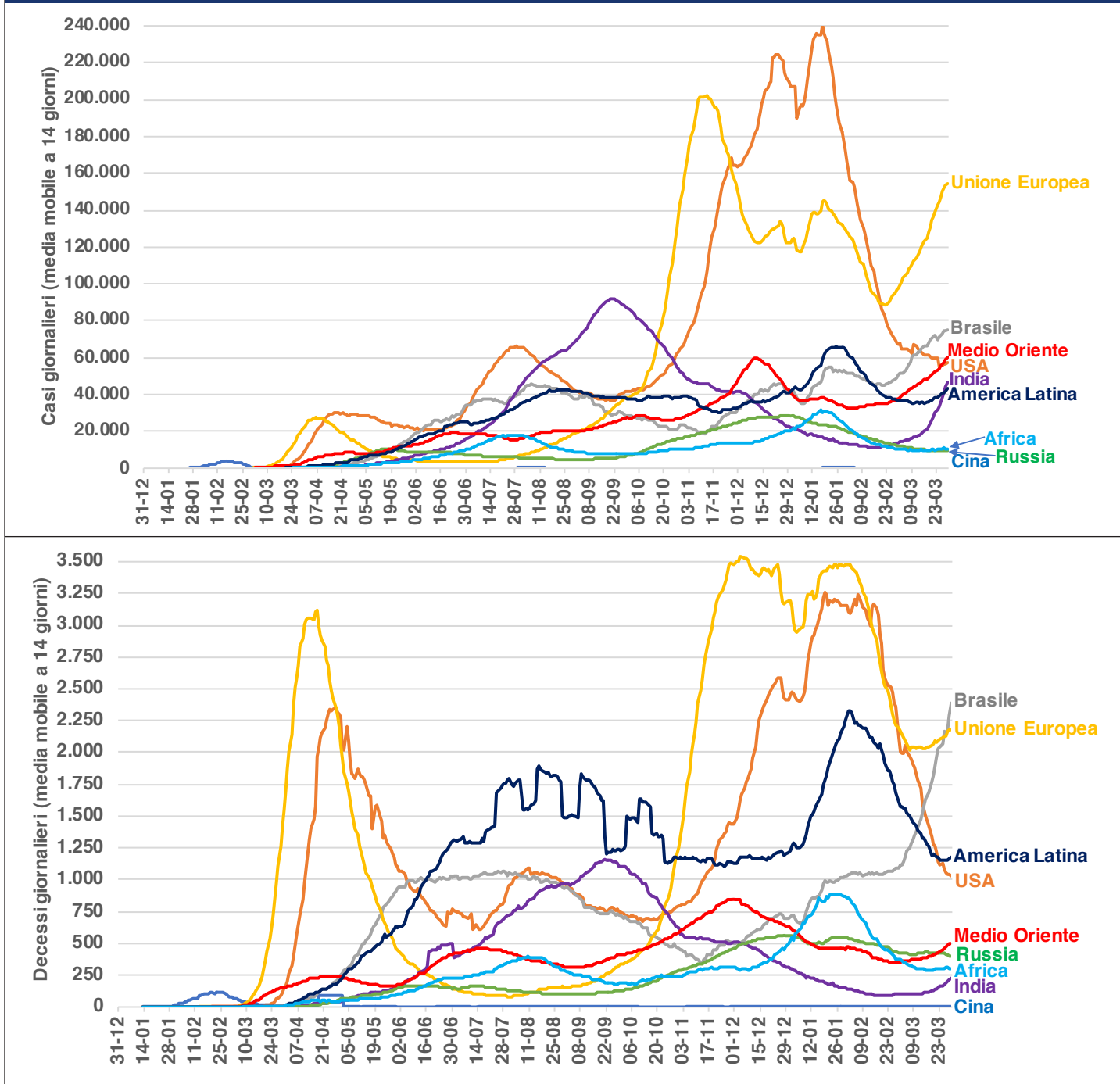
126 ECDC, *Technical Report - Options for the use of rapid antigen tests for COVID-19 in the EU/EEA and the UK*, 19 November 2020. <https://bit.ly/35sOoy7>

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

128 FDA News Release, *Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Antigen Test as First Over-the-Counter Fully At-Home Diagnostic Test for COVID-19*, 15 dicembre 2020. <https://bit.ly/37oWNnG>

129 Hung Kai-Feng, Sun Yi-Chen, et al., *New Covid-19 saliva-based test. How*

Casi e decessi giornalieri nelle aree più colpite, 29 marzo 2021



Elaborazione su dati OMS

of Public Health¹³⁰. In Israele, presso lo Sheba Medical Center di Ramat Gan, il più grande ospedale della nazione, viene attualmente sperimentato un test salivare, per il quale è stata richiesta l'autorizzazione delle autorità regolatorie, che viene effettuato autonomamente dal paziente sciacquando la bocca con una soluzione salina e depositando il liquido in una provetta, che viene inserita in un apparecchio che in po-

good is it compared to the current nasopharyngeal or throat swab test? Journal of the Chinese Medical Association, 27 luglio 2020. <https://www.doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000396>

130 Chantal B.F. Vogels, Doug Brackney, et al., *SalivaDirect: A simplified and flexible platform to enhance SARS-CoV-2 testing capacity*. Med, Vol 2, Iss. 3, 12 March 2021, Pages 263-280.e6. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.12.010>

chi secondi determina la positività o meno del campione¹³¹.

Le sperimentazioni effettuate in Italia hanno dimostrato che il campione salivare campione è affidabile quanto i tamponi naso-faringei se utilizzato nei test molecolari e nei test antigenici di laboratorio, mentre i test antigenici rapidi (cosiddetti POC, "point of care") hanno dato risultati modesti, molto inferiori ai test antigenici rapidi che utilizzano il tampone nasale¹³².

131 Reuters, *Israeli hospital trials super-quick saliva test for Covid-19*. 13 agosto 2020. <https://reut.rs/2E5axaU>

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

Sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità è disponibile un documento¹³³ che fornisce le indicazioni più aggiornate per la diagnostica e i criteri di scelta dei test disponibili a seconda dei diversi contesti per un loro uso razionale e sostenibile in termini di risorse.

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

Accanto ai sistemi diagnostici classici, si stanno sperimentando anche strade più innovative, come l'analisi dei Composti Organici Volatili (VOC), che vengono prodotti a seguito delle reazioni biochimiche nelle cellule umane ed emessi col respiro. La società Breathonix, una spin-off della NUS, l'Università Nazionale di Singapore, ha sviluppato un test che rileva i composti organici volatili (COV) nel respiro di una persona. Per effettuare questo test, secondo le informazioni fornite dai ricercatori¹³⁴, basta semplicemente soffiare in un bocchaglio usa e getta collegato a un "campionatore di respiro ad alta precisione", che utilizzando algoritmi di machine learning restituisce il risultato in meno di un minuto. Un sistema simile, ma che utilizza una tecnologia diversa, è quello che sta sviluppando in Italia l'ENEA¹³⁵: anche in questo caso occorre soffiare in una cannucchia collegata a uno specifico dispositivo. Il sistema dell'ENEA si basa sul principio in base al quale la presenza del virus SARS-CoV-2 nel respiro induce un cambiamento sulla luce riflessa, individuato attraverso algoritmi identificativi che permettono una risposta in 10/15 minuti senza l'utilizzo di reagenti.

Alcuni ricercatori del Massachusetts Institute of Technology hanno realizzato una ricerca¹³⁶, costruendo un database con le registrazioni della tosse di oltre 5.300 persone, la metà delle quali positive al SARS-CoV-2, che è stato successivamente utilizzato per "addestrare" un sistema di intelligenza artificiale. Al termine della fase di apprendimento, il sistema si è rivelato in grado di diagnosticare il Covid-19 a partire da registrazioni della tosse inviate tramite smartphone con una sensibilità del 98,5% e una specificità del 94% rispetto ai tamponi molecolari effettuati sugli stessi soggetti.

Un aiuto nell'individuazione dei casi positivi potrebbe venire anche dall'olfatto dei cani, che già oggi vengono addestrati per individuare esplosivi o alcune malattie, come il cancro al colon o il diabete. Il naso di un cane contiene circa 300 milioni di recettori olfattivi, contro i 5 o 6 milioni del naso di un uomo. In uno studio¹³⁷ condotto dalla facoltà

di veterinaria dell'Università di Hannover otto cani, addestrati per una settimana ad annusare la saliva o le secrezioni tracheo-bronchiali di pazienti infettati, sono stati in grado di distinguere i casi positivi su oltre 1.000 campioni di con una sensibilità dell'83% e una specificità del 96%. In Francia è stato pubblicato uno studio¹³⁸ condotto su 6 cani ai quali sono stati sottoposti i campioni di sudore ascellare di 177 persone, 95 delle quali positive, e che sono stati in grado di individuare i campioni della persona infetta con un tasso di successo variabile tra il 76% e il 100%. Test sull'utilizzo di "cani Covid" sono in corso in Gran Bretagna¹³⁹, in Australia¹⁴⁰ e presso l'aeroporto di Helsinki in Finlandia¹⁴¹.

Che cosa sono i test sierologici? a cosa servono?

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

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

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

Sul mercato sono presenti numerosi test sierologici sia classici che rapidi, anche dotati di marchio CE. Ad oggi mancano però studi di comparazione e validazione clinica, e i dati disponibili indicano una certa

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

134 NUSnews, *60-second breath test to detect Covid-19*, 20 ottobre 2020.

<https://nus.edu/3kweLbQ>

135 *Salute: Covid, da ENEA un dispositivo per test rapidi sul respiro*, 22 ottobre 2020.

<https://bit.ly/2Tr3Q7y>

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

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

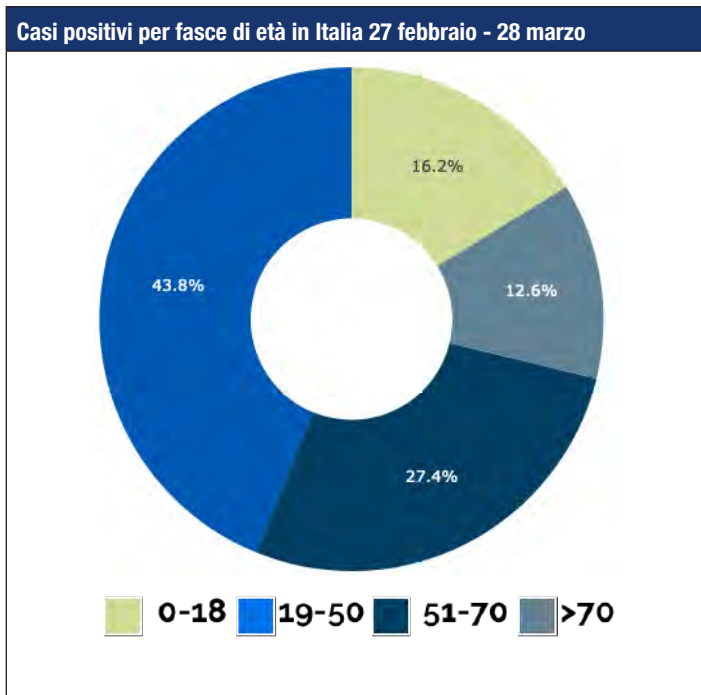
[org/10.1186/s12879-020-05281-3](https://doi.org/10.1186/s12879-020-05281-3).

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

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

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

141 Jon Henley, *'Close to 100% accuracy': Helsinki airport uses sniffer dogs to detect Covid*. The Guardian, 24 settembre 2020. <https://bit.ly/33F5wub>



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 raccomanda¹⁴² di non utilizzare test sierologici per la diagnosi clinica o nel contact tracing. Questi test non hanno pertanto valore diagnostico, se non in determinati casi associati alla sintomatologia ed al decorso clinico del singolo paziente; la ricerca degli anticorpi specifici effettuata con i test sierologici è invece estremamente utile negli studi epidemiologici, per la valutazione della reale circolazione di un virus nella popolazione dopo un evento epidemico.

Chi viene colpito dalla malattia Covid-19?

Il sistema di sorveglianza dell'Istituto Superiore di Sanità sul Covid-19¹⁴³ evidenzia, sulla base di 3.472.700 casi positivi al 28 marzo, una età mediana di 47 anni, per il 51,3% di sesso femminile, con 128.177 casi positivi (3,7%) tra gli operatori sanitari. Per quanto riguarda invece i 549.941 casi riferibili ai 30 giorni precedenti il 28 marzo, l'età mediana è di 45 anni, con il 50% di uomini e 4.339 casi (0,8%) tra gli operatori sanitari. Il 16,2% dei casi dell'ultimo mese riguarda persone di età sino a 18 anni, il 43,8% tra i 19 e i 50 anni, il 27,4% tra i 51 e i 70 anni, e il 12,6% oltre i 70 anni. Nei trenta giorni precedenti il 28 marzo si sono verificati 7.926 decessi per Covid-19.

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

Il primo fattore di rischio che può rendere severi, critici o fatali gli effetti dell'infezione è quello dell'età. Al 28 marzo il tasso medio di letalità in Italia è pari complessivamente al 3,1%: dello 0,01% da 0 a 9 e da 20 a 29 anni, dello 0,05% tra 30 e 39, dello 0,16% tra 40 e 49, dello 0,57% tra 50 e 59, del 2,61% tra 60 e 69, del 9,05% tra 70 e 79, del 19,4% tra 80 e 89, e del 26,73% per gli ultranovantenni. L'età mediana dei deceduti è di 83 anni, per il 56,1% uomini. L'ultimo report dell'Istituto Superiore di Sanità sui 104.958 pazienti deceduti in Italia dall'inizio della pandemia al 24 marzo 2021 evidenzia come i de-

cessi tra le persone con meno di 50 anni rappresentino nel complesso l'1,1% del totale, contro il 3,3% della fascia 50-59 anni, il 9,5% della fascia 60-69 anni, il 24,3% della fascia 70-79 anni, il 41,4% della fascia 80-89 anni, e il 20,3% della fascia degli ultranovantenni¹⁴⁴.

Dal momento che spesso le persone più anziane non presentano all'inizio i tipici sintomi della malattia, l'Istituto Superiore di Sanità ha recentemente pubblicato i risultati di uno studio effettuato sulle cartelle cliniche di oltre 3.000 casi di pazienti deceduti in ospedale¹⁴⁵. Dai dati è emerso che il numero di sintomi avvertiti decresce con l'età, soprattutto febbre, tosse e diarrea, e che molte persone infette di età avanzata è paucisintomatica sino all'aggravamento improvviso delle condizioni. Questa atipicità della sintomatologia nelle persone di età avanzata costituisce un rischio ulteriore, perché può influire negativamente sulla tempestività delle cure.

L'infezione colpisce con maggiore severità i pazienti che presentano qualche comorbilità: l'analisi delle cartelle cliniche di un campione di 6.713 persone decedute evidenzia che solo il 3,1% non aveva, al momento della diagnosi di positività, alcuna patologia preesistente; l'11,9% presentava una patologia, il 18,5% presentava due patologie, il 66,6% presentava tre o più patologie. Tra le patologie pregresse più frequentemente osservate nei pazienti deceduti, il 65,7% soffriva di ipertensione, il 29,3% di diabete mellito di tipo 2, il 27,9% di cardiopatia ischemica, il 24,3% di fibrillazione atriale, il 23,6% di demenza, il 21,2% di insufficienza renale cronica. Tra i 96.141 pazienti deceduti al 1 marzo scorso, 1.055 (1,1%) avevano meno di 50 anni, 254 (0,26%) meno di 40 anni. Tra questi ultimi 36 non presentavano patologie di rilievo, 156 presentavano gravi patologie preesistenti, e di 62 non si hanno informazioni cliniche.

Una analisi condotta dal CDC su oltre 1,3 milioni di casi positivi accertati negli Stati Uniti tra il 22 gennaio e il 31 maggio¹⁴⁶ ha evidenziato come maggiori fattori di rischio le malattie cardiovascolari, il diabete e le malattie polmonari croniche. Le persone anziane con comorbilità hanno inoltre maggiori probabilità sia di contrarre il Covid-19 che di contrarlo in forma severa: il tasso di ospedalizzazione tra coloro che presentano comorbilità è di sei volte superiore rispetto a coloro che non presentano fattori di rischio, e la mortalità maggiore di dodici volte. Lo studio evidenzia inoltre una sproporzione per gruppi etnici: sui quasi 600.000 pazienti positivi per i quali erano disponibili queste informazioni, il 33% erano latino-americani e il 22% neri. Questa sproporzione è stata confermata da un altro studio¹⁴⁷ condotto negli Stati Uniti, dal quale è emerso che tra le contee più povere, quelle con una popolazione prevalentemente non bianca avevano un tasso di infezione circa otto volte superiore rispetto a quelle abitate prevalentemente da bianchi, e un tasso di fatalità maggiore di oltre nove volte.

Ulteriori conferme a questa maggiore incidenza della malattia tra le persone di colore giunge da due indagini condotte su grandi coorti di

144 Istituto Superiore di Sanità, *Epidemia COVID-19 - Aggiornamento nazionale*, 24 marzo 2021, ore 12:00. <https://bit.ly/2O5WBD2>

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

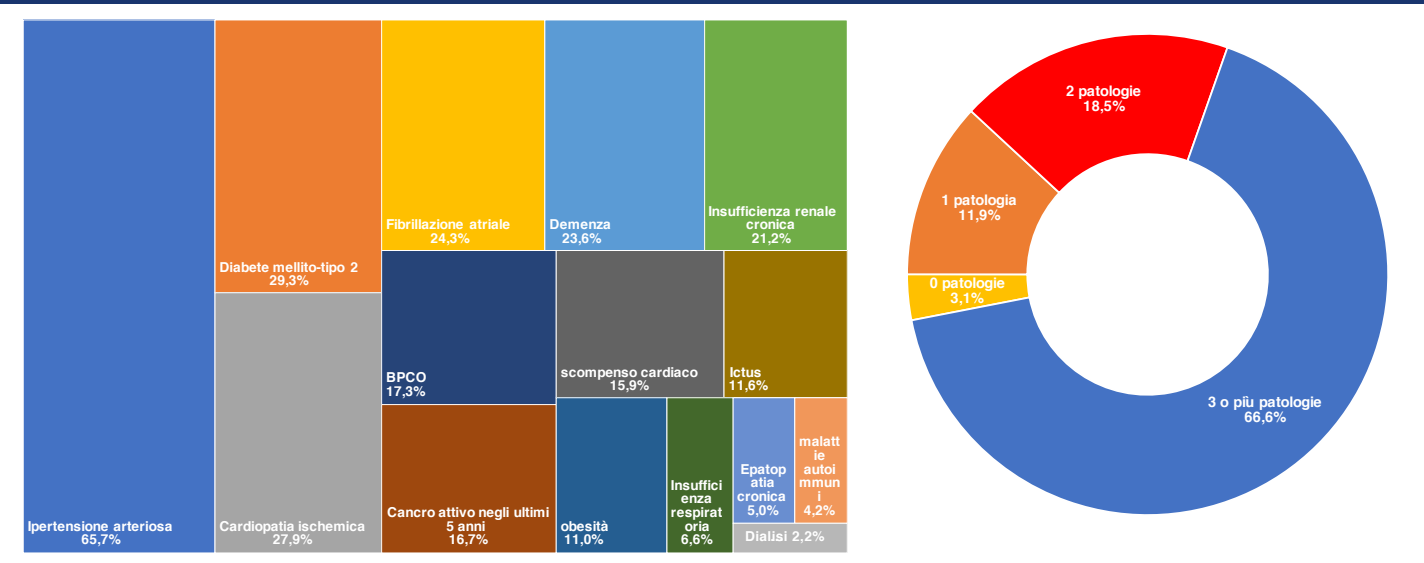
146 Erin K. Stokes, Laura D. Zambrano, Kayla N. Anderson, Ellyn P. Marder, Kala M. Raz, Suad El Burai Felix, Yunfeng Tie, Kathleen E. Fullerton, *Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020*. *CDC Morbidity and Mortality weekly report*, 15 giugno 2020. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6924e2.htm>

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

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

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

Principali patologie associate ai decessi in Italia, 1 marzo 2020



Elaborazioni Istituto Superiore di Sanità su un campione di 6.713 decessi

pazienti. La prima indagine¹⁴⁸, realizzata centinaia di migliaia di cartelle cliniche elettroniche del Veterans Affairs Department, l'Agenzia federale USA che si occupa dei militari in congedo, ha mostrato che nel periodo compreso tra l'8 febbraio e il 22 luglio 2020 i pazienti neri e ispanici avevano rispettivamente 1,9 e 1,8 volte più probabilità dei bianchi di risultare positivi. Dalla seconda indagine¹⁴⁹, realizzata anch'essa negli USA e che ha passato in rassegna 13.312 residenze per anziani nel periodo compreso tra il 1 gennaio/24 maggio e il 13 settembre 2020, per complessivi 51.506 decessi associati a Covid-19, è emerso un numero medio di decessi nelle residenze con oltre il 40% dei residenti non bianchi tre volte superiore rispetto alle residenze prevalentemente (>97%) abitate da bianchi.

Una ricerca condotta in Gran Bretagna¹⁵⁰ ha messo in relazione oltre 17 milioni di adulti (il 40% della popolazione totale) con 10.926 decessi per Covid-19, riscontrando come maggiori fattori di rischio il sesso maschile, l'età avanzata, deprivazione, e condizioni mediche come diabete o asma grave. Dallo studio è emerso che rispetto ai bianchi, i neri e gli asiatici hanno tassi di mortalità maggiori.

Uno dei fattori di rischio maggiori per le persone colpite da Covid-19 è costituito dall'obesità. La World Obesity Federation ha recentemente rilasciato un report¹⁵¹ nel quale evidenzia come nei paesi in cui meno della metà della popolazione adulta è classificata come sovrappeso, la probabilità di morte per Covid-19 è pari a circa il 10% del livello dei paesi in cui più della metà della popolazione è classificata come sovrappeso. Dei 2,5 milioni di decessi per Covid-19 registrati entro la fine di febbraio 2021, 2,2 milioni si sono verificati in paesi in cui più della metà della popolazione è classificata come sovrappeso.

148 Christopher T. Rentsch, Farah Kidwai-Khan, et al., *Patterns of Covid-19 testing and mortality by race and ethnicity among United States veterans: A nationwide cohort study*. PLOS Medicine, September 22, 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.100337>

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

150 Williamson, E. J. et al. *OpenSAFELY: factors associated with Covid-19 death in 17 million patients*. Nature <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4> (2020).

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

Una meta-analisi¹⁵² condotta su 75 studi riguardanti la prima fase della pandemia ha rilevato che le persone obese hanno un rischio di contrarre il coronavirus maggiore di 1,5 volte rispetto alle persone non obese, di 2,1 volte di essere ricoverate in ospedale, di 1,7 volte di avere bisogno della terapia intensiva, e di 1,5 volte di morire.

I CDC hanno effettuato una analisi su circa 3,2 milioni di pazienti di 238 strutture ospedaliere per i quali sono stati misurati peso e altezza, in modo da poter calcolare l'Indice di Massa Corporea (IMC)¹⁵³, ed hanno individuato circa 150.000 pazienti con diagnosi confermata di Covid-19 tra il 1 marzo e il 31 dicembre 2020. Dall'analisi è emersa una relazione tra IMC e severità della malattia, con i rischi più bassi osservati nei pazienti normopeso (IMC da 18,5 a 24,9) e sovrappeso (da 25 a 29,9), e rischi crescenti negli individui con IMC superiori a 30: per i ricoveri, si va da un +7% per i pazienti con IMC tra 30 e 35, sino a un +33% per IMC superiori a 45. Il rischio di decesso invece è risultato maggiore dell'8% per i pazienti con IMC tra 30 e 35, sino ad arrivare ad oltre il 60% per i pazienti con i valori più alti¹⁵⁴.

Tra le categorie a rischio di contrarre forme gravi di Covid-19 ci sono le persone affette da sindrome di Down o trisomia 21, causata dalla presenza di tre cromosomi 21 anziché due, che causa tra l'altro disregolazione immunitaria, differenze anatomiche nel tratto respiratorio superiore che rendono più frequenti le infezioni respiratorie, e un più alto tasso di comorbidità. Dal momento che i fattori pro-infiammatori giocano un ruolo centrale nelle forme severe e fatali di Covid-19, i pazienti down rappresentano una popolazione a rischio, come hanno dimostrato in un recente case report i ricercatori dello Spallanza-

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

153 L'indice di massa corporea (IMC o BMI, dall'inglese body mass index) è un dato biometrico utilizzato per indicare la forma fisica di una persona, ed è pari al rapporto tra peso (espresso in chilogrammi) e quadrato dell'altezza (espresso in metri). Secondo l'OMS un IMC pari o superiore a 25 è indicatore di sovrappeso, un IMC pari o superiore a 30 è indicatore di obesità.

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

ni, che hanno analizzato il decorso clinico di due pazienti Covid-19 con sindrome di Down¹⁵⁵. In una indagine condotta in Gran Bretagna¹⁵⁶ è emerso che questi pazienti hanno un rischio di ospedalizzazione per Covid-19 cinque volte superiore, ed un rischio di decesso dieci volte superiore. Un'altra ricerca, alla quale hanno collaborato la Fondazione Stella Maris di Pisa e l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, ha analizzato il decorso clinico di oltre 1.000 pazienti positivi al Covid-19 con sindrome di Down, ha rivelato che questi pazienti al momento del ricovero in ospedale possono presentare sintomi più gravi (ad esempio, stato confusionale), ed hanno alti tassi di complicazioni polmonari associati a una maggiore mortalità. I dati evidenziano inoltre un significativo incremento del rischio per gli individui con sindrome di Down di età superiore ai 40 anni, quindi di circa 20 anni più giovani del tipico gruppo a rischio nella popolazione generale¹⁵⁷. Anche le persone con disabilità intellettive sembrano avere un maggior rischio di contrarre l'infezione, di ospedalizzazione e di morte. Negli USA un recente studio trasversale ha selezionato, su quasi 65 milioni di cartelle cliniche, quelle di quasi 560.000 pazienti positive al Covid-19. Tra queste, i 127.003 pazienti con disabilità intellettuali sono risultati più suscettibili di ospedalizzazione (63,1% contro 29,1%), ricovero in terapia intensiva (14,5% contro 6,3%), e morte (8,2% contro 3,8%). Le disabilità intellettuali sono il più forte predittore di morte a parte l'età avanzata¹⁵⁸.

In un secondo studio, sempre condotto negli USA e focalizzato sulle persone che soffrono di demenza senile, sono state analizzate 61,9 milioni di cartelle cliniche elettroniche con sistemi di intelligenza artificiale. Dopo aver depurato i dati delle persone con demenza dai fattori concomitanti che sono noti per aumentare il rischio di contrarre il Covid-19, come età avanzata, obesità, asma, diabete, malattie cardiovascolari, vivere in una casa di cura, è emerso che le persone con demenza avevano una probabilità doppia di contrarre il Covid-19¹⁵⁹.

Il Covid-19 si presenta con forme estremamente diverse, da asintomatiche sino a severe, critiche e fatali. Oltre alle comorbilità, una spiegazione può venire anche dalla eterogeneità nella risposta immunitaria innata e adattativa in relazione alla gravità e alla progressione della COVID-19. Un gruppo di ricerca olandese¹⁶⁰ ha realizzato un profilo immunologico dettagliato di 44 pazienti Covid-19, con differenti gradi di gravità, ed ha rivelato tra l'altro una attivazione ritardata dei lin-

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

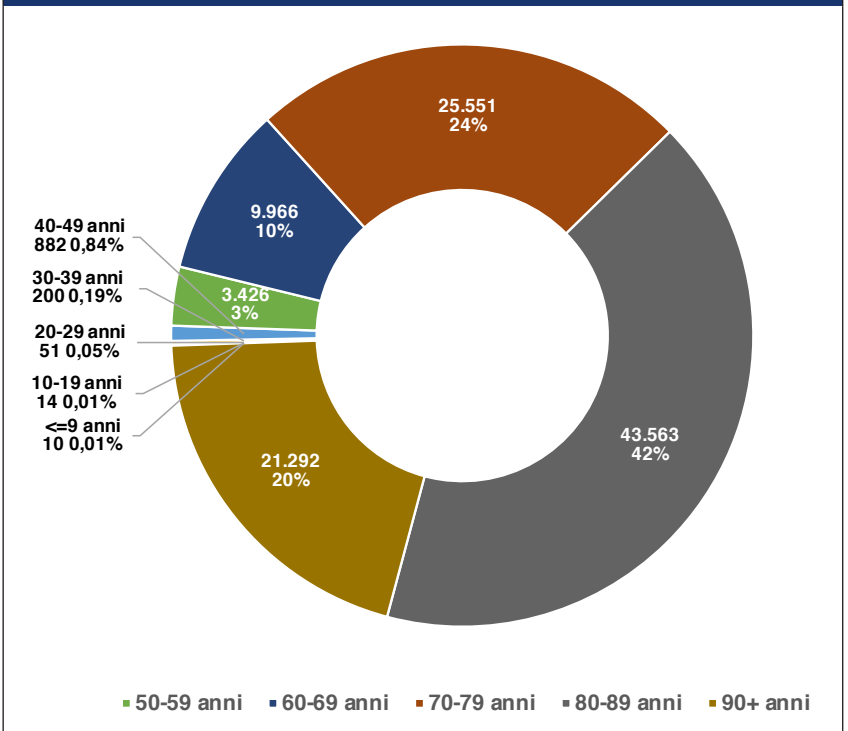
165 European Observatory on Health Systems and Policies, *In the wake of the pandemic - Preparing for Long COVID*. Print ISSN 1997-8065, Web ISSN 1997-8073. Copenhagen 2021. <https://bit.ly/3tNello>

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

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

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

Decessi per fasce di età in Italia, 24 marzo 2021



Dati Istituto Superiore di Sanità

fociti T CD4 e CD8 nei pazienti con le forme più gravi. I dati sembrano quindi indicare che la maggiore o minore attivazione dell'immunità innata nei pazienti Covid-19 influisce sul decorso clinico e sulla maggiore o minore gravità della malattia.

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

Circa un quarto delle persone che hanno avuto l'infezione da Sars-CoV-2 sperimentano sintomi che continuano per almeno un mese, ma circa il 10% non sta ancora bene dopo 12 settimane: è quello che viene ormai definito come "Long Covid". La capacità di diagnosticare e gestire questa condizione, che può essere molto debilitante, è ancora in evoluzione. Essa è associata a una serie di sintomi che si sovrappongono, tra cui affaticamento, dispnea, disturbi da stress post-traumatico, dolori alle articolazioni, cambiamento della voce, tosse, disfagia, anosmia, ansia, depressione e problemi di concentrazione. Esiste ormai una consistente letteratura su questa condizione¹⁶¹, che per la diffusione che sta avendo l'infezione e le sue potenziali conseguenze a medio-lungo termine potrebbe portare a conseguenze socio-sanitarie rilevanti. L'Osservatorio Europeo sui sistemi e le politiche sanitarie, organizzazione supportata dall'OMS che monitora la risposta dei sistemi sanitari nazionali alle emergenze sanitarie, ha recentemente pubblicato un report¹⁶² con alcune linee-guida per una adeguata presa in carico di questi pazienti.

Uno studio osservazionale dell'Università di Washington ha seguito la convalescenza di 177 pazienti positivi al Covid-19 di età compresa tra i 18 e i 94 anni, riscontrando sintomi persistenti dopo la risoluzione dell'infezione nel 26,6% dei pazienti con meno di 40 anni, nel 30,1% tra i 40 e i 64 anni, e nel 43,3% dei pazienti con 65 anni e più. I sin-

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

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

tomii più frequenti sono risultati l'affaticamento e la perdita del gusto o dell'olfatto (13,6% per entrambi), mal di testa, respiro affannoso, dolori muscolari, mal di gola, difficoltà di concentrazione (brain fog). Un terzo dei pazienti ha riportato sintomi persistenti anche sino a nove mesi dopo la risoluzione dell'infezione¹⁶³.

Uno studio britannico¹⁶⁴ ha seguito per circa 5 mesi oltre 1.000 pazienti dimessi dall'ospedale: solo il 29% ha riferito di aver pienamente recuperato. Tra i fattori di rischio, il sesso femminile, la mezza età, l'aver due o più comorbilità precedenti l'infezione, e la severità dell'infezione. Lo studio ha inoltre individuato quattro gruppi tra i pazienti che soffrono di Long Covid: molto gravi (17%), gravi (21%), moderati ma con difficoltà cognitive (17%), lievi (46%).

Tra i sintomi più frequenti associati al long Covid ci sono quelli di natura neurologica. Uno studio della Northwestern University di Chicago elabora i risultati dei primi 100 pazienti curati nell'ambulatorio neurologico dedicato ai convalescenti Covid con sintomi a oltre sei settimane dall'infezione. Le principali manifestazioni neurologiche sono risultate "brain fog" (81%), mal di testa (68%), intorpidimento/stordimento (60%), disgeusia (59%), anosmia (55%), mialgie (55%). L'85% dei pazienti ha segnalato anche affaticamento, tutti hanno segnalato una riduzione della qualità della vita sotto l'aspetto cognitivo e dell'affaticamento¹⁶⁵.

Più della metà di tutti i pazienti Covid-19 ricoverati, indipendentemente dalla loro gestione clinica, hanno riferito la persistenza di questi sintomi anche a distanza di mesi dalla risoluzione dell'infezione. Inoltre, i pazienti ricoverati in terapia intensiva sembrano avere una maggiore prevalenza di sintomi rispetto agli altri pazienti¹⁶⁶.

Una possibile correlazione tra la severità della fase acuta della malattia e la maggiore possibilità di sviluppare il Long Covid emerge anche da uno studio condotto in Francia, dove un grande ospedale della banlieue parigina ha seguito per quattro mesi quasi 500 pazienti ospedalizzati sopravvissuti al Covid-19. oltre la metà ha evidenziato sintomi non presenti nella fase acuta della malattia, come affaticamento, disturbi cognitivi e dell'attenzione, dispnea.¹⁶⁷

Poco si sa ancora sui fattori di rischio specifico per il long Covid o addirittura sui marcatori che permetterebbero di prevederlo. Un recente studio realizzato in Gran Bretagna ha elaborato i questionari compilati da oltre 4.000 pazienti Covid-19, tra cui il 13,3% ha avuto sintomi sino a oltre quattro settimane, il 4,5% oltre otto, e il 2,3% oltre dodici. L'età, il sesso femminile e l'indice di massa corporea sono risultati fat-

tori specifici di rischio di sviluppare il long Covid, mentre la comparsa nella prima settimana di più di cinque sintomi si è rivelato un predittore affidabile di sviluppo di long Covid¹⁶⁸.

Tra le conseguenze della malattia Covid-19, specialmente in chi l'ha avuta nelle sue forme più gravi, c'è la depressione. Una ricerca condotta dall'Università di Harvard e dal Massachusetts General Hospital su poco meno di 4.000 persone che avevano avuto l'infezione, ha rivelato che oltre il 52% mostrava i sintomi di un disordine depressivo. La probabilità di sviluppare stati depressivi è risultata maggiore negli uomini rispetto alle donne e nelle persone che hanno sofferto di emicrania durante la malattia, ma soprattutto sembra correlata alla maggiore severità della malattia sofferta e diminuisce con l'aumento dell'età¹⁶⁹.

Il long Covid ha un pesante impatto anche sui bambini che hanno superato l'infezione. Affaticamento, mal di testa, dolori muscolari e articolari, eruzioni cutanee e palpazioni cardiache, difficoltà di concentrazione e buchi di memoria a breve termine sono tra i sintomi più diffusi nei bambini che continuano ad avere sintomi dopo più di quattro settimane dall'infezione: è quanto emerge da un recente studio¹⁷⁰ basato su un questionario online compilato dai genitori, nel quale si rileva inoltre che solo il 10% dei bambini, al momento della compilazione del questionario, era tornato al livello di attività fisica precedente all'infezione.

Questi indicatori confermano le evidenze che emergono da una ricerca realizzata al Policlinico Gemelli di Roma ha evidenziato che il Covid-19 può avere un impatto a lungo termine anche sulla salute dei bambini, compresi quelli che hanno avuto forme asintomatiche o paucisintomatiche. Più della metà dei bambini che hanno partecipato allo studio hanno riferito almeno un sintomo persistente anche dopo 120 giorni dalla risoluzione dell'infezione, e oltre 4 su 10 è limitato da questi sintomi durante le attività quotidiane. I sintomi più frequenti sono stanchezza, dolori muscolari e articolari, mal di testa, insonnia, problemi respiratori e palpazioni¹⁷¹.

Esiste un vaccino?

Di solito la messa a punto di un vaccino richiede dai cinque ai dieci anni di tempo; per il SARS-CoV-2 invece in meno di un anno si è passati dalla scoperta di un patogeno prima sconosciuto all'inizio delle vaccinazioni in molti paesi del mondo, tra cui l'Europa e l'Italia. Questo risultato è stato possibile grazie all'enorme impegno che si è riversato sulla ricerca sul virus e sulla pandemia da parte degli scienziati di tutto il mondo, che hanno spesso trasferito nella ricerca sul vaccino tecnologie e metodi messi a punto per altri campi. La tecnologia del RNA messaggero, per esempio, sino ad oggi era finalizzata prevalentemente alla messa a punto di farmaci oncologici. Anche i progressi della tecnologia hanno giocato un ruolo importante: i sistemi bio-informatici che consentono il sequenziamento del virus oggi sono quasi una routine di laboratorio, e le tecniche di ingegneria genetica hanno aperto orizzonti impensabili solo pochi anni fa. Per velocizzare i pro-

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

171 Danilo Buonsenso, Daniel Munblit, Cristina De Rose, Dario Sinatti, Antonia Ricchiuto, Angelo Carfi, Piero Valentini. *Preliminary Evidence on Long COVID in children*. MedRxiv, 26 gennaio 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.23.21250375>

Vaccini approvati per l'utilizzo e sperimentazioni interrotte, 26 marzo 2021

| Vaccini approvati | | | | |
|--|--|---|---|---|
| vaccino | OMS | USA | UE | altre nazioni |
| Comirnaty Pfizer/BioNTech | 31 dicembre 2020 https://bit.ly/2JyTDOA | 11 dicembre 2020 https://bit.ly/3nd3Yod | 21 dicembre 2020 https://bit.ly/2WEaybO | UK, Bahrain, Canada, Arabia Saudita, Messico, Singapore, Costa Rica, Cile, Svizzera, Serbia, Argentina, Colombia, Filippine, Hong Kong, Australia, Perù, Nuova Zelanda, Giappone, Brasile, Corea del Sud, Sudafrica |
| BBIBP-CorV Sinopharm - Beijing mRNA-1273 Moderna Sputnik V Gamaleya Institute | | 18 dicembre 2020 https://bit.ly/38hDFau | 6 gennaio 2021 https://bit.ly/3ngox2B | Emirati Arabi Uniti, Bahrain, Cina, Egitto, Pakistan, Perù, Ungheria, Nepal, Argentina, Venezuela, Zimbabwe Canada, Israele, UK, Svizzera, Singapore, Qatar, Vietnam Russia, Bielorussia, Argentina, Bolivia, Serbia, Algeria, Palestina, Venezuela, Paraguay, Turkmenistan, Ungheria, Emirati Arabi, Iran, Guinea, Tunisia, Armenia, Messico, Nicaragua, Bosnia Herzegovina, Libano, Myanmar, Pakistan, Mongolia, Bahrain, Montenegro, Saint Vincent e Grenadine, Kazakistan, Uzbekistan, Gabon, San Marino, Ghana, Siria, Kirgizstan, Guyana, Egitto, Honduras, Guatemala, Vietnam, Moldavia, Slovacchia, Angola, Repubblica del Congo, Gibuti, Sri Lanka, Laos, Iraq, Macedonia, Zimbabwe, Kenya, Marocco, Giordania, Namibia, Azerbaijan, Filippine, Mauritius UK, Argentina, El Salvador, Rep. Dominicana, India, Messico, Marocco, Nepal, Pakistan, Brasile, Ungheria, Thailandia, Bahrain, Ecuador, Filippine, Cile, Sudafrica, Kuwait, Vietnam, Corea del Sud, Australia, Nigeria, Arabia Saudita, Taiwan, Colombia, Canada, Malesia, Indonesia India, Zimbabwe |
| AZD1222 AstraZeneca | 15 febbraio 2021 https://bit.ly/3dcoTpv | | 29 gennaio 2021 https://bit.ly/2YnmGPK | UK, Argentina, El Salvador, Rep. Dominicana, India, Messico, Marocco, Nepal, Pakistan, Brasile, Ungheria, Thailandia, Bahrain, Ecuador, Filippine, Cile, Sudafrica, Kuwait, Vietnam, Corea del Sud, Australia, Nigeria, Arabia Saudita, Taiwan, Colombia, Canada, Malesia, Indonesia India, Zimbabwe |
| COVAXIN Bharat Biotech Coronavac Sinovac Ad5-nCoV Cansino Biological Vector Institute EpiVacCorona CoviVac Chumacov Centre Ad26.COV2.S | | | | Indonesia, Brasile, Cina, Messico, Filippine, Thailandia, Malesia, Ucraina, Zimbabwe Messico, Cina, Ungheria Russia Russia Bahrain, Canada, Svizzera, Thailandia |
| Johnson & Johnson Inactivated vaccine Sinopharm - Wuhan Anhui Zhifei ZF2001 | 12 marzo 2021 https://bit.ly/3rHlgeq | 27 febbraio 2021 https://bit.ly/3sxZUBo | 11 marzo 2021 https://bit.ly/3cmAPCX | Cina Uzbekistan, Cina |
| Sperimentazioni interrotte - autorizzazioni negate | | | | |
| vaccino/produttore | data | | causa | |
| MF59 adjuvanted SARS-CoV-2 Scamp vaccine University of Queensland - CSL (Australia) | 11 dicembre 2020 https://bit.ly/3a3a86D | | Una proteina utilizzata per stabilizzare il vaccino causava false positività ad alcuni test HIV | |
| Themis-Merck-Pasteur (Austria-Francia-USA) | 25 gennaio 2021 https://bit.ly/3c9BzNj | | Risposta immunitaria inferiore a quella dell'infezione naturale e di altri vaccini | |
| IIVI-Merck (USA) | 25 gennaio 2021 https://bit.ly/3c9BzNj | | Risposta immunitaria inferiore a quella dell'infezione naturale e di altri vaccini | |
| Imperial College London - VacEquity Global Health AZD1222 AstraZeneca | 26 gennaio 2021 https://bit.ly/3cii7hv 3 febbraio 2021 https://bit.ly/2MX1YmM | | Ritenuto non più prioritario sviluppare un nuovo vaccino a RNA in presenza di altri vaccini già approvati che utilizzano la stessa tecnologia Lente regolatorio svizzero Swissmedic ha negato l'omologazione all'utilizzo, ritenendo insufficienti i dati finora disponibili. Occorreranno ulteriori dati di nuovi studi per ottenere informazioni sulla sicurezza, sull'efficacia e sulla qualità | |
| AZD1222 AstraZeneca | 7 febbraio 2021 https://reut.rs/3cRALql | | Il Ministero della Salute sudafricano ha sospeso la campagna di vaccinazione con il vaccino AstraZeneca dopo che uno studio ha evidenziato che il vaccino offre scarsa protezione contro la variante B.1.351, particolarmente diffusa in Sudafrica | |

Agenzie regolatorie e fonti giornalistiche

cessi di approvazione i produttori dei candidati vaccini hanno spesso svolto in contemporanea alcune fasi della sperimentazione, che prima si svolgevano in sequenza, e alcune agenzie regolatorie, tra cui l'EMA, hanno adottato il metodo della "rolling review", in base al quale i dati che emergono dalle sperimentazioni vengono analizzati man mano che vengono prodotti e non tutti insieme alla fine della sperimentazione, come prevede la procedura standard. Ma il fattore decisivo è stato di natura squisitamente economica: i governi di molte nazioni, come Cina, USA, Russia, Unione Europea, hanno investito sul vaccino ingenti risorse, finanziando a fondo perduto le società biotecnologiche che avevano i candidati più promettenti, e impegnandosi ad acquistare miliardi di dosi di vaccino prima ancora di sapere se le sperimentazioni sarebbero andate a buon fine e se quei vaccini sarebbero

mai esistiti. La sola Unione Europea ha firmato contratti di opzione per 1,965 miliardi di dosi di vaccino¹⁷², mentre il governo americano con la sua "Operation Warp Speed" a fine ottobre aveva già erogato 10,75 miliardi di dollari a sei società farmaceutiche, ed ulteriori 1,6 miliardi a fornitori di fiale, siringhe ed altri prodotti e servizi strategici per la produzione dei vaccini¹⁷³.

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

- Vaccini nei quali si utilizza direttamente il virus dopo averlo atte-

172 Servizio studi del Senato, Note su atti dell'Unione Europea, Nota n. 63, *Audizione della direttrice generale della Direzione Salute della Commissione europea Sandra Gallina*, 27 novembre 2020. <https://bit.ly/3mcb190>

173 Stephanie Baker, Cynthia Koons, *Inside Operation Warp Speed's \$18 Billion Sprint for a Vaccine*, 29 ottobre 2020. <https://bloom.bg/2JVky92>

| Candidati vaccini in fase clinica, 24 marzo 2021 | | | | |
|---|----------------|----------------------------------|------------------|--|
| produttore | nazione | nome | piattaforma | status/numero trial//bibliografia |
| Inovio Pharmaceuticals | USA | INO-4800 | DNA | Fase 1/2/3 - NCT04336410 - NCT04447781 - NCT04642638 - ChiCTR2000040146 Pablo Tebas, ShuPing Yang, et al., EClinicalMedicine, 23 dicembre 2020. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100689 |
| Osaka University - AnGes - Takara Bio | Giappone | AG0301-Covid19 | DNA | Fase 2/3 - NCT04463472 - NCT04527081 - NCT04655625 |
| Zydus Cadila | India | ZyCoV-D | DNA | Fase 1/2/3 - CTRI/2020/07/026352 |
| Moderna - NIAID | USA | mRNA-1273 | RNA | Fase 3 - NCT04470427-NCT04405076-NCT04283461-NCT04649151-NCT04785144 Lindsey R. Baden, Hana M. El Sahly, et al., NEJM, 30 dicembre 2020. https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa2035389 |
| BioNTech - Pfizer | Germania - USA | BNT162 - Comirnaty - tozinameran | RNA | Fase 3 - NCT04368728 - NCT04380701 - NCT04523571 - NCT04537949 - NCT04588480 - NCT04649021 - 2020-001038-36 - ChiCTR2000034825 - EUCTR2020-003267-26-DE Fernando P. Polack, Stephen J. Thomas, et al., NEJM 2020; 383:2603-2615. https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa2034577 |
| CureVac - Bayer | Germania | CVnCoV | RNA | Fase 2/3 - NCT04515147 - NCT04449276 - NCT04652102 Peter Kremsner, Philipp Mann, et al. MedRxiv, 9 novembre 2020. https://doi.org/10.1101/2020.11.09.20228551 |
| Sinovac | Cina | Coronavac | virus inattivato | Fase 3 - NCT04617483 - NCT04456595 - NCT04508075 - NCT04352608 - NCT04551547 - NCT04383574 - NCT04582344 - NCT04651790 YanJun Zhang, Gang Zeng, et al., The Lancet Infectious Diseases, Nov 17 2020. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4 |
| Beijing Institute of Biological Products - Sinopharm | Cina | BBIBP-CorV | virus inattivato | Fase 3 - NCT04560881 - NCT04510207 - NCT04612972 - ChiCTR2000034780 - ChiCTR2000032459 Shengli Xia, Yuntao Zhang, et al., The Lancet Infectious Diseases, Oct 15 2020. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30831-8 |
| Wuhan Institute of Biological Products - Sinopharm | Cina | Inactivated Vaccine | virus inattivato | Fase 3 - NCT04510207 - NCT04612972 - ChiCTR2000034780 - ChiCTR2000031809 - ChiCTR2000039000 Shengli Xia, Kai Duan, Yuntao Zhang, et al., JAMA, aug 13 2020. https://www.doi.org/10.1001/jama.2020.15543 |
| Bharat Biotech | India | COVAXIN/BBV152 | virus inattivato | Fase 3 - NCT04471519 - NCT04641481 - CTRI/2020/09/027674 - CTRI/2020/11/028976 Raches Ella, et. al., The Lancet infectious diseases, 8 marzo 2021. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00070-0 |
| Institute of Medical Biology - Chinese Academy of Medical Sciences | Cina | Inactivated Vaccine | virus inattivato | Fase 3 - NCT04412538 - NCT04470609 - NCT04659239 Yanchun Che, Xiaoqiang Liu, et al., Clinical Infectious Diseases, nov 9 2020. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1703 |
| Research Institute for Biological Safety Problems | Kazakhstan | QazCovid-in | virus inattivato | Fase 3 - NCT04530357 |
| Russian Academy of sciences - Chumacov Centre | Russia | CoviVac | virus inattivato | Fase 3 |
| Università di Oxford - Astra Zeneca | UK - Svezia | AZD1222 | vettore virale | Fase 3 - NCT04568031 - NCT04516746 - NCT04400838 - NCT04536051 - NCT04444674 - ISRCTN89951424 - NCT04324606 - NCT04540393 - PACTR202005681895696 - PACTR202006922165132 - 2020-001072-15 - EUCTR2020-001228-32-GB - 2020-001228-32 Voysey M., Costa Clemens S., et al., Lancet 2021; 397: 881-91. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00432-3 |
| Cansino Biological - Accademia di Scienze Mediche Militari di Pechino | Cina | Ad5-nCoV | vettore virale | Fase 3 - NCT04526990 - NCT04398147 - NCT04341389 - NCT04540419 - NCT04313127 - NCT04568811 - NCT04566770 - NCT04552366 - ChiCTR2000030906 - ChiCTR2000031781 Feng-Cai Zhu, et. al., The Lancet, 20 luglio 2020. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6 |
| Gamaleya Research Institute | Russia | Gam-Covid-Vac - Sputnik V | vettore virale | Fase 3 - NCT04530396 - NCT04564716 - NCT04436471 - NCT04640233 - NCT04437875 - NCT04587219 - NCT04642339 - NCT04656613 Denis Y Logunov, Inna V Dolzhikova, et al., The Lancet, 2 febbraio 2021. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8 |
| Johnson & Johnson - Janssen Vaccines and Prevention | USA - Olanda | Ad26.COVS.2 | vettore virale | Fase 3 - NCT04505722 - NCT04436276 - NCT04509947 - NCT04535453 - NCT04614948 - EUCTR2020-002584-63-DE Stephenson KE, Le Gars M, Sadoff J, et al., JAMA. March 11, 2021. https://www.doi.org/10.1001/jama.2021.3645 |
| ReiThera | Italia | GRAd-COV2 | vettore virale | Fase 2/3 - NCT04528641 - NCT04791423 - EUCTR2020-005915-39-IT |
| Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical - Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences | Cina | ZF2001 | proteine | Fase 3 - NCT04466085 - NCT04445194 - NCT04550351 - NCT04646590 - ChiCTR2000035691 - ChiCTR2000040153 Shilong Yang, Yan Li, et al., The Lancet Infectious Diseases, march 24, 2021. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00127-4 |
| Novavax | USA | NVX-CoV2373 | proteine | Fase 3 - EUCTR2020-004123-16-GB - NCT04533399 - NCT04368988 - NCT04583995 - NCT04611802 Cheryl Keech, Gary Albert, et al., medRxiv, 1 marzo 2021. https://doi.org/10.1101/2021.02.26.21252482 Vivek Shinde, Sutika Bhikha, et al., medRxiv, 3 marzo 2021. https://doi.org/10.1101/2021.02.25.21252477 |

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

| Candidati vaccini in fase clinica, 24 marzo 2021 | | | | |
|--|-----------------------------|---------------------------|-------------------------------|--|
| produttore | nazione | nome | piattaforma | status/numero trial//bibliografia |
| FBRI SRC VB VECTOR | Russia | EpiVacCorona | proteine | Fase 3 - NCT04527575 |
| Instituto Finlay de Vacunas | Cuba | SOBERANA 02 | proteine | Fase 3 - RPCEC00000340 - RPCEC00000347 - RPCEC00000354 |
| Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología | Cuba | CIGB-66 - ABDALA | proteine | Fase 3 - RPCEC00000346 - RPCEC00000359 |
| Clover Biopharmaceuticals - GSK - Dynavax | Cina - UK - USA | SCB-2019 | proteine | Fase 2/3 - NCT04405908 - NCT04672395 Peter Richmond, Lara Hatchuel, et al., The Lancet, 29 gennaio 2021. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00241-5 |
| Covaxx - University of Nebraska Medical Center | USA | UB-612 | proteine | Fase 2/3 - NCT04545749 - NCT04683224 |
| Medicago - GSK - Dynavax | Canada - UK - USA | Plant-derived VLC vaccine | VLC | Fase 2/3 - NCT04450004 - NCT04636697 Brian J Ward, Philippe Gobeil, et al., MedRxiv, 6 novembre 2020. https://doi.org/10.1101/2020.11.04.20226282 |
| Arcturus Therapeutics - Duke-NUS PLA Academy of Military Sciences - Walvax Biotechnology | USA - Singapore | ARCT-021 | RNA | Fase 2 - NCT04480957 - NCT04668339 |
| Shenzen Kangtai Biological Products Ltd. | Cina | ARCoV | RNA | Fase 2 - ChiCTR2000034112 - ChiCTR2000039212 - ChiCTR2100041855 |
| Shenzen Kangtai Biological Products Ltd. | Cina | inactivated vaccine | virus inattivato | Fase 2 - ChiCTR2000038804 - ChiCTR2000039462 - NCT04756323 |
| Erciyes University | Turchia | ERUCOV-VAC | virus inattivato | Fase 2 - NCT04691947 |
| Beijing Wantai Biological Pharmacy - Xiamen University | Cina | DeINS1-2019-nCoV-RBD-OPT1 | vettore virale | Fase 2 - ChiCTR2000037782 - ChiCTR2000039715 |
| Israel Institute for Biological Research - Weizmann Institute | Israele | IIBR-100 | vettore virale | Fase 2 - NCT04608305 |
| Sichuan University - West China Hospital | Cina | vaccino ricombinante | proteine | Fase 2 - NCT04530656 - NCT04640402 - ChiCTR2000037518 - ChiCTR2000039994 |
| Medigen Vaccine Biologics - NIAID - Dynavax | Taiwan - USA | MVC-COV1901 | proteine | Fase 2 - NCT04487210 - NCT04695652 |
| Sanofi Pasteur - GSK | Francia - UK | protein subunit | proteine | Fase 2 - NCT04537208 - NCT04762680 Paul A Goepfert, Bo Fu, et al., MedRxiv, 20 gennaio 2021. https://doi.org/10.1101/2021.01.19.20248611 |
| Zhongyianke Biotech | Cina | Covid-19 vaccine | proteine | Fase 2 - NCT04636333 - NCT04813562 |
| Genexine | Corea del sud | GX-19 | DNA | Fase 1/2 - NCT04445389 - NCT04715997 |
| Entos Pharmaceuticals | Canada | Covigenix VAX-001 | DNA | Fase 1/2 - NCT04591184 |
| GeneOne | Corea del Sud | GLS-5310 | DNA | Fase 1/2 - NCT04673149 |
| Takis - Rottapharm | Italia | COVID-eVax | DNA | Fase 1/2 - EudraCT:2020-003734-20 |
| Chulalongkorn University | Thailandia | ChulaCov19 | RNA | Fase 1/2 - NCT04566276 |
| Genova - HDT Bio | India - USA | HGC019 | RNA | Fase 1/2 - |
| Sanofi - Translate Bio | Francia - USA | MRT5500 | RNA | Fase 1/2 - NCT04798027 |
| Daiichi Sankyo - University of Tokyo | Giappone | DS-5670 | RNA | Fase 1/2 - |
| Mahidol University - Icahn school of Medicine | Thailandia - USA | NDV-HXP-S | virus inattivato | Fase 1/2 - NCT04764422 |
| Valneva | Francia | VLA2001 | virus inattivato | Fase 1/2 - NCT04671017 |
| Cellid - LG Chem | Corea del Sud | AdCLD-CoV19 | vettore virale | Fase 1/2 - NCT04666012 |
| Instituto Finlay de Vacunas | Cuba | FINLAY-FR-1 | proteine | Fase 1/2 - RPCEC00000338 - RPCEC00000332 Arturo Chang-Montegudo, Rolando Ochoa-Azze, et al. medRxiv, 3 marzo 2021. https://doi.org/10.1101/2021.02.22.21252091 |
| Kentucky Bioprocessing | USA | KBP-Covid-19 | proteine | Fase 1/2 - NCT04473690 |
| Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología | Cuba | CIGB-66 - MAMBISA | proteine | Fase 1/2 - RPCEC00000345 |
| Baylor college - Biological E. | USA - India | BECOV | proteine | Fase 1/2 - CTRI/2020/11/029032 |
| Nanogen | Vietnam | Nanocovax | proteine | Fase 1/2 - NCT04683484 |
| Akston Biosciences - University Medical Center Groningen | USA - Olanda | AKS-452 | proteine | Fase 1/2 - NCT04681092 |
| Shionogi-National Institute of Infectious Diseases | Giappone | S-268019 | proteine | Fase 1/2 - jRCT2051200092 |
| University of Saskatchewan | Canada | COVAC-2 | proteine | Fase 1/2 - NCT04702178 |
| SK Biosciences | Corea del Sud | GBP510-NBP2001 | proteine | Fase 1/2 - NCT04742738 - NCT04750343 - NCT04760743 |
| Eubiologics | Corea del Sud | EuCorVac-19 | proteine | Fase 1/2 - NCT04783311 |
| PREVENT-nCoV Consortium - Adaptvac | Danimarca - Germania-Olanda | ABNCoV2 | proteine | Fase 1/2 |
| SpyBiotech - Serum Institute of India | UK - India | RBD-HBsAg VLPs | VLC | Fase 1/2 - ACTRN12620000817943 Tiong Kit Tan, Pramila Rijal, et al., bioRxiv, 31 agosto 2020. https://doi.org/10.1101/2020.08.31.275701 |
| VBI Vaccines | USA - Canada | VBI-2902a | VLC | Fase 1/2 - NCT04773665 |
| Aivita Biomedical | USA | AV-Covid-19 | cellule dendritiche autologhe | Fase 1/2 - NCT04386252 |
| Immunovative Therapies - Mirror Biologics | USA - Israele | AlloStim | cellule immuni | Fase 1/2 - NCT04441047 Michael Har-Noy, Reuven Or, J Transl Med. 2020 May 12;18(1):196. https://doi.org/10.1186/s12967-020-02363-3 |

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

| Candidati vaccini in fase clinica, 24 marzo 2021 | | | | |
|--|------------------------|---------------------------|--------------------|--|
| produttore | nazione | nome | piattaforma | status/numero trial//bibliografia |
| Takeda | Giappone | TAK-919 | altro | Fase 1/2 - NCT04677660 |
| Takeda | Giappone | TAK-019 | altro | Fase 1/2 - NCT04712110 |
| Shenzen Geno-Immune Medical Institute | Cina | LV-SMENP-DC | Minigene sintetico | Fase 1/2 - NCT04276896 |
| Symvivo | Canada | bacTRL-Spike | DNA | Fase 1 - NCT04334980 |
| Oncosec Immunotherapies | USA | CORVax12 | DNA | Fase 1 - NCT04627675 |
| BioNet - University of Sidney | Thailandia - Australia | COVIGEN | DNA | Fase 1 - NCT04742842 |
| Stemirna - Tibet Rhodiola Pharma | Cina | mRNA vaccine | RNA | Fase 1 |
| Providence Therapeutics | Canada | PTX-COVID19-B | RNA | Fase 1 - NCT04765436 |
| GlaxoSmithKline | USA | CoV2 SAM (LNP) | RNA | Fase 1 - NCT04758962 |
| Shifa Pharmed | Iran | COVIran-Barekat | virus inattivato | Fase 1 - IRCT20201202049567N1 |
| Ministero della difesa dell'Iran | Iran | Fakhravac | virus inattivato | Fase 1 - IRCT20210206050259N1 |
| Codagenix - Serum Institute of India | USA - India | COVI-VAC | virus attenuato | Fase 1 - NCT04619628 |
| Vaxart | USA | VXA-CoV2-1 | vettore virale | Fase 1 - NCT04563702 Moore, A.C., Dora E.G., et al., bioRxiv, 6 settembre 2020. https://doi.org/10.1101/2020.09.04.283853 |
| ImmunityBio - NantKwest | USA | hAd5-Covid-19 | vettore virale | Fase 1 - NCT04591717 - NCT04710303 - NCT04732468 |
| PLA Academy of Military Sciences | Cina | Ad5-nCoV | vettore virale | Fase 1 - NCT04552366 |
| Ludwig-Maximilian University of Munchen - DZIF - IDT Biologika | Germania | MVA-SARS-2-S | vettore virale | Fase 1 - NCT04569383 |
| City of Hope Medical Center - NCI | USA | COH04S1 | vettore virale | Fase 1 - NCT04639466 |
| Altimmune | USA | AdCOVID | vettore virale | Fase 1 - NCT04679909 |
| Bharat Biotech | India | BBV154 | vettore virale | Fase 1 - NCT04751682 |
| Meissa Vaccines | USA | MV-014-212 | vettore virale | Fase 1 - NCT04798001 |
| Gritstone Oncology - NIAID | USA | ChAdV68-SAM-LNP | vettore virale-RNA | Fase 1 - NCT04776317 |
| Adimmune | Taiwan | AdimirSC-2f | proteine | Fase 1 - NCT04522089 |
| Vaxine Pty - Sypharma - Medytox | Australia -Corea | COVAX-19 | proteine | Fase 1 - NCT04453852 |
| University Hospital Tübingen | Germania | CoVax-1 | proteine | Fase 1 - NCT04546841 |
| Razi vaccine - Serum Research Institute | Iran | Razi Cov Pars | proteine | Fase 1 - IRCT20201214049709N1 |
| Walter Reed Army Institute of Research | USA | SpFN | proteine | Fase 1 - NCT04784767 |
| Immunitor | Canada - Thailandia | V-SARS inactivated plasma | plasma | Fase 1 - NCT04380532 |
| Shenzen Geno-Immune Medical Institute | Cina | aAPC | minigene sintetico | Fase 1 - NCT04299724 |

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

nuato o inattivato; è una tecnologia con la quale si realizzano molti vaccini, tra cui quelli per morbillo e poliomielite;

- Vaccini basati su proteine, nei quali si utilizzano le proteine che si trovano sulla superficie del virus, o loro frammenti, oppure “Virus-Like Particles” (VLP) o particelle virus-simili, di fatto l’involucro esterno del virus svuotato del suo contenuto genetico. Molti vaccini attualmente utilizzati utilizzano queste tecnologie: i vaccini contro la pertosse o le epatiti A e B utilizzano proteine virali e adiuvanti per amplificare la risposta immunitaria, mentre il vaccino contro il papilloma virus HPV utilizza la tecnologia VLC;

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

- Vaccini basati sugli acidi nucleici (DNA o RNA), con i quali viene fatto penetrare nelle cellule umane il materiale genetico della proteina spike. In questo modo è il corpo umano stesso a produrre questa proteina, contro cui deve essere attivata la risposta immunitaria;
- Vaccini a vettore virale, nel quale si utilizza un virus innocuo per l’uomo, reso incapace di replicarsi e nel quale è stato innestato il codice genetico delle proteine del virus contro il quale si vuole sviluppare l’immunità; il vaccino sperimentato per Ebola nel corso dell’ultima epidemia in Congo utilizza questa tecnologia.

La rivista Science Advances ha recentemente pubblicato un compendio sulle caratteristiche dei principali vaccini, a partire dai risultati degli studi in vitro e dai test sui primati non umani, sino ai risultati di immunogenicità che emergono dai trial clinici¹⁷⁴.

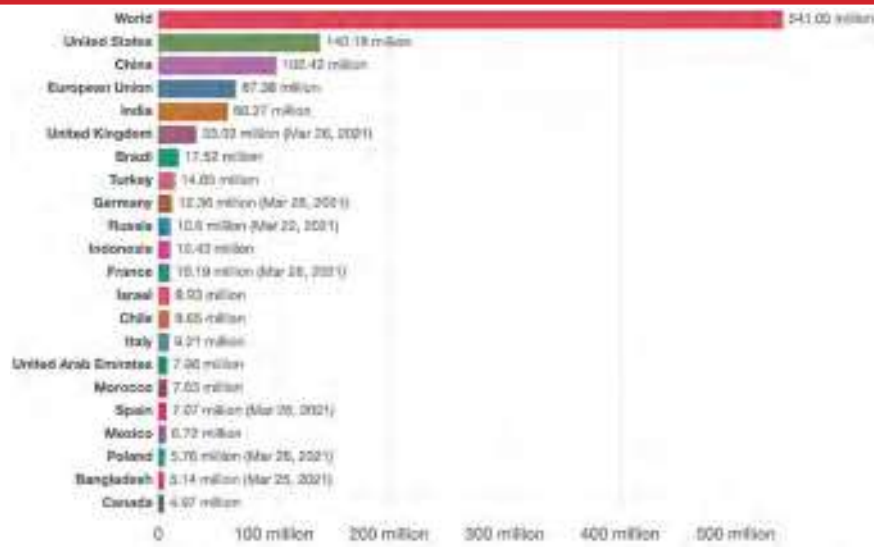
Al momento, secondo le fonti pubbliche disponibili, i candidati vaccini sono in totale 316: 26 basati su DNA, 40 su RNA, 63 su vettore virale, 24 su virus attenuato o inattivato, 100 su proteine, 22 su particelle simil-virus (VLC), e 41 che utilizzano altre piattaforme o per i quali non si hanno dettagli. Dalle informazioni pubbliche disponibili risultano attualmente in fase clinica¹⁷⁵ 90 candidati vaccini, come evidenziato nella tabella. L’Istituto Nazionale Malattie Infettive “Lazzaro Spallanzani” collabora con le società italiane Reither e Takis, che stanno lavorando su due diverse piattaforme alla realizzazione di altrettanti vaccini; il trial di fase 1 del vaccino italiano GRAd-COV2 prodotto da Reither, è stata effettuata presso lo Spallanzani ed il Centro Ricerche Cliniche di Verona. La fase due è in programma a partire dal mese di febbraio. Nel mese di marzo 2021 è stata avviata la sperimentazione di fase 1/2 del vaccino a DNA realizzato da Takis e Rottapharm presso l’Istituto Nazionale Tumori Pascale di Napoli, lo Spallanzani di

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

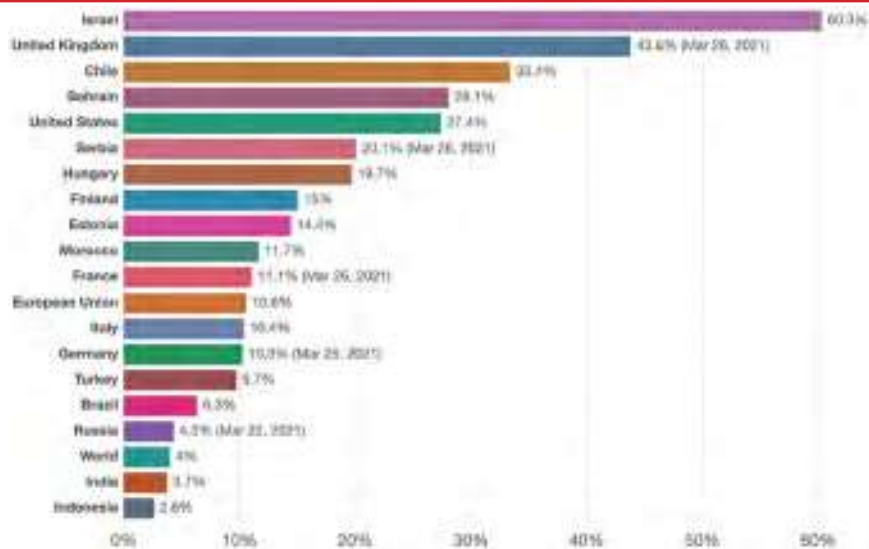
175 La realizzazione di un vaccino prevede una fase pre-clinica (allestimento del preparato, studi in vitro e in vivo, etc.) ed una fase clinica, che a sua volta richiede tre fasi di test sugli uomini, su un numero crescente di persone, per valutare sicurezza, efficacia ed eventuali reazioni avverse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

Andamento delle vaccinazioni nel mondo, 29 marzo 2021

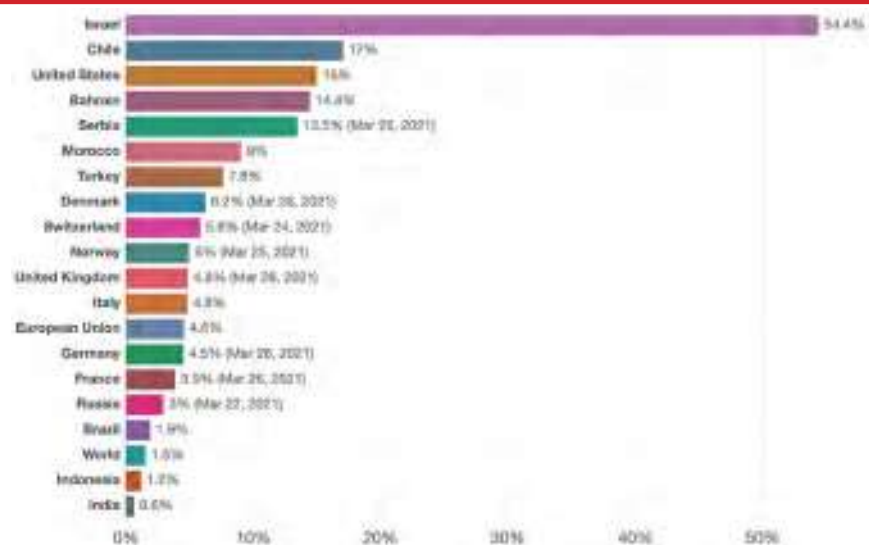
TOTALE DOSI SOMMINISTRATE



PERCENTUALE DELLA POPOLAZIONE CHE HA RICEVUTO ALMENO UNA DOSE DI VACCINO



PERCENTUALE DELLA POPOLAZIONE CHE È STATA COMPLETAMENTE VACCINATA



Fonte: Ourworldindata.org

Roma e l'ospedale San Gerardo di Monza. L'AIFA ha pubblicato sul proprio sito una sezione "Domande e risposte"¹⁷⁶, nella quale fornisce tutte le informazioni utili sui vaccini attualmente approvati in Italia per la somministrazione.

L'obiettivo di tutti i tipi di vaccino è il medesimo: in primo luogo ottenere una risposta del sistema immunitario al fine di neutralizzare la proteina spike che si trova sulla superficie del virus e "forza" i recettori delle cellule umane consentendo al virus di penetrare all'interno di esse; in secondo luogo, attivare la risposta cellulare, in particolare i linfociti T che hanno il compito di distruggere le cellule infettate dal virus¹⁷⁷. Al momento esistono limitate evidenze su quale tecnologia possa fornire i migliori risultati: sembrerebbe per esempio, dai primi studi pubblicati, che i vaccini a RNA messaggero generino una maggiore risposta anticorpale, mentre con quelli a vettore virale si otterrebbe una migliore risposta cellulo-mediata ed una maggiore attivazione delle cellule T. Per cercare di rispondere a queste domande, sono in corso due sperimentazioni di utilizzo "misto" di vaccini (heterologous prime boost), con la quale si somministra una prima dose di un tipo di vaccino e una seconda dose con un altro tipo:

- Un trial clinico promosso dall'Università di Oxford per studiare gli effetti di una somministrazione vaccinale in due dosi e con diversi intervalli di tempo tra prima e seconda dose, utilizzando: il vaccino Pfizer/BioNTech a RNA messaggero e il vaccino AstraZeneca a vettore virale¹⁷⁸.
- Un programma di ricerca clinica congiunto tra AstraZeneca e l'Istituto Gamaleya di Mosca per valutare l'uso combinato dei rispettivi vaccini, uno basato sull'adenovirus dello scimpanzè, l'altro su due adenovirus umani¹⁷⁹.

Solo col tempo e col progredire della vaccinazioni sarà possibile dare una risposta a questioni quali, ad esempio, la sicurezza a lungo termine e su categorie come le donne incinta e i bambini, l'efficacia complessiva sugli anziani e sugli immunodepressi, la durata della protezione assicurata dal vaccino, e se esso prevenga la trasmissione del virus oppure garantisca soltanto la protezione dalle forme gravi della malattia.

Il livello di immunità conferito dall'infezione naturale può in qualche misura agevolare l'azione del vaccino: sono ormai numerose le ricerche che concordano sull'evidenza che la risposta anticorpale alla prima dose di vaccino in individui con immunità preesistente è uguale o addirittura superiore a quella che si ottiene in individui non precedentemente infettati dopo le due dosi vaccinali. In aggiunta a ciò, negli individui che sono già stati infettati in passato la reattogenicità al vaccino è significativamente più alta.¹⁸⁰ In Italia una circolare del Ministero della Salute segnala la possibilità di somministrare una sola dose

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

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

178 ISRCTN. *Comparing coronavirus (COVID-19) vaccine schedule combinations*, <https://doi.org/10.1186/ISRCTN69254139>

179 Astrazeneca news release, *AstraZeneca begins programme to assess COVID-19 vaccines combinations*, 11 dicembre 2020. <https://bit.ly/3af1i6d>.

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

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

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

Maria Prendecki, Candice Clarke, et al., *Effect of previous SARS-CoV-2 infection on*

di vaccino ai soggetti che abbiano avuto l'infezione da più di tre e da meno di sei mesi¹⁸¹.

A distanza di oltre tre mesi dall'inizio delle somministrazioni in tutto il mondo, cominciano ad arrivare le prime evidenze sull'efficacia dei vaccini, a partire dal primo gruppo ad essere immunizzato, quello degli operatori sanitari, i più esposti al rischio di contagio. In Israele sono disponibili i dati di due grandi ospedali¹⁸². Allo Sheba Medical Centre di Ramat Gan (oltre 9.000 operatori), al 24 gennaio 2021, quando l'80% degli operatori dell'ospedale avevano già ricevuto la prima dose del vaccino e il 66% la seconda, la riduzione delle infezioni totali nei vaccinati rispetto ai non vaccinati è stata del 30% entro 14 giorni dalla prima dose e del 75% tra 14 e 28 giorni dopo la prima dose. Allo Hadassah Hebrew University Medical Center di Gerusalemme (oltre 6.500 operatori) l'incidenza dei casi è scesa dai 9 casi per 1.000 dipendenti del 20 dicembre, giorno in cui sono iniziate le vaccinazioni, a 0,4 casi per 1.000 dipendenti dopo sei settimane, quando la maggioranza dei dipendenti aveva ricevuto la seconda dose da almeno due settimane.

Evidenze simili emergono anche da due studi realizzati in Texas e in California¹⁸³. Nel primo, realizzato presso la University of Texas Southwestern Medical School di Dallas tra il 15 dicembre 2020, inizio delle vaccinazioni, e il 28 gennaio 2021, sono stati riscontrati 350 casi di Covid-19 su un totale di 23.234 dipendenti: 234 tra i non vaccinati (incidenza del 2,61%), 112 tra i parzialmente vaccinati (1,82%) e 4 tra i completamente vaccinati (0,05%). Nelle università californiane UCSD di San Diego e UCLA di Los Angeles, su un totale di 36.659 operatori sanitari vaccinati a partire dal 16 dicembre 2020, si sono verificati in tutto 379 casi di positività, di cui 270 (incidenza del 2%) su operatori che avevano ricevuto la prima dose da meno di due settimane, e soltanto sette (incidenza 0,18%) su operatori che avevano concluso il ciclo vaccinale da almeno due settimane.

Questi risultati sono sostanzialmente sovrapponibili con quelli che arrivano dalla Gran Bretagna, dove è stato realizzato uno studio, denominato SIREN, tra gli operatori sanitari degli ospedali pubblici. Tra i sanitari che al momento dell'arruolamento non avevano avuto l'infezione da Covid-19 una dose del vaccino Pfizer/BioNTech si è dimostrata efficace al 72% dopo 21 giorni dalla prima dose, e dell'86% dopo 7 giorni dalla seconda dose¹⁸⁴.

I dati sull'efficacia dei vaccini non cambiano quando si passa ad esami-
humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine. *The Lancet*, 25 febbraio 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00502-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00502-X)

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

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

181 Ministero della Salute, DG Prevenzione Sanitaria, *Vaccinazione dei soggetti che hanno avuto un'infezione da SARS-CoV-2*, 3 marzo 2021. <https://bit.ly/3u4s4IN>

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

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

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

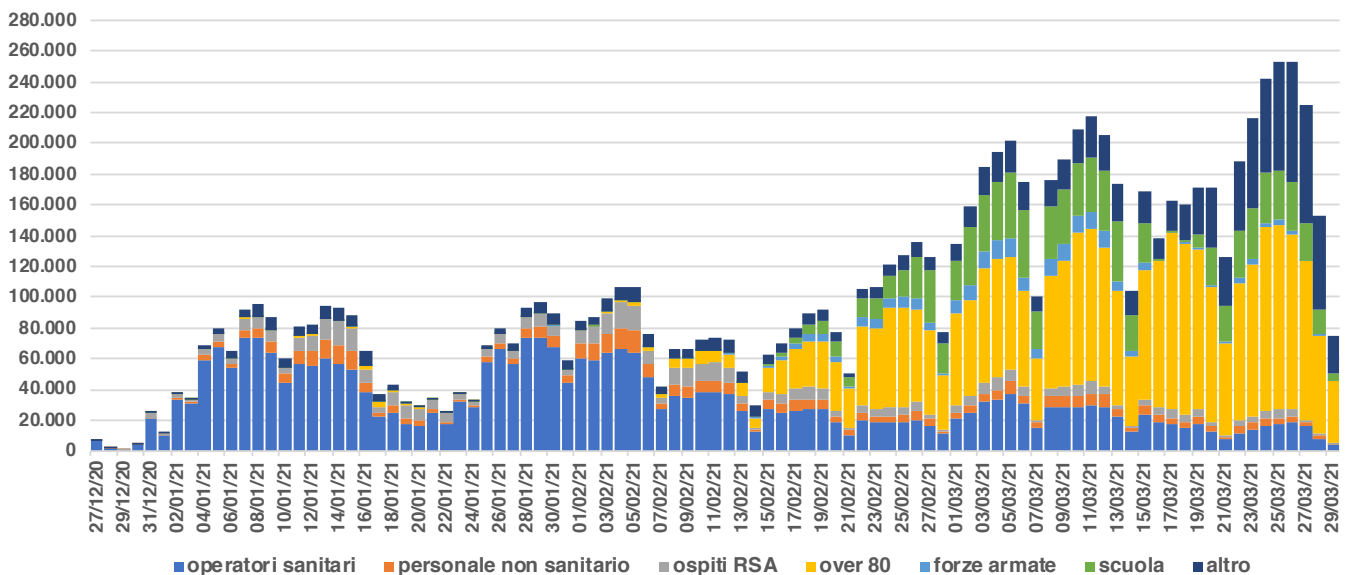
Jocelyn Keehner, Lucy E. Horton, et al., *SARS-CoV-2 Infection after Vaccination in Health Care Workers in California*, *NEJM*, mar 23, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2101927>

184 Victoria Jane Hall, Sarah Foulkes, et al., *Effectiveness of BNT162b2 mRNA Vaccine Against Infection and COVID-19 Vaccine Coverage in Healthcare Workers in*

Andamento delle vaccinazioni in Italia, 29 marzo 2021

| regione/P.A | dosi | | | somministrazioni per sesso | | somministrazioni per categoria | | | | | | | totale vaccinati |
|-----------------------|-------------------|------------------|--------------|----------------------------|------------------|--------------------------------|---------------------|----------------|------------------|----------------|----------------|------------------|------------------|
| | cons. | sommin. | % | maschi | femmine | Oper. sanitari | pers. non sanitario | ospiti RSA | Over 80 | forze armate | pers. scuola | altro | |
| Abruzzo | 248.490 | 209.700 | 84,4% | 83.309 | 126.391 | 60.855 | 1.540 | 7.544 | 81.170 | 7.308 | 26.199 | 25.084 | 62.681 |
| Basilicata | 105.725 | 83.663 | 79,1% | 35.854 | 47.809 | 21.802 | 4.806 | 4.348 | 39.727 | 2.862 | 5.882 | 4.236 | 31.395 |
| Calabria | 323.990 | 243.074 | 75,0% | 117.800 | 125.274 | 75.991 | 2.375 | 17.336 | 65.401 | 10.662 | 11.430 | 59.879 | 78.237 |
| Campania | 943.375 | 796.818 | 84,5% | 352.088 | 444.730 | 184.423 | 35.033 | 13.494 | 248.466 | 14.156 | 130.785 | 170.461 | 242.046 |
| Emilia-Romagna | 940.380 | 814.236 | 86,6% | 304.115 | 510.121 | 258.913 | 25.592 | 47.486 | 298.999 | 11.593 | 69.175 | 102.478 | 280.784 |
| Friuli-Venezia Giulia | 250.655 | 211.848 | 84,5% | 81.987 | 129.861 | 64.182 | 13.367 | 14.597 | 72.622 | 5.604 | 20.999 | 20.477 | 76.424 |
| Lazio | 1.149.900 | 979.583 | 85,2% | 405.858 | 573.725 | 313.933 | 16.249 | 37.007 | 350.384 | 34.457 | 107.705 | 119.848 | 282.446 |
| Liguria | 344.290 | 262.734 | 76,3% | 108.214 | 154.520 | 84.818 | 10.109 | 19.512 | 102.558 | 6.001 | 9.587 | 30.149 | 91.536 |
| Lombardia | 1.808.290 | 1.509.308 | 83,5% | 547.495 | 961.813 | 506.905 | 162.174 | 110.453 | 460.096 | 31.842 | 143.341 | 94.497 | 475.144 |
| Marche | 303.190 | 249.646 | 82,3% | 102.227 | 147.419 | 67.863 | 1.145 | 10.872 | 113.619 | 7.098 | 14.854 | 34.195 | 90.885 |
| Molise | 66.905 | 60.118 | 89,9% | 25.151 | 34.967 | 13.763 | 1.889 | 4.401 | 25.678 | 1.847 | 6.339 | 6.201 | 18.926 |
| P.A. Bolzano | 109.185 | 102.707 | 94,1% | 40.720 | 61.987 | 21.412 | 7.141 | 5.731 | 33.994 | 1.540 | 10.714 | 22.175 | 34.580 |
| P.A. Trento | 102.160 | 88.845 | 87,0% | 31.964 | 56.881 | 26.007 | 3.361 | 7.743 | 35.077 | 1.336 | 6.036 | 9.285 | 30.212 |
| Piemonte | 896.870 | 764.157 | 85,2% | 285.821 | 478.336 | 251.393 | 75.647 | 57.575 | 275.588 | 663 | 66.514 | 36.777 | 273.744 |
| Puglia | 700.105 | 574.931 | 82,1% | 243.547 | 331.384 | 209.423 | 30.197 | 23.752 | 186.119 | 15.196 | 92.743 | 17.501 | 177.583 |
| Sardegna | 283.190 | 217.699 | 76,9% | 90.476 | 127.223 | 81.301 | 19.545 | 14.515 | 56.092 | 7.655 | 12.597 | 25.994 | 59.490 |
| Sicilia | 863.035 | 755.869 | 87,6% | 351.519 | 404.350 | 222.724 | 9.311 | 36.324 | 168.776 | 27.921 | 68.504 | 222.309 | 227.443 |
| Toscana | 708.970 | 604.182 | 85,2% | 230.080 | 374.102 | 235.474 | 39.247 | 33.153 | 133.760 | 18.505 | 59.314 | 84.729 | 181.352 |
| Umbria | 156.835 | 136.047 | 86,7% | 52.667 | 83.380 | 42.425 | 7.035 | 7.465 | 52.778 | 3.326 | 18.142 | 4.876 | 36.044 |
| Valle d'Aosta | 25.260 | 21.865 | 86,6% | 8.720 | 13.145 | 6.157 | 1.626 | 1.270 | 6.125 | 824 | 1.485 | 4.378 | 7.358 |
| Veneto | 916.380 | 812.263 | 88,6% | 312.934 | 499.329 | 228.236 | 17.246 | 68.524 | 247.057 | 12.385 | 76.723 | 162.092 | 238.623 |
| ITALIA | 11.247.180 | 9.499.293 | 84,5% | 3.812.546 | 5.686.747 | 2.978.000 | 484.635 | 543.102 | 3.054.086 | 222.781 | 959.068 | 1.257.621 | 2.996.933 |

Somministrazioni giornaliere



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

| fasce di età | totale vaccinati | totale popolazione | rapporto | |
|---------------|------------------|--------------------|--------------|--------------|
| 16-19 | 7.530 | 2.298.846 | 0,3% | 99,7% |
| 20-29 | 402.831 | 6.084.382 | 6,6% | 93,4% |
| 30-39 | 607.196 | 6.854.632 | 8,9% | 91,1% |
| 40-49 | 854.100 | 8.937.229 | 9,6% | 90,4% |
| 50-59 | 1.100.485 | 9.414.195 | 11,7% | 88,3% |
| 60-69 | 694.128 | 7.364.364 | 9,4% | 90,6% |
| 70-79 | 482.816 | 5.968.373 | 8,1% | 91,9% |
| 80-89 | 1.893.882 | 3.628.160 | 52,2% | 47,8% |
| 90+ | 459.392 | 791.543 | 58,0% | 42,0% |
| totale | 6.502.360 | 51.341.724 | 12,7% | 87,3% |

Elaborazione su dati Istat e Governo italiano aggiornati al 29 marzo 2021, ore 16:03

nare la vaccinazione della popolazione generale nelle nazioni che sono più avanti. In Israele un grande studio osservazionale ha messo a confronto poco meno di 600.000 persone vaccinate tra il 20 novembre e il 1 febbraio col vaccino Pfizer/BioNTech con altrettante non vaccinate, giungendo alla conclusione che già due settimane dopo la prima dose il vaccino è efficace al 46% nel ridurre l'infezione, percentuale che è salita al 92% a partire da una settimana dopo la seconda dose. Per quanto riguarda le forme sintomatiche, l'efficacia è salita rispettivamente al 57% e al 94%¹⁸⁵. Da un'altra ricerca condotta in Scozia sul database unico della sorveglianza Covid-19, che il 99% della popolazione, è emerso che una sola dose di vaccino, sia Pfizer/BioNTech che AstraZeneca, era efficace tra l'85% e il 95% nella riduzione del rischio di ospedalizzazione per l'insieme della popolazione, e dell'81% per le persone con oltre 80 anni di età¹⁸⁶. E sempre in Gran Bretagna è stato condotto uno studio su 185 persone di età superiore ai 70 anni, alle quali è stato misurato il livello di anticorpi tre settimane dopo la prima dose e tre settimane dopo la seconda. I risultati delle sierologie hanno dimostrato una robusta risposta anticorpale alla vaccinazione già dopo la prima dose¹⁸⁷. Le donne in gravidanza o in allattamento non sono state inserite nei primi trial clinici sui vaccini, il che ha generato incertezza sull'opportunità o meno di sottoporle a vaccinazione. I primi riscontri sembrano tuttavia positivi: uno studio realizzato al Massachusetts General Hospital ha riscontrato in un campione di donne in gravidanza e in fase di allattamento sottoposte a vaccinazione livelli di anticorpi simili a quelli delle non gravide, senza rilevanti differenze per quanto riguarda gli effetti collaterali della vaccinazione. Per di più la vaccinazione sembra conferire una robusta immunità umorale anche al neonato, dal momento che gli anticorpi indotti dal vaccino sono stati riscontrati sia nel sangue del cordone ombelicale che nel latte materno, ad un livello assai più elevato rispetto a quello che avviene in seguito all'infezione naturale durante la gravidanza¹⁸⁸.

Altro tema sotto osservazione è la capacità del vaccino di ridurre o rallentare la trasmissione del virus. Nel più grande laboratorio di analisi israeliano sono stati messi a confronto i valori della carica virale (i cosiddetti CT value) dei tamponi positivi delle persone con più di sessant'anni con quelli dei positivi di età compresa tra i 40 e i 60 anni. Sino all'inizio di gennaio, questi valori risultavano sostanzialmente sovrapponibili, ma a partire da metà/fine gennaio, in coincidenza con l'avvio della campagna vaccinale per questa categoria di persone, i valori degli over 60 sono cominciati a diminuire in maniera consistente. È altamente probabile, quindi, che questa minore carica si traduca in una inferiore trasmissibilità¹⁸⁹.

Cominciano ad apparire evidenze di un effetto del vaccino anche nella

riduzione della trasmissione asintomatica del virus. Dall'analisi di circa 50.000 tamponi effettuati tra il 17 febbraio 2020 e l'8 febbraio 2021 da una assicurazione privata negli USA per ammettere i pazienti ad altre procedure mediche, è emerso che tra i vaccinati il rischio di contrarre una infezione asintomatica era ridotto del 56% rispetto ai non vaccinati, e dell'80% per chi aveva già ricevuto entrambe le dosi del vaccino¹⁹⁰. Secondo un comunicato stampa di Pfizer, basato sui dati delle vaccinazioni in Israele, il vaccino Pfizer/BioNTech avrebbe una efficacia del 94% nel prevenire l'infezione asintomatica a partire da due settimane dopo la somministrazione della seconda dose¹⁹¹.

Man mano che aumenta il tasso di persone immunizzate, alcune misure di contenimento dell'epidemia possono essere alleggerite o eliminate. Secondo le indicazioni dei CDC le persone che hanno completato il ciclo vaccinale da almeno due settimane possono frequentare al chiuso, senza indossare maschere e senza distanziamento fisico, altre persone completamente vaccinate, o persone non vaccinate di una singola famiglia a basso rischio di contrarre la malattia, e non hanno l'obbligo della quarantena se sono stati a contatto con un caso positivo. In Italia invece, dove la campagna vaccinale è più indietro rispetto agli Stati Uniti, le più recenti indicazioni emanate dall'Istituto Superiore di Sanità prevedono per le persone vaccinate le stesse precauzioni rispetto ai non vaccinati, compresa la quarantena di 14 giorni oppure di 10 giorni con un test antigenico o molecolare di uscita¹⁹².

Sull'argomento, l'Università di Warwick ha elaborato un modello matematico tarato sul contesto britannico, che ipotizza diversi scenari temporali di andamento delle vaccinazioni per gruppi di età e di rilassamento o rimozione delle misure non farmacologiche (mascherine, distanziamento, igiene delle mani), e su queste basi costruisce degli scenari sull'andamento del numero dei casi e dei decessi da gennaio 2021 sino a gennaio 2024¹⁹³.

“I vaccini non salvano vite. La vaccinazione sì”¹⁹⁴. La realizzazione di un vaccino efficace è solo il primo passo di un processo complesso che, nel caso di una pandemia globale come questa, investe molteplici aspetti. Dopo che il vaccino ha dimostrato l'efficacia in uno studio clinico, esso deve essere approvato e avviato alla produzione secondo uno standard internazionale noto come CGMP, quindi spedito rispettando la catena del freddo. La distribuzione dovrebbe rispettare equità e pari possibilità di accesso per tutti i paesi. Bisogna trovare la dose ottimale e la tempistica dei richiami, e definire gli opportuni “correlati di protezione”, che consentano di valutare l'efficacia dei vaccini di seconda generazione, per i quali non sarà più possibile effettuare trial clinici con la somministrazione di placebo a parte dei volontari. Vanno infine definite le priorità nella vaccinazione, in modo tale da poter mettere al sicuro le persone che, per età o condizioni mediche necessitano di mag-

England, Multicentre Prospective Cohort Study (the SIREN Study). SSRN, 22 febbraio 2021. <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3790399>

185 Noa Dagan, Noam Barda, Eldad Kepten, et al., *BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting*. NEJM, 24 febbraio 2021. <https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa2101765>

186 Eleftheria Vasileiou, Colin R. Simpson, et al., *Effectiveness of First Dose of COVID-19 Vaccines Against Hospital Admissions in Scotland: National Prospective Cohort Study of 5.4 Million People*. SSRN, 19 febbraio 2021. <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3789264>

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

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

189 Ella Petter, Orna Mor, et al., *Initial real world evidence for lower viral load of*

individuals who have been vaccinated by BNT162b2, MedRxiv, 8 febbraio 2021.

<https://doi.org/10.1101/2021.02.08.21251329>

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

191 Pfizer Press release, *Real-World Evidence Confirms High Effectiveness of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine and Profound Public Health Impact of Vaccination One Year After Pandemic Declared*. March 11, 2021 <https://bit.ly/38xqAuG>

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

193 Sam Moore, Edward M Hill, et al., *Vaccination and non-pharmaceutical interventions for COVID-19: a mathematical modelling study*. The Lancet Infectious Diseases, March 18, 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00143-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00143-2)

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

gior protezione contro la malattia¹⁹⁵.

Occorrerà raccogliere dati sull'efficacia e sugli effetti protettivi indiretti della vaccinazione, in modo tale da definire i livelli minimi di vaccinazione per ottenere e mantenere l'immunità di gregge, e sorvegliare le mutazioni del virus e la loro sensibilità alle risposte immunitarie indotte dal vaccino. Su questo argomento, sia l'EMA, Agenzia europea del farmaco, che il consorzio ACCESS, che riunisce le autorità di Gran Bretagna, Australia, Canada, Singapore e Svizzera, hanno definito procedure semplificate per l'adeguamento delle formulazioni dei vaccini alle nuove varianti virali ed ai ceppi prevalenti¹⁹⁶.

Da ultimo, ma non meno importante, man mano che procederanno in tutto il mondo le campagne di vaccinazione le autorità pubbliche si troveranno ad affrontare la cosiddetta "vaccine hesitancy" e superare le resistenze anche di natura morale o religiosa alla vaccinazione. Per quanto riguarda la Chiesa Cattolica, la Congregazione per la Dottrina della Fede ha stabilito che per un cattolico, in assenza di alternative, "è moralmente accettabile utilizzare i vaccini anti-Covid-19 che hanno usato linee cellulari provenienti da feti abortiti nel loro processo di ricerca e produzione"¹⁹⁷. La Conferenza episcopale americana ha tuttavia introdotto una ulteriore distinzione, sottolineando che, se esiste la possibilità di scegliere, sono preferibili vaccini che, come Pfizer o Moderna, hanno utilizzato queste linee cellulari solo per testarne l'efficacia, piuttosto che vaccini come quello Johnson e Johnson, che le utilizzano anche nel processo di sviluppo e di produzione¹⁹⁸.

L'Imperial College di Londra ha realizzato nel mese di gennaio 2021 una indagine su 15 nazioni di tutto il mondo, tra cui l'Italia, dalla quale emerge che la fiducia nei vaccini è in aumento: il 66% degli intervistati dichiara fiducia forte o moderata, solo il 12% non ha alcuna fiducia. In Italia "molta fiducia" o "moderata fiducia" nei vaccini per l'82% degli intervistati, mentre l'86% ritiene il vaccino "molto importante" o "moderatamente importante" per la propria salute¹⁹⁹.

Quali sono le terapie disponibili?

Al momento non esistono farmaci specifici in grado di bloccare l'infezione da SARS-CoV-2 né di prevenire o curare la polmonite da Covid-19. La malattia si cura come i casi di influenza grave, con terapie di supporto e, nei casi più gravi, supporto meccanico alla respirazione. L'OMS pubblica regolarmente le linee guida più aggiornate sul trattamento del Covid-19²⁰⁰, che sono riportate in forma sintetica anche sul British Medical Journal²⁰¹. Nell'ultimo aggiornamento, datato 25 gennaio 2021, si presentano nuove evidenze sul cosiddetto "long Covid", ovvero sintomi come estrema stanchezza, tosse persistente e indolenza,

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

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

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

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

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

199 Imperial College London, *Covid-19: Global attitudes towards a COVID-19 vaccine*. Report January 2021. <https://bit.ly/3pV3o02>

200 WHO, *COVID-19 Clinical management - Living guidance*, 25 January 2021. <https://bit.ly/3pk5ztK>

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

che riscontrano molti pazienti che hanno superato l'infezione, sull'utilizzo del saturimetro per i pazienti non ospedalizzati, e sulla somministrazione di anticoagulanti in bassi dosaggi per i pazienti in ospedale. Per quanto riguarda l'Italia, il Ministero della Salute ha emanato una circolare²⁰² sulla gestione domiciliare dei pazienti con infezione da Sars-CoV-2, mentre l'AIFA, l'Agenzia Italiana del Farmaco, ha sintetizzato in due schede disponibili sul proprio sito²⁰³ i trattamenti più indicati sulla base delle attuali evidenze scientifiche:

- Per i pazienti curati presso il proprio domicilio: farmaci per alleviare i sintomi (paracetamolo per la febbre, antidolorifici non steroidei per i dolori muscolari o articolari); il cortisone può essere considerato solo per i pazienti il cui quadro clinico non migliora entro le 72 ore dall'insorgenza dei sintomi e nei quali si rilevi un peggioramento dei valori di ossigenazione del sangue rilevati tramite il saturimetro; è raccomandato inoltre l'utilizzo in basse dosi di eparine per la profilassi di eventi trombo-emolitici nei pazienti con ridotta mobilità;
- Per i pazienti ospedalizzati: al momento il desametasone, e più in generale l'utilizzo di corticosteroidi, costituisce lo standard di cura per i pazienti ricoverati per forme gravi di Covid-19 che necessitano di ossigenoterapia, con o senza ventilazione meccanica; in aggiunta, è indicato l'utilizzo di eparine a basso peso molecolare in basse dosi per la profilassi di eventi trombo-emolitici nei pazienti con ridotta mobilità. È invece da valutare caso per caso il rapporto tra benefici e rischi dell'utilizzo di dosaggi più alti di eparina e dell'antivirale remdesivir, mentre non sono raccomandati i trattamenti con immunomodulatori, cloroquina/idrossicloroquina (con o senza terapia antibiotica di supporto), e le combinazioni di antivirali quali lopinavir/ritonavir o darunavir/ritonavir.

Infine l'AIFA, in merito al presunto effetto di terapie a base di medicinali anti-ipertensivi appartenenti alla classe degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori), o degli antagonisti del recettore per l'angiotensina II (sartani), sulla trasmissione e sull'evoluzione della malattia da coronavirus (Covid-19), ha raccomandato a chi è sottoposto a terapia con i suddetti farmaci anti-ipertensivi, di non modificare le terapie in atto²⁰⁴.

In tutto il mondo sono in corso migliaia di trial clinici per verificare l'efficacia contro il Covid-19 di farmaci già esistenti o di nuove molecole. In base ai dati raccolti dall'International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), il registro internazionale degli studi clinici attivo presso l'OMS, sono attualmente in corso 2.715 studi randomizzati controllati²⁰⁵, di cui 480 riguardano interventi di profilassi preventiva, 2.158 trattamenti e 77 interventi post-trattamento. Questo numero non tiene conto dei trial in corso che riguardano la medicina tradizionale cinese, che il governo cinese promuove attivamente come rimedio per il Covid-19 accanto ai medicinali riconosciuti in tutto il mondo. Il

202 Ministero della Salute - DG Programmazione Sanitaria - DG Prevenzione Sanitaria, *Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2*, circolare n. 0024970-30/11/2020-DGPROGS-DGPROGS-P, 30 novembre 2020. <https://bit.ly/3i9shSB>

203 AIFA, *Indicazioni in merito ai trattamenti utilizzabili nei pazienti Covid-19*, 9 dicembre 2020. <https://bit.ly/2W2Kvnf>

204 *Precisazioni AIFA su Malattia da coronavirus Covid-19 ed utilizzo di ACE-Inibitori e Sartani*, 17 marzo 2020. <https://bit.ly/2KNI7p2>

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

| Sperimentazioni cliniche approvate in Italia al 24 marzo 2020 | | | | |
|---|------------------------------|---|--|--|
| data | nome | promotore | destinatari | medicinali sperimentati |
| 19/02/21 | COVITAR | ReiThera | adulti ed anziani sani | Studio Clinico di Fase 2/3 del vaccino a vettore virale GRAd-COV2 per COVID-19 |
| 09/02/21 | TACKLE Study | AstraZeneca | pazienti ambulatoriali adulti con Covid-19 | AZD7442, cocktail di anticorpi monoclonali |
| 03/02/21 | COVID-EVAX | Takis | volontari sani adulti | Studio di Fase I/II sul vaccino a DNA plasmidico COVID-eVax |
| 03/02/21 | ANTICIPANT | AOU Modena | pazienti con polmonite severa da Covid-19 che non rispondono ai corticosteroidi | Tocilizumab, anticorpo monoclonale umanizzato attivo contro il recettore dell'Interleuchina-6 utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide |
| 02/02/21 | MAD0004J08 | Toscana Life Sciences | adulti sani | Anticorpo monoclonale MAD0004J08 |
| 28/01/21 | SAVE-MORE | Hellenic Institute for the Study of Sepsis | pazienti con insufficienza respiratoria grave da Covid-19 | anakinra, antagonista del recettore per la interleuchina-1(IL-1) utilizzato usato per il trattamento dell'artrite reumatoide e di altre gravi patologie infiammatorie |
| 22/01/21 | MK-4482 non ospedalizzati | MSD | pazienti adulti non ospedalizzati con Covid-19 | MK-4482, farmaco antivirale sperimentale somministrato per via orale e sviluppato per il trattamento dell'influenza |
| 22/01/21 | MK-4482 ospedalizzati | MSD | pazienti adulti ospedalizzati con Covid-19 | MK-4482, farmaco antivirale sperimentale somministrato per via orale e sviluppato per il trattamento dell'influenza |
| 18/01/21 | REPAVID-19 Fase 3 | Dompè Farmaceutici | pazienti ospedalizzati con polmonite grave da COVID-19 | Reparixin, inibitore del recettore della chemochina CXC di tipo 1 (CXCR1) e 2 (CXCR2), utilizzato per il trattamento di varie forme tumorali e come terapia di supporto ai pazienti sottoposti a trapianto di isole pancreatiche |
| 07/01/21 | INICIPIT | Policlinico San Matteo di Pavia | Pazienti caduti on polmonite COVID-19 | Utilizzo per inalazione della ciclosporina A, farmaco immunosoppressore con attività anti pan-virale |
| 05/01/21 | REMAP-CAP | University medical center Utrecht - Humanitas Milano | pazienti adulti COVID-19 in terapia intensiva | 1) trattamento con immunomodulatori (Tocilizumab, anakinra, sarilumab, Interferon beta-1a). 2) Vitamina C. |
| 28/12/20 | CONVINCE-Edoxaban_Colchicina | Insel Gruppe - Berna | pazienti affetti da COVID-19 in ambiente extra ospedaliero | Sicurezza ed efficacia dell'utilizzo di Edoxaban, farmaco anticoagulante, e/o della Colchicina, farmaco utilizzato per il trattamento della gotta e di varie sindromi infiammatorie tra le quali la cosiddetta "Febbre Mediterranea Familiare" |
| 10/12/20 | hzVSE_v13-0006 | ImmuneMed Inc | pazienti affetti da polmonite COVID-19 | hzVSE, farmaco antivirale ad ampio spettro sviluppato dalla società farmaceutica coreana ImmuneMed |
| 09/12/20 | ALXN1210-COV-305-ALEXION | Alexion Pharmaceuticals | pazienti COVID-19 con polmonite grave | ravulizumab, anticorpo monoclonale umanizzato utilizzato per il trattamento della emoglobulinuria parossistica notturna o sindrome di Strübing-Marchiafava-Micheli |
| 25/11/20 | ACTIVE4 | University of Pittsburgh | pazienti COVID-19 adulti ospedalizzati | Sicurezza ed efficacia delle terapie antitrombotiche a base dei seguenti farmaci: eparina non frazionata, enoxaparina, dalteparina, Tinzaparina, fondaparina, eparina |
| 25/11/20 | RCT-MP-COVID-19 | Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia | pazienti affetti da polmonite da SARS-CoV2 | Metilprednisolone, ormone steroideo sintetico utilizzato come antinfiammatorio |
| 11/11/20 | CT-P59 non ospedalizzati | Celltrion Inc | Pazienti non ospedalizzati con infezione da SARS-CoV-2 | CT-P59 o regdanvimab, anticorpo monoclonale prodotto dalla società farmaceutica coreana Celltrion |
| 11/11/20 | CT-P59 ospedalizzati | Celltrion Inc | Pazienti ospedalizzati con infezione da SARS-CoV-2 | CT-P59 o regdanvimab, anticorpo monoclonale prodotto dalla società farmaceutica coreana Celltrion |
| 06/11/20 | ANTIICIPATE | Istituto di Farmacologia Traslazionale (IFT), CNR, Roma | pazienti Covid-19 anziani | interferon b-1a, un interferone usato per il trattamento della sclerosi multipla |
| 31/10/20 | RLX0120- raloxifene | Dompè Farmaceutici | pazienti Covid-19 adulti paucisintomatici | Raloxifene, modulatore selettivo del recettore degli estrogeni, utilizzato nel trattamento dell'osteoporosi nelle donne in menopausa. |
| 11/09/20 | COVITAMIND | Istituto Europeo di Oncologia | pazienti oncologici in trattamento attivo | Colecalciferolo (Vitamina D), favorisce il riassorbimento di calcio a livello renale, l'assorbimento intestinale di fosforo e calcio ed i processi di mineralizzazione dell'osso. Inoltre promuove la differenziazione cellulare, riduce la proliferazione e induce l'apoptosi |
| 17/08/20 | COV-BARRIER | Eli Lilly | pazienti con infezione da Covid-19 | Baricitinib, inibitore selettivo delle Janus chinasi Jak1 e Jak2, utilizzato per il trattamento di forme di artrite reumatoride resistenti ad altre terapie |
| 07/08/20 | ABC-110 | RedHill Biopharma Ltd | sofferenti adulti, ospedalizzati affetti da polmonite da SARS-CoV-2 | Opaganib, inibitore selettivo della sfingosina chinasi-2 (SK2) con proprietà antitumorali, antivirali ed antinfiammatorie |
| 04/08/20 | GS-US-540-5823 | Gilead Sciences | pazienti Covid-19 dalla nascita sino a 18 anni | Remdesivir, farmaco antivirale sviluppato per il trattamento delle malattie collegate al virus Ebola e Marburg |
| 29/07/20 | RT-COV-2 | ReiThera | adulti ed anziani sani | Studio Clinico di Fase 1 del vaccino a vettore virale GRAd-COV2 per COVID-19 |
| 25/06/20 | MiR-AGE - ABX464 | Abivax | pazienti Covid-19 con età >= 65 anni e pazienti con età >= 18 anni con almeno un fattore di rischio aggiuntivo | ABX464, candidato farmaco attualmente in fase di trial per il trattamento dell'HIV e della colite ulcerosa |
| 25/06/20 | INTERCOP | Ospedale San Raffaele - Milano | pazienti Covid-19 ospedalizzati | interferon b-1a, un interferone usato per il trattamento della sclerosi multipla |
| 01/06/20 | COVER-Ivermectina | Istituto Don Calabria - Negrar (VR) | pazienti con Covid-19 in fase iniziale | ivermectina, farmaco vermicide utilizzato per il trattamento di pidocchi del capo, scabbia, oncocercosi, strongiloidosi e filariosi linfatica |
| 25/05/20 | ACE-ID-201 | Acerta Pharma - INMI "L. Spallanzani" - Roma | pazienti Covid-19 ospedalizzati | Acalabrutinib, inibitore della tirosin chinasi di Bruton (BTK) utilizzato per il trattamento del linfoma a cellule del mantello (un tipo di linfoma non Hodgkin) |
| 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 |

Fonte: AIFA

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

Fonte: AIFA

| Sperimentazioni cliniche approvate in Italia al 24 marzo 2020 | | | | |
|---|----------------------------|---|--|--|
| data | nome | promotore | destinatari | medicinali sperimentati |
| 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 | Empalumab, anticorpo monoclonale umano anti-interferone gamma utilizzato per il trattamento della linfocitopenia emofagocitica |
| 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

numero maggiore di trial riguarda farmaci antivirali, da soli o in associazione con altri farmaci (461), antimalarici, da soli o in associazione con altri farmaci (436), antinfiammatori, immunomodulatori o inibitori della Kinase o della proteasi (370), antimicrobici, da soli o in associazione con altri medicinali (249), anticorpi monoclonali (239), anti-coagulanti (116), anti-ipertensivi (34).

L'università di Lione ha realizzato un sito internet²⁰⁶ che raccoglie i dati degli studi clinici effettuati sui farmaci e sui trattamenti testati contro il COVID-19. Per ogni farmaco sono elencati gli studi clinici realizzati e, per ciascuno di essi, i risultati in termini di endpoint clinici raggiunti (es. miglioramento clinico a 7, 14 o 28 giorni, ospedalizzazione, ammissione alla terapia intensiva, dimissione, morte, etc.). Nel sito sono disponibili i risultati dei singoli studi nonché un indicatore complessivo dell'efficacia del farmaco in relazione ai singoli endpoint clinici, realizzato effettuando una media ponderata, e sono infine evidenziate le criticità, l'affidabilità complessiva, e i potenziali bias di ciascuno studio. In Italia l'AIFA, a seguito del decreto legge cosiddetto "CuraItalia"²⁰⁷, ha adottato procedure straordinarie e semplificate per la presentazione e l'approvazione delle sperimentazioni e degli usi compassionevoli dei farmaci nell'utilizzo contro il Covid-19. Tale percorso prevede una valutazione da parte della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) di AIFA e del comitato etico dell'Istituto Nazionale Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani". Sul sito dell'AIFA è disponibile una sezione apposita dedicata al Covid-19, nella quale sono disponibili tutte le informazioni sulle sperimentazioni in corso²⁰⁸. Alla data del 24 marzo 2021 sono state approvate 66 sperimentazioni, come dettagliato nella tabella.

In estrema sintesi, i medicinali già esistenti che vengono testati in tutto il mondo contro il Covid-19 sono di due tipi: il primo è costituito da antivirali o comunque da farmaci che cercano di impedire il contagio ovvero di eliminare o ridurre la quantità del patogeno, cioè il virus SARS-CoV-2; il secondo tipo di farmaci è costituito da anti-infiammatori, dal momento che nelle sue forme più gravi la polmonite da Co-

vid-19 è accompagnata da una reazione sproporzionata del sistema immunitario (la cosiddetta "tempesta di citochine")²⁰⁹. L'Accademia dei Lincei ha pubblicato un documento che passa in rassegna le evidenze ad oggi disponibili sull'efficacia e la sicurezza di nuovi farmaci per la prevenzione e il trattamento di Covid-19 e delle sue complicanze, nonché di alcuni farmaci già in uso per altre patologie²¹⁰.

Per razionalizzare le attività di trial sui farmaci ed ottenere in un tempo più breve robuste evidenze scientifiche sull'efficacia dei trattamenti, l'OMS ha organizzato un grande studio internazionale, denominato SOLIDARITY. Lo studio ha testato su 11.330 pazienti di 405 ospedali in 30 diversi paesi quattro farmaci, per verificare il loro effetto sul tasso di mortalità a 28 giorni dei pazienti trattati col farmaco testato rispetto a quelli trattati con l'abituale standard di cura:

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

I risultati del trial²¹¹ indicano chiaramente che questi farmaci hanno mostrato scarso o nessun effetto sulla mortalità a 28 giorni, sull'inizio del trattamento di ventilazione, sulla durata della degenza ospedaliera.

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

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

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

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

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

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

Per quanto riguarda l'interferon, in uno studio randomizzato controllato²¹² condotto su un totale di 98 pazienti in nove ospedali del Regno Unito la somministrazione di questo farmaco tramite inalazione (il trial SOLIDARITY utilizzava invece la somministrazione tramite iniezione) ha raddoppiato la probabilità di miglioramento clinico al quindicesimo o sedicesimo giorno rispetto ai pazienti che hanno ricevuto un placebo. Il 22% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo si sono gravemente ammalati e hanno richiesto una ventilazione meccanica, contro il 13% di quelli che hanno ricevuto l'interferon. Tutti i 48 pazienti del gruppo dell'interferon sono sopravvissuti, mentre tre dei 50 che hanno ricevuto il placebo sono morti.

Per quanto riguarda il remdesivir, nonostante le evidenze emerse dal trial OMS, l'agenzia statunitense FDA (Food and Drug Administration) dopo aver concesso a questo farmaco l'autorizzazione per l'uso in emergenza all'inizio di maggio 2020, a fine ottobre ne ha approvato l'uso per i pazienti Covid-19 che richiedono il ricovero in ospedale. L'approvazione è stata concessa sulla base di tre studi randomizzati controllati, tra cui lo studio ACTT-1, finanziato dal NIAID, che ha evidenziato²¹³, nei pazienti ricoverati in ospedale con infezione delle basse vie respiratorie, un tempo medio di recupero di dieci giorni contro i 15 giorni dei pazienti a cui era stato somministrato il placebo, mentre la stima della mortalità a 15 giorni è stata del 6,7% contro l'11,9% e quella a 29 giorni dell'11,4% contro il 15,2%. Il più recente trial su questo farmaco, realizzato alla Johns Hopkins University, ha evidenziato una riduzione del tempo di recupero clinico da sette a cinque giorni, mentre il tasso di mortalità a 28 giorni non è stata considerata statisticamente rilevante²¹⁴.

Il Veklury (questo il nome commerciale del farmaco) è stato approvato anche dalle agenzie regolatorie di Giappone e Regno Unito, e il 25 giugno 2020 anche l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha emanato una "conditional market authorization" all'utilizzo del remdesivir per il trattamento del Covid-19 in adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e di peso superiore a 40 chili con polmonite e che richiedono ossigeno supplementare²¹⁵. A seguito del rilascio delle nuove linee guida da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'EMA ha richiesto a OMS i dati completi sul trial SOLIDARITY, ed ha annunciato che dopo la loro analisi rivaluterà l'autorizzazione all'immissione in commercio. In Italia l'AIFA ha comunicato²¹⁶ che alla luce delle indicazioni dell'OMS l'utilizzo di questo farmaco potrà essere considerato esclusivamente in casi selezionati, dopo una accurata valutazione del rapporto tra rischi e benefici.

Un farmaco sul quale sono state effettuate numerose sperimentazioni

212 Phillip D Monk, Richard J Marsden, et al., *Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial*. The Lancet Respiratory Medicine, 12 novembre 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30511-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30511-7)
213 J.H. Beigel et al. *Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report*. NEJM, 8 ottobre 2020. <https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>

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

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

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

è l'ivermectina, farmaco antiparassitario ad ampio spettro che fa parte della lista delle medicine essenziali dell'OMS e che aveva mostrato promettente attività contro il virus in vitro e in modelli animali. Un trial randomizzato realizzato in Colombia su 400 adulti con Covid-19 moderato ha tuttavia dimostrato che i pazienti trattati col farmaco nei primi giorni dell'infezione non hanno avuto miglioramenti apprezzabili rispetto a quelli che hanno ricevuto il placebo²¹⁷. Per il momento l'EMA ha raccomandato²¹⁸ di non utilizzare questo farmaco per il trattamento del Covid-19 al di fuori di studi clinici controllati, uno dei quali è in corso anche in Italia, con risultati promettenti ma ancora provvisori.

Altro farmaco presente nella lista delle medicine essenziali dell'OMS che potrebbe avere effetto sul contenimento del virus è la clofazimina, farmaco con potente azione antinfiammatoria utilizzato per varie malattie dermatologiche tra cui la lebbra. Una ricerca realizzata dalle Università di San Diego, Hong Kong e Copenhagen ha evidenziato, per il momento in vitro, che questo farmaco possiede una capacità di inibire la replicazione non soltanto del Sars-CoV-2, ma anche di altri coronavirus. In un modello animale (criceto) la somministrazione profilattica o terapeutica di clofazimina ha ridotto significativamente la carica virale, e ha anche mitigato l'infiammazione associata all'infezione virale. L'applicazione combinata di clofazimina e remdesivir ha mostrato una sinergia antivirale in vitro e in vivo, e ha limitato lo shedding virale nel tratto respiratorio superiore²¹⁹.

Di recente alcuni ricercatori della Columbia University di New York hanno messo a punto uno spray nasale antivirale che potrebbe essere utilizzato a scopo preventivo per impedire l'infezione da SARS-CoV-2. Lo spray contiene un lipopeptide, costituito da una particella di colesterolo legata ad una catena di aminoacidi, i mattoni delle proteine, che corrisponde esattamente ad un tratto di aminoacidi nella proteina spike del virus. Il lipopeptide si aggancia come una cerniera a una delle catene di aminoacidi della proteina spike, impedendo in questo modo al virus di iniettare il suo RNA nella cellula umana. Lo spray si è dimostrato sinora efficace in test in vitro e sui furetti²²⁰, animali spesso utilizzati nelle ricerche sui patogeni respiratori perché i loro polmoni sono molto simili a quelli dell'uomo. In un altro esperimento²²¹ si è osservato che comuni collutori orali a base di cloruro di cetilpiridinio, Etil lauroil arginato e povidone iodio (PVP-I) riescono ad eliminare il virus nelle colture cellulari, anche se saranno necessari ulteriori studi per determinare se queste formulazioni possono inattivare il virus anche in vivo nella cavità oro-faringea, e se ciò può avere un impatto sul rischio di trasmissione.

Un altro farmaco antivirale che potrebbe dimostrarsi efficace contro il SARS-CoV-2 è il Molnupiravir (codici di sviluppo MK-4482 e EIDD-2801), inibitore di ribonucleoside analogo N4-idrossicitidina (NHC). Questo farmaco agisce inibendo la polimerasi, un enzima che i virus a

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

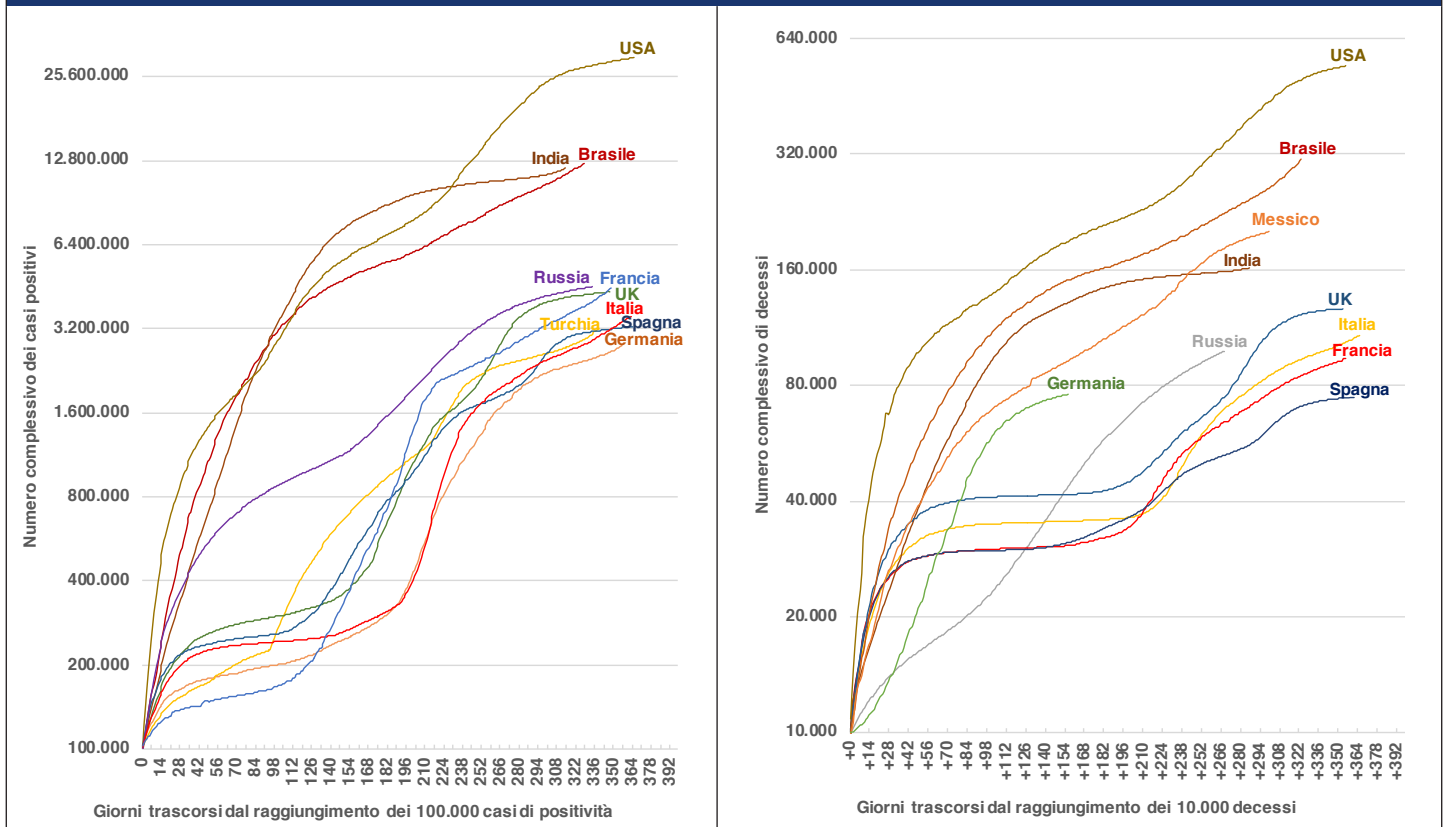
218 EMA advises against use of ivermectin for the prevention or treatment of COVID-19 outside randomised clinical trials, 22 marzo 2021. <https://bit.ly/3ceZLgY>

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

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

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

Le dieci nazioni con più casi e decessi, 29 marzo 2021



Elaborazione su Dati OMS

RNA utilizzano per replicarsi. Sviluppato originariamente per il trattamento dell'influenza alla Emory University di Atlanta, questo farmaco, che viene somministrato per bocca, ha dimostrato, sia nei test in vitro che in uno studio condotto sui furetti²²², una notevole capacità di bloccare la replicazione del virus. Attualmente la Ridgeback Biotherapeutics e la multinazionale Merck, che detengono i diritti sul farmaco, stanno conducendo in tutto il mondo, ed anche in Italia, due trial clinici di fase 2/3 rispettivamente su pazienti ospedalizzati che su pazienti non ospedalizzati²²³. Questo farmaco è stato al centro di controversie politiche: la rivista Science ha rivelato²²⁴ che nel mese di aprile l'amministrazione Trump avrebbe esercitato pressioni indebite su alcuni funzionari della BARDA²²⁵ per finanziare lo sviluppo di questo farmaco. Anziché colpire le proteine virali, come avviene con i farmaci antivirali, un approccio terapeutico alternativo può essere quello di inibire le proteine umane che interagiscono con il virus e che sono necessarie ad esso per compiere il proprio ciclo vitale. Una tra queste è la proteina eEF1A (Elongation factor 1-alpha 1), che viene inibita dalla Plitidepsina, un composto chimico estratto dall'*Aplidium albicans*, invertebrato marino della famiglia dei tunicati. Negli studi in vitro la Plitidepsina ha mostrato una capacità di ridurre la replicazione del virus molto su-

periore al remdesivir, e il suo utilizzo profilattico in modelli animali ha dimostrato notevoli capacità di protezione contro l'infezione²²⁶. La società spagnola Pharmamar, che commercializza il farmaco con il nome Aplidin per il trattamento di alcuni tumori tra cui il mieloma multiplo, sta conducendo test clinici sul farmaco per verificare la sua utilità nel trattamento di pazienti con Covid-19²²⁷.

I farmaci cortisonici sono al momento i più efficaci nel contrasto alle forme severe di Covid-19. L'OMS ha recentemente pubblicato una meta-analisi²²⁸ di sette ricerche condotte in tutto il mondo sull'utilizzo di tre farmaci steroidei - desametasone, idrocortisone e metilprednisolone - nella cura dei pazienti Covid-19 critici, dal quale è emerso che la somministrazione di corticosteroidi ai pazienti critici ha ridotto di circa il 20% la mortalità a 28 giorni rispetto ai pazienti ai quali era stata somministrata la cura standard o un placebo.

In particolare, il trial nazionale britannico RECOVERY ha confermato per i pazienti in condizioni serie o critiche l'utilità del desametasone, un farmaco ampiamente utilizzato sia per uso umano che veterina-

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

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

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

225 BARDA (Biomedical Advanced Research and Development Authority) è l'ufficio del Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani degli Stati Uniti (HHS) responsabile dell'approvvigionamento e dello sviluppo di contromisure mediche, principalmente contro il bioterrorismo, nonché contro l'influenza pandemica e le malattie emergenti.

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

227 Spanish Clinical Trials Registry, *Estudio para evaluar el perfil de seguridad de plitidepsina en pacientes con COVID-19 que precisen ingreso hospitalario*. [reec.aemps.es/reec/estudio/2020-001993-31](https://www.reec.aemps.es/reec/estudio/2020-001993-31)

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

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

rio, ed estremamente economico. Il trattamento col desametasone ha ridotto di un terzo il numero di decessi tra i pazienti sottoposti a ventilazione, e di un quinto tra quelli ai quali veniva somministrato ossigeno, mentre non vi sono stati miglioramenti significativi per i pazienti ai quali non era praticato alcun supporto respiratorio²²⁹. Sulla base di queste evidenze, anche l'EMA ha approvato l'utilizzo del desametasone per il trattamento di pazienti che richiedono ossigeno o ventilazione meccanica²³⁰. L'AIFA, sulla base delle attuali conoscenze, indica l'uso dei corticosteroidi come uno standard di cura per questo tipo di pazienti, in quanto è l'unico che ha dimostrato un beneficio in termini di riduzione della mortalità²³¹. Per quanto riguarda la tipologia di corticosteroidi, sebbene le evidenze più robuste siano state ottenute con il desametasone, è ipotizzabile un effetto di classe, quindi l'AIFA indica anche metilprednisolone, prednisone e idrocortisone.

Un altro farmaco cortisonico, il budesonide, inserito nella lista dei farmaci essenziali dell'OMS per il trattamento dell'asma, ha dimostrato nei primi test clinici promettenti potenzialità nel contrastare la malattia nelle sue fasi iniziali. I primi risultati di un trial condotto dall'Università di Oxford su adulti con sintomi lievi di Covid-19 indicano una riduzione significativa del ricorso al pronto soccorso ed al ricovero ospedaliero nei pazienti con Covid-19 lieve nelle fasi iniziali che assumono questo farmaco. Lo studio ha inoltre evidenziato una minore frequenza di sintomi persistenti a 14 e 28 giorni dall'infezione in coloro che hanno assunto questo farmaco²³².

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

L'obiettivo di ridurre il rischio della formazione di trombi nei vasi sanguigni è alla base della decisione recentemente assunta²³³ dai responsabili del trial nazionale britannico RECOVERY di inserire tra i farmaci testati anche l'aspirina, che tra le sue caratteristiche ha anche quella di fluidificare il sangue. A non meno di 2.000 pazienti saranno somministrati 150 mg di aspirina al giorno oltre al consueto standard di cura, e i risultati saranno confrontati con quelli di altri 2.000 pazienti che riceveranno soltanto lo standard di cura. L'indicatore principale che sarà valutato è la mortalità dopo 28 giorni, quelli secondari includono l'impatto sulla degenza ospedaliera e la necessità di ventilazione.

L'esigenza di somministrare farmaci che fluidificano il sangue deriva dal fatto che lo stato iperinfiammatorio tipico dei casi gravi di Covid-19 può causare, tra le altre conseguenze, complicazioni trombotiche. Una recente ricerca della Columbia University di New York ha cercato di stabilire se l'uso delle statine, farmaci utilizzati per la ridu-

zione del colesterolo e che sono noti per avere proprietà antinfiammatorie e antitrombotiche, possa costituire un fattore di protezione nei confronti delle comolitanze gravi del Covid-19. L'indagine ha verificato che l'uso delle statine è significativamente associato a minori probabilità di decesso nei pazienti che le utilizzavano prima dell'infezione²³⁴. Altri farmaci, ampiamente utilizzati nelle prime fasi della malattia, hanno mostrato di non avere alcun effetto sull'infezione da SARS-CoV-2. Oltre a quelli già testati nel trial SOLIDARITY, il trial RECOVERY ha testato l'efficacia dell'azitromicina, un antibiotico ampiamente utilizzato che ha anche un effetto antinfiammatorio ed aveva mostrato qualche attività in vitro anche contro il virus SARS-CoV-2. Dallo studio²³⁵ è emerso che i pazienti trattati con questo farmaco non hanno ricavato alcun beneficio, né in termini di riduzione della mortalità, né in termini di durata del ricovero ospedaliero, né infine in termini di riduzione del rischio di essere sottoposti a ventilazione meccanica invasiva.

Tra i farmaci di cui è stata acclarata l'inefficacia, l'idrossiclorochina è certamente la più famosa, essendo stata al centro di controversie politiche - è stata fortemente promossa, senza alcuna evidenza che ne decretasse l'efficacia, dal presidente americano Trump e da quello brasiliano Bolsonaro - nonché di veri e propri colpi di scena editoriali, con ricerche sul suo utilizzo prima pubblicate e poi contestate e ritirate. Uno studio osservazionale²³⁶ condotto su oltre 96.000 cartelle cliniche di 671 ospedali in sei continenti, dal quale emergeva un aumento di mortalità e di complicanze cardiache associato all'uso del farmaco, è stato ritirato dalla rivista *Lancet* dopo che erano emerse irregolarità nella raccolta dei dati, effettuata da una società che si è rifiutata di fornirli ad un gruppo di esperti indipendenti per la loro valutazione.

Oltre che nel trattamento dei pazienti ospedalizzati, l'idrossiclorochina non si è dimostrata efficace neanche nella profilassi delle persone che esposte al virus. Due studi, uno condotto negli Stati Uniti e in Canada²³⁷, l'altro in Catalogna²³⁸, non hanno dimostrato differenze significative di incidenza dell'infezione tra persone sane alle quali è stato somministrato il farmaco rispetto a quelle alle quali non è stato dato. L'OMS, nelle sue linee guida sui medicinali per la prevenzione del Covid-19, ha espresso una "forte raccomandazione" contro l'utilizzo di questo farmaco per la prevenzione della malattia²³⁹.

Anche i responsabili del trial clinico randomizzato nazionale britannico RECOVERY hanno sospeso l'utilizzo dell'idrossiclorochina, avendo constatato nel corso delle periodiche verifiche che questo farmaco non ha mostrato alcuna superiorità sugli altri trattamenti nella cura dei pazienti ospedalizzati con Covid-19. E il comitato di sicurezza dell'autorità europea EMA, dopo essere stato informato a maggio

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

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

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

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

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

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

229 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>

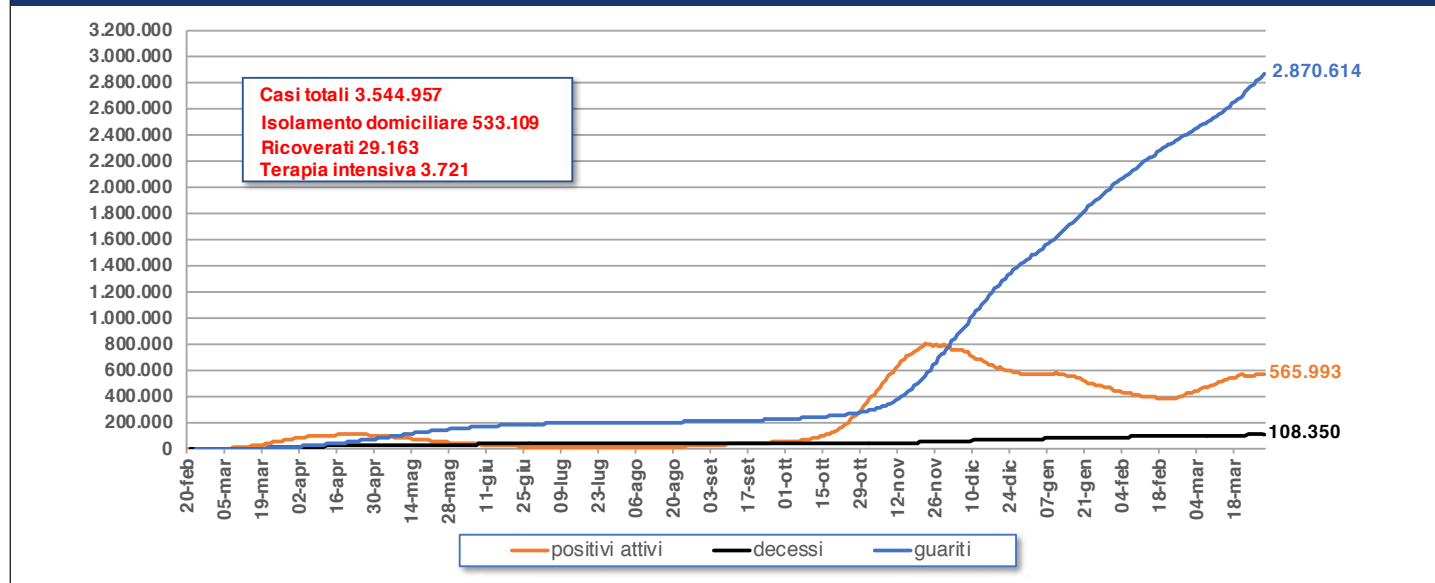
230 European Medicine Agency, *EMA endorses use of dexamethasone in Covid-19 patients on oxygen or mechanical ventilation*, 18 settembre 2020. <https://bit.ly/3hFGHrK>

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

232 Sanjay Ramakrishnan, Dan V. Nicolau Jr, et al., *Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 illness: a randomised controlled trial*. *MedRxiv*, 8 febbraio 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.02.04.21251134>

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

L'epidemia in Italia, 29 marzo 2021



Dati: Ministero della Salute - Protezione Civile

2020 dall'agenzia spagnola per i medicinali AEMPS di sei casi di disturbi psichiatrici in pazienti con Covid-19 ai quali erano state somministrate dosi di idrossiclorochina superiori a quelle indicate per i pazienti che assumono abitualmente questo farmaco, ha avviato una revisione di tutti i dati disponibili, dalla quale è emerso un legame tra l'uso di questi medicinali e il rischio di disturbi psichiatrici e comportamenti suicidi²⁴⁰. In Italia l'AIFA, anche a seguito di una recente sentenza del Consiglio di Stato²⁴¹, ha ribadito la raccomandazione di non utilizzare questo farmaco sui pazienti ospedalizzati, alla luce delle evidenze che si sono accumulate sulla completa mancanza di efficacia e l'aumento di eventi avversi, e non ritiene utile autorizzare nuovi studi clinici; per quanto riguarda i pazienti gestiti a domicilio, con bassa gravità e nelle fasi iniziali della malattia, AIFA non raccomanda l'utilizzo del farmaco, e le eventuali prescrizioni nei singoli casi si configurano come utilizzo off label²⁴².

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

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

L'uso controllato di questi farmaci rimane invece consentito negli studi clinici approvati (vedi tabella) oltre che ovviamente per le patologie diverse dal Covid-19 per le quali sono indicati. Il quadro completo e sempre aggiornato con le schede informative sui farmaci utilizzati per emergenza COVID-19 e relative modalità di prescrizione è disponibile sul sito AIFA²⁴³.

Anche la FDA ha revocato l'autorizzazione all'uso in emergenza di clorochina ed idrossiclorochina per il trattamento del Covid-19, sosten-

endo che sulla base delle evidenze scientifiche disponibili è improbabile che questi farmaci siano efficaci nel trattamento della malattia, e che comunque i potenziali benefici non sono tali da bilanciare i rischi di complicanze cardiache e gli altri effetti collaterali noti. La Cina invece mantiene tuttora questo farmaco nelle sue linee guida per il trattamento del Covid-19.

Altro farmaco che è stato sottoposto a sperimentazione anche nel nostro paese è il Tocilizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato attivo contro il recettore dell'Interleuchina-6, che viene utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide. Il trial nazionale britannico RECOVERY²⁴⁴ ha attestato una sia pur moderata efficacia di questo farmaco nei casi severi o critici di Covid-19. Il 29% dei pazienti che hanno ricevuto tocilizumab tra il 23 aprile 2020 e il 25 gennaio 2021, ovvero 596 su 2.022, sono deceduti entro 28 giorni dal ricovero, contro 694 su 2.094 (33%) dei pazienti che avevano ricevuto le cure abituali. Il farmaco ha anche aumentato dal 47% al 54% le probabilità di essere dimessi dall'ospedale entro 28 giorni. I pazienti del gruppo tocilizumab che non ricevevano ventilazione meccanica invasiva al momento dell'arruolamento nello studio hanno inoltre evidenziato minori probabilità (33% contro 38%) di peggiorare sino ad aver bisogno di tale trattamento.

Altri studi condotti sul tocilizumab e su un altro monoclonale antagonista dell'Interleuchina-6, il sarilumab, per i pazienti in condizioni severe o critiche, hanno dato risultati contrastanti²⁴⁵: alcuni ne hanno attestato l'utilità, altri non hanno riscontrato significativi miglioramenti rispetto agli standard di cura. Secondo un editoriale recentemente

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

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

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

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

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

241 Ordinanza del Consiglio di Stato n. 7097/2020 pubblicata l'11 dicembre 2020.. 242AIFA, idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19 -

Update del 22 dicembre 2020. <https://bit.ly/3nKWRnu>

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

pubblicato sul New England Journal of Medicine²⁴⁶, una delle ragioni di questa apparente contraddizione potrebbe essere che non in tutti gli studi clinici effettuati il gruppo di pazienti di controllo (quello rispetto al quale si verifica l'effetto del farmaco) è stato trattato con corticosteroidi, che sono entrati stabilmente nella pratica clinica per i pazienti Covid-19 soltanto a partire dal mese di luglio 2020.

Anche il Baricitinib, inibitore selettivo delle Janus chinasi Jak1 e Jak2, utilizzato per il trattamento di forme di artrite reumatoide resistenti ad altre terapie, si è dimostrato efficace, da solo o in associazione con altri farmaci, nel bloccare la cascata immunitaria e ridurre la replicazione virale. La FDA ha concesso²⁴⁷ l'autorizzazione per l'uso in emergenza della combinazione baricitinib-remdesivir basandosi sui risultati dello studio ACTT-2 condotto negli Stati Uniti dal NIAID. Da questo studio randomizzato in doppio cieco²⁴⁸ emerge che la combinazione remdesivir-baricitinib riduce il tempo di recupero dei pazienti ospedalizzati in media un giorno (7 anziché 8) nei pazienti trattati con entrambi i medicinali rispetto al solo utilizzo del remdesivir. La riduzione sale a otto giorni (10 contro 18) per i pazienti che necessitano di ventilazione non invasiva. La mortalità è stata del 5,6% per il gruppo baricitinib-remdesivir, del 7,8% nel gruppo remdesivir, nel quale si è inoltre osservata una maggiore frequenza di reazioni avverse. Uno studio osservazionale realizzato in Spagna²⁴⁹ ha evidenziato, nei pazienti con polmonite SARS-CoV-2 da moderata a grave, che la combinazione del baricitinib con corticosteroidi provoca un miglioramento della funzione polmonare rispetto all'uso dei corticosteroidi da soli. Una serie di studi condotti in Italia hanno evidenziato, sia in vitro che nella pratica clinica, l'efficacia di questo farmaco per il trattamento del Covid-19, in termini sia di sicurezza che di efficacia terapeutica²⁵⁰.

Un altro farmaco anti-infiammatorio che è sottoposto a sperimentazione contro il Covid-19 in numerosi studi clinici, sia in Italia che all'estero, è la colchicina, farmaco utilizzato per il trattamento della gotta e di varie sindromi infiammatorie tra le quali la cosiddetta "Febbre Mediterranea Familiare". Il più ampio di questi studi, condotto in Cana-

da su circa 4.500 pazienti non ospedalizzati suddivisi tra il braccio del trattamento e quello del placebo, ha evidenziato risultati incoraggianti: tra i 2.075 pazienti con PCR positiva trattati col farmaco vi sono stati 93 ricoveri, con 10 pazienti sottoposti a ventilazione meccanica e 10 decessi; nei 2.084 pazienti del gruppo del placebo 123 ricoveri, 20 pazienti ventilati meccanicamente, 9 decessi²⁵¹.

Altra possibilità terapeutica è l'utilizzo del plasma purificato dei pazienti che hanno superato l'infezione; è una terapia già utilizzata un secolo fa, ai tempi dell'influenza spagnola, e più recentemente durante le epidemie di Ebola ed influenza aviaria, e si basa sul principio che gli anticorpi sviluppati dal paziente che si è ripreso dall'infezione possono rafforzare il sistema immunitario di altri pazienti. La FDA americana il 23 agosto ha concesso l'autorizzazione all'uso in emergenza del plasma di convalescente, sulla base di uno studio²⁵² che riscontrava una lieve riduzione tasso di mortalità tra i pazienti che hanno ricevuto il plasma entro tre giorni dalla diagnosi rispetto ai pazienti che l'avevano ricevuto dal quarto giorno in poi. Lo studio tuttavia non prevedeva un braccio di controllo, ovvero pazienti trattati con placebo rispetto ai quali confrontare l'efficacia del plasma nei pazienti trasfusi.

Il trial nazionale britannico RECOVERY ha pubblicato i dati definitivi della sua sperimentazione su 11.558 pazienti ospedalizzati, di cui 5.795 trattati con plasma e 5.763 con lo standard di cura. Dallo studio emerge che questa terapia non ha dato alcun beneficio: identico tra i due gruppi (24%) il tasso di mortalità a 28 giorni; 66% la percentuale dei pazienti dimessi entro 28 giorni per il gruppo trattato con plasma, contro il 67% del gruppo di controllo; e infine 28% di pazienti intubati tra i trattati, 29% tra i non trattati²⁵³.

Le evidenze cliniche sull'utilizzo di questa terapia continuano ad accumularsi: alcune evidenziano una modesta o nulla efficacia nel migliorare la condizione dei pazienti, il tempo di recupero e il tasso di mortalità, altre sembrano suggerire invece una qualche efficacia clinica, soprattutto quando la somministrazione del plasma avviene nelle fasi iniziali della terapia²⁵⁴.

Un gruppo di ricerca coordinato dall'università di Basilea in Svizzera ha condotto una revisione sistematica e meta-analisi di 10 studi randomizzati controllati per un totale di quasi 12.000 pazienti. Dall'analisi è emerso che l'uso del plasma convalescente nei pazienti Covid-19 non ha migliorato la percentuale di sopravvivenza o lo stato clinico, non ha fatto diminuire la durata del ricovero ospedaliero, non ha ridotto la necessità del ricorso alla ventilazione meccanica²⁵⁵.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

255 Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, et al. *Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis.* JAMA. Published online February 26, 2021. <https://www.doi.org/10.1001/jama.2021.1111>

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

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

Due di questi farmaci anticorpi hanno già ottenuto l'approvazione per l'uso in emergenza da parte della FDA americana²⁵⁶. Il primo, denominato REGEN-COV e prodotto dalla Regeneron, è un cocktail di due anticorpi monoclonali, casirivimab e imdevimab²⁵⁷, ed è stato inserito nel trial nazionale britannico RECOVERY. I risultati provvisori²⁵⁸ di un trial clinico su pazienti Covid-19 ambulatoriali avevano evidenziato una riduzione della carica virale; quelli definitivi, contenuti per il momento in un comunicato stampa²⁵⁹, indicano una riduzione del 70% del rischio di ospedalizzazione o decesso nei pazienti non ospedalizzati ad alto rischio.

In un secondo studio, attualmente in fase 3 ed i cui dati provvisori sono stati anticipati con un comunicato stampa²⁶⁰, questo cocktail è stato utilizzato a scopo profilattico su pazienti ad elevato rischio di infezione, con buoni risultati.

Il secondo anticorpo monoclonale, denominato bamlanivimab o LY-CoV555, è stato realizzato dalla biotech canadese AbCellera in collaborazione con il gruppo farmaceutico Eli Lilly. Su questo farmaco sono stati realizzati tre studi clinici: nel primo, effettuato su pazienti ambulatoriali²⁶¹, il farmaco ha mostrato una modesta efficacia nella riduzione della carica virale ed ha ridotto la percentuale di ricoveri in ospedale, anche se i numeri della sperimentazione sono risultati troppo bassi per poter avere una robusta rilevanza statistica. Nel secondo studio²⁶² invece il farmaco si è rivelato privo di efficacia sui pazienti ospedalizzati, tanto che lo studio è stato interrotto prima del completamento²⁶³, essendo stata riscontrata una bassa probabilità che il farmaco producesse

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

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

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

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

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

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

260 Regeneron news release, *Regeneron Reports Positive Interim Data with REGEN-COV™ Antibody Cocktail used as Passive Vaccine to Prevent COVID-19*, Jan 26, 2021. <https://bit.ly/2YcQTR4>

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

262 ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group, *A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19*. *NEJM*, 22 dicembre 2020. <http://www.doi.org/10.1056/NEJMoa2033130>

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

risultati significativi per questa tipologia di pazienti. Nel terzo studio il LY-CoV555 è stato testato da solo ed in associazione con un altro anticorpo monoclonale, etesevimab o LY-CoV016, realizzato in collaborazione con la biotech cinese Junshi Biosciences, su pazienti non ospedalizzati con malattia lieve o moderata. La terapia con i due anticorpi sembra evidenziare una riduzione di carica virale, ospedalizzazioni e decessi, mentre la monoterapia con bamlanivimab non ha evidenziato nessuna differenza significativa rispetto al placebo²⁶⁴. Sulla base di questo studio la FDA il 9 febbraio 2021 ha concesso l'autorizzazione per l'utilizzo in emergenza del cocktail bamlanivimab-etesevimab per il trattamento della malattia Covid-19 in forma lieve o moderata negli adulti e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 12 anni e con un peso di almeno 40 chilogrammi, che risultano positivi al virus e che sono ad alto rischio di progredire verso forme gravi della malattia²⁶⁵. L'EMA, dopo aver avviato due distinte revisioni dei dati scientifici disponibili, rispettivamente per le combinazioni casirivimab/imdevimab e bamlanivimab/etesevimab²⁶⁶, ha recentemente espresso una raccomandazione circa l'utilizzo del cocktail REGN-COV2, che può essere usata per il trattamento del Covid-19 confermato in pazienti che non richiedono ossigeno supplementare e che sono ad alto rischio di progredire verso forme gravi della malattia. Questa raccomandazione può essere utilizzata dagli Stati per supportare la decisione di autorizzare l'utilizzo di questi monoclonali in attesa della autorizzazione definitiva da parte dell'EMA, che potrà arrivare al termine della procedura di rolling review in corso²⁶⁷.

In Italia il 15 gennaio 2021 l'AIFA ha promosso la realizzazione in Italia di studi clinici randomizzati sull'efficacia degli anticorpi monoclonali, al fine di verificare se essi possano rappresentare una reale opzione terapeutica nella prevenzione della progressione del COVID-19 nei pazienti in fase precoce di malattia²⁶⁸. Il bando, pubblicato il 21 gennaio²⁶⁹, prevede tra l'altro che gli studi, per poter essere approvati e finanziati dall'AIFA, debbano rispondere a determinati requisiti obbligatori, tra i quali quello di includere sia il bamlanivimab/etesevimab che il casirivimab/imdevimab. Il 4 febbraio inoltre l'AIFA, aderendo ad una richiesta del Ministero della Salute, ha ritenuto di rendere disponibili questi farmaci, con una procedura straordinaria, per soggetti di età superiore a 12 anni, positivi per SARS-CoV-2, non ospedalizzati né in ossigenoterapia, con sintomi di grado lieve o moderato di recente insorgenza e in presenza di specifici fattori di rischio²⁷⁰.

Dal momento che gli anticorpi monoclonali sono ricavati selezionando specifici anticorpi nel sangue dei pazienti che hanno superato l'infe-

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

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

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

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

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

267 EMA News, *EMA issues advice on use of REGN-COV2 antibody combination (casirivimab / imdevimab)*, 26 febbraio 2021. <https://bit.ly/2PiC8ex>

268 AIFA, *AIFA promuove studio sull'efficacia degli anticorpi monoclonali per COVID-19*, 15 gennaio 2021. <https://bit.ly/38TEhV0>

269 AIFA, *AIFA pubblica bando per uno studio clinico sull'efficacia degli anticorpi monoclonali per il COVID-19*, 21 gennaio 2021. <https://bit.ly/3iFO4kT>

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

zione, è possibile che le mutazioni del virus come quelle recentemente individuate in Inghilterra, Brasile e Sudafrica potrebbero ridurne l'efficacia. Un gruppo di ricercatori ha mappato²⁷¹ tutte le mutazioni dell'area RBD (Receptor binding domain) della proteina spike del virus, verificando se queste mutazioni possano influenzare la capacità di legarsi al RBD sia del cocktail di Regeneron che del LY-CoV016 di Lilly. Oltre a scoprire alcune mutazioni aminoacidiche che sfuggono ai due farmaci, la mappatura ha permesso di identificare mutazioni virali emerse in un paziente persistentemente infetto trattato con il REGN-COV2. La mappatura ha infine rivelato che le mutazioni che sfuggono ai singoli anticorpi monoclonali sono già presenti nei ceppi circolanti di SARS-CoV-2. Una recente ricerca realizzata alla New York University ha confermato che le mutazioni K417N e E484K, presenti nella variante B.1.351 "sudafricana", e la mutazione Y453F, presente nel cluster danese originatosi negli allevamenti di vitoni, sono in grado di ridurre in misura significativa l'efficacia su queste varianti del cocktail monoclonale di Regeneron²⁷².

Per lo stesso motivo l'autorità regolatoria francese, che il 22 febbraio ha autorizzato l'utilizzo del monoclonale bamlanivimab di Lilly, rileva che questo monoclonale appare poco efficace contro le varianti che presentano la mutazione E484K, e nel protocollo di utilizzo terapeutico aggiornato al 27 febbraio sottolinea che "l'utilizzo del bamlanivimab può favorire la selezione di nuove mutazioni resistenti". Pertanto, nei casi in cui l'infezione è ad opera di una variante che comprende questa mutazione, "l'uso di questa monoterapia deve essere valutato caso per caso in attesa della disponibilità di combinazioni di anticorpi monoclonali"²⁷³. E in considerazione dell'incremento della prevalenza di varianti virali che resistono al bamlanivimab, il governo USA il 24 marzo 2021 ha comunicato l'interruzione della fornitura di questo farmaco da solo, mentre esso continuerà ad essere fornito insieme all'etesevimab²⁷⁴.

Oltre a quelli di Lilly e Regeneron, sono in corso di realizzazione numerose sperimentazioni su altri anticorpi monoclonali. La Chinese Antibody Society ha realizzato un sito²⁷⁵ nel quale raccoglie le informazioni disponibili sulle ricerche in corso in tutto il mondo. Secondo le informazioni più aggiornate, sono 217 i programmi di ricerca su anticorpi, di cui 2 già approvati per l'utilizzo, 79 in fase di sperimentazione clinica, 60 in fase preclinica, e 66 in fase di analisi preliminare. La

271 Tyler N. Starr, Allison J. Greaney, et al., *Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19*. Science 19 Feb 2021: Vol. 371, Issue 6531, pp. 850-854. <https://www.doi.org/10.1126/science.abb9302>

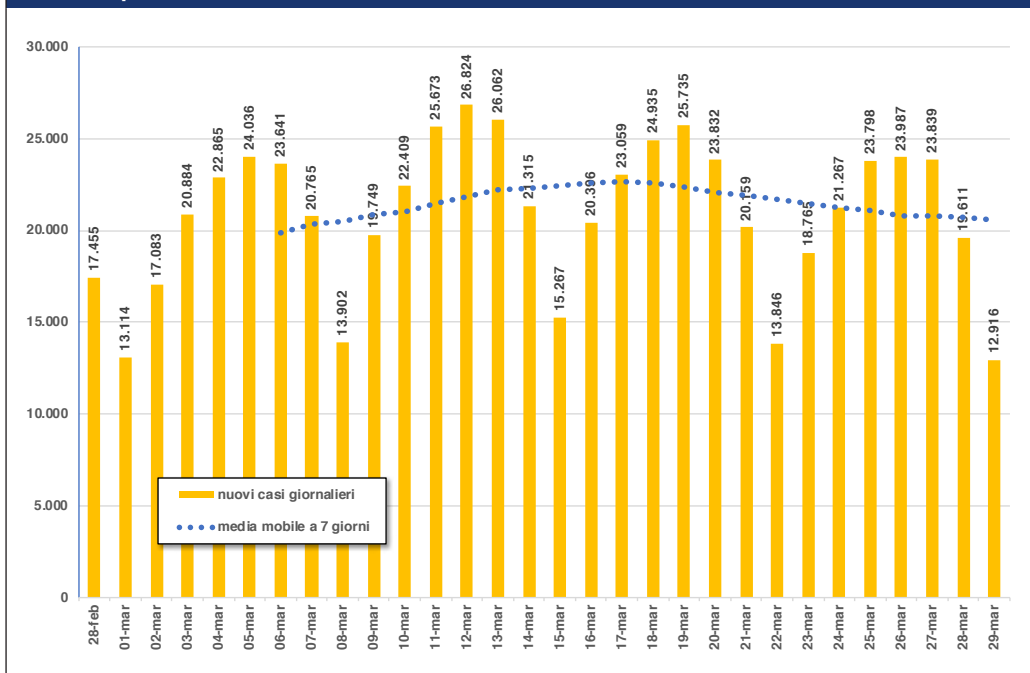
272 Takuya Tada, Belinda M. Dcosta, et al., *Decreased neutralization of SARS-CoV-2 global variants by therapeutic anti-spike protein monoclonal antibodies*. BioRxiv, 19 febbraio 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.02.18.431897>

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

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

275 <https://chineseantibody.org/covid-19-track/>

Nuovi casi positivi in Italia nell'ultimo mese



Dati: Ministero della Salute - Protezione Civile

grande maggioranza di questi anticorpi (133 su 217) ha come bersaglio la proteina spike del virus. Tra i progetti più significativi:

- MabCo19, realizzato in collaborazione tra il Monoclonal Antibodies Discovery (MAD) LAB della Fondazione Toscana Life Sciences e l'Istituto "Lazzaro Spallanzani". Tra i 3 anticorpi dimostratisi più promettenti, ne è stato selezionato uno, sul quale sono attualmente in corso le prove cliniche²⁷⁶.
- VIR-7831 e VIR-7832, realizzati dall'alleanza tra la biotech statunitense Vir Biotechnology e il gruppo GSK. Questi due anticorpi sono stati ingegnerizzati a partire dagli anticorpi di un paziente sopravvissuto alla SARS nel 2003, ed hanno dimostrato in vitro una maggiore capacità di neutralizzare le varianti, grazie al fatto che si legano ad un'area della proteina spike del Sars-CoV-2 che tende a non generare mutazioni²⁷⁷. Per il primo di questi due anticorpi i risultati di un trial clinico per il trattamento precoce del Covid-19 in adulti ad alto rischio di ospedalizzazione ha evidenziato una riduzione dell'85% del rischio di ricovero e decesso²⁷⁸;
- CT-P59 o regdanvimab, prodotto dalla società farmaceutica coreana Celltrion. La sperimentazione di fase 2/3 in corso in vari paesi tra cui l'Italia, ha evidenziato, stando alle comunicazioni dell'azienda, una riduzione della progressione verso forme gravi della malattia Covid-19 del 54% per i pazienti con sintomi lievi e moderati e del 68% per i pazienti con sintomi moderati di età superiore ai 50 anni, riducendo il tempo di recupero clinico da 3,4 a 6,4 giorni rispetto al placebo²⁷⁹. La società ha ottenuto la "Con-

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

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

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

279 Press Release, *Celltrion Group announces positive top-line efficacy and safety data*

ditional Marketing Authorisation” in Corea, e l’EMA, pur giudicando le evidenze disponibili ancora poco solide per poter trarre conclusioni definitive circa gli effettivi benefici del farmaco, ha concluso che il regdanvimab può essere considerato una opzione terapeutica per il trattamento del Covid-19 in pazienti ad alto rischio di progredire verso forme gravi della malattia, sulla base di una ragionevole probabilità che il medicinale possa apportare benefici clinici e di una bassa probabilità che possa arrecare un danno²⁸⁰;

- AZD7442, combinazione di due anticorpi ad azione prolungata (LAAB), messa a punto dal Vanderbilt University Medical Center e concesso in licenza ad AstraZeneca, che ha ricevuto dal governo USA un finanziamento di 486 milioni di dollari per finanziare lo sviluppo e la fornitura delle prime 100.000 dosi a partire dalla fine del 2020²⁸¹. Presso lo University College London Hospital sono partiti a fine dicembre due trial clinici sul farmaco²⁸², usato a scopo profilattico o su persone che sono state esposte al SARS-CoV-2, in modo da prevenire lo sviluppo della malattia. È inoltre in corso uno studio internazionale, che comprende l’Italia, sul suo utilizzo per pazienti Covid-19 non ospedalizzati;
- SCTA01, anticorpo monoclonale prodotto dalla società cinese Sinocelltech, che è stata sperimentata in fase 1 come trattamento profilattico su soggetti sani e che a fine novembre ha avviato un ulteriore trial clinico su soggetti con polmonite severa da Covid-19;
- ABBV-47D11, sviluppato dalla Harbour BioMed di Shanghai e dall’Università di Utrecht in Olanda e successivamente ceduto alla società farmaceutica Abbvie, che a fine novembre ha iniziato i trial clinici di fase 1.

Quali sono i rischi sanitari legati all’epidemia?

L’OMS, dopo aver dichiarato il 30 gennaio lo stato di emergenza internazionale (PHEIC, Public Health Emergency of International Concern), l’11 marzo ha dichiarato lo stato pandemico dell’infezione, che viene proclamato quando una nuova malattia, per la quale gli uomini non hanno difese immunitarie, si diffonde in tutto il mondo oltre le aspettative. In occasione della sua 73a Assemblea generale, nel maggio 2020, l’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha costituito un “Independent Panel for Pandemic Preparedness and Response”, con l’obiettivo di indicare un percorso per il futuro basato sulle lezioni apprese durante la pandemia in occasione della prossima assemblea, prevista per il 2021. Di recente la commissione ha prodotto un resoconto intermedio²⁸³ nel quale ha sottolineato le inefficienze ed i fallimenti della risposta internazionale e nazionale all’epidemia, criticando la Cina per non aver intrapreso azioni più forti all’inizio dell’epidemia, e sottolineando che l’OMS avrebbe dovuto dichiarare in anticipo un’emergenza sanitaria pubblica di interesse internazionale. L’OMS ha recentemente pubblicato un Piano strategico globale²⁸⁴ per

from global Phase III/III clinical trial of COVID-19 treatment candidate CT-P59, 13 gennaio 2021. <https://bit.ly/2XBlDuO>

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

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

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

283 the Independent Panel for Pandemic Preparedness and Response for the WHO Executive Board, *Second report on progress*, January 2021. <https://bit.ly/3o7XDUG>

284 World Health Organisation, *Covid-19 strategic preparedness and response plan*. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

il 2021, che si basa sulle esperienze maturate e sui risultati raggiunti nel primo anno della pandemia, e traduce questa conoscenza in obiettivi strategici finalizzati a porre fine alla pandemia e nello stesso tempo costruire una infrastruttura globale che permetta di affrontare le future minacce sanitarie:

- Sopprimere la trasmissione del virus attraverso misure sociali e sanitarie, di controllo e prevenzione, come il test e il tracciamento dei casi, l’isolamento e la quarantena, la protezione delle categorie a rischio, e la vaccinazione;
- Ridurre l’esposizione al virus, aiutando le comunità ad adottare comportamenti come il distanziamento, l’igiene delle mani, l’uso delle mascherine, l’adeguata ventilazione degli ambienti chiusi;
- Combattere la cattiva informazione attraverso una adeguata comunicazione, coinvolgendo le comunità, fornendo informazioni sanitarie di qualità e rendendo facilmente fruibili da tutti le evidenze che emergono dall’attività scientifica;
- Proteggere i gruppi più vulnerabili attraverso la vaccinazione, favorendo l’equa distribuzione dei vaccini in tutti i paesi, implementando e monitorando efficaci campagne di vaccinazione, definendo chiaramente le priorità per le categorie a rischio;
- Ridurre le morbilità e la mortalità per qualunque causa, assicurando che i pazienti Covid abbiano diagnosi tempestive e cure adeguate, e che i sistemi sanitari siano in grado di soddisfare la domanda sia di cure Covid che per tutti gli altri servizi sanitari;
- Accelerare un accesso equo a tutti gli strumenti per il contrasto al Covid, come diagnostici, terapeutici e vaccini, favorendo una allocazione sicura e razionale di queste risorse in tutte le nazioni.

A livello europeo, l’ECDC pubblica regolarmente documenti di risk assessment, che mettono in evidenza il livello di rischio e le necessarie contromisure suggerite sia per la popolazione generale che per le persone più vulnerabili per età o per patologie mediche. L’ultimo documento²⁸⁵, pubblicato il 15 febbraio 2021, aggiorna la valutazione del rischio complessivo nel continente, caratterizzato soprattutto dalla diffusione delle varianti virali.

Anche se diversi paesi europei hanno osservato un calo dell’incidenza complessiva tra gennaio e febbraio, grazie soprattutto all’adozione di misure di contenimento più rigorose, la situazione epidemiologica vede la maggior parte dei paesi europei con numeri ancora elevati di casi positivi e di decessi, e sebbene sia iniziata la somministrazione del vaccino con priorità ai gruppi maggiormente a rischio, è ancora troppo presto per rilevare un impatto sulla mortalità o sui ricoveri. Inoltre l’aumento della diffusione di nuove varianti di SARS-CoV-2 identificate per la prima volta nel Regno Unito (B.1.1.7), in Sudafrica (B.1.351) e in Brasile (P.1) desta preoccupazione, così come i casi recenti di proteste anti-lockdown e di disordini civili in alcune città europee, a testimonianza di una “stanchezza pandemica” che potrebbe influenzare negativamente l’adesione della popolazione alle misure di contenimento. A partire dell’ultima decade di gennaio 2021, i paesi europei hanno osservato un aumento significativo di casi della variante B.1.1.7: in Irlanda è il ceppo dominante e diversi altri paesi si aspettano una situazione simile nelle prossime settimane. Anche la variante B.1.351 è stata segnalata con sempre maggiore frequenza, e così anche, ma con frequenza ancora minore, la variante P.1.

La variante B.1.1.7 sembra essere caratterizzata da maggiore trasmissi-

<https://bit.ly/3qYzWQG>

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

bilità, quindi può causare un aumento dei casi e di conseguenza dei ricoveri, il sovraccarico dei sistemi sanitari e l'aumento dei decessi. Anche la variante B.1.351 è associata ad una maggiore trasmissibilità, e sembrerebbe più resistente ai vaccini attualmente disponibili.

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

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

È essenziale ottimizzare l'implementazione delle misure non farmacologiche, in special modo l'utilizzo delle mascherine nelle comunità e negli ambienti scolastici. La politica di test e tracciamento dei contatti, unitamente alla sorveglianza e al potenziamento del sequenziamento, rimangono le pietre miliari della risposta. Le persone malate o che hanno avuto contatti recenti con casi Covid-19 non dovrebbero viaggiare. Infine, l'ECDC raccomanda di evitare i viaggi non essenziali.

In Italia, a seguito degli allarmi dell'OMS e dell'ECDC sulla diffusione delle nuove varianti, il Ministero della Salute ha emanato una circolare²⁸⁶ che aggiorna e potenzia le azioni di risposta e di sorveglianza nei loro confronti. In base alle disposizioni della circolare, i laboratori devono potenziare le attività di caratterizzazione dei campioni e di sequenziamento, con particolare attenzione ai casi provenienti da aree a rischio, alle aree dove si verificano improvvisi aumenti del numero dei casi o della trasmissibilità, ed ai casi di reinfezione o di infezione di persone vaccinate.

L'emergenza Covid-19 sta mettendo a rischio i servizi sanitari in tutto il mondo. Un rapporto realizzato dall'OMS²⁸⁷ sull'impatto di Covid-19 sui sistemi sanitari, basato su informazioni provenienti da 105 paesi, rivela che la pandemia ha creato discontinuità nei servizi sanitari nel 90% dei paesi, con i paesi a basso e medio reddito che segnalano le maggiori difficoltà. In gran parte dei paesi molti servizi sanitari di routine ed elettivi sono stati sospesi, e sono state segnalate interruzioni di cure critiche (ad alto rischio) in servizi come lo screening e il trattamento del cancro e la terapia per l'HIV, principalmente nei paesi a basso reddito. Spesso sono state interrotte le vaccinazioni di routine, la diagnosi e il trattamento di malattie non trasmissibili, la pianificazione familiare e la contraccezione, l'assistenza sanitaria mentale e la diagnosi e il trattamento del cancro. Nel 22% dei paesi sono state segnalate interruzioni nel servizio di pronto soccorso.

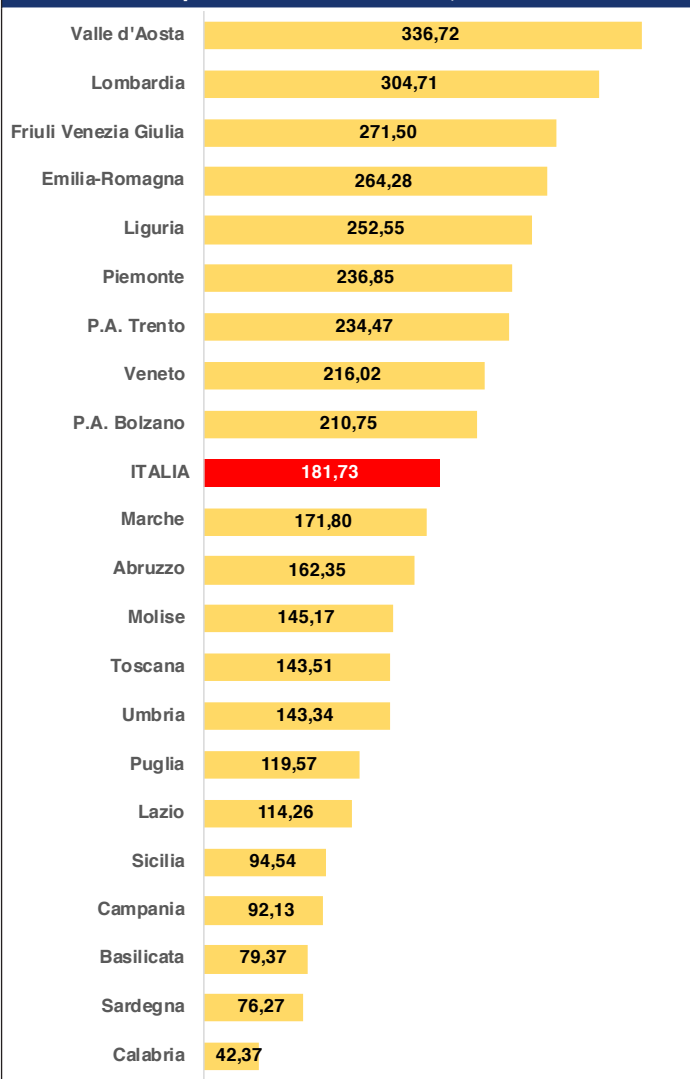
Specialmente in Africa la pandemia ha inferto un duro colpo ai principali servizi sanitari. L'OMS ha recentemente analizzato²⁸⁸ l'andamento

286 Ministero della Salute, DG della Prevenzione Sanitaria, *Aggiornamento sulla diffusione a livello globale delle nuove varianti SARS-CoV-2, valutazione del rischio e misure di controllo*, 31 gennaio 2021. <https://bit.ly/36va4u9>

287 Pulse survey on continuity of essential health services during the Covid-19 pandemic: interim report, 27 August 2020. <https://bit.ly/3jytGN>

288 WHO Africa, *Covid-19 hits life-saving health services in Africa*, 5 November

Decessi Covid-19 per 100.000 abitanti in Italia, 29 marzo 2021



Elaborazione su dati ISTAT e Ministero della Salute - Protezione Civile

durante i mesi della pandemia di cinque indicatori chiave dei servizi sanitari essenziali in 14 paesi del continente: visite ambulatoriali, ricoveri ospedalieri, parti assistiti, trattamento dei casi di malaria confermati, e fornitura del vaccino pentavalente combinato. Per tutti questi servizi è stato riscontrato tra gennaio e settembre 2020 un forte calo rispetto ai due anni precedenti. I cali sono stati particolarmente pronunciati - in media oltre il 50% rispetto al 2019 - nei mesi di maggio, giugno e luglio, quando molti Paesi hanno applicato restrizioni ai movimenti e altre misure sociali e di salute pubblica per controllare la diffusione del Covid-19. La percentuale di parti assistiti in questi paesi è diminuita, il che porterà probabilmente ad un peggioramento di una situazione che nel 2017 vedeva verificarsi i due terzi delle morti per parto al mondo in quest'area. Rispetto ai primi otto mesi del 2019, tra gennaio ed agosto 2020 1,37 milioni di bambini in tutta la regione africana hanno mancato il vaccino Bacille Calmette-Guerin (BCG) che protegge dalla tubercolosi, e altri 1,32 milioni di bambini di età inferiore a un anno hanno mancato la prima dose di vaccino contro il morbillo. Le campagne di vaccinazione contro il morbillo, la febbre gialla, la poliomielite e altre malattie sono state rinviate nel 2020 in almeno 15 paesi africani. L'introduzione di nuovi vaccini è stata sospesa e diversi Paesi hanno

referito di aver esaurito le scorte di vaccino.

Prima della pandemia Covid-19, molti paesi stavano facendo progressi costanti nella lotta alla tubercolosi, con una riduzione del 9% dell'incidenza osservata tra il 2015 e il 2019, e un calo del 14% dei decessi nello stesso periodo. In molte nazioni l'emergenza della pandemia Covid-19 ha fatto sì che le risorse umane, finanziarie e di altro tipo siano state destinate all'emergenza e distratte dalla lotta alla tubercolosi. Secondo un rapporto dell'OMS, i dati raccolti da oltre 200 paesi hanno mostrato riduzioni significative nelle notifiche di casi di tubercolosi, con cali del 25-30% segnalati in 3 paesi ad alto carico - India, Indonesia, Filippine - tra gennaio e giugno 2020 rispetto allo stesso Periodo di 6 mesi nel 2019. Secondo il modello dell'OMS, queste riduzioni delle notifiche dei casi potrebbero portare a un drammatico aumento dei decessi aggiuntivi per TBC.

I dati preliminari per i primi quattro mesi del 2020 indicano un calo sostanziale del numero di bambini che hanno completato le tre dosi del vaccino contro difterite, tetano e pertosse (DTP3). È la prima volta da 28 anni che il mondo potrebbe vedere una riduzione della copertura DTP3, che è l'indicatore principale del livello di vaccinazione nei vari paesi. In aggiunta a ciò, a causa della pandemia di Covid-19 almeno 30 campagne di vaccinazione contro il morbillo sono state cancellate o sono a forte rischio di cancellazione o sono a rischio di essere cancellate, il che potrebbe provocare ulteriori focolai. Oltre sessanta tra gli 82 stati che hanno risposto ad un sondaggio dell'UNICEF, dell'OMS e di Gavi, hanno riferito di interruzioni, correlate a Covid-19, nei programmi di immunizzazione a partire da maggio 2020.

Secondo i più recenti dati UNICEF²⁸⁹, Nel 2019 il numero dei bambini morti prima del compimento dei cinque anni di età è sceso a 5,2 milioni, contro i 12,5 milioni del 1990. Negli ultimi mesi tuttavia la pandemia ha causato un peggioramento generalizzato dei servizi sanitari, che minaccia di cancellare decenni di progressi nella riduzione della mortalità infantile. Un'altra ricerca dell'UNICEF²⁹⁰, condotta durante l'estate 2020, rivela che in 52 delle 77 nazioni esaminate vi sono state interruzioni nei programmi vaccinali o di controllo, in 49 difficoltà negli esami pre-parto, in 45 nei programmi post-parto.

Da una indagine condotta dall'OMS e da UNAIDS, il programma delle Nazioni Unite contro l'HIV, è emerso che le difficoltà logistiche collegate alla pandemia Covid-19 hanno causato in 24 nazioni una preoccupante riduzione delle scorte di farmaci retrovirali, il che mette a rischio la prosecuzione della terapia per oltre 8 milioni di persone, circa un terzo di tutte le persone che ricevono questo trattamento nel mondo. Questa situazione potrebbe causare un raddoppio delle morti per AIDS nel 2020, e interrompere i progressi compiuti nel contrasto a questa malattia, che ha visto nel decennio 2010-2019 una riduzione del 39% del numero dei nuovi casi e del 51% dei decessi.

La pandemia ha limitato o interrotto i servizi di salute mentale nel 93% dei paesi del mondo, secondo una indagine²⁹¹ dell'OMS condotta tra giugno ad agosto 2020 in 130 paesi di tutti i continenti. L'indagine evidenzia l'impatto devastante del Covid-19 sull'accesso ai servizi di salute mentale e sottolinea l'urgente necessità di maggiori finanziamenti per questi servizi, che in tutto il mondo sono generalmente sottofinanziati. Il lutto, l'isolamento, la perdita di reddito e la paura stanno innescando condizioni di salute mentale o esacerbando

289 UNICEF, WHO, World Bank, *Levels and trends in child mortality - Report 2020*. <https://bit.ly/3m2ban7>

290 UNICEF, *Situation tracking for Covid-19 socioeconomic impacts*. <https://bit.ly/3k6cjih>

291 WHO, *The impact of Covid-19 on mental, neurological and substance use services*, 5 ottobre 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/978924012455>

quelle esistenti, con l'effetto di veder crescere il consumo di alcol e droghe, insonnia e ansia. Nel frattempo, il Covid-19 è esso stesso causa di complicazioni neurologiche e mentali, come delirio, agitazione, e persino ictus. Le persone con disturbi mentali, neurologici o da abuso di sostanze, sono anche più vulnerabili all'infezione da SARS-CoV-2, e sono soggette ad un rischio maggiore di esiti gravi e di morte.

La ricerca sulla diagnostica, sulle terapie e sui vaccini sta andando avanti a grande velocità, ma altrettanto importante è fare in modo che, quando saranno stati individuati i prodotti più efficaci, essi possano essere messi a disposizione di tutti in tutto il mondo. L'esperienza dei primi periodi dell'epidemia da HIV o del vaccino per l'epidemia di H1N1 nel 2009, dimostra che anche quando gli strumenti sono disponibili, non sempre sono accessibili a tutti. Per questo motivo nell'aprile 2020 l'OMS ha lanciato, in collaborazione con altre organizzazioni tra cui Unicef, Gavi, Cepi, Bill & Melinda Gates Foundation, un programma denominato ACT Accelerator (Access to Covid-19 Tools Accelerator), che si propone di accelerare lo sviluppo, la produzione e l'accesso equo a test, trattamenti e vaccini contro il Covid-19 ed al cui interno si colloca il programma COVAX, che punta ad assicurare un'equa distribuzione dei vaccini in tutto il mondo, specialmente nelle nazioni con un livello economico medio-basso. Al momento sono circa 190 le nazioni che hanno aderito al progetto; tra le grandi potenze globali, rimane fuori dall'iniziativa soltanto la Russia: la Cina infatti ha aderito a ottobre 2020, gli USA a gennaio 2021, subito dopo l'insediamento del nuovo presidente Joe Biden²⁹².

Il documento strategico e di budget di ACT Accelerator per il 2021²⁹³ ha posto quattro obiettivi principali:

- distribuire entro l'anno almeno due miliardi di dosi di vaccini;
- Potenziare la ricerca e sviluppo, i processi di valutazione ed i percorsi normativi, per ottimizzare i prodotti e affrontare le varianti;
- Favorire la rapida adozione ed utilizzo di sistemi diagnostici, terapeutici e dispositivi di protezione individuale;
- Assicurare un robusto assortimento di diagnostici, farmaci e DPI.

Per raggiungere questi obiettivi strategici, il programma ha ricevuto ad oggi donazioni per 11 miliardi di dollari, ma richiede un ulteriore investimento di 22 miliardi: circa 6 per i vaccini e le terapie, circa 9 per la diagnostica, e circa 7 per il potenziamento dei sistemi sanitari nazionali.

Si tratta indubbiamente di un investimento rilevante, ma il costo del mancato intervento a livello globale sarebbe di gran lunga superiore. La International Chamber of Commerce ha stimato che l'economia globale potrebbe perdere fino a 9.200 miliardi di dollari, 4.500 dei quali a carico dei paesi più sviluppati, se i paesi in via di sviluppo non avranno un accesso equo ai vaccini. Secondo queste stime, un investimento di 27,2 miliardi di dollari per finanziare completamente il programma ACT Accelerator dell'OMS avrebbe la potenzialità per generare un ritorno pari a 166 volte l'importo investito²⁹⁴.

Oltre alla limitata disponibilità globale di dosi e alla scarsa disponibilità economica di molte nazioni più povere, secondo molti esperti questa disuguaglianza dipende anche dal sistema internazionale di tutela della proprietà intellettuale, che ostacolerebbe la condivisione della conoscenza scientifica e lo sviluppo di nuovi prodotti per combattere il virus, permettendo di rispondere alla domanda di attrezzature, diagno-

292 Emily Rauhala, *Biden to reengage with World Health Organization, will join global vaccine effort*, Washington Post, 21 gennaio 2021. <https://wapo.st/39aCfAe>

293 ACT-Accelerator *Prioritized Strategy & Budget for 2021*, Geneva, 12 marzo 2021. <https://bit.ly/3b10F5o>

294 ICC News, *Study shows vaccine nationalism could cost rich countries US\$4.5 trillion*. Paris, 25/01/2021. <https://bit.ly/3cdBb0j>

stici, medicinali, e a costi sostenibili anche dai paesi più poveri.

Il 2 ottobre 2020 India e Sudafrica hanno inviato all'Organizzazione mondiale del commercio (WTO) una proposta congiunta²⁹⁵ con cui chiedevano una deroga ai brevetti e agli altri diritti di proprietà intellettuale in relazione a farmaci, vaccini, diagnostici, dispositivi di protezione personale, e le altre tecnologie medicali per tutta la durata della pandemia, sino a quando non sia stata raggiunta l'immunità di gruppo a livello mondiale.

La proposta, sostenuta anche dalla chiesa Cattolica²⁹⁶, è attualmente in discussione presso il WTO, dove è supportata da circa 80 nazioni, ma ha incontrato la resistenza di gran parte delle nazioni più sviluppate, tra cui USA, Gran Bretagna, Unione Europea, Svizzera, dove hanno sede gran parte delle multinazionali farmaceutiche. Nel corso del meeting del consiglio sui TRIPS (Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights), svoltosi il 10 e 11 marzo 2021, non è stato raggiunto un accordo. Le discussioni proseguono in vista del prossimo consiglio dell'8 e 9 giugno. Nell'attesa di un possibile accordo Ngozi Okonjo-Iweala, che è diventata direttore generale del WTO il 1 marzo, ha sottolineato come il fatto che vi siano 75 nazioni che stanno vaccinando e 115 che aspettano è non soltanto moralmente inconcepibile, ma rischia di prolungare la pandemia, arrecando danno a tutti. ed ha invitato tutti gli attori in gioco ad esplorare tutte le possibilità per incrementare la produzione di vaccini, specialmente nei paesi in via di sviluppo²⁹⁷.

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

Oltre al rischio sanitario, la pandemia ha avuto pesanti ripercussioni economiche, politiche e sociali. Un report pubblicato dall'ONU alla fine di marzo 2021 sottolinea come l'economia globale abbia vissuto la peggiore recessione dai tempi della Grande Depressione del 1929, e come i segmenti più vulnerabili delle società siano stati colpiti in modo maggiore. Si stima che 114 milioni di posti di lavoro siano stati persi, e che circa 120 milioni di persone siano sprofondate nella povertà estrema. La risposta altamente disomogenea alla pandemia ha ampliato disparità e disuguaglianze sia all'interno delle nazioni che tra nazioni ricche e povere. La cifra record di 16.000 miliardi di dollari spesi dagli stati come stimolo per i sistemi economici ha contribuito a mitigare gli effetti della crisi, ma meno del 20% di questa somma è stata spesa nei paesi in via di sviluppo²⁹⁸.

L'International Labor Association (ILO), l'agenzia delle Nazioni Unite che si occupa del mondo del lavoro, ha stimato che nel 2020 a livello globale le ore lavorate sono diminuite dell'8,8%, corrispondente alla perdita di 255 milioni di posti di lavoro a tempo pieno, il quadruplo di quanto avvenuto durante la crisi finanziaria del 2009. Questa pesante perdita di posti di lavoro ha determinato un calo dell'8,3% delle retribuzioni, pari a 3.700 miliardi di dollari, il 4,4% del prodotto interno lordo mondiale²⁹⁹. Il Programma di Sviluppo delle Nazioni Unite

(UNDP) in un report pubblicato nel mese di luglio 2020³⁰⁰ ha proposto l'introduzione di un reddito di base temporaneo per permettere di poter rimanere a casa, rallentando la pandemia, a circa 2,7 miliardi di abitanti che si trovano sotto la soglia della povertà.

Per quanto riguarda l'Unione Europea, al termine di un Consiglio Europeo iniziato il 17 e conclusosi il 21 luglio, è stato raggiunto un accordo sull'istituzione di un "Fondo per la ripresa", che costituisce il principale strumento di stimolo per l'economia europea colpita dalla crisi del coronavirus. L'accordo prevede l'emissione di titoli di stato europei per finanziare il trasferimento di risorse finanziarie dai paesi del Nord dell'Europa verso quelli del sud, i più colpiti dalla pandemia, tra cui l'Italia. Nel complesso il Fondo per la ripresa ha un valore di 750 miliardi di euro: 390 miliardi come sussidi a fondo perduto, 360 sotto forma di prestiti. L'ottenimento dei fondi è vincolato alla presentazione di un piano di riforma che la Commissione Europea e il Consiglio Europeo devono approvare a maggioranza qualificata. All'Italia spetta la quota maggiore del Fondo: 82 miliardi in sussidi e 127 miliardi in prestiti.

Tra i settori economici colpiti dalla pandemia, quello del turismo è uno tra quelli maggiormente in sofferenza. L'Organizzazione Mondiale del Turismo delle Nazioni Unite ha stimato che i lockdown e le restrizioni ai viaggi hanno tagliato il numero dei turisti di 300 milioni di unità in tutto il mondo, causando una perdita complessiva per l'industria turistica di 320 miliardi di dollari, tre volte superiore a quella causata dalla crisi economica globale del 2009.

Una delle attività che ha sofferto maggiormente per le restrizioni legate alla pandemia è stata la scuola. La "Insights for Education", organizzazione no-profit con sede a Zurigo, ha calcolato che durante i lockdown sono state perse complessivamente 300 miliardi di giornate di scuola, l'84% delle quali sono state perse da alunni delle nazioni più povere, creando un pesantissimo "debito formativo pandemico". In un report recentemente pubblicato³⁰¹, l'organizzazione sottolinea inoltre che dall'analisi delle 52 nazioni che, tra agosto e settembre 2020, hanno riaperto le scuole, inclusa l'Italia, non è emersa alcuna correlazione tra il ritorno degli alunni a scuola e l'aumento dei contagi.

Uno studio³⁰² dell'OECD (Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico) sostiene che la chiusura delle scuole in tutto il mondo nel corso del 2020 ha portato a perdite di apprendimento che avranno un impatto economico duraturo sia sugli studenti interessati che su ogni nazione. Lo studio suggerisce che gli studenti colpiti dalle chiusure potrebbero attendersi un reddito inferiore di circa il 3% per tutta la loro vita lavorativa, mentre per le nazioni, la minore crescita a lungo termine legata a tali perdite potrebbe produrre un PIL annuale inferiore mediamente dell'1,5% in media per il resto del secolo.

Nelle aree più povere del mondo la recessione economica può trasformarsi velocemente in carenza dei mezzi di sussistenza primaria. In una dichiarazione congiunta, l'OMS, la FAO (Fondo mondiale per l'agricoltura e l'alimentazione) e il WTO (Organizzazione mondiale per il commercio) hanno sottolineato come la disponibilità di cibo per milioni di persone in tutto il mondo dipenda dal commercio internazionale. Man mano che le nazioni adottano misure volte a fermare l'accelerazione della pandemia di Covid-19, è necessario minimizzare i

295 WTO proposal IP/C/W/1669, *Waiver from certain provisions of the TRIPS agreement for the prevention, containment and treatment of covid-19. Communication from India and South Africa*, ottobre 2020. <https://bit.ly/3rYAvRV>

296 Lisa Zengarini, *Holy See: 'Covid-19 vaccines must be accessible to all'*, Vatican News, 10 dicembre 2020. <https://bit.ly/393kKk8>

297 World Trade Organisation, *DG calls on COVID-19 vaccine manufacturers to increase production in developing countries*, 9 marzo 2021. <https://bit.ly/3bDz4SQ>

298 United Nations, Inter-agency Task Force on Financing for Development, *Financing for Sustainable Development Report 2021*. New York, United Nations, 2021. <https://developmentfinance.un.org/fsdr2021>

299 International Labor Association, *ILO Monitor: COVID-19 and the world of work. Seventh edition*, 25 gennaio 2021. <https://bit.ly/36cmfM2>

300 United Nations Development Programme, *Temporary Basic Income: protecting poor and vulnerable people in developing countries*, 23 luglio 2020. <https://bit.ly/30H4twZ>

301 Insights for Education, *Covid-19 and Schools: What We Can Learn from Six Months of Closures and Reopening*, 1 ottobre 2020. <https://bit.ly/3jk9UKv>

302 Eric A. Hanushek, Ludger Woessmann, *The economic impact of learning losses*, OECD publishing. <https://dx.doi.org/10.1787/21908d74-e>

| Trend settimanale e mensile di casi e decessi nelle regioni OMS, 29 marzo 2021 | | | | |
|--|-------------------------|---------------------|--------------------------|------------------------|
| regione OMS | Ultimi 7 giorni | | Ultimi 30 giorni | |
| | casi | decessi | casi | decessi |
| AFRO Africa (escluso Nordafrica) | 61.672 16,5% | 1.311 -8,6% | 235.149 -24,0% | 5.798 -48,1% |
| AMRO America settentrionale, centrale e meridionale | 1.319.807 10,2% | 33.437 7,1% | 5.201.205 -9,9% | 136.805 -22,7% |
| SEARO Sud-Est asiatico (comprese India, Indonesia, Thailandia) | 459.425 43,6% | 3.020 18,9% | 1.203.520 64,5% | 10.455 -8,2% |
| EURO Europa e Russia | 1.646.021 10,2% | 23.793 6,5% | 5.880.188 24,5% | 93.745 -26,6% |
| EMRO Medio Oriente e Africa settentrionale | 271.852 1,8% | 3.402 2,4% | 1.075.756 41,6% | 13.230 15,3% |
| WPRO Estremo Oriente (comprese Cina, Giappone, Cambogia, Corea del Sud) e Oceania | 86.721 29,7% | 505 13,7% | 259.795 14,2% | 2.522 -48,1% |
| TOTALE MONDO | 3.845.498 13,2% | 65.468 6,8% | 13.855.613 10,6% | 262.555 -23,6% |

Elaborazione su dati OMS

potenziali impatti sulle catene di approvvigionamento alimentare, per evitare di innescare fenomeni distorsivi quali l'aumento dei prezzi e la penuria di generi alimentari di prima necessità, con effetti particolarmente gravi per le popolazioni più vulnerabili e insicure.

Le crisi sanitarie ed economiche possono facilmente trasformarsi in crisi umanitarie o appesantire in maniera drammatica quelle già esistenti. La situazione potrebbe diventare particolarmente critica per rifugiati e migranti, l'80% dei quali vive in nazioni a basso reddito e perlopiù in condizioni di affollamento nei campi che favoriscono la diffusione delle epidemie. La Croce Rossa e la Mezzaluna Rossa hanno recentemente realizzato un rapporto sulla condizione dei migranti in Turchia, il paese dove si trova il più alto numero al mondo di migranti e rifugiati. Dalla ricerca è emerso che a seguito dello scoppio della pandemia il 70% dei rifugiati ha perso il lavoro, e l'80% ha visto una crescita significativa delle spese giornaliere. Filippo Grandi, alto commissario delle Nazioni Unite per i rifugiati, ha ricordato che nell'ultimo decennio il numero dei rifugiati è raddoppiato, e il 40% è costituito da bambini. L'OMS ha recentemente rilasciato una guida³⁰³ 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

303 Preparedness, prevention and control of coronavirus disease (Covid-19) for refugees and migrants in non-camp settings. <https://bit.ly/2Qw8zDg>

rischio come gli anziani o quelli con comorbilità, e di curare particolarmente l'igiene nei luoghi di detenzione per prevenire il diffondersi dell'epidemia.

La crisi pandemica sta avendo infine un pesante impatto socio-politico. L'adozione da parte dei governi di misure eccezionali per contenere la diffusione del virus ha portato ad inevitabili compressioni delle libertà individuali anche in aree del mondo, come l'Europa, nelle quali le istituzioni democratiche sono più solide. Il 13 novembre il Parlamento Europeo ha approvato una risoluzione³⁰⁴ con la quale sottolinea che "anche in uno stato di emergenza pubblica, i principi fondamentali dello Stato di diritto, della democrazia e del rispetto dei diritti fondamentali devono prevalere e che tutte le misure di emergenza, le deroghe e le limitazioni sono soggette a tre condizioni generali, ovvero la necessità, la proporzionalità in senso stretto e la temporaneità".

La Civil Liberties Union for Europe, ONG con sede a Berlino che monitora lo stato dei diritti civili nei paesi dell'Unione Europea, ha pubblicato un report³⁰⁵ nel quale analizza lo stato di salute delle democrazie di 14 paesi europei, tra cui l'Italia, nell'anno primo della pandemia. Dal report emerge come nazioni come Ungheria, Polonia o Slovenia abbiano utilizzato la pandemia come pretesto per rafforzare il potere esecutivo e limitare le opposizioni. Ma anche in nazioni con una tradi-

304 Risoluzione del Parlamento europeo del 13 novembre 2020 sull'impatto delle misure connesse alla Covid-19 sulla democrazia, sullo Stato di diritto e sui diritti fondamentali (2020/2790(RSP)). <https://bit.ly/390mUCs>

305 Civil Liberties Union for Europe, EU 2020: demanding on democracy. Berlin, Marc 2021. <https://www.liberties.eu/f/AuYJXv>

zione democratica più radicata le misure straordinarie adottate con legislazione di urgenza per limitare la diffusione del virus hanno ridotto le libertà e la possibilità per la società civile di partecipare al processo decisionale. Per l'Italia, le maggiori criticità riguardano il sistema giudiziario, con la durata eccessiva dei processi, e il sistema dell'informazione, dove da un lato aumentano gli episodi di intimidazione, dall'altro diminuisce la qualità complessiva dell'informazione.

Quali sono le nazioni più colpite dall'epidemia?

Per circa un mese e mezzo dall'inizio dell'epidemia, sino al 20 febbraio 2020 circa, la quasi totalità dei casi è rimasta concentrata nella Cina continentale, con pochi contagi importati in altre nazioni. A partire dalla seconda metà del mese di febbraio si sono accesi nuovi focolai, dapprima in Corea del Sud, Iran ed Italia, e successivamente in tutto il mondo. Di recente il Lowy Institute, il più importante think tank australiano sui temi di politica estera, ha pubblicato un report³⁰⁶ nel quale ha valutato, sulla base dei dati disponibili al 9 gennaio 2021, la risposta data all'epidemia in 98 paesi nelle 36 settimane seguite al raggiungimento dei primi 100 casi di positività. Nel complesso, l'area geografica che ha reagito meglio alla pandemia è stata l'Estremo Oriente/Pacifico, seguito dall'Europa, da Medio Oriente/Africa e dalle Americhe. In generale i paesi piccoli hanno reagito in misura più efficiente rispetto ai paesi più grandi, così come le nazioni più sviluppate rispetto a quelle in via di sviluppo; è poco rilevante invece la differenza tra le nazioni con regimi democratici e quelle con regimi autoritari. Le cinque nazioni che hanno risposto meglio alla pandemia sono state Nuova Zelanda, Vietnam, Taiwan, Thailandia, Cipro; le cinque peggiori Stati Uniti, Iran, Colombia, Messico e Brasile. L'Italia è al 59° posto, la Germania al 55°, la Gran Bretagna al 66°, la Francia al 73°, la Russia al 76° e la Spagna al 78°. La Cina, dove è iniziata l'epidemia, non è presente nel report, non essendo disponibili sufficienti dati pubblici.

I dati più recenti indicano un significativo incremento dei contagi in tutte le aree OMS. Nel complesso la settimana 23 - 29 marzo ha fatto registrare quasi 3,85 milioni di casi, con un incremento del 13% rispetto alla settimana precedente. La regione con il maggior numero di casi, 1,65 milioni, è l'Europa, seguita dalle Americhe con 1,3 milioni. In forte crescita il numero dei contagi nel Sud-Est Asiatico (+44%). In crescita anche i decessi a circa 65.500, dei quali oltre 33.000 nel continente americano e ulteriori 23.800 in Europa.

Nei trenta giorni precedenti il 29 marzo i contagi complessivi sono stati poco meno di 13,9 milioni, in crescita di quasi l'11% rispetto al mese precedente. I cali consistenti in Africa (-24%) e nelle Americhe (-10%) sono più che compensati dagli aumenti in Europa (+25%) e soprattutto nel Sud-Est Asiatico (+65%). Nei trenta giorni precedenti il 29 marzo i decessi sono stati poco meno di 263.000, con un calo del 24% rispetto ai trenta giorni precedenti. Nelle Americhe (137.000, -23%) e in Europa (93.700 -27%) si concentra la grande maggioranza dei decessi.

Tra gli sviluppi più significativi degli ultimi giorni:

- In India il numero dei casi positivi è ai livelli più alti dallo scorso novembre. I due terzi dei casi sono concentrati nello stato centro-occidentale del Maharashtra, ma le autorità sono preoccupate che una spinta all'aumento dei casi possa venire anche dal Mahakumbh, il più grande raduno religioso del mondo, che si svolge quest'anno nella città santa di Haridwar, circa 200 chilometri a nord di Nuova Dehli, dove decine di milioni di devoti Indù dal-

la fine di gennaio e sino a tutto maggio effettuano il bagno rituale nel fiume Gange.

- Negli USA i Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hanno aggiornato le linee guida sulla riapertura delle scuole, stabilendo che per la maggior parte delle scuole elementari e medie in tutto il paese è sufficiente un distanziamento di almeno 3 piedi con le maschere correttamente indossate. Per le scuole medie e superiori in aree con alta incidenza, è raccomandato un distanziamento di 6 piedi a meno che gli studenti siano in piccoli gruppi. I 6 piedi sono ancora necessari quando gli studenti non indossano maschere, ad esempio mentre pranzano.
- Con il numero di nuovi casi positivi ai massimi livelli dallo scorso novembre, il governo ucraino ha deciso di imporre un rigido lockdown nella capitale Kiev a partire dal 20 marzo e per tre settimane: chiusi teatri, cinema, centri commerciali, aperti solo i negozi di generi di prima necessità, bar e ristoranti aperti solo per l'asporto, divieto di assembramenti e di assistere ad eventi sportivi, didattica a distanza nelle scuole e lavoro in remoto per tutti i dipendenti pubblici;
- Il presidente brasiliano Bolsonaro ha nominato il quarto ministro della Salute dall'inizio della pandemia: si tratta di Marcelo Queiroga, medico cardiologo, che prende il posto di Eduardo Pazuello, generale dell'esercito senza alcuna esperienza di medicina e di salute pubblica. Pazuello era stato nominato a maggio del 2020 dopo che nell'arco di un mese i due precedenti ministri, Luiz Henrique Mandetta e Nelson Teich, erano stati licenziati o costretti alle dimissioni per aver chiesto misure più stringenti di contenimento e per non aver voluto promuovere l'utilizzo dell'idrossiclorochina come rimedio contro il Covid-19;
- Un documento del 10 marzo consegnato da AstraZeneca ai funzionari dell'Unione Europea e visionato da Reuters riporta che nel primo trimestre del 2021 la multinazionale anglo-svedese prevede di consegnare all'UE un totale di 30,1 milioni di dosi di vaccino, il 25% in meno di quanto comunicato al Parlamento Europeo il 25 febbraio scorso e appena un terzo rispetto ai 90 milioni previsti nel contratto di fornitura con l'Unione Europea.
- Misure di contenimento rafforzate a Oslo, dove è in aumento il numero dei casi positivi, per il 50/70% attribuiti ormai alla variante britannica. Chiusi i ristoranti, eccetto i servizi di asporto, i negozi non essenziali, mentre nelle scuole secondarie gli studenti, che erano tornati all'apprendimento in presenza al 100%, faranno qualche ora di didattica a distanza. Vietate infine tutte le attività ricreative organizzate all'aperto, gli incontri privati e le visite a domicilio, ad eccezione di quelle che riguardano i bambini.
- La Corte Suprema di Israele ha vietato al governo l'uso indiscriminato del sistema di tracciamento dei telefoni cellulari delle persone positive al virus messo a punto dall'agenzia antiterrorismo Shin Bet. Nella sua sentenza, la Corte ha sottolineato che il tracciamento dei telefoni cellulari, da misura temporanea di emergenza, sta diventando permanente, ed ha dato tempo al governo fino al 14 marzo per porre fine al suo uso a tappeto, autorizzandolo soltanto per coloro che dopo l'infezione confermata rifiutano l'interrogatorio epidemiologico.
- L'Ufficio nazionale britannico di statistica non ha individuato alcuna evidenza statistica di un maggior rischio di contrarre l'infezione per i lavoratori del settore scolastico rispetto ad altre categorie di lavoratori. Lo studio, condotto in collaborazione con Public Health England e con la London School of Hygiene and Tropical

306 Lowy Institute, *Covid performance Index - deconstructing pandemic responses*.
<https://bit.ly/36kn4Ti>

| Indicatori dell'epidemia per regione, 29 marzo 2021 | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------------|-------------------|------------------------|----------------|----------------|------------------|---------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| 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 | | | | molecolari | antigenici (dal 15/01/2021) | totale | | |
| Lombardia | 6.994 | 870 | 87.941 | 95.805 | 30.550 | 601.915 | 728.270 | 7.232.424 | 836.353 | 8.068.777 | 955,56 | 80.478,00 |
| Campania | 1.601 | 169 | 93.763 | 95.533 | 5.261 | 232.906 | 333.700 | 3.352.781 | 210.952 | 3.563.733 | 1.672,96 | 62.407,75 |
| Emilia-Romagna | 3.540 | 398 | 69.952 | 73.890 | 11.792 | 247.487 | 333.169 | 3.960.385 | 825.293 | 4.785.678 | 1.656,01 | 107.255,66 |
| Lazio | 3.013 | 380 | 47.840 | 51.233 | 6.574 | 224.247 | 282.054 | 3.820.798 | 1.263.832 | 5.084.630 | 890,49 | 88.376,46 |
| Puglia | 1.852 | 248 | 44.394 | 46.494 | 4.726 | 138.303 | 189.523 | 1.755.571 | 89.497 | 1.845.068 | 1.176,30 | 46.680,35 |
| Veneto | 1.616 | 278 | 37.750 | 39.644 | 10.538 | 329.209 | 379.391 | 4.510.078 | 1.587.092 | 6.097.170 | 812,65 | 124.984,32 |
| Piemonte | 3.837 | 364 | 31.584 | 35.785 | 10.208 | 259.128 | 305.121 | 2.367.106 | 894.292 | 3.261.398 | 830,31 | 75.673,75 |
| Toscana | 1.532 | 262 | 26.096 | 27.890 | 5.297 | 159.469 | 192.656 | 2.882.927 | 490.650 | 3.373.577 | 755,60 | 91.396,89 |
| Sicilia | 876 | 133 | 16.408 | 17.417 | 4.607 | 150.426 | 172.450 | 1.996.016 | 1.151.407 | 3.147.423 | 357,43 | 64.590,70 |
| Friuli Venezia Giulia | 680 | 86 | 14.740 | 15.506 | 3.275 | 77.618 | 96.399 | 1.426.094 | 179.196 | 1.605.290 | 1.285,45 | 133.079,16 |
| Sardegna | 200 | 31 | 13.747 | 13.978 | 1.229 | 29.647 | 44.854 | 705.605 | 277.990 | 983.595 | 867,46 | 61.041,18 |
| Abruzzo | 620 | 78 | 9.864 | 10.562 | 2.100 | 52.112 | 64.774 | 882.108 | 350.345 | 1.232.453 | 816,57 | 95.283,20 |
| Calabria | 389 | 36 | 9.907 | 10.332 | 802 | 35.177 | 46.311 | 642.437 | 18.837 | 661.274 | 545,88 | 34.937,61 |
| Marche | 807 | 151 | 8.514 | 9.472 | 2.598 | 75.160 | 87.230 | 897.728 | 96.469 | 994.197 | 626,37 | 65.745,16 |
| Liguria | 641 | 72 | 6.286 | 6.999 | 3.851 | 77.602 | 88.452 | 1.044.974 | 175.819 | 1.220.793 | 459,00 | 80.059,87 |
| Umbria | 372 | 60 | 4.548 | 4.980 | 1.247 | 44.333 | 50.560 | 779.571 | 188.831 | 968.402 | 572,43 | 111.314,41 |
| Basilicata | 168 | 12 | 4.607 | 4.787 | 439 | 13.955 | 19.181 | 278.109 | 12.078 | 290.187 | 865,46 | 52.464,13 |
| P.A. Trento | 217 | 46 | 2.830 | 3.093 | 1.278 | 36.477 | 40.848 | 598.179 | 98.446 | 696.625 | 567,46 | 127.806,56 |
| Molise | 72 | 15 | 895 | 982 | 436 | 10.833 | 12.251 | 183.386 | 293 | 183.679 | 326,96 | 61.156,21 |
| Valle d'Aosta | 38 | 9 | 795 | 842 | 421 | 7.839 | 9.102 | 80.609 | 12.298 | 92.907 | 673,45 | 74.308,95 |
| P.A. Bolzano | 98 | 23 | 648 | 769 | 1.121 | 66.771 | 68.661 | 527.379 | 565.750 | 1.093.129 | 144,57 | 205.509,76 |
| ITALIA | 29.163 | 3.721 | 533.109 | 565.993 | 108.350 | 2.870.614 | 3.544.957 | 39.924.265 | 9.325.720 | 49.249.985 | 949,29 | 82.602,60 |

Elaborazione su dati Ministero della Salute - Protezione Civile e Istat

Medicine, ha testato il personale e gli alunni delle scuole primarie e secondarie tra il 2 e il 10 dicembre, subito dopo la fine del secondo lockdown nazionale, nel corso del quale le scuole erano rimaste aperte.

Quanto è diffusa l'epidemia in Italia?

Al momento (dati del Ministero della Salute, 29 marzo) i casi confermati totali in Italia sono 3.544.957, compresi 108.350 decessi e 2.870.614 persone guarite. Sui 565.993 casi attualmente positivi, 533.109 (94,2%) si trovano in isolamento domiciliare, 29.163 (5,2%) sono ricoverati con sintomi lievi o medi, e 3.721 (0,7%) sono ricoverati in terapia intensiva. Il 16,9% dei casi attualmente positivi si trova in Lombardia ed in Campania; seguono Emilia-Romagna (13,1%) e Lazio (9,1%). Per quanto riguarda i decessi, 30.550 (28,2%) si sono verificati in Lombardia; segue l'Emilia-Romagna con 11.792 (10,9%) e il Veneto con 10.538 (9,7%)³⁰⁷.

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 apertura e di chiusura e della capacità di risposta dei sistemi sanitari regionali all'andamento dell'epidemia.

307 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.

L'ultimo report disponibile, relativo alla settimana tra il 15 e il 21 marzo e che fotografa le infezioni avvenute ad inizio marzo, segnala un lieve rallentamento dell'epidemia, con l'incidenza dei casi che dopo due settimane scende poco al di sotto del livello-soglia dei 250 casi settimanali per 100.000 abitanti. Il ritmo di incremento dei casi sembra rallentare: nella settimana considerata infatti vi è stato un calo dell'1,6% contro l'aumento del 9,4% della settimana precedente, mentre il tasso di trasmissibilità Rt nazionale è diminuito da 1,16 a 1,06. Sulla base delle linee di indirizzo fornite dal Ministero della Salute e dall'Istituto Superiore di Sanità³⁰⁸, le Regioni a rischio elevato sono passate da dieci a cinque (Friuli-Venezia Giulia, Lazio, Piemonte, Puglia, Toscana). Basilicata, provincia di Bolzano e Campania sono considerate a rischio basso, con la seconda ad alta probabilità di progressione a rischio moderato; le restanti regioni sono considerate a rischio moderato, ma per tutte tranne Sicilia e Sardegna viene segnalato il rischio di progressione verso il rischio elevato se la situazione epidemiologica dovesse peggiorare. Nessuna Regione è rimasta al di sotto del valore di 50 casi settimanali per 100.000 abitanti, considerato il limite al di sotto del quale è possibile la completa identificazione dei casi e il tracciamento dei contatti. L'incidenza più alta è quella del Friuli-Venezia Giulia con 410 casi per 100.000 abitanti; sopra il valore soglia di 250 casi per 100.000 abitanti anche Emilia-Romagna, Lombardia, Marche, Piemonte, Provincia di Trento, Puglia, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto.

La Regione che ha fatto registrare il maggior numero di casi positivi è stata la Lombardia (30.882, -7%), seguita da Emilia-Roma-

308 Ministero della Salute - Istituto Superiore di Sanità, *Prevenzione e risposta a Covid-19: evoluzione della strategia e pianificazione nella fase di transizione per il periodo autunno-invernale*. <https://bit.ly/3j6deaS>

gna (17.628, -10%), Piemonte (15.436, +8%), Campania (15.370, -16%), e Lazio (12.526, +8%). Il numero più basso di casi, 298, è stato registrato in Valle d'Aosta.

La capacità di tracciamento dei casi continua ad essere sotto pressione. Nella settimana considerata, cinque Regioni o Pp.Aa. sono riuscite ad effettuare per tutti i casi positivi una regolare indagine epidemiologica, contro le sei della settimana precedente, e in cinque regioni non si è riusciti ad effettuare il tracciamento in più del 90% dei casi: Campania, Emilia-Romagna, Lombardia, Puglia e Veneto. In lieve diminuzione il numero dei casi per i quali non si è riusciti ad individuare un link epidemiologico (53.837 contro 54.964 della settimana precedente); in aumento, dal 28,2% al 33,8%, la percentuale di casi positivi individuati attraverso l'attività di tracciamento, e la percentuale dei casi rilevati attraverso la comparsa dei sintomi, che passa dal 37,2% al 42,2%. In lieve aumento dal 20,5% al 24% il numero di casi rilevati tramite attività di screening.

Nel complesso, i casi positivi diagnosticati nella settimana compresa tra il 15 e il 21 marzo sono stati 153.234, in calo dell'1,6% rispetto alla settimana precedente. Nella settimana oggetto di analisi sono stati effettuati 2.267.599 tamponi tra molecolari e antigenici, all'incirca lo stesso livello (-0,6%) della settimana precedente. Stabile al 6,8% il tasso di positività complessivo dei tamponi.

L'indice di trasmissione nazionale (R_t), che viene calcolato sui casi sintomatici, è sceso da 1,16 a 1,08; a livello regionale, l'indice è in aumento in quattro regioni, stabile in sei, e in discesa in undici. Le Regioni con un valore R_t inferiore a 1 rimangono quattro come la settimana precedente (Abruzzo, province di Trento e Bolzano, Umbria), e soltanto il valore della provincia di Bolzano è inferiore a 1 per l'intero intervallo di confidenza. Il valore più elevato (1,61) è quello della Valle d'Aosta; sopra il valore 1,2 anche Calabria, Campania, Friuli-Venezia Giulia e Veneto.

Per quanto riguarda infine la tenuta dei servizi sanitari territoriali, la situazione continua ad essere pesante. Le Regioni o Pp.Aa. che fanno registrare valori inferiori alle soglie critiche, rispettivamente del 40% e del 30%, di occupazione dei posti letto in area medica e in terapia intensiva da parte di pazienti Covid-19, sono nove, contro le otto della settimana precedente. Il tasso di occupazione dei posti letto in area medica è superiore al 40% in undici regioni, con i valori più elevati nelle Marche (64%), in Piemonte (61%) e in Emilia-Romagna (56%). Sono invece scese da 13 a 12 le Regioni o Pp.Aa. che fanno registrare un tasso di occupazione delle terapie intensive pari o superiore al 30%. Il valore più elevato è quello delle Marche col 61%; valori superiori al 50% anche in Emilia-Romagna, Lombardia, Piemonte, provincia di Trento. Nel corso della settimana presa in considerazione il numero dei ricoverati nei reparti ospedalieri è aumentato del 12% a 27.484, mentre i ricoverati in terapia intensiva al 21 marzo erano 3.448, il 12% in più rispetto a sette giorni prima.

In conclusione, il monitoraggio della settimana 8-14 marzo gennaio restituisce la fotografia di una situazione epidemiologica che tende leggermente a migliorare ma che rimane ancora in una fase critica, con l'incidenza a ridosso di quota 250 e l'indicatore R_t su valori superiori 1, quindi con un trend di crescita dell'epidemia. Gli indicatori di pressione sulle strutture ospedaliere sono sensibilmente peggiorati, e rimane difficoltoso il tracciamento efficiente delle catene di contagio. Il livello generale del rischio è in lieve calo dopo sette settimane consecutive di aumento, ma preoccupa l'incremento di pazienti ricoverati nei reparti in terapia intensiva, dove il tasso di letti disponibili occupati da pazienti Covid-19 mette a rischio la loro disponibilità per le altre patologie.

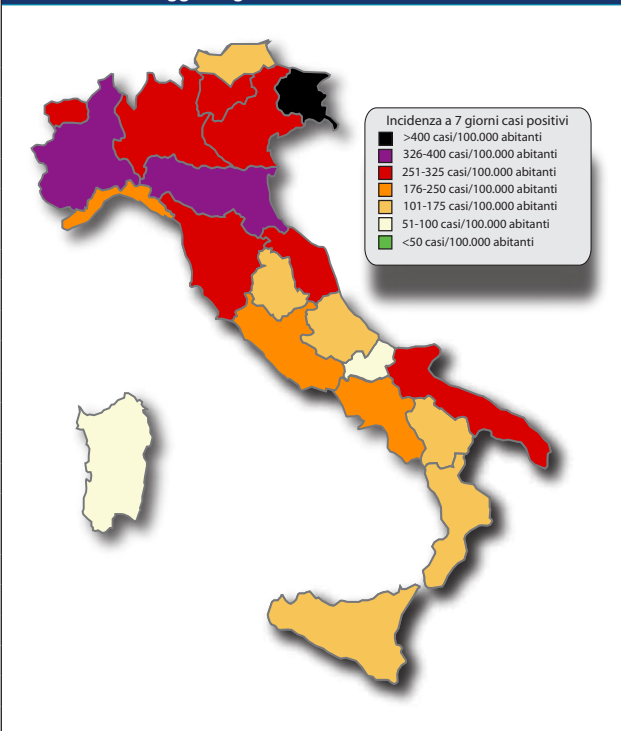
È necessario pertanto mantenere con estremo rigore le attuali misure di mitigazione e contenimento sia a livello nazionale sia, con interventi mirati, nelle aree a maggiore diffusione. Resta necessaria, anche alla luce della diffusione di varianti a maggiore trasmissibilità, mantenere la drastica riduzione delle interazioni fisiche tra le persone e ridurre il più possibile la mobilità. È fondamentale che la popolazione eviti tutte le occasioni di contatto con persone al di fuori del proprio nucleo abitativo non strettamente necessarie, rimanendo a casa il più possibile, adottando comportamenti individuali rigorosi e rispettando il distanziamento fisico e l'uso corretto delle mascherine.

Nel 2020 in Italia si sono registrati 746.146 decessi complessivi per qualunque causa, oltre 100.000 in più rispetto alla media dei cinque anni precedenti: si tratta del più elevato numero di decessi registrato nel nostro Paese dal secondo dopoguerra. Nel complesso, l'incremento è stato del 15,6%, ma l'analisi dei dati sulla mortalità complessiva pubblicati dall'Istat e dall'Istituto Superiore di Sanità³⁰⁹, e relativi al periodo 1 gennaio-31 dicembre di tutti i 7.903 comuni italiani, evidenzia all'interno dell'anno quattro fasi con curve di mortalità ben distinte tra loro e tra le varie aree del Paese:

- Nei mesi di gennaio e febbraio 2020 vi è stato un netto calo dei decessi rispetto al quinquennio precedente: nel complesso si sono registrati infatti oltre 7.500 decessi in meno, pari ad un calo su base nazionale del 6,5%, distribuito in maniera abbastanza uniforme tra le varie aree del paese: si va infatti dal -4,5% del Sud al -7,6% del Nord-Ovest; a livello regionale, la regione col calo più pronunciato è stata la Liguria con una diminuzione del 12,8%, mentre la Sardegna ha visto una riduzione dei decessi dell'1,8%;
- nel trimestre marzo-maggio, quello della prima ondata epidemica, si è registrato un aumento complessivo dei decessi di oltre 50.000 unità, corrispondente ad un incremento su scala nazionale del 32% rispetto al quinquennio 2015-2019. Questo incremento di mortalità tuttavia è stato concentrato prevalentemente nel Nord-Ovest del paese, dove i decessi in eccesso rispetto alla media sono stati oltre 26.000 (+83%), e in misura minore nel Nord-Est (9.500 decessi in eccesso, +30%). Nelle altre aree del paese l'incremento della mortalità è stato assai contenuto, ed in alcune regioni, come Umbria, Lazio, Campania, Basilicata, Sicilia, statisticamente non significativo;
- Nei mesi dell'estate (giugno-settembre) il livello dei decessi è rientrato nell'ambito della normalità rispetto al quinquennio precedente: nel complesso infatti sono stati registrati 5.000 decessi in più, pari ad un aumento del 2,6% rispetto alla media del quinquennio precedente, con un andamento abbastanza uniforme nelle varie aree del Paese e con alcune Regioni dove la mortalità è risultata anche in lieve calo. Le uniche regioni che in questo quadrimestre hanno fatto registrare aumenti significativi della mortalità complessiva sono state Puglia (+7,4%) e Sardegna (+7,9%);
- L'ultimo trimestre dell'anno registra infine un incremento della mortalità analogo o leggermente superiore a quello della prima ondata: 52.000 decessi in più, pari ad un incremento su base nazionale del 32%. A differenza della prima ondata, tuttavia, l'aumento dei decessi ha riguardato tutte le aree del paese, dal +24% del Centro al +42% del Nord-Ovest. In questo trimestre la Regione che ha avuto l'incremento di mortalità maggiore è stata la Valle d'Aosta con il 64%; solo dell'11% invece l'eccesso di mortalità per la Calabria, che in generale è la Regione che nel corso dell'an-

³⁰⁹ Istat-ISS, *Impatto dell'epidemia Covid-19 sulla mortalità totale della popolazione residente - Anno 2020*, 5 marzo 2021. <https://www.istat.it/it/archivio/254507>

Fase 2: monitoraggio regionale 15-21 marzo 2021



| Regione/Pa | casi per 100.000 abitanti 19-25 marzo | Trend settimanale | Rt medio 14 gg [intervallo di confidenza] | Trend settimanale |
|-----------------------|---------------------------------------|-------------------|---|-------------------|
| Abruzzo | 166 | ↓ | 0,89 [0,79-1,01] | ↓ |
| Basilicata | 133 | ↓ | 1,02 [0,71-1,44] | ↓ |
| Calabria | 132 | ↑ | 1,37 [1,14-1,59] | ↑ |
| Campania | 233 | ↓ | 1,28 [0,90-1,75] | ↓ |
| Emilia-Romagna | 349 | ↓ | 1,00 [0,81-1,21] | ↓ |
| Friuli-Venezia Giulia | 410 | ↓ | 1,23 [0,88-1,49] | ↓ |
| Lazio | 217 | ↔ | 1,01 [0,92-1,14] | ↓ |
| Liguria | 186 | ↑ | 1,00 [0,79-1,23] | ↓ |
| Lombardia | 293 | ↓ | 1,06 [0,93-1,37] | ↓ |
| Marche | 284 | ↓ | 1,14 [0,96-1,32] | ↔ |
| Molise | 85 | ↓ | 1,08 [0,65-1,61] | ↑ |
| Piemonte | 355 | ↔ | 1,16 [0,83-1,39] | ↓ |
| P.A. Bolzano | 148 | ↓ | 0,74 [0,56-0,88] | ↑ |
| P.A. Trento | 279 | ↓ | 0,94 [0,79-1,07] | ↔ |
| Puglia | 293 | ↑ | 1,17 [1,00-1,32] | ↔ |
| Sardegna | 68 | ↑ | 1,06 [0,84-1,30] | ↔ |
| Sicilia | 111 | ↑ | 1,01 [0,91-1,13] | ↓ |
| Toscana | 251 | ↑ | 1,09 [1,04-1,13] | ↓ |
| Umbria | 128 | ↓ | 0,95 [0,81-1,11] | ↔ |
| Valle d'Aosta | 292 | ↑ | 1,61 [1,03-2,20] | ↑ |
| Veneto | 254 | ↓ | 1,22 [1,06-1,34] | ↔ |
| ITALIA | 247 | ↓ | 1,08 [0,93-1,21] | ↓ |

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

no ha avuto l'andamento meno anomalo rispetto al quinquennio precedente.

Dai dati ISTAT relativi al periodo 1 marzo-31 dicembre 2020 emerge infine come un numero di decessi delle persone di età superiore ai 65 anni pari a 565.003, superiore di quasi 104.000 unità rispetto alla media 2015-2019, e corrispondente ad un eccesso di mortalità del 22,5%. Per contro, nello stesso arco temporale vi sono stati 63.054 decessi di persone di età inferiore a 65 anni, corrispondente ad un incremento di mortalità del 7,5% rispetto alla media del quinquennio precedente. In alcune regioni, come Veneto, Umbria, Lazio, Calabria, l'incremento è stato statisticamente non rilevante (<3%); in altre, come Valle d'Aosta e Friuli-Venezia Giulia, i decessi di queste fasce di età sono addirittura diminuiti. Dai dati emerge quindi come la pandemia abbia impattato in maniera notevolmente maggiore le fasce di età superiore ai 65 anni, mentre per le classi più giovani l'incremento dei decessi dovuto alla pandemia è stato assai inferiore, probabilmente anche per effetto del calo della mortalità per altre cause, ad esempio per gli incidenti stradali che sono significativamente diminuiti a causa della riduzione della mobilità dovuta alle misure di contenimento.

Quali misure sono state prese in Italia?

Il 31 gennaio scorso il Governo Italiano ha emanato lo stato di emergenza per sei mesi, successivamente prorogato al 15 ottobre 2020, al 31 gennaio 2021 ed al 30 aprile 2021³¹⁰. Sono stati adottati vari provvedimenti al fine di introdurre misure di distanziamento sociale, con limitazioni agli spostamenti e chiusure di attività economiche e sociali. Le misure attuali³¹¹ sono in vigore fino al 6 aprile 2021 ove non diversamente specificato; oltre a misure valide sull'intero territorio nazionale,

310 Decreto-Legge 14 gennaio 2021, n. 2, *Ulteriori disposizioni urgenti in materia di contenimento e prevenzione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19 e di svolgimento delle elezioni per l'anno 2021*. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 10 del 14 gennaio 2021.

311 Decreto-Legge n. 30 del 13 marzo 2021, Gazzetta Ufficiale della Repubblica

le misure sono graduate in base ad un sistema che, sulla base di parametri epidemiologici e sanitari, classifica le Regioni e le province autonome sulla base di fasce di rischio progressive indicate dai colori bianco, giallo, arancione e rosso.

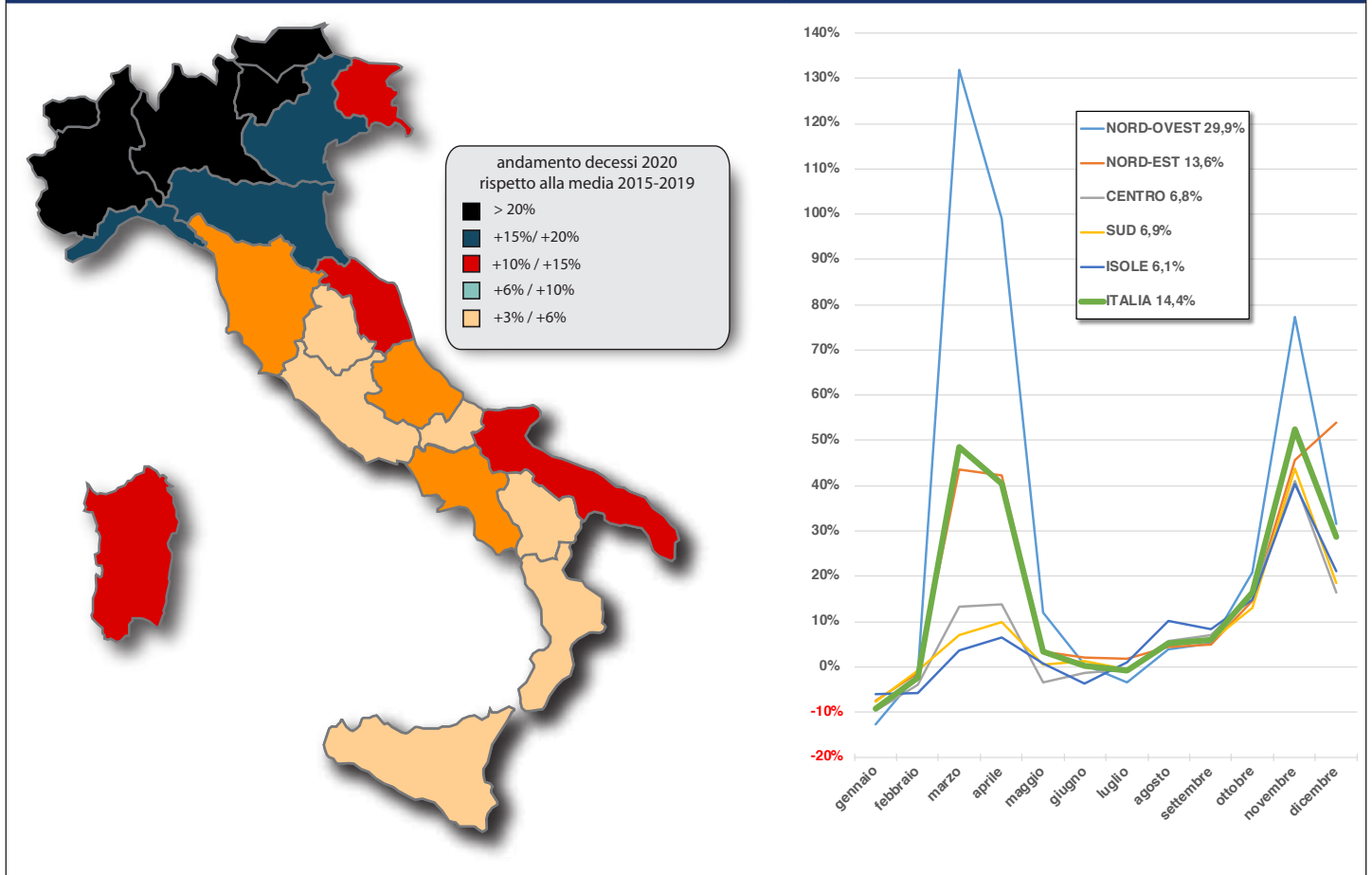
Dal 15 marzo al 2 aprile e nella giornata del 6 aprile a tutte le regioni collocate in zona gialla si applicano le misure previste per la zona arancione. Nelle giornate del 3, 4 e 5 aprile si applicano a tutte le regioni e province autonome, ad eccezione di quelle in zona bianca, le misure previste per la zona rossa, con la possibilità tuttavia di spostamento in ambito comunale verso una sola abitazione privata abitata, una volta al giorno, fra le ore 05:00 e le ore 22:00, e nei limiti di due persone ulteriori rispetto a quelle che vi risiedono, oltre ai minori di anni 14 e alle persone disabili o non autosufficienti conviventi.

Misure valide sull'intero territorio nazionale

- È obbligatorio avere sempre con sé la mascherina ed indossarla nei luoghi al chiuso diversi dalle abitazioni private e in tutti i luoghi all'aperto, tranne i casi in cui sia garantita in modo continuativo la condizione di isolamento rispetto a persone non conviventi, e nel rispetto dei protocolli e linee guida anti-contagio previsti per

Italiana, Serie Generale, n. 62 del 13 marzo 2021. Legge n. 29 del 12 marzo 2021, Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 61 del 12 marzo 2021. Dpcm del 2 marzo 2021, Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, n. 52 del 2 marzo 2021, S.O. n. 17. Decreto-Legge n. 15 del 23 febbraio 2021, Ulteriori disposizioni urgenti in materia di spostamenti sul territorio nazionale per il contenimento dell'emergenza epidemiologica da COVID-19. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 45 del 23 febbraio 2021. Legge n. 6 del 29 gennaio 2021, Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 24 del 30 gennaio 2021; Legge n. 159 del 27 novembre 2020, Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 300 del 3 dicembre 2020; Legge n. 124 del 25 settembre 2020, Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 240 del 28 settembre 2020; Legge n. 74 del 14 luglio 2020, Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 177 del 15 luglio 2020; Legge n. 35 del 22 maggio 2020, Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 132 del 23 maggio 2020.

Mortalità in eccesso in Italia tra il 1 gennaio e il 31 dicembre 2020 rispetto alla media 2015-2019



Elaborazione su dati ISTAT

le attività economiche, produttive, amministrative e sociali, nonché delle linee guida per il consumo di cibi e bevande. L'uso delle mascherine è inoltre fortemente raccomandato all'interno delle abitazioni private in presenza di persone non conviventi. È escluso da questo obbligo chi sta svolgendo attività sportiva, i bambini di età inferiore ai sei anni, ed i soggetti con patologie o disabilità incompatibili con l'uso della mascherina. L'uso delle protezioni delle vie respiratorie si aggiunge alle altre misure di protezione, come l'igiene delle mani ed il distanziamento fisico;

- è obbligatorio mantenere una distanza di sicurezza interpersonale di almeno un metro, fatte salve le eccezioni previste e validate dal Comitato Tecnico-Scientifico; le persone con disabilità possono ridurre il distanziamento con i propri accompagnatori al di sotto di tale distanza;
- È vietato sino al 27 marzo ogni spostamento in entrata e in uscita tra diverse regioni o province autonome, ad eccezione degli spostamenti motivati da esigenze di lavoro, per necessità o per motivi di salute. È comunque consentito il rientro alla propria residenza, domicilio o abitazione;
- i soggetti con infezione respiratoria caratterizzata da febbre superiore a 37,5° C devono rimanere a casa e contattare il proprio medico curante;
- Le attività produttive, industriali e commerciali di ogni tipo, ad eccezione di quelle espressamente vietate, sono consentite nel rispetto dei protocolli di regolamentazione sottoscritti dal Governo, dai Ministeri competenti e dalle Parti Sociali finalizzati al contenimento della diffusione dell'epidemia³¹²;

mento della diffusione dell'epidemia³¹²;

- Le pubbliche amministrazioni assicurano lo svolgimento del lavoro agile nella misura più elevata possibile, ed è fortemente raccomandato ai datori di lavoro privati l'utilizzo di tale modalità.

In base alla normativa attualmente in vigore³¹³ lo scenario regionale è il seguente:

- “zona bianca”: nessuna regione;
- “zona gialla”: nessuna regione;
- “zona arancione”: Abruzzo, Basilicata, Lazio, Liguria, Molise, Provincia di Bolzano, Sardegna, Sicilia, Umbria, sino al 6 aprile;
- “zona rossa”: Calabria, Campania, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Lombardia, Marche, Piemonte, Provincia di Trento, Puglia, Toscana, Valle d'Aosta, Veneto, sino al 6 aprile.

312 Tali protocolli, relativi rispettivamente alle attività produttive, ai cantieri ed a trasporti e logistica, sono contenuti negli allegati 12, 13 e 14 al Dpcm del 2 marzo 2021.

313 Ordinanze del 26 marzo 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 75 del 27 marzo 2021; Ordinanze del 19 marzo 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 69 del 20 marzo 2021; Ordinanza del 13 marzo 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 63 del 13 marzo 2021; Decreto-Legge n. 30 del 13 marzo 2021, cit. Ministero della Salute, Ordinanze del 12 marzo 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 62 del 13 marzo 2021; Ministero della Salute, Ordinanza del 5 marzo 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 56 del 6 marzo 2021. Ministero della Salute.

| Decessi in Italia 1 gennaio - 31 dicembre 2020 a confronto con la media 2015-2019 | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|----------------|---|---------------|--------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| Regione | decessi totali 1 gennaio - 31 dicembre | | andamento % decessi 2020 su media 2015-2019 | | | | | | | | | | | | |
| | media 2015-19 | 2020 | totale | gennaio | febbraio | marzo | aprile | maggio | giugno | luglio | agosto | settembre | ottobre | novembre | dicembre |
| Piemonte | 53.748 | 66.054 | 22,9% | -15,5% | -4,4% | 53,5% | 77,7% | 10,5% | -2,5% | -5,5% | 4,4% | 3,3% | 25,2% | 99,8% | 40,5% |
| Valle d'Aosta | 1.481 | 1.849 | 24,8% | -19,3% | 1,7% | 54,2% | 72,0% | 0,7% | -0,2% | -16,1% | 22,4% | -0,4% | 39,7% | 143,4% | 28,3% |
| Lombardia | 99.749 | 136.249 | 36,6% | -10,3% | 1,4% | 192,6% | 118,7% | 14,2% | 3,0% | -2,1% | 4,2% | 4,6% | 18,1% | 68,2% | 28,7% |
| Trentino-A. Adige | 9.547 | 12.084 | 26,6% | -9,5% | 5,6% | 62,7% | 73,7% | 9,1% | 1,5% | 2,5% | 7,9% | 3,2% | 20,7% | 77,4% | 64,0% |
| Veneto | 49.573 | 57.836 | 16,7% | -5,8% | -2,4% | 22,1% | 31,0% | 4,8% | 2,5% | 3,2% | 5,5% | 6,7% | 13,7% | 45,9% | 72,7% |
| Friuli-V. Giulia | 14.774 | 16.617 | 12,5% | -2,5% | -4,8% | 13,0% | 21,4% | -8,1% | -4,3% | -2,9% | 3,1% | -1,3% | 13,1% | 59,8% | 68,9% |
| Liguria | 22.108 | 25.827 | 16,8% | -16,2% | -8,8% | 55,0% | 63,5% | 6,1% | -2,7% | -3,6% | -0,2% | 12,1% | 22,4% | 60,0% | 23,4% |
| Emilia-Romagna | 50.903 | 59.665 | 17,2% | -10,2% | -0,8% | 69,7% | 53,7% | 3,9% | 3,9% | 1,6% | 3,0% | 5,6% | 15,0% | 35,8% | 29,9% |
| Toscana | 44.311 | 48.135 | 8,6% | -9,9% | -4,7% | 13,7% | 19,0% | -5,3% | -1,6% | -0,8% | 7,6% | 8,9% | 18,5% | 45,4% | 17,7% |
| Umbria | 10.545 | 11.131 | 5,6% | -11,3% | -3,9% | 8,5% | 1,7% | -5,9% | -0,4% | -7,3% | 9,3% | 5,5% | 11,8% | 47,5% | 17,8% |
| Marche | 17.863 | 20.123 | 12,6% | -8,8% | -2,8% | 44,2% | 36,6% | 0,0% | 4,8% | 0,4% | 7,5% | 0,6% | 8,2% | 32,3% | 25,1% |
| Lazio | 58.928 | 62.161 | 5,5% | -9,5% | -3,9% | 4,3% | 5,1% | -2,4% | -3,2% | 0,5% | 3,1% | 7,9% | 17,2% | 39,3% | 12,7% |
| Abruzzo | 15.353 | 16.296 | 6,1% | -9,5% | 1,3% | 14,7% | 17,4% | 2,0% | -1,8% | -7,2% | 0,6% | -1,2% | 6,6% | 35,1% | 16,4% |
| Molise | 3.897 | 4.127 | 5,9% | -16,2% | -8,1% | 4,7% | 3,4% | 6,5% | 6,5% | -3,8% | -0,3% | 6,5% | 14,8% | 38,1% | 21,9% |
| Campania | 55.518 | 59.425 | 7,0% | -6,8% | -0,6% | 2,9% | 3,0% | -4,4% | -2,3% | -0,3% | 2,0% | 5,4% | 20,3% | 53,8% | 15,1% |
| Puglia | 39.835 | 44.650 | 12,1% | -5,9% | 0,6% | 13,4% | 17,5% | 3,2% | 7,4% | 2,6% | 9,8% | 10,2% | 8,9% | 49,2% | 28,8% |
| Basilicata | 6.493 | 6.839 | 5,3% | -13,8% | 4,9% | -3,6% | 11,0% | 5,3% | -4,6% | -5,6% | 1,5% | -1,1% | 17,2% | 33,7% | 22,5% |
| Calabria | 20.517 | 21.331 | 4,0% | -8,8% | -5,6% | 4,6% | 8,5% | 4,0% | 2,4% | -0,1% | 9,5% | 5,1% | 4,0% | 17,0% | 8,6% |
| Sicilia | 53.639 | 56.753 | 5,8% | -6,9% | -7,3% | 1,1% | 4,7% | 0,9% | -4,3% | -1,1% | 10,1% | 6,2% | 10,9% | 37,8% | 19,2% |
| Sardegna | 16.836 | 18.994 | 12,8% | -3,0% | -0,5% | 12,5% | 12,1% | -0,3% | -1,8% | 7,8% | 10,5% | 15,1% | 27,3% | 48,5% | 27,0% |
| NORD-OVEST | 177.087 | 229.979 | 29,9% | -12,7% | -1,7% | 131,9% | 99,0% | 12,0% | 0,5% | -3,4% | 3,8% | 5,1% | 21,0% | 77,3% | 31,6% |
| NORD-EST | 124.798 | 146.202 | 17,2% | -7,5% | -1,4% | 43,5% | 42,3% | 3,2% | 2,2% | 1,7% | 4,4% | 5,0% | 14,7% | 45,8% | 54,0% |
| CENTRO | 131.647 | 141.550 | 7,5% | -9,7% | -4,0% | 13,3% | 13,7% | -3,3% | -1,4% | -0,6% | 5,7% | 7,0% | 16,0% | 41,1% | 16,4% |
| SUD | 141.613 | 152.668 | 7,8% | -7,7% | -0,7% | 7,1% | 9,8% | 0,4% | 1,3% | -0,5% | 5,1% | 5,7% | 12,9% | 43,8% | 18,6% |
| ISOLE | 70.475 | 75.747 | 7,5% | -6,0% | -5,7% | 3,7% | 6,4% | 0,6% | -3,7% | 1,1% | 10,2% | 8,4% | 14,9% | 40,4% | 21,1% |
| ITALIA | 645.620 | 746.146 | 15,6% | -9,2% | -2,3% | 48,5% | 40,6% | 3,4% | 0,2% | -0,8% | 5,3% | 6,0% | 16,3% | 52,5% | 28,8% |

Elaborazione su dati ISTAT

Zona bianca

Il Ministero della Salute individua tramite ordinanza le regioni che, sulla base del monitoraggio dei dati epidemiologici³¹⁴, si trovano in uno scenario di tipo 1 e con un livello di rischio basso, e che abbiamo avuto per tre settimane consecutive una incidenza settimanale inferiore ai 50 casi per 100.000 abitanti. In queste regioni ("zona bianca") cessano di operare le sospensioni e i divieti specificati per la Zona gialla (vedi oltre), e si applicano comunque le misure anti-contagio previste dai protocolli e dalle linee guida che regolano le varie attività. Rimangono in ogni caso sospesi gli eventi che implicano assembramenti al chiuso o all'aperto, le attività che si svolgono in discoteche o locali simili, e la partecipazione del pubblico alle competizioni sportive. Presso il Ministero della Salute è istituito un tavolo di confronto che sulla base del monitoraggio degli effetti dell'allentamento delle misure verifica la persistenza delle condizioni e la necessità di eventuali misure intermedie e transitorie.

Zona gialla

- Dalle ore 22,00 alle ore 5,00 del giorno successivo sono consentiti esclusivamente gli spostamenti motivati da comprovate esigenze lavorative, da situazioni di necessità ovvero per motivi di salute; per il resto della giornata è fortemente raccomandato di non spostarsi se non per esigenze lavorative, di studio, per motivi di salute, per necessità o per svolgere attività o fruire di servizi che non siano stati sospesi;
- Sino al 27 marzo 2021 è consentito, all'interno della regione o

provincia autonoma, lo spostamento verso una sola abitazione privata abitata, una volta al giorno, in un arco temporale compreso fra le ore 05:00 e le ore 22:00, e nei limiti di due persone ulteriori rispetto a quelle che vi risiedono, oltre ai minori di anni 14 e alle persone disabili o non autosufficienti conviventi;

- Nella abitazioni private è comunque raccomandato di non ricevere persone diverse dai conviventi, salvo che per esigenze lavorative o situazioni di necessità ed urgenza;
- le manifestazioni pubbliche sono consentite soltanto in forma statica, a condizione che siano osservate le distanze sociali prescritte e le altre misure di contenimento;
- Le autorità possono disporre, per tutta la giornata o per determinate fasce di orario, la chiusura al pubblico di strade o piazze dove si possono creare situazioni di assembramento; resta salva la possibilità di accesso, e deflusso, agli esercizi commerciali aperti e alle abitazioni private;
- In tutti i locali pubblici ed aperti al pubblico, ed in tutti gli esercizi commerciali, deve essere affisso un cartello che riporta il numero massimo di persone ammesse contemporaneamente nel locale;
- l'accesso a parchi, ville e giardini pubblici è condizionato al rispetto del divieto di assembramento e del rispetto della distanza interpersonale di almeno un metro; è consentito l'accesso ai minori, anche accompagnati da familiari o baby sitter, ad aree gioco all'interno di parchi, ville e giardini pubblici, per svolgere attività ludica o ricreativa all'aperto nel rispetto delle linee guida³¹⁵;

³¹⁴ Prevenzione e risposta a Covid-19: evoluzione della strategia e pianificazione nella fase di transizione per il periodo autunno invernale. Allegato 25 al Dpcm del 2 marzo 2021. <https://bit.ly/3j6deaS>

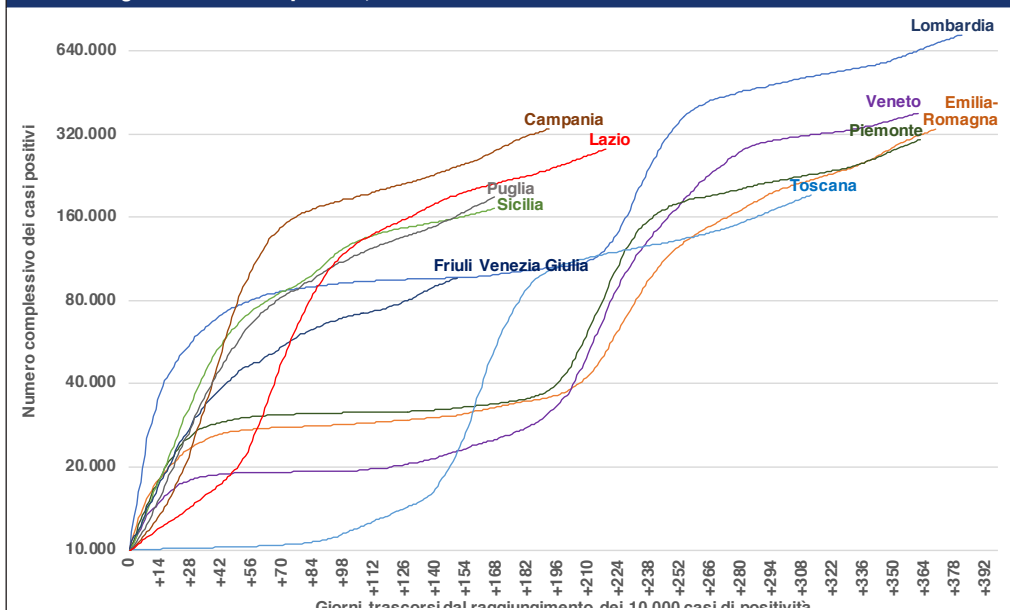
³¹⁵ Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per le politiche per la famiglia, Linee guida per la gestione in sicurezza di opportunità organizzate di socialità e gioco per bambini e adolescenti nella fase 2 dell'emergenza Covid-19, Dpcm del 2 marzo 2021, allegato 8.

- 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);
- l'accesso ai luoghi di culto deve avvenire in modalità tali da evitare assembramenti e da garantire la distanza interpersonale di almeno un metro; le funzioni religiose con la partecipazione di persone possono svolgersi nel rispetto dei protocolli sottoscritti dal Governo e dalle varie Confessioni religiose³¹⁶;
- sono sospese tutte le attività convegnistiche o congressuali, ad eccezione di quelle che si svolgono con modalità a distanza; tutte le cerimonie pubbliche devono svolgersi nel rispetto dei protocolli e linee guida vigenti e in assenza di pubblico; nell'ambito delle pubbliche amministrazioni le riunioni si svolgono in modalità a distanza, salvo motivate ragioni; è fortemente raccomandato svolgere anche le riunioni private in modalità a distanza;
- Sino al 27 marzo l'apertura di musei, biblioteche ed altri istituti culturali è consentita tutti i giorni dal lunedì al venerdì, con esclusione dei giorni festivi, a condizione che essi garantiscano modalità di accesso contingentato e comunque tale da evitare assembramenti; a partire dal 27 marzo l'apertura è consentita anche il sabato e nei giorni festivi previa prenotazione con almeno un giorno di anticipo; resta sospeso l'accesso gratuito ai musei ed ai luoghi della cultura statali nella prima domenica del mese;
- Sino al 27 marzo sono sospesi gli spettacoli di cinema, sale teatrali, sale da concerto, live club e in altri spazi anche all'aperto; a decorrere dal 27 marzo le attività possono riprendere esclusivamente con posti a sedere preassegnati, con distanziamento minimo di un metro e con una capienza non superiore al 25% di quella massima autorizzata, con limite comunque fissato a 200 persone per i luoghi chiusi e a 400 per gli spettacoli all'aperto; le attività devono essere svolte nel rispetto degli specifici protocolli³¹⁷;
- sono sospese le attività dei centri culturali e ricreativi, che si svolgono in sale da ballo, discoteche e locali assimilati, all'aperto o al chiuso; sono vietate le feste nei luoghi al chiuso e all'aperto, comprese quelle conseguenti alle cerimonie civili o religiose; sono vietate le sagre e le fiere di qualunque genere e gli eventi analoghi;
- è consentito svolgere attività sportiva o motoria all'aperto, rispettando una distanza da ogni altra persona di almeno due metri per l'attività sportiva e di un metro per qualunque altra attività, salvo che non sia necessaria la presenza di un accompagnatore per i minori o le persone non autosufficienti;
- sono sospese le attività svolte presso palestre, piscine, centri natatori, centri benessere, centri termali, ad eccezione di quelle che erogano servizi sanitari obbligatori, nonché centri culturali, spor-

316 protocolli da 1 a 7 in allegato al Dpcm del 4 marzo 2021.

317 I protocolli per gli spettacoli dal vivo e per il cinema si trovano rispettivamente agli allegati 26 e 27 del Dpcm del 4 marzo 2021.

Le dieci Regioni italiane con più casi, 29 marzo 2021



Dati Ministero della Salute - Protezione Civile

- ti e ricreativi. L'attività sportiva di base e l'attività motoria svolta all'aperto presso centri e circoli sportivi, pubblici e privati, sono nel rispetto delle norme di distanziamento sociale, senza alcun assembramento e con divieto di utilizzo degli spogliatoi, conformemente alle linee guida emanate dall'Ufficio per lo Sport, sentita la Federazione medico sportiva italiana (FMSI), e fatti salvi ulteriori indirizzi operativi emanati dalle Regioni e dalle Province autonome; sono inoltre consentite le attività dei centri di riabilitazione e dei centri di addestramento del comparto Difesa, Sicurezza e Soccorso pubblico, nel rispetto dei protocolli e delle linee guida;
- è sospeso lo svolgimento degli sport di contatto, fatta eccezione per le attività di interesse nazionale o internazionale come sotto specificate; è sospesa inoltre qualunque attività sportiva di base, le scuole e l'attività formativa di avviamento relativa agli sport di contatto, ivi compresa l'attività ludico-amatoriale;
- sono consentiti soltanto gli eventi e le competizioni di livello agonistico, riconosciuti di preminente interesse nazionale con provvedimento del Comitato olimpico nazionale italiano (CONI) e del Comitato italiano paralimpico (CIP) - riguardanti sport individuali e di squadra organizzati da federazioni sportive nazionali, discipline sportive associate, enti di promozione sportiva ovvero da organismi sportivi internazionali, all'interno di impianti sportivi a porte chiuse ovvero all'aperto senza pubblico. Le sessioni di allenamento degli atleti, professionisti e non professionisti, degli sport individuali e di squadra, partecipanti a queste competizioni e muniti di tessera agonistica, sono consentite a porte chiuse, nel rispetto dei protocolli emanati dalle rispettive Federazioni sportive nazionali, discipline sportive associate e Enti di promozione sportiva; il CONI e il CIP vigilano sul rispetto di queste disposizioni; La partecipazione alle competizioni sportive per le persone che hanno soggiornato o transitato all'estero nei 14 giorni precedenti è consentita nel rispetto di quanto previsto dalle disposizioni sugli spostamenti da e per l'estero (vedi più avanti);
- sono chiusi gli impianti dei comprensori sciistici, che possono essere utilizzati soltanto dagli atleti, professionisti e non, riconosciuti di interesse nazionale dal CONI e dalle sue federazioni, dal Co-

mitato italiano paralimpico (CIP), e dalle rispettive federazioni, per la preparazione a gare nazionali o internazionali, per lo svolgimento di tali gare e per le prove di abilitazione all'esercizio della professione di maestro di sci.

- Le attività di sale giochi, sale scommesse, sale bingo e casinò sono sospese;
- sono sospese le attività dei parchi tematici o di divertimento; è tuttavia consentito l'accesso di bambini e ragazzi a luoghi nei quali si svolgano attività ludiche, ricreative ed educative organizzate, al chiuso ed all'aria aperta, nel rispetto delle linee guida fissate dal dipartimento per le politiche della famiglia³¹⁸;
- l'attività didattica ed educativa per i servizi educativi per l'infanzia e per il primo ciclo di istruzione continua a svolgersi in presenza, con l'obbligatorietà di dispositivi di protezione delle vie respiratorie salvo che per i bambini di età inferiore ai sei anni e per i soggetti con patologie o disabilità incompatibili con il loro utilizzo. La didattica per le scuole secondarie di secondo grado dovrà garantire la didattica in presenza a non meno del 50% e a non più del 75% della popolazione studentesca la didattica in presenza. I Presidenti delle Regioni e delle Province autonome possono disporre la sospensione delle attività in presenza sia dei servizi per l'infanzia che delle scuole di ogni ordine e grado nelle aree, anche di ambito comunale, nelle quali abbiano adottato misure rafforzate in relazione alla diffusione di varianti, o nelle quali l'incidenza settimanale dei contagi superi i 250 casi per 100.000 abitanti, o per altre eccezionali situazioni epidemiologiche;
- Rimane garantita la possibilità di svolgere attività in presenza qualora sia necessario l'uso di laboratori o per garantire l'effettiva inclusione scolastica degli alunni con disabilità e con bisogni educativi speciali, garantendo comunque il collegamento on line con gli alunni della classe che sono in didattica digitale integrata;
- Le riunioni degli organi collegiali delle istituzioni scolastiche ed educative di ogni ordine e grado si svolgono solo con modalità a distanza. Gli enti gestori provvedono ad assicurare la pulizia degli ambienti e gli adempimenti amministrativi e contabili concernenti i servizi educativi per l'infanzia. L'ente proprietario dell'immobile può autorizzare, in raccordo con le istituzioni scolastiche, l'ente gestore ad utilizzarne gli spazi per l'organizzazione e lo svolgimento di attività ludiche, ricreative ed educative, non scolastiche né formali. Le attività dovranno essere svolte con l'ausilio di personale qualificato, e con obbligo a carico dei gestori di adottare appositi protocolli di sicurezza conformi alle linee guida nazionali³¹⁹ e di procedere alle attività di pulizia e igienizzazione necessarie. Alle medesime condizioni, possono essere utilizzati anche centri sportivi pubblici o privati;
- sono sospesi i viaggi d'istruzione, le iniziative di scambio o gemellaggio, le visite guidate e le uscite didattiche, fatte salve le attività inerenti i percorsi per le competenze trasversali e per l'orientamento, nonché le attività di tirocinio, da svolgersi nei casi in cui sia possibile garantire il rispetto delle prescrizioni sanitarie e di sicurezza vigenti;
- le università, sentito il Comitato Universitario Regionale di riferimento, predispongono, in base all'andamento del quadro epidemiologico, piani di organizzazione della didattica e delle attività

318 Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per le politiche per la famiglia, *Linee guida per la gestione in sicurezza di opportunità organizzate di socialità e gioco per bambini e adolescenti nella fase 2 dell'emergenza Covid-19*, Dpcm del 2 marzo 2021, allegato 8.

319 Allegato 8 del Dpcm del 2 marzo 2021.

curriculari, da svolgersi in presenza o a distanza, che tengano conto dell'evoluzione del quadro pandemico territoriale e delle corrispondenti esigenze di sicurezza sanitaria e nel rispetto delle linee guida fissate dal Ministero dell'Università e della Ricerca³²⁰ nonché sulla base del protocollo per la gestione di casi confermati e sospetti di Covid-19³²¹; a beneficio degli studenti che non riescano a partecipare alle attività didattiche o curriculari delle università e delle istituzioni di alta formazione artistica musicale e coreutica, le Università o Istituzioni dovranno, ove possibile, garantire le attività in modalità a distanza, tenendo conto anche delle specifiche esigenze degli studenti con disabilità; inoltre dovranno assicurare, laddove necessario, il recupero delle attività formative e curriculari non svolte, e non dovranno considerare le assenze maturate ai fini della eventuale ammissione ad esami finali nonché ai fini delle relative valutazioni;

- è sospeso lo svolgimento dei concorsi pubblici e privati e di quelli di abilitazione all'esercizio delle professioni, a esclusione dei casi in cui la valutazione dei candidati sia effettuata esclusivamente su basi curriculari ovvero in modalità telematica, e ad esclusione dei concorsi per il personale del servizio sanitario nazionale, ivi compresi, ove richiesti, gli esami di Stato e di abilitazione all'esercizio della professione di medico chirurgo e di quelli per il personale della protezione civile;
- Sono consentite le prove di selezione dei concorsi pubblici nei casi in cui sia previsto un numero di partecipanti non superiore a trenta per sessione o sede di prova, previa adozione di protocolli validati dal Comitato tecnico-scientifico; resta consentita la possibilità per le commissioni d'esame di procedere alla correzione delle prove scritte con collegamento da remoto;
- I corsi di formazione pubblici e privati possono svolgersi solo in modalità a distanza. Sono consentiti in presenza i corsi di formazione specifica in medicina generale nonché le attività didattico-formative degli Istituti di formazione dei Ministeri dell'Interno, della Difesa, dell'Economia e delle finanze e della Giustizia. I corsi per i medici in formazione specialistica e le attività dei tirocinanti delle professioni sanitarie e medica possono in ogni caso proseguire anche in modalità non in presenza. Sono consentiti i corsi abilitanti e le prove teoriche e pratiche effettuate dagli uffici della motorizzazione civile e dalle autoscuole, e tutti i corsi abilitanti o comunque autorizzati o finanziati dal Ministero delle infrastrutture e della mobilità sostenibile, i corsi per il conseguimento del brevetto di assistente bagnante, i corsi per l'esercizio dell'attività di lavoratore marittimo, gli esami di qualifica dei percorsi di Istruzione e Formazione Professionale, nonché i corsi di formazione da effettuarsi in materia di salute e sicurezza, nel rispetto delle norme dettate dall'INAIL;
- le amministrazioni pubbliche possono riorganizzare i corsi di formazione e a carattere universitario del personale delle forze di polizia e delle forze armate, prevedendo anche il ricorso ad attività didattiche ed esami a distanza e l'eventuale soppressione di prove non ancora effettuate, ferma restando la validità delle prove di esame già sostenute ai fini della formazione della graduatoria finale dei corsi; I periodi di assenza connessi all'epidemia non concorrono al raggiungimento del limite di assenze il cui superamento comporta il rinvio, l'ammissione al recupero dell'anno o la dimissione dai corsi;

320 Allegato 18 del Dpcm del 2 marzo 2021.

321 Allegato 22 del Dpcm del 2 marzo 2021.

- Le attività di commercio al dettaglio possono svolgersi a condizione del rispetto della distanza interpersonale di un metro, dell'ingresso dilazionato dei clienti e della loro permanenza solo per il tempo necessario per l'acquisto dei beni; tale attività deve inoltre svolgersi nel rispetto delle linee guida definite dalla Conferenza delle Regioni e delle province autonome³²²;
- nei giorni festivi e prefestivi sono chiusi gli esercizi commerciali presenti all'interno dei centri commerciali e dei mercati, a eccezione di farmacie, parafarmacie, presidi sanitari, punti vendita di generi alimentari, prodotti agricoli e florovivaistici, tabacchi, edicole e librerie;
- le attività di ristorazione (bar, pub, ristoranti, gelaterie, pasticcerie, etc.) sono consentite dalle ore 5,00 sino alle ore 18,00 con consumo al tavolo, e con un massimo di quattro persone per tavolo, salvo che siano conviventi; dopo le ore 18 è vietato il consumo di cibi e bevande in luoghi pubblici; resta sempre consentita la ristorazione negli alberghi senza limiti di orario, esclusivamente per i propri clienti;
- è sempre consentita la ristorazione con consegna a domicilio; la ristorazione con asporto è consentita sino alle 18 per le attività con codice Ateco 56.3 (Bar e esercizi simili senza cucina) e fino alle ore 22,00 per le altre attività, con divieto di consumazione sul posto o nelle adiacenze. Tali attività sono consentite previa verifica da parte di Regioni e Pp.Aa. della loro compatibilità con la situazione epidemiologica locale, e nel rispetto dei principi contenuti nei protocolli nazionali³²³. Continuano ad essere esercitate le attività delle mense e del catering aziendali, nel rispetto della distanza interpersonale di un metro, e continua ad essere autorizzata senza vincoli di orario l'attività delle stazioni di servizio lungo le autostrade, e degli esercizi collocati negli ospedali e negli aeroporti;
- le attività delle strutture ricettive sono esercitate a condizione che sia assicurato il mantenimento del distanziamento nelle aree comuni, garantendo comunque la distanza di sicurezza di un metro negli spazi comuni, e nel rispetto dei principi contenuti nei protocolli adottati dalle regioni o dalla Conferenza delle regioni³²⁴;
- le attività di servizi alla persona (es. parrucchieri, barbieri, estetisti, tatuatori) sono consentite previa la verifica da parte di Regioni e Pp.Aa. della compatibilità della loro attività con la situazione epidemiologica e nel rispetto dei principi contenuti nei protocolli adottati dalle regioni o dalla Conferenza delle regioni³²⁵;
- a bordo dei mezzi pubblici del trasporto locale e del trasporto ferroviario regionale, con esclusione del trasporto scolastico dedicato, è consentito un coefficiente di riempimento non superiore al 50 per cento; i Presidenti delle Regioni possono disporre la riduzione o la soppressione dei servizi di trasporto pubblico locale qualora necessario per contenere l'emergenza Covid-19; l'erogazione dei servizi deve, comunque, essere modulata in modo tale da evitare il sovraffollamento dei mezzi di trasporto nelle fasce orarie della giornata in cui si registra la maggiore presenza di utenti. Per le medesime finalità il Ministro delle infrastrutture e dei trasporti può disporre riduzioni, sospensioni o limitazioni nei

322 Le misure per gli esercizi commerciali sono contenute negli allegati 9, 10 e 11 al Dpcm del 2 marzo 2021.

323 I protocolli per la ristorazione sono contenuti negli allegati 9 e 10 al Dpcm del 2 marzo 2021.

324 Il protocollo per le attività ricettive è contenuto negli allegati 9 e 10 al Dpcm del 2 marzo 2021.

325 Il protocollo per i servizi alla persona (acconciatori, estetisti e tatuatori) è contenuto negli allegati 9 e 10 al Dpcm del 2 marzo 2021.

servizi di trasporto, anche internazionale, automobilistico, ferroviario, aereo, marittimo e nelle acque interne, anche imponendo specifici obblighi agli utenti, agli equipaggi, nonché ai vettori ed agli armatori;

- Sono adottate disposizioni organizzative finalizzate a contenere la diffusione del virus nei penitenziari e negli istituti penali per minorenni;

Zona arancione

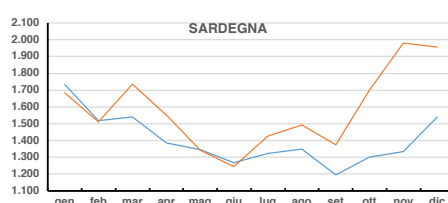
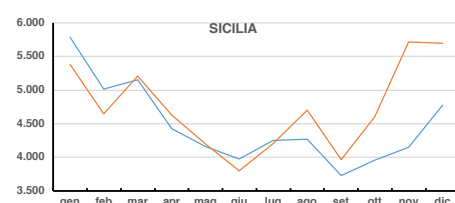
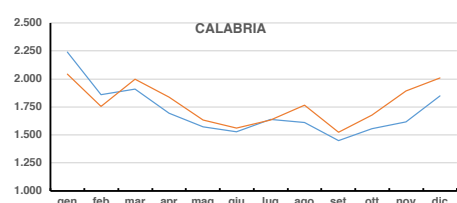
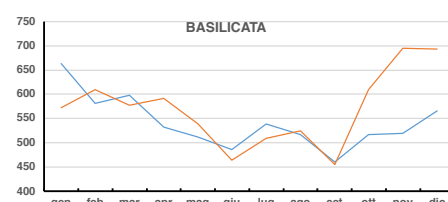
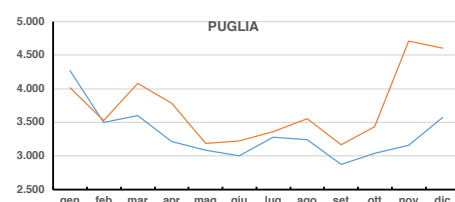
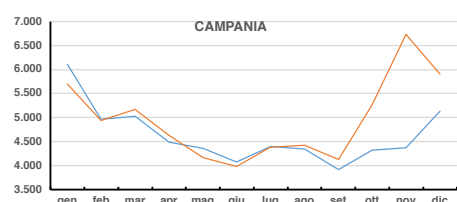
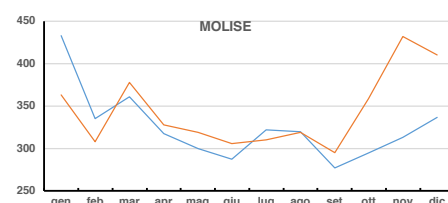
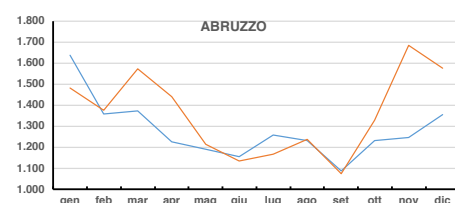
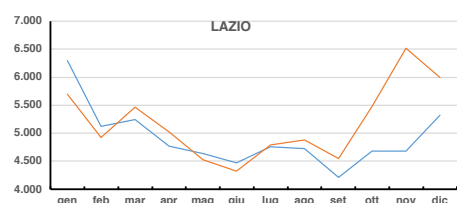
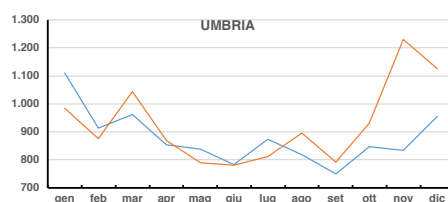
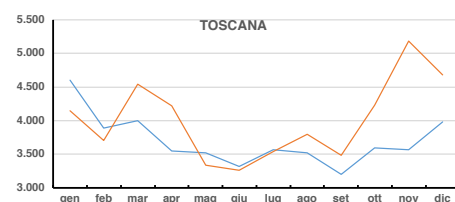
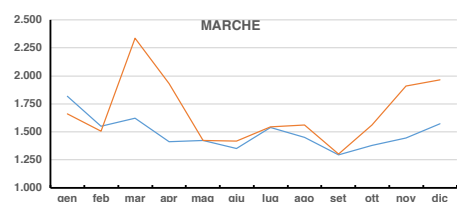
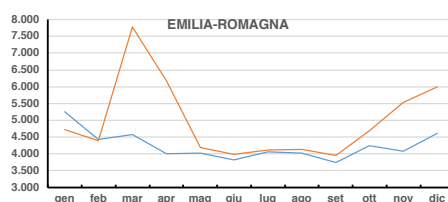
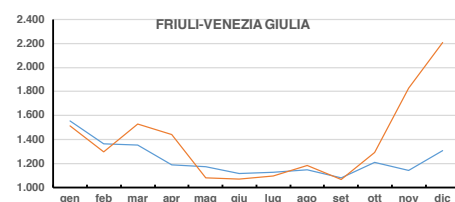
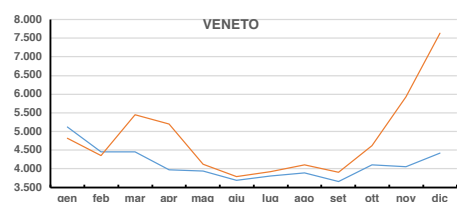
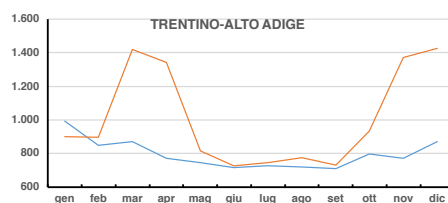
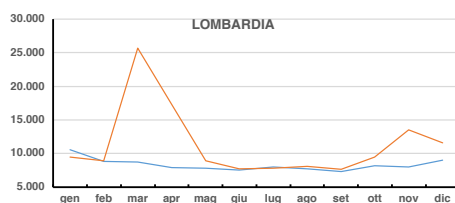
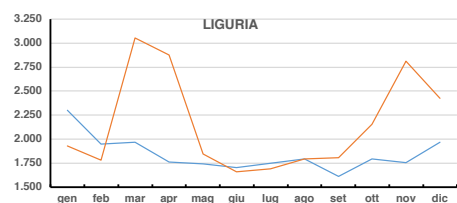
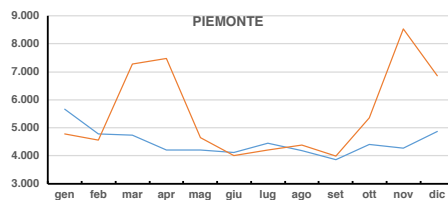
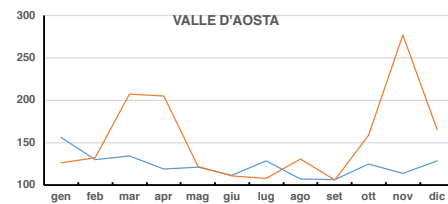
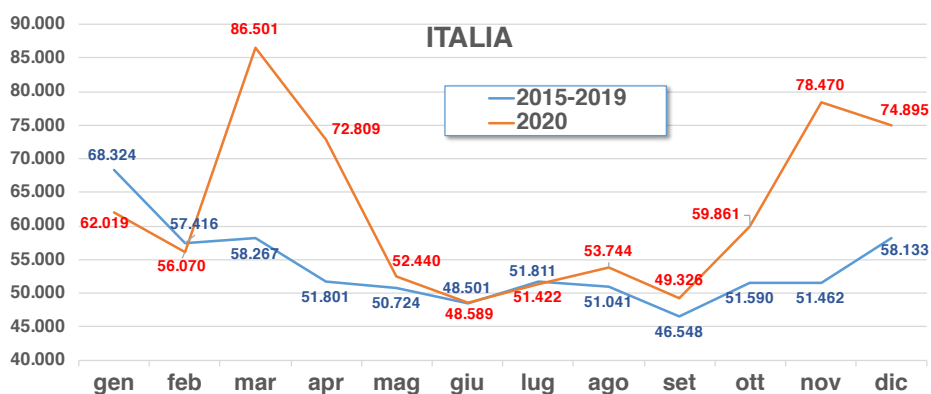
Sulla base del monitoraggio dei dati epidemiologici³²⁶ il Ministero della salute individua le Regioni in cui il livello di incidenza settimanale supera i 50 casi per 100.000 abitanti e che si collocano in uno scenario di tipo 2 e con un livello di rischio almeno moderato, oppure in uno scenario di tipo 1 e con un livello di rischio alto. Il Ministro della Salute, d'intesa col Presidente della Regione interessata, può prevedere l'esenzione delle misure ulteriormente restrittive previste per le zone arancioni su specifiche porzioni del territorio.

Nelle zone arancioni si applicano, oltre alle misure previste per le zone gialle, misure ulteriormente restrittive:

- è vietato ogni spostamento in entrata e in uscita, salvo che per comprovate esigenze lavorative, situazioni di necessità, motivi di salute. Sono consentiti gli spostamenti strettamente necessari ad assicurare lo svolgimento della didattica in presenza nei limiti in cui la stessa è consentita, e il rientro presso il proprio domicilio, abitazione o residenza. Il transito sui territori di queste Regioni è consentito qualora necessario a raggiungere altri territori non soggetti a restrizioni negli spostamenti o nei casi in cui gli spostamenti sono consentiti;
- è vietato ogni spostamento con mezzi pubblici o privati in un comune diverso da quello di residenza salvo che per esigenze lavorative, di studio, salute, per situazioni di necessità o per svolgere attività o usufruire di servizi non sospesi e non disponibili nel comune da cui si proviene;
- Dal 15 marzo al 2 aprile e il 6 aprile è consentito solo nell'ambito del comune di residenza lo spostamento verso una sola abitazione privata abitata, una volta al giorno, fra le ore 05:00 e le ore 22:00, e nei limiti di due persone ulteriori rispetto a quelle che vi risiedono, oltre ai minori di anni 14 e alle persone disabili o non autosufficienti conviventi; sono comunque consentiti gli spostamenti dai comuni con popolazione non superiore a 5.000 abitanti e per una distanza non superiore a 30 chilometri dai relativi confini, con esclusione in ogni caso degli spostamenti verso i capoluoghi di provincia;
- sono sospese le mostre e l'apertura al pubblico dei musei e degli altri istituti culturali, ad eccezione delle biblioteche, dove i servizi sono offerti su prenotazione, e degli archivi;
- Sono sospesi gli spettacoli aperti al pubblico in sale teatrali, sale da concerto, cinema, live-club e in altri locali o spazi anche all'aperto;
- sono sospese le attività dei servizi di ristorazione (fra cui bar, pub, ristoranti, gelaterie, pasticcerie), ad eccezione delle attività delle mense e del catering aziendali. È consentita la ristorazione con consegna a domicilio; la ristorazione con asporto è consentita sino alle 18 per le attività con codice Ateco 56.3 (Bar e esercizi simili senza cucina) e fino alle ore 22,00 per le altre attività, con divieto di consumazione sul posto o nelle adiacenze. Restano comunque aperti gli esercizi di somministrazione di alimenti e bevande siti nelle aree di servizio e rifornimento carburante situate lungo

326 *Prevenzione e risposta a Covid-19, cit.*

Andamento dei decessi in Italia suddivisi per regione, gennaio-dicembre 2020



In rosso il valore del 2020, in blu la media 2015-2019. Elaborazione su dati ISTAT

le autostrade, negli ospedali e negli aeroporti, con obbligo di assicurare in ogni caso il rispetto della distanza interpersonale di almeno un metro;

Zona rossa

Sulla base del monitoraggio dei dati epidemiologici³²⁷ il Ministero della salute individua le Regioni regioni in cui il livello di incidenza settimanale supera i 50 casi per 100.000 abitanti e che si collocano in uno scenario almeno di tipo 3 e con un livello di rischio almeno moderato, Il Ministro della Salute, d'intesa col Presidente della Regione interessata, può prevedere l'esenzione delle misure ulteriormente restrittive previste per le zone rosse su specifiche porzioni del territorio.

Dal 15 marzo al 6 aprile inoltre le misure previste per la zona rossa vengono disposte con Ordinanza del Ministero della Salute anche per le Regioni o province autonome dove l'incidenza settimanale di casi positivi superi i 250 casi per 100.000 abitanti. Dal 15 marzo al 6 aprile i Presidenti delle Regioni o Province autonome poste in zona arancione possono disporre l'applicazione delle misure stabilite per la zona rossa nelle province dove l'incidenza settimanale di casi positivi superi i 250 casi per 100.000 abitanti o dove si riscontri elevato rischio di diffusione di varianti virali.

Nelle zone rosse si applicano, oltre alle misure previste per le zone gialle, misure ulteriormente restrittive:

- è vietato ogni spostamento in entrata e in uscita, nonché all'interno della Regione, salvo che per comprovate esigenze lavorative, situazioni di necessità, motivi di salute. Sono consentiti gli spostamenti strettamente necessari ad assicurare lo svolgimento della didattica in presenza nei limiti in cui la stessa è consentita, e il rientro presso il proprio domicilio, abitazione o residenza. Il transito sui territori di queste Regioni è consentito qualora necessario a raggiungere altri territori non soggetti a restrizioni negli spostamenti o nei casi in cui gli spostamenti sono consentiti;
- È sospesa l'attività sportiva di base e l'attività motoria svolta all'aperto presso centri e circoli sportivi, pubblici e privati, e tutti gli eventi e le competizioni organizzati dagli enti di promozione sportiva; L'attività motoria è consentita in forma individuale in prossimità della propria abitazione e nel rispetto della distanza di almeno un metro da ogni altra persona e con obbligo di utilizzo di dispositivi di protezione delle vie respiratorie; l'attività sportiva è consentita esclusivamente all'aperto e in forma individuale;
- sono sospese le mostre e l'apertura al pubblico dei musei e degli altri istituti culturali, ad eccezione delle biblioteche, dove i servizi sono offerti su prenotazione, e degli archivi.
- Sono sospesi gli spettacoli aperti al pubblico in sale teatrali, sale da concerto, cinema, live-club e in altri locali o spazi anche all'aperto;
- sono sospese le attività dei servizi educativi dell'infanzia; le attività scolastiche e didattiche delle scuole di ogni ordine e grado si svolgono esclusivamente con modalità a distanza, con la possibilità di svolgere attività in presenza qualora sia necessario l'uso di laboratori o per garantire l'effettiva inclusione scolastica degli alunni con disabilità e con bisogni educativi speciali, garantendo comunque il collegamento on line con gli alunni della classe che sono in didattica digitale integrata;
- è sospesa la frequenza delle attività formative e curriculari delle Università e delle Istituzioni di alta formazione artistica musicale e coreutica, che possono comunque svolgersi a distanza. I corsi per i medici in formazione specialistica, i corsi di formazione specifici

³²⁷ *Prevenzione e risposta a Covid-19, cit.*

ca in medicina generale, le attività dei tirocinanti delle professioni sanitarie e le altre attività, didattiche o curriculari, possono proseguire, laddove necessario, anche in modalità in presenza;

- sono sospese le prove pratiche per il conseguimento delle patenti di guida B, con conseguente proroga dei termini per i candidati che non hanno potuto sostenere le prove per un periodo di tempo pari a quello dell'ordinanza restrittiva;
- sono sospese le attività commerciali al dettaglio, fatta eccezione per i generi alimentari e di prima necessità³²⁸, sia negli esercizi di vicinato sia nelle medie e grandi strutture di vendita, anche comprese nei centri commerciali, ferme restando le chiusure nei giorni festivi e prefestivi. Sono chiusi i mercati, salvo le attività dirette alla vendita di soli generi alimentari. Restano aperte edicole, tabaccai, farmacie e parafarmacie;
- sono sospese le attività dei servizi di ristorazione (fra cui bar, pub, ristoranti, gelaterie, pasticcerie), ad eccezione delle attività delle mense e del catering aziendali. È consentita la ristorazione con consegna a domicilio; la ristorazione con asporto è consentita sino alle 18 per le attività con codice Ateco 56.3 (Bar e esercizi simili senza cucina) e fino alle ore 22,00 per le altre attività, con divieto di consumazione sul posto o nelle adiacenze. Restano comunque aperti gli esercizi di somministrazione di alimenti e bevande siti nelle aree di servizio e rifornimento carburante situate lungo le autostrade, negli ospedali e negli aeroporti, con obbligo di assicurare in ogni caso il rispetto della distanza interpersonale di almeno un metro;
- sono sospese le attività di servizi alla persona (es. parrucchieri, barbieri, estetisti, tatuatori), salvo quelle espressamente consentite³²⁹;
- i datori di lavoro pubblici limitano la presenza del personale nei luoghi di lavoro per assicurare soltanto le attività indifferibili e che richiedono necessariamente la presenza; il personale non in presenza presta la propria attività lavorativa in modalità agile;

Possiamo viaggiare in Italia ed all'estero?

La normativa vigente in Italia³³⁰ prevede una differenziazione in base alla situazione epidemiologica, ed in particolare:

- (Elenco A) Repubblica di San Marino, Stato della Città del Vaticano: nessuna limitazione e nessuna formalità;
- (elenco B): attualmente nessun paese si trova in questo elenco. Per i paesi che saranno inseriti in questo elenco con specifiche ordinanze del Ministero della Salute non è prevista nessuna limitazione, salvo l'obbligo di consegnare al vettore o a chiunque sia deputato ad effettuare controlli una autocertificazione con l'elenco dei paesi e territori visitati nei 14 giorni precedenti l'ingresso in Italia e, nel caso di provenienza da stati dell'elenco E (vedi punti sotto), il motivo dello spostamento. Nel caso di soggiorno o transito nei

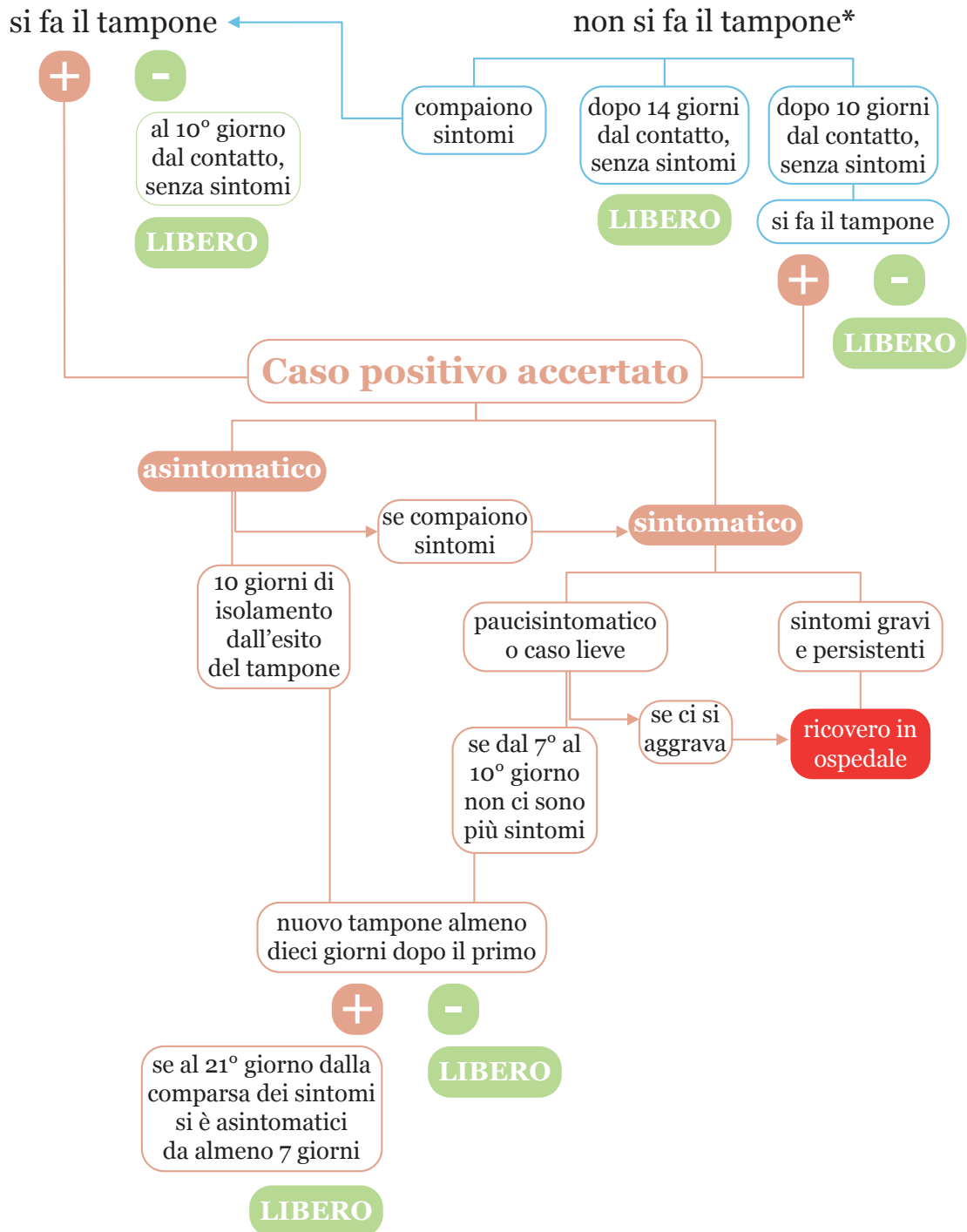
³²⁸ Le attività commerciali ammesse sono contenute nell'allegato 23 al Dpcm del 2 marzo 2021.

³²⁹ I servizi alla persona ammessi sono contenuti nell'allegato 24 al Dpcm del 2 marzo 2021.

³³⁰ Dpcm del 2 marzo 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n. 52 del 2 marzo 2021, S.O. n. 17. Ordinanza del 23 dicembre 2020, *Ulteriori misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19*. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 318 del 23 dicembre 2020; Ordinanza del 20 dicembre 2020, *Ulteriori limitazioni agli ingressi nel territorio nazionale*. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 315 del 20 dicembre 2020; Ordinanza del 18 dicembre 2020, *Ulteriori limitazioni agli ingressi nel territorio nazionale*. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 314 del 19 dicembre 2020. Dpcm del 3 dicembre 2020, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, ed. straordinaria, Serie Generale*, n. 301 del 3 dicembre 2020.

Contatto stretto con caso positivo

inizio quarantena di dieci giorni a partire dal contatto e valutazione del medico di base/dell'ASL



*attualmente è il caso di gran lunga più frequente

Elaborazione de Il Post (www.ilpost.it) sulla Circolare del Ministero della Salute del 12 ottobre 2020

14 giorni precedenti l'ingresso in Italia in paesi degli elenchi D ed E, il viaggiatore sarà tenuto all'isolamento fiduciario per 14 giorni, dovrà contattare il dipartimento di prevenzione competente per territorio e dovrà fornire nell'autocertificazione l'indirizzo nel quale verrà effettuata la quarantena ed il recapito telefonico di reperibilità; nel caso di soggiorno o transito nei 14 giorni precedenti l'ingresso in Italia in paesi dell'elenco C, la quarantena può essere evitata qualora si sia presentato all'imbarco un test molecolare o antigenico con esito negativo effettuato nelle 48 ore precedenti;

- (elenco C) Austria, Belgio, Bulgaria, Cipro, Croazia, Danimarca (incluse isole Faer Oer e Groenlandia), Estonia, Finlandia, Francia, (inclusi Guadalupa, Martinica, Guyana, Riunione, Mayotte ed esclusi altri territori situati al di fuori del continente europeo), Germania, Grecia, Irlanda, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Malta, Paesi Bassi (esclusi territori situati al di fuori del continente europeo), Polonia, Portogallo (incluse Azzorre e Madeira), Repubblica Ceca, Romania, Slovacchia, Slovenia, Spagna (inclusi territori nel continente africano), Svezia, Ungheria, Islanda, Norvegia, Liechtenstein, Svizzera, Andorra, Principato di Monaco. I viaggiatori che rientrano in Italia da questi paesi, o che vi siano transitati nei 14 giorni precedenti l'ingresso in Italia, oltre all'obbligo dell'autodichiarazione così come per le nazioni dell'elenco B, devono contattare il dipartimento di prevenzione competente per territorio, e devono presentare all'imbarco un test molecolare o antigenico con esito negativo effettuato nelle 48 ore precedenti; in mancanza del test, saranno tenuti all'isolamento fiduciario per 14 giorni;
- Sino al 6 aprile i viaggiatori in arrivo dall'Austria o che nei 14 giorni precedenti vi abbiano soggiornato o transitato per un tempo superiore alle 12 ore, oltre all'obbligo del test nelle 48 ore antecedenti l'arrivo, devono effettuare un secondo test entro 48 ore dall'arrivo in Italia, sottoporsi ad una quarantena di 14 giorni a prescindere dall'esito del test, ed effettuare un ulteriore test molecolare ed antigenico alla fine dei 14 giorni di quarantena³³¹;
- Ai viaggiatori in arrivo dal Regno Unito di Gran Bretagna e Irlanda del nord, sino al 6 aprile 2021, si applica la disciplina di cui all'elenco E (vedi oltre). L'ingresso in Italia è consentito soltanto ai viaggiatori che non manifestino sintomi ed abbiano la residenza in Italia, o che abbiano motivi di assoluta necessità. In questo caso, è necessario presentare al vettore all'atto dell'imbarco la certificazione di essersi sottoposto ad un tampone con esito negativo nelle 72 ore antecedenti l'imbarco; inoltre entro 48 ore dall'arrivo occorre effettuare un nuovo test, ed in ogni caso occorre effettuare una quarantena di 14 giorni; il solo obbligo della quarantena non sussiste all'equipaggio ed al personale viaggiante dei mezzi di trasporto di persone e merci³³²;
- (elenco D) Australia, Nuova Zelanda, Repubblica di Corea, Ruan-da, Singapore, Thailandia. I viaggiatori hanno l'obbligo di dell'autodichiarazione così come per le nazioni dell'elenco B, dovranno contattare il dipartimento di prevenzione competente per territorio e saranno sottoposti all'isolamento fiduciario per 14 giorni, comunicando nell'autocertificazione l'indirizzo nel quale verrà effettuata la quarantena ed il recapito telefonico di reperibilità;
- (Elenco E): tutti gli Stati e territori non indicati in altro elenco.

³³¹ Ministero della Salute, Ordinanza del 13 febbraio 2021, art. 2. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n. 38 del 15 febbraio 2021. Il Dpcm del 2 marzo 2021, art. 57, comma 2, estende la validità di questa ordinanza sino al 6 aprile.

³³² Ministero della Salute, Ordinanza del 9 gennaio 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* n. 7 dell'11 gennaio 2021. Il Dpcm del 2 marzo 2021, art. 57,

Sono vietati gli spostamenti da e per questi stati, nonché l'ingresso e il transito in Italia alle persone che hanno transitato o soggiornato in questi Stati nei quattordici giorni antecedenti, tranne che per esigenze lavorative, assoluta urgenza, motivi di salute, esigenze di studio, rientro presso il proprio domicilio, ingresso di cittadini appartenenti allo spazio di Schengen, di loro familiari o di persone che abbiano con essi una stabile relazione affettiva, ovvero di soggiornanti di lungo periodo, di loro familiari o di persone che abbiano con essi una stabile relazione affettiva. I viaggiatori hanno l'obbligo di consegnare una autocertificazione contenente la motivazione del viaggio e l'elenco dei paesi e territori visitati nei 14 giorni precedenti, dovranno contattare il dipartimento di prevenzione competente per territorio e saranno sottoposti all'isolamento fiduciario per 14 giorni, fornendo nell'autocertificazione l'indirizzo nel quale verrà effettuata la quarantena ed il recapito telefonico di reperibilità;

- È vietato sino al 6 aprile l'ingresso e il transito nel territorio nazionale alle persone che nei quattordici giorni antecedenti hanno soggiornato o transitato in Brasile. L'ingresso e il traffico aereo in arrivo dal Brasile sono consentiti soltanto alle persone che non manifestano sintomi e che hanno residenza anagrafica in Italia, oppure ai funzionari dell'Unione europea o di organizzazioni internazionali, degli agenti diplomatici, al personale amministrativo e tecnico delle missioni diplomatiche, ai funzionari e agli impiegati consolari, al personale militare e delle forze di polizia, al personale dei servizi di informazione per la sicurezza, o dei vigili del fuoco. L'ingresso è inoltre consentito per raggiungere il domicilio, residenza o abitazione dei figli minori. Questi viaggiatori devono presentare all'imbarco l'esito negativo di un test effettuato entro 72 ore dalla partenza, effettuare un secondo test entro 48 ore dall'arrivo in Italia, sottoporsi ad una quarantena di 14 giorni a prescindere dall'esito del test, ed effettuare un ulteriore test molecolare ed antigenico alla fine dei 14 giorni di quarantena³³³.

Gli obblighi previsti per i viaggiatori provenienti dai paesi di cui agli elenchi C, D ed E, non si applicano a:

- gli equipaggi dei mezzi di trasporto;
- il personale viaggiante,
- i movimenti da e per la Città del Vaticano e San Marino;
- gli ingressi per motivi di lavoro regolati da speciali protocolli di sicurezza;
- gli ingressi per ragioni non differibili come la partecipazione a manifestazioni sportive di livello internazionale, per i quali è richiesto un tampone con esito negativo nelle quarantotto ore precedenti l'ingresso in Italia;
- gli ingressi in Italia per un periodo non superiore alle centoventi ore per esigenze di lavoro, salute o assoluta urgenza;
- i transiti con mezzo privato nel territorio italiano per un periodo non superiore a trentasei ore;
- gli ingressi di cittadini e residenti di uno Stato membro dell'Unione europea e degli ulteriori Stati e territori indicati agli elenchi A, B, C e D che fanno ingresso in Italia per comprovati motivi di lavoro, salvo che nei quattordici giorni anteriori all'ingresso in Italia abbiano soggiornato o transitato in uno o più Stati e territori di cui all'elenco C;

comma 2, estende la validità di questa ordinanza sino al 6 aprile.

³³³ Ministero della Salute, Ordinanza del 13 febbraio 2021, art. 1. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n. 38 del 15 febbraio 2021. Il Dpcm del 2 marzo 2021, art. 57, comma 2, estende la validità di questa ordinanza sino al 6 aprile.

- gli ingressi del personale sanitario in Italia per l'esercizio di qualifiche professionali sanitarie;
- gli ingressi dei lavoratori transfrontalieri e del personale di imprese ed enti aventi sede legale o secondaria in Italia per comprovate esigenze lavorative di durata non superiore a centoventi ore;
- gli ingressi dei funzionari dell'Unione europea o di organizzazioni internazionali, degli agenti diplomatici, del personale amministrativo e tecnico delle missioni diplomatiche, dei funzionari e degli impiegati consolari, al personale militare e delle forze di polizia, al personale dei servizi di informazione per la sicurezza, dei vigili del fuoco,
- gli ingressi degli alunni e degli studenti per la frequenza di un corso di studi in uno Stato diverso da quello di residenza;
- gli ingressi mediante voli «COVID-tested»;
- agli ingressi di atleti, tecnici, giudici, commissari di gara e accompagnatori, rappresentanti della stampa estera per la partecipazione alle competizioni sportive che, nelle 48 ore antecedenti all'ingresso nel territorio nazionale, si sono sottoposti ad un test molecolare o antigenico, con esito negativo.

Ai fini dell'ingresso in Italia, i bambini di età inferiore ai due anni sono esentati dall'effettuazione dei tamponi.

Il Ministero degli Esteri, sul proprio sito, ha predisposto un questionario interattivo³³⁴ destinato ai viaggiatori in partenza per l'Estero o che devono rientrare in Italia, con il quale è possibile, indicando il paese di destinazione, di transito o dai quali si deve rientrare in Italia, ottenere tutte le indicazioni utili e conoscere tutte le formalità necessarie (autocertificazioni, obblighi di isolamento fiduciario, tampone, etc.).

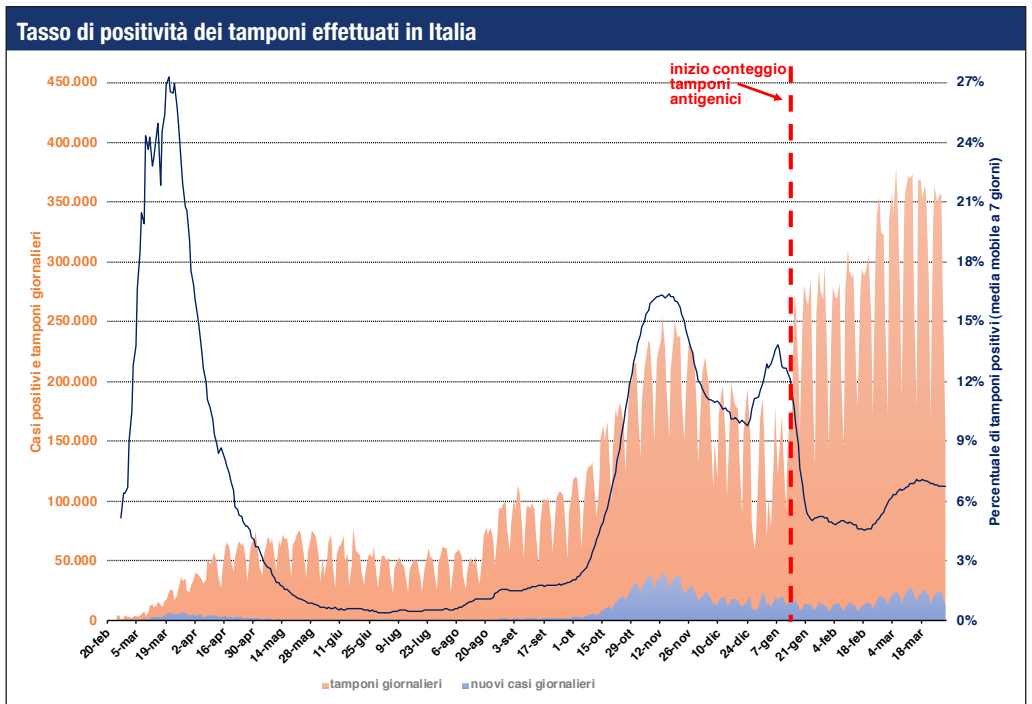
La presenza o meno di limitazioni agli spostamenti dall'Italia verso alcuni Paesi non esclude che questi Paesi possano porre dei limiti all'ingresso. Si raccomanda di consultare sempre la Scheda del Paese di interesse sul sito viaggiasesicuri.it, per verificare eventuali restrizioni all'ingresso da parte delle Autorità locali.

In aggiunta alla normativa nazionale, le singole Regioni potrebbero imporre a chi proviene da alcuni Stati o territori esteri il rispetto di particolari obblighi. Prima di partire per rientrare in Italia, si raccomanda quindi di verificare eventuali disposizioni aggiuntive da parte delle Regioni di destinazione.

Nella prospettiva di una ripresa dei viaggi internazionali, l'OMS ha pubblicato³³⁵ un documento con l'obiettivo di guidare le autorità nazionali nel processo decisionale per calibrare le misure di mitigazione del rischio e stabilire le politiche per i viaggi internazionali, con tre punti fondamentali: valutazione del rischio, mitigazione del rischio, e comunicazione del rischio. L'OMS, che si è sempre dichiarata contraria ai cosiddetti "passaporti di immunità" per coloro che hanno superato l'infezione da Covid-19, ha inoltre avviato con l'Estonia un progetto

334 <https://infocovid.viaggiasesicuri.it/>

335 *Considerations for implementing a risk-based approach to international travel in the*



Elaborazione su dati Ministero della Salute - Protezione Civile

pilota per un certificato digitale di vaccinazione da utilizzare eventualmente per il tracciamento internazionale dei dati sanitari e per rafforzare l'iniziativa COVAX sostenuta dall'OMS per promuovere le vaccinazioni nei Paesi in via di sviluppo.

Nel suo nono report annuale, la UNWTO, l'Agenzia delle Nazioni Unite per il turismo, fornisce una panoramica completa delle restrizioni in vigore in 217 nazioni in tutto il mondo. La situazione all'inizio di febbraio 2021 vede 69 destinazioni completamente chiuse al turismo internazionale, 74 parzialmente chiuse, 69 che permettono l'accesso solo a seguito di un test negativo e/o di una quarantena, e soltanto cinque (Albania, Costa Rica, Repubblica Dominicana, Macedonia e Tanzania) non prevedono alcuna restrizione al turismo³³⁶.

Dove è possibile trovare informazioni affidabili?

Nel maggio 2020, durante l'Assemblea mondiale della sanità, gli Stati membri dell'OMS hanno approvato una risoluzione che riconosce come la gestione dell'informazione sia una parte fondamentale del controllo della pandemia Covid-19, ed invita gli Stati membri a fornire contenuti affidabili e ad adottare misure per contrastare la disinformazione, sfruttando le potenzialità delle tecnologie digitali.

La stessa OMS fornisce un servizio di messaggistica whatsapp: basta inviare al numero +41 798 931 892 il messaggio "hi" e si potrà accedere ad un menù nel quale sono disponibili tutte le informazioni più aggiornate sui vari aspetti: dati sui contagi, consigli per la protezione individuale, FAQ, informazioni sui trasporti, ed altro ancora.

Sulla pandemia, sulla sua origine, sulla natura del virus, sui rimedi contro la malattia, circolano tante notizie false e teorie complottiste dannose e fuorvianti, per lo più diffuse online. Per affrontare questo problema, Commissione Europea e UNESCO hanno pubblicato³³⁷ una serie di suggerimenti per individuare, contrastare e bloccare la diffusione di queste notizie, compresa una serie di dieci infografiche edu-

context of COVID-19, 16 dicembre 2020. <https://bit.ly/3ayUyjj>

336 UNWTO - World Tourism Organisation, Covid-19 related travel restrictions a global review for tourism - ninth report as of 8 march 2021. <https://bit.ly/3rrFo5g>

337 European Commission - UNESCO, Identifying conspiracy theories. <https://bit.ly/2DZqjEz>

cative che possono aiutare i cittadini a identificare, sfatare e contrastare le teorie del complotto.

Il 22 settembre, a margine della 75ª Assemblea generale dell'ONU, si è svolto un webinar organizzato dall'OMS, dalle Nazioni Unite e da numerose altre organizzazioni, con l'obiettivo di attirare l'attenzione sui danni causati dalla diffusione di informazioni false e fuorvianti. "Non appena il virus si è diffuso in tutto il mondo, messaggi imprecisi e persino pericolosi sono proliferati selvaggiamente sui social media, lasciando le persone confuse, fuorviolate e mal consigliate", ha affermato il Segretario generale delle Nazioni Unite António Guterres, che ha annunciato nell'occasione il lancio di una iniziativa, denominata "Verified", per combattere la disinformazione lavorando in cooperazione con media partner, individui, influencer e piattaforme di social media per diffondere contenuti che promuovono la scienza, offrono soluzioni e ispirano solidarietà³³⁸.

Tra gli argomenti più a rischio di disinformazione vi è quello dei vaccini in generale, e dei vaccini contro il Covid-19. Si tratta di un tema rilevante anche in Italia, dove negli ultimi anni si sono diffuse sui vaccini falsità e teorie cospirazioniste, alimentate anche da esponenti di rilievo della politica e del mondo dello spettacolo, che hanno contribuito a ridurre significativamente i livelli di copertura vaccinale nel nostro Paese. Ma contrariamente a quanto si potrebbe pensare, la disinformazione sui vaccini è una attività organizzata e ben finanziata: è quanto sostiene³³⁹ Imran Ahmed, fondatore del Center for Countering Digital Hate, ONG attiva in tutto il mondo nell'individuare e contrastare le organizzazioni che pianificano e realizzano sui canali digitali campagne di odio e di disinformazione. Secondo Ahmed i protagonisti principali dell'industria anti-vax sono professionisti che gestiscono organizzazioni multimilionarie con decine di dipendenti. Nell'ottobre 2020 i ricercatori del Center for Countering Digital Hate sono riusciti ad assistere ad una conferenza privata svoltasi online dal 16 al 18 ottobre per pianificare le attività contro l'imminente avvio della campagna vaccinale per il Covid-19. Alla conferenza hanno preso parte alcuni dei più importanti anti-vaxxers del mondo, tra cui Andrew Wakefield, il medico inglese (poi radiato) che nel 1998 pubblicò uno studio fraudolento sulla correlazione tra il vaccino trivalente (morbillo, parotite, rosolia) e l'autismo, che contribuì a far crollare il tasso di vaccinazione in Gran Bretagna da oltre il 90% a meno dell'80% e che, si scoprì in seguito, aveva ricevuto oltre 400.000 sterline da un fondo legale impegnato in una serie di cause per dimostrare che i vaccini non erano sicuri³⁴⁰.

Al di là dei contenuti inconsistenti che veicolano, ciò che colpisce di queste organizzazioni è la sofisticazione dei mezzi che impiegano per la loro diffusione, soprattutto sui social media: una capillare infrastruttura online di siti web anti-vax, con gruppi Facebook, canali YouTube, pagine Instagram e account Twitter, con un pubblico combinato di decine di milioni di persone. Il Center for Countering Digital Hate ha pubblicato un manuale nel quale si suggeriscono le strategie più opportune per contrastare questa disinformazione³⁴¹.

Anche l'ufficio europeo dell'OMS da anni ormai ha sviluppato una serie di attività e di tecniche rivolte agli esperti di comunicazione ed

ai portavoce delle autorità sanitarie, raccolte in un documento³⁴², nel quale si spiega tra l'altro come comportarsi e replicare in dibattiti pubblici ai cosiddetti "vaccine deniers": persone che non accettano le vaccinazioni raccomandate, sono chiusi a quanto suggeriscono le evidenze scientifiche, e sono attivamente impegnati nella propaganda no-vax.

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.

338 Who, Un, Unicef, Unids, Undp, Unesco, UN Global Pulse, Ifrc, Joint news release, *Covid-19 pandemic: countries urged to take stronger action to stop spread of harmful information*. <https://bit.ly/361QohO>

339 Ahmed, I. *Dismantling the anti-vaxx industry*. Nat Med 27, 366 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01260-6>

340 Brian Deer, *Andrew Wakefield: the fraud investigation*. <https://bit.ly/38NCd0k>

341 CCDH, *The Anti-Vaxx playbook*, Washington-London, 2020. <https://www.counterhate.com/playbook>

342 WHO - Regional Office for Europe, *Best guidance - How to respond to vocal vaccine deniers in public*, 2017. <https://www.euro.who.int/vaccinedeniers>