

## Coronavirus: quello che c'è da sapere – 1 febbraio 2021

### Sommario

|   |    |   |    |
|---|----|---|----|
| Quando è iniziata l'epidemia?.....  | 2  | Il virus può sopravvivere sugli oggetti? .....  | 13 |
| Quando è arrivata in Italia?.....   | 2  | Cosa fare se si sospetta di aver contratto l'infezione?.....  | 14 |
| A cosa è dovuta l'infezione? .....  | 2  | Come viene diagnosticata la malattia Covid-19?.....   | 15 |
| Quanto è diffusa l'epidemia? .....  | 2  | Che cosa sono i test sierologici? a cosa servono? .....   | 16 |
| Che cosa sono i coronavirus? .....  | 2  | Chi viene colpito dalla malattia Covid-19? .....  | 17 |
| Come è avvenuto il contagio? .....  | 4  | Quanto è letale il virus? Quali sono i fattori di rischio? .....  | 17 |
| Il virus può mutare? .....  | 4  | Esiste un vaccino?.....   | 19 |
| Il virus può essere stato creato in laboratorio? .....                      | 5  | Quali sono le terapie disponibili?.....   | 25 |
| Come si trasmette l'infezione? .....  | 6  | Quali sono i rischi sanitari legati all'epidemia? .....   | 35 |
| I bambini sono più soggetti all'infezione? .....                            | 7  | Quali sono i rischi politici, economici e sociali legati all'epidemia? .....                                      | 38 |
| La malattia può essere trasmessa da una persona senza sintomi? .....        | 8  | Quali sono le nazioni più colpite dall'epidemia?.....   | 40 |
| L'infezione può essere trasmessa dagli animali all'uomo (e viceversa)?..... | 10 | Quanto è diffusa l'epidemia in Italia?.....   | 46 |
| Come è possibile limitare la diffusione del virus? .....                    | 11 | Quali misure sono state prese in Italia?.....   | 49 |
| È utile indossare la mascherina?.....                                       | 11 | Possiamo viaggiare in Italia ed all'estero? .....   | 54 |
| Quanto dura l'immunità? È possibile reinfezzarsi? .....                     | 11 | Dove è possibile trovare informazioni affidabili? .....   | 55 |
| Il virus può diventare endemico?.....                                       | 13 | Il Servizio Sanitario Nazionale e il ruolo dell'Istituto Nazionale Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" ..... | 56 |
| I prodotti alimentari che acquistiamo e l'acqua potabile sono sicuri?.....  | 13 | Approfondimenti .....   | 56 |

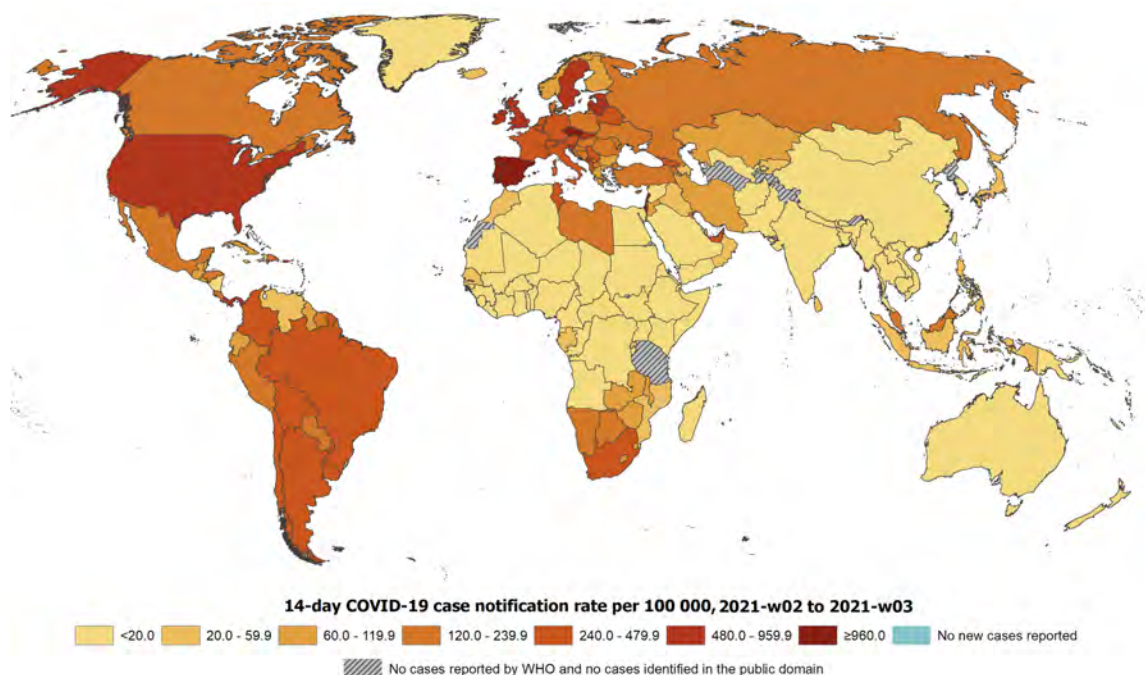
### Indice dei grafici e delle tabelle

|   |    |   |    |
|---|----|---|----|
| Incidenza del Covid-19 negli ultimi 14 giorni, numero di casi per 100.000 abitanti, settimane 2-3 (11 - 24 gennaio) ..... | 1  | Casi e decessi giornalieri nelle aree più colpite, 1 febbraio 2021 .....                                  | 28 |
| Totale casi e decessi nel mondo, 1 febbraio 2021 .....  | 3  | Decessi Covid-19 per milione di abitanti, 1 febbraio 2021 .....   | 31 |
| Incidenza del Covid-19 in Europa, numero di casi per 100.000 abitanti, settimane 2-3 (11 - 24 gennaio) .....              | 4  | Prime 10 nazioni per numero di nuovi casi, 1 febbraio 2021 .....  | 33 |
| Strumenti di mitigazione per ridurre la trasmissione del virus.....   | 6  | L'epidemia in Italia, 1 febbraio 2021 .....   | 34 |
| Le dieci nazioni con più casi e decessi, 1 febbraio 2021 .....  | 9  | Nuovi casi positivi in Italia nell'ultimo mese.....   | 37 |
| Incremento giornaliero dei casi positivi nel mondo nell'ultimo mese ..  | 10 | Indicatori dell'epidemia per regione, 1 febbraio 2021 .....   | 39 |
| Distribuzione dei casi nel mondo e in Europa, 1 febbraio 2021 .....   | 14 | Andamento dei decessi in Italia suddivisi per regione, gennaio-novembre 2020 .....                        | 41 |
| Casi positivi per fasce di età in Italia 1 - 31 gennaio.....  | 17 | Mortalità in eccesso in Italia tra il 1 gennaio e il 30 novembre 2020 rispetto alla media 2015-2019 ..... | 42 |
| Principali patologie associate ai decessi in Italia, 27 gennaio 2020.....   | 18 | Decessi in Italia 1 gennaio - 30 novembre 2020 a confronto con la media 2015-2019.....                    | 43 |
| Vaccini approvati per l'utilizzo e sperimentazioni interrotte, 1 febbraio 2021 .....                                      | 19 | Fase 2: monitoraggio regionale 18 - 24 gennaio 2021 .....   | 45 |
| Candidati vaccini in fase clinica, 29 gennaio 2021 .....  | 20 | Il percorso diagnostico in Italia .....   | 47 |
| Andamento della vaccinazione nel mondo, 1 febbraio 2021 .....   | 23 | Decessi Covid-19 per 100.000 abitanti in Italia, 1 febbraio 2021 .....                                    | 48 |
| Andamento delle vaccinazioni in Italia, 1 febbraio 2021 .....   | 24 | Le dieci Regioni italiane con più casi, 1 febbraio 2021.....  | 51 |
| Sperimentazioni cliniche approvate in Italia al 22 gennaio 2020.....  | 26 | Andamento del tasso di positività sui tamponi effettuati in Italia .....                                  | 52 |

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 2-3 (11 - 24 gennaio)



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 certo che il mercato è stato soltanto il primo amplificatore dell'infezione, iniziata settimane prima. In Francia uno studio<sup>1</sup> ha identificato un caso di positività in un paziente ricoverato il 27 dicembre 2019 in un ospedale della zona nord di Parigi con sintomi influenzali ed una polmonite bilaterale, e che non aveva avuto alcun contatto con la zona di Wuhan. Ciò sembrerebbe dimostrare che la diffusione del virus sarebbe iniziata con qualche settimana di anticipo rispetto a quanto si pensasse.

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 intermedio<sup>2</sup> 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. Sempre riguardo all'OMS, la commissione ha rilevato come gli stati che oggi accusano l'OMS di mancanza di leadership nel contrastare la pandemia siano gli stessi che per anni hanno negato ad essa le risorse e i poteri per svolgere tale ruolo.

## Quando è arrivata in Italia?

Una ricerca pubblicata<sup>3</sup> dall'Istituto Superiore di Sanità ha permesso di dimostrare che il virus circolava in Italia già nel mese di dicembre 2019. Le analisi delle acque di scarico condotte dal Dipartimento Ambiente e Salute, reparto Qualità dell'acqua e salute (QAS) dell'Istituto, hanno infatti evidenziato presenza di RNA di SARS-CoV-2 nei campioni prelevati a Milano e Torino il 18 dicembre 2019 e a Bologna il 29 gennaio 2020. In un altro studio pubblicato a maggio dallo stesso gruppo di lavoro<sup>4</sup> erano state individuate tracce del RNA del virus in sei campioni di acque reflue su dodici raccolti a Roma e Milano tra febbraio ed aprile 2020. Uno dei campioni positivi si riferiva ad un prelievo effettuato a Milano il 24 febbraio, tre giorni dopo il primo caso accertato di positività a Codogno.

1 A. Deslandes, V. Berti, et al., *SARS-CoV-2 was already spreading in France in late December 2019*, International Journal of Antimicrobial Agents (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106006>

2 the Independent Panel for Pandemic Preparedness and Response for the WHO Executive Board, *Second report on progress*, January 2021. <https://bit.ly/3o7XDug>

3 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>

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

Sempre a Milano, un gruppo di ricercatori dell'Università statale ha condotto una analisi retrospettiva<sup>5</sup> sui tamponi oro-faringei dei casi sospetti di morbillo raccolti tra settembre 2019 e febbraio 2020 nell'ambito della rete di sorveglianza integrata morbillo e rosolia MoRoNet. Dall'analisi è emersa la positività al 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 Siena<sup>6</sup> ha cercato gli anticorpi del SARS-CoV-2 nei campioni di sangue prelevati a 959 pazienti asintomatici che tra settembre 2019 e marzo 2020 si sono 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'OMS<sup>7</sup>, ad oggi (1 febbraio 2021) i casi accertati complessivi sono 102.399.513, con 2.217.005 decessi. Ad oggi sono complessivamente 220 le nazioni e i territori con almeno un caso di positività.

Sono nel complesso 17 invece 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 esse-

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

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

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

**Totale casi e decessi nel mondo, 1 febbraio 2021**

| Nazione                  | Contagi           |              | decessi        |              | letalità    | Nazione                   | Contagi           |              | decessi          |              | letalità    |
|--------------------------|-------------------|--------------|----------------|--------------|-------------|---------------------------|-------------------|--------------|------------------|--------------|-------------|
|                          | num.              | %            | num.           | %            |             |                           | num.              | %            |                  |              |             |
| India                    | 10.757.610        | 10,5%        | 154.392        | 7,0%         | 1,4%        | Paraguay                  | 132.548           | 0,1%         | 2.704            | 0,1%         | 2,0%        |
| Iran                     | 1.417.999         | 1,4%         | 57.959         | 2,6%         | 4,1%        | Venezuela                 | 126.323           | 0,1%         | 1.183            | 0,1%         | 0,9%        |
| Indonesia                | 1.078.314         | 1,1%         | 29.998         | 1,4%         | 2,8%        | Portorico                 | 93.624            | 0,1%         | 1.829            | 0,1%         | 2,0%        |
| Israele                  | 637.242           | 0,6%         | 4.722          | 0,2%         | 0,7%        | El Salvador               | 54.966            | 0,1%         | 1.623            | 0,1%         | 3,0%        |
| Iraq                     | 619.636           | 0,6%         | 13.047         | 0,6%         | 2,1%        | Uruguay                   | 41.181            | 0,0%         | 431              | 0,0%         | 1,0%        |
| Pakistan                 | 544.813           | 0,5%         | 11.657         | 0,5%         | 2,1%        | Cuba                      | 26.686            | 0,0%         | 214              | 0,0%         | 0,8%        |
| Bangladesh               | 535.139           | 0,5%         | 8.127          | 0,4%         | 1,5%        | Guayana francese          | 16.083            | 0,0%         | 76               | 0,0%         | 0,5%        |
| Filippine                | 525.618           | 0,5%         | 10.749         | 0,5%         | 2,0%        | Giamaica                  | 15.653            | 0,0%         | 350              | 0,0%         | 2,2%        |
| Giappone                 | 389.518           | 0,4%         | 5.722          | 0,3%         | 1,5%        | Belize                    | 11.908            | 0,0%         | 301              | 0,0%         | 2,5%        |
| Arabia Saudita           | 368.074           | 0,4%         | 6.375          | 0,3%         | 1,7%        | Haiti                     | 11.533            | 0,0%         | 245              | 0,0%         | 2,1%        |
| Giordania                | 326.855           | 0,3%         | 4.316          | 0,2%         | 1,3%        | Guadalupa                 | 9.156             | 0,0%         | 157              | 0,0%         | 1,7%        |
| Emirati Arabi Uniti      | 303.609           | 0,3%         | 850            | 0,0%         | 0,3%        | Suriname                  | 8.403             | 0,0%         | 154              | 0,0%         | 1,8%        |
| Libano                   | 301.052           | 0,3%         | 3.082          | 0,1%         | 1,0%        | Bahamas                   | 8.174             | 0,0%         | 176              | 0,0%         | 2,2%        |
| Nepal                    | 270.959           | 0,3%         | 2.029          | 0,1%         | 0,7%        | Guyana                    | 7.581             | 0,0%         | 176              | 0,0%         | 2,3%        |
| Kazakhstan               | 234.569           | 0,2%         | 3.035          | 0,1%         | 1,3%        | Trinidad e Tobago         | 7.542             | 0,0%         | 134              | 0,0%         | 1,8%        |
| Malesia                  | 214.959           | 0,2%         | 760            | 0,0%         | 0,4%        | Aruba                     | 6.858             | 0,0%         | 58               | 0,0%         | 0,8%        |
| Territori Palestinesi    | 178.919           | 0,2%         | 2.012          | 0,1%         | 1,1%        | Martinica                 | 6.370             | 0,0%         | 44               | 0,0%         | 0,7%        |
| Kuwait                   | 165.257           | 0,2%         | 959            | 0,0%         | 0,6%        | Nicaragua                 | 4.992             | 0,0%         | 169              | 0,0%         | 3,4%        |
| Qatar                    | 151.335           | 0,1%         | 248            | 0,0%         | 0,2%        | Curacao                   | 4.574             | 0,0%         | 20               | 0,0%         | 0,4%        |
| Myanmar                  | 140.145           | 0,1%         | 3.131          | 0,1%         | 2,2%        | Isole Vergini americane   | 2.421             | 0,0%         | 24               | 0,0%         | 1,0%        |
| Oman                     | 134.326           | 0,1%         | 1.529          | 0,1%         | 1,1%        | Sint Marteen              | 1.822             | 0,0%         | 27               | 0,0%         | 1,5%        |
| Bahreïn                  | 103.057           | 0,1%         | 375            | 0,0%         | 0,4%        | Barbados                  | 1.545             | 0,0%         | 12               | 0,0%         | 0,8%        |
| Cina e Taiwan            | 100.974           | 0,1%         | 4.825          | 0,2%         | 4,8%        | Isole Turks e Caicos      | 1.503             | 0,0%         | 9                | 0,0%         | 0,6%        |
| Kirghizistan             | 84.529            | 0,1%         | 1.412          | 0,1%         | 1,7%        | Saint Martin              | 1.289             | 0,0%         | 12               | 0,0%         | 0,9%        |
| Uzbekistan               | 78.711            | 0,1%         | 621            | 0,0%         | 0,8%        | St. Lucia                 | 1.195             | 0,0%         | 13               | 0,0%         | 1,1%        |
| Corea del Sud            | 78.508            | 0,1%         | 1.425          | 0,1%         | 1,8%        | St. Vincent e Grenadines  | 901               | 0,0%         | 2                | 0,0%         | 0,2%        |
| Sri Lanka                | 64.157            | 0,1%         | 316            | 0,0%         | 0,5%        | Bermuda                   | 691               | 0,0%         | 12               | 0,0%         | 1,7%        |
| Singapore                | 59.536            | 0,1%         | 29             | 0,0%         | 0,0%        | Isole Cayman              | 390               | 0,0%         | 2                | 0,0%         | 0,5%        |
| Afghanistan              | 55.059            | 0,1%         | 2.404          | 0,1%         | 4,4%        | Paesi Bassi Caraibici     | 388               | 0,0%         | 3                | 0,0%         | 0,8%        |
| Thailandia               | 19.618            | 0,0%         | 77             | 0,0%         | 0,4%        | Saint Barthélemy          | 379               | 0,0%         | 0                | 0,0%         | 0,0%        |
| Maldiva                  | 15.841            | 0,0%         | 52             | 0,0%         | 0,3%        | Antigua e Barbuda         | 220               | 0,0%         | 7                | 0,0%         | 3,2%        |
| Siria                    | 14.048            | 0,0%         | 921            | 0,0%         | 6,6%        | Grenada                   | 148               | 0,0%         | 1                | 0,0%         | 0,7%        |
| Tajikistan               | 13.714            | 0,0%         | 91             | 0,0%         | 0,7%        | Isole Vergini britanniche | 141               | 0,0%         | 1                | 0,0%         | 0,7%        |
| Yemen                    | 2.125             | 0,0%         | 616            | 0,0%         | 29,0%       | Dominica                  | 117               | 0,0%         | 0                | 0,0%         | 0,0%        |
| Vietnam                  | 1.819             | 0,0%         | 35             | 0,0%         | 1,9%        | Isole Falkland            | 40                | 0,0%         | 0                | 0,0%         | 0,0%        |
| Mongolia                 | 1.779             | 0,0%         | 2              | 0,0%         | 0,1%        | St. Kitts and Nevis       | 37                | 0,0%         | 0                | 0,0%         | 0,0%        |
| Bhutan                   | 859               | 0,0%         | 1              | 0,0%         | 0,1%        | Groenlandia               | 30                | 0,0%         | 0                | 0,0%         | 0,0%        |
| Cambogia                 | 466               | 0,0%         | 0              | 0,0%         | 0,0%        | Saint Pierre et Miquelon  | 24                | 0,0%         | 0                | 0,0%         | 0,0%        |
| Brunei                   | 180               | 0,0%         | 3              | 0,0%         | 1,7%        | Anguilla                  | 17                | 0,0%         | 0                | 0,0%         | 0,0%        |
| Timor est                | 70                | 0,0%         | 0              | 0,0%         | 0,0%        | Montserrat                | 13                | 0,0%         | 1                | 0,0%         | 7,7%        |
| Laos                     | 44                | 0,0%         | 0              | 0,0%         | 0,0%        | <b>TOTALE AMERICA</b>     | <b>45.603.477</b> | <b>44,5%</b> | <b>1.054.010</b> | <b>47,5%</b> | <b>2,3%</b> |
| <b>TOTALE ASIA</b>       | <b>19.991.042</b> | <b>19,5%</b> | <b>337.904</b> | <b>15,2%</b> | <b>1,7%</b> | Russia                    | 3.850.439         | 3,8%         | 73.182           | 3,3%         | 1,9%        |
| Sudafrica                | 1.449.236         | 1,4%         | 43.951         | 2,0%         | 3,0%        | Regno Unito               | 3.743.738         | 3,7%         | 103.126          | 4,7%         | 2,8%        |
| Marocco                  | 471.157           | 0,5%         | 8.275          | 0,4%         | 1,8%        | Francia                   | 3.126.351         | 3,1%         | 75.466           | 3,4%         | 2,4%        |
| Tunisia                  | 208.885           | 0,2%         | 6.754          | 0,3%         | 3,2%        | Spagna                    | 2.705.001         | 2,6%         | 57.806           | 2,6%         | 2,1%        |
| Egitto                   | 165.951           | 0,2%         | 9.316          | 0,4%         | 5,6%        | Italia                    | 2.541.783         | 2,5%         | 88.279           | 4,0%         | 3,5%        |
| Etiopia                  | 137.021           | 0,1%         | 2.091          | 0,1%         | 1,5%        | Turchia                   | 2.470.901         | 2,4%         | 25.865           | 1,2%         | 1,0%        |
| Nigeria                  | 130.557           | 0,1%         | 1.578          | 0,1%         | 1,2%        | Germania                  | 2.216.363         | 2,2%         | 56.945           | 2,6%         | 2,6%        |
| Libia                    | 118.631           | 0,1%         | 1.877          | 0,1%         | 1,6%        | Polonia                   | 1.513.385         | 1,5%         | 37.180           | 1,7%         | 2,5%        |
| Algeria                  | 107.122           | 0,1%         | 2.888          | 0,1%         | 2,7%        | Ucraina                   | 1.219.455         | 1,2%         | 22.707           | 1,0%         | 1,9%        |
| Kenia                    | 100.675           | 0,1%         | 1.755          | 0,1%         | 1,7%        | Cechia                    | 984.774           | 1,0%         | 16.308           | 0,7%         | 1,7%        |
| Ghana                    | 65.427            | 0,1%         | 405            | 0,0%         | 0,6%        | Olanda                    | 974.775           | 1,0%         | 13.959           | 0,6%         | 1,4%        |
| Zambia                   | 53.352            | 0,1%         | 745            | 0,0%         | 1,4%        | Romania                   | 726.918           | 0,7%         | 18.264           | 0,8%         | 2,5%        |
| Uganda                   | 39.533            | 0,0%         | 324            | 0,0%         | 0,8%        | Portogallo                | 711.018           | 0,7%         | 12.179           | 0,5%         | 1,7%        |
| Mozambico                | 37.705            | 0,0%         | 363            | 0,0%         | 1,0%        | Belgio                    | 707.837           | 0,7%         | 21.066           | 1,0%         | 3,0%        |
| Namibia                  | 33.828            | 0,0%         | 350            | 0,0%         | 1,0%        | Svezia                    | 566.957           | 0,6%         | 11.591           | 0,5%         | 2,0%        |
| Zimbabwe                 | 33.271            | 0,0%         | 1.193          | 0,1%         | 3,6%        | Svizzera                  | 518.759           | 0,5%         | 8.601            | 0,4%         | 1,7%        |
| Camerun                  | 29.617            | 0,0%         | 462            | 0,0%         | 1,6%        | Austria                   | 409.892           | 0,4%         | 7.636            | 0,3%         | 1,9%        |
| Sudan                    | 29.449            | 0,0%         | 1.807          | 0,1%         | 6,1%        | Serbia                    | 393.897           | 0,4%         | 4.000            | 0,2%         | 1,0%        |
| Costa d'Avorio           | 28.178            | 0,0%         | 152            | 0,0%         | 0,5%        | Ungheria                  | 367.586           | 0,4%         | 12.524           | 0,6%         | 3,4%        |
| Senegal                  | 26.213            | 0,0%         | 621            | 0,0%         | 2,4%        | Georgia                   | 258.111           | 0,3%         | 3.178            | 0,1%         | 1,2%        |
| Malawi                   | 23.497            | 0,0%         | 687            | 0,0%         | 2,9%        | Slovacchia                | 249.913           | 0,2%         | 4.642            | 0,2%         | 1,9%        |
| Rep. Dem. del Congo      | 22.603            | 0,0%         | 171            | 0,0%         | 3,0%        | Bielorussia               | 246.570           | 0,2%         | 1.708            | 0,1%         | 0,7%        |
| Botswana                 | 21.293            | 0,0%         | 134            | 0,0%         | 0,6%        | Croazia                   | 232.426           | 0,2%         | 5.027            | 0,2%         | 2,2%        |
| Angola                   | 19.782            | 0,0%         | 464            | 0,0%         | 2,3%        | Azerbaijan                | 230.066           | 0,2%         | 3.126            | 0,1%         | 1,4%        |
| Madagascar               | 18.743            | 0,0%         | 279            | 0,0%         | 1,5%        | Bulgaria                  | 218.618           | 0,2%         | 9.028            | 0,4%         | 4,1%        |
| Mauritania               | 16.460            | 0,0%         | 418            | 0,0%         | 2,5%        | Danimarca                 | 198.095           | 0,2%         | 2.106            | 0,1%         | 1,1%        |
| Eswatini                 | 15.666            | 0,0%         | 562            | 0,0%         | 3,6%        | Irlanda                   | 195.303           | 0,2%         | 3.292            | 0,1%         | 1,7%        |
| Rwanda                   | 15.118            | 0,0%         | 193            | 0,0%         | 1,3%        | Lituania                  | 182.539           | 0,2%         | 2.803            | 0,1%         | 1,5%        |
| Guinea                   | 14.475            | 0,0%         | 82             | 0,0%         | 0,6%        | Armenia                   | 167.026           | 0,2%         | 3.080            | 0,1%         | 1,8%        |
| Isole di Capo Verde      | 13.981            | 0,0%         | 133            | 0,0%         | 1,0%        | Slovenia                  | 166.473           | 0,2%         | 3.752            | 0,2%         | 2,3%        |
| Gabon                    | 10.748            | 0,0%         | 68             | 0,0%         | 0,6%        | Moldavia                  | 159.513           | 0,2%         | 3.434            | 0,2%         | 2,2%        |
| Burkina Faso             | 10.580            | 0,0%         | 120            | 0,0%         | 1,1%        | Grecia                    | 156.473           | 0,2%         | 5.779            | 0,3%         | 3,7%        |
| Reunione                 | 9.996             | 0,0%         | 46             | 0,0%         | 0,5%        | Bosnia-Herzegovina        | 121.891           | 0,1%         | 4.696            | 0,2%         | 3,9%        |
| Lesotho                  | 8.278             | 0,0%         | 160            | 0,0%         | 1,9%        | Macedonia del Nord        | 92.518            | 0,1%         | 2.848            | 0,1%         | 3,1%        |
| Mayotte                  | 8.231             | 0,0%         | 61             | 0,0%         | 0,7%        | Albania                   | 77.251            | 0,1%         | 1.369            | 0,1%         | 1,8%        |
| Mali                     | 8.069             | 0,0%         | 330            | 0,0%         | 4,1%        | Lettonia                  | 65.708            | 0,1%         | 1.180            | 0,1%         | 1,8%        |
| Congo                    | 7.887             | 0,0%         | 117            | 0,0%         | 1,5%        | Norvegia                  | 62.575            | 0,1%         | 563              | 0,0%         | 0,9%        |
| Gibuti                   | 5.932             | 0,0%         | 63             | 0,0%         | 1,1%        | Montenegro                | 61.289            | 0,1%         | 802              | 0,0%         | 1,3%        |
| Guinea Equatoriale       | 5.516             | 0,0%         | 86             | 0,0%         | 1,6%        | Kosovo                    | 59.891            | 0,1%         | 1.482            | 0,1%         | 2,5%        |
| Togo                     | 5.041             | 0,0%         | 77             | 0,0%         | 1,5%        | Lussemburgo               | 50.547            | 0,0%         | 579              | 0,0%         | 1,1%        |
| Repubblica Centrafricana | 4.981             | 0,0%         | 63             | 0,0%         | 1,3%        | Finlandia                 | 44.402            | 0,0%         | 671              | 0,0%         | 1,5%        |
| Somalia                  | 4.784             | 0,0%         | 130            | 0,0%         | 2,7%        | Estonia                   | 44.208            | 0,0%         | 419              | 0,0%         | 0,9%        |
| Niger                    | 4.516             | 0,0%         | 159            | 0,0%         | 3,5%        | Cipro                     | 30.770            | 0,0%         | 197              | 0,0%         | 0,6%        |
| Gambia                   | 4.090             | 0,0%         | 128            | 0,0%         | 3,1%        | Malta                     | 17.903            | 0,0%         | 267              | 0,0%         | 1,5%        |
| Sud Sudan                | 3.961             | 0,0%         | 64             | 0,0%         | 1,6%        | Andorra                   | 9.885             | 0,0%         | 101              | 0,0%         | 1,0%        |
| Benin                    | 3.786             | 0,0%         | 48             | 0,0%         | 1,3%        | Islanda                   | 6.002             | 0,0%         | 29               | 0,0%         | 0,5%        |
| Sierra Leone             | 3.528             | 0,0%         | 79             | 0,0%         | 2,2%        | Gibilterra                | 4.096             | 0,0%         | 73               | 0,0%         | 1,8%        |
| Ciadi                    | 3.347             | 0,0%         | 118            | 0,0%         | 3,5%        | Jersey                    | 3.143             | 0,0%         | 66               | 0,0%         | 2,1%        |
| Comore                   | 2.718             | 0,0%         | 90             | 0,0%         | 3,3%        | San Marino                | 3.025             | 0,0%         | 67               | 0,0%         | 2,2%        |
| Guinea Bissau            | 2.623             | 0,0%         | 45             | 0,0%         | 1,7%        | Liechtenstein             | 2.561             | 0,0%         | 46               | 0,0%         | 1,8%        |
| Eritrea                  | 2.135             | 0,0%         | 7              | 0,0%         | 0,3%        | Principato di Monaco      | 1.475             | 0,0%         | 12               | 0,0%         | 0,8%        |
| Liberia                  | 1.939             | 0,0%         | 84             | 0,0%         | 4,3%        | Isole Faroe               | 654               | 0,0%         | 1                | 0,0%         | 0,2%        |
| Burundi                  | 1.632             | 0,0%         | 2              | 0,0%         | 0,1%        | Guernsey                  | 449               | 0,0%         | 13               | 0,0%         | 2,9%        |
| Sao Tomé e Príncipe      | 1.256             | 0,0%         | 17             | 0,0%         | 1,4%        | Isola di Man              | 434               | 0,0%         | 25               | 0,0%         | 5,8%        |
| Seychelles               | 1.186             | 0,0%         | 3              | 0,0%         | 0,3%        | Vaticano                  | 26                | 0,0%         | 0                | 0,0%         | 0,0%        |
| Mauritius                | 568               | 0,0%         | 10             | 0,0%         | 1,8%        | <b>TOTALE EUROPA</b>      | <b>33.171.658</b> | <b>32,4%</b> | <b>733.145</b>   | <b>33,1%</b> | <b>2,2%</b> |
| Tanzania                 | 509               | 0,0%         | 21             | 0,0%         | 4,1%        | Australia                 | 28.811            | 0,0%         | 909              | 0,0%         | 3,2%        |
| <b>TOTALE AMERICA</b>    | <b>3.575.263</b>  | <b>3,5%</b>  | <b>90.726</b>  | <b>4,1%</b>  | <b>2,5%</b> | Polinesia Francese        | 18.060            | 0,0%         | 131              | 0,0%         | 0,7%        |
| Stati Uniti              | 25.817.939        | 25,2%        | 436.051        | 19,7%        | 1,7%        | Guam                      | 7.380             | 0,0%         | 129              | 0,0%         | 1,7%        |
| Brasile                  | 9.176.975         | 9,0%         | 223.945        | 10,1%        | 2,4%        | Nuova Zelanda             | 1.947             | 0,0%         | 25               | 0,0%         | 1,3%        |
| Colombia                 | 2.086.806         | 2,0%         | 53.650         | 2,4%         | 2,6%        | Papua Nuova Guinea        | 867               | 0,0%         | 9                | 0,0%         | 1,0%        |
| Argentina                | 1.922.264         | 1,9%         | 47.931         | 2,2%         | 2,5%        | Isole Marianne settentr.  | 132               | 0,0%         | 2                | 0,0%         | 1,5%        |
| Messico                  | 1.857.230         | 1,8%         | 158.074        | 7,1%         | 8,5%        | Isole Fiji                | 55                | 0,0%         | 2                | 0,0%         | 3,6%        |
| Peru                     | 1.133.022         | 1,1%         | 40.857         | 1,8%         | 3,6%        | Nuova Caledonia           | 47                | 0,0%         | 0                | 0,0%         | 0,0%        |
| Canada                   | 775.048           | 0,8%         | 19.942         | 0,9%         | 2,6%        | Isole Salomone            | 17                | 0,0%         | 0                | 0,0%         | 0,0%        |
| Cile                     | 727.109           | 0,7%         | 18.452         | 0,8%         | 2,5%        | Isole Wallis e Futuna     | 5                 | 0,0%         | 0                | 0,0%         | 0,0%        |
| Panama                   | 319.453           | 0,3%         | 5.244          | 0,2%         | 1,6%        | Isole Marshall            | 4                 | 0,0%         | 0                | 0,0%         | 0,0%        |
| Ecuador                  | 250.828           | 0,2%         | 14.859         | 0,7%         | 5,9%        | Samoa                     | 2                 | 0,0%         | 0                | 0,0%         | 0,0%        |
| Bolivia                  | 215.397           | 0,2%         | 10.330         | 0,5%         | 4,8%        | Vanuatu                   | 1                 | 0,0%         | 0                | 0,0%         | 0,0%        |
| Repubblica Dominicana    | 214.060           | 0,2%         | 2.666          | 0,1%         | 1,2%        | <b>TOTALE OCEANIA</b>     | <b>57.328</b>     | <b>0,1%</b>  | <b>1.207</b>     | <b>0,1%</b>  | <b>2,1%</b> |
| Costa Rica               | 193.276           | 0,2%         | 2.604          | 0,1%         | 1,3%        | Altro                     | 745               | 0,0%         | 13               | 0,0%         | 1,7%        |
| Guatemala                | 159.504           | 0,2%         | 5.6            |              |             |                           |                   |              |                  |              |             |

ri umani e in vari animali, tra cui uccelli e mammiferi come cammelli, gatti, pipistrelli. Sono virus molto diffusi in natura, che possono causare malattie che vanno dal comune raffreddore a malattie più gravi come la sindrome respiratoria mediorientale (MERS) e la sindrome respiratoria acuta grave (SARS).

### Come è avvenuto il contagio?

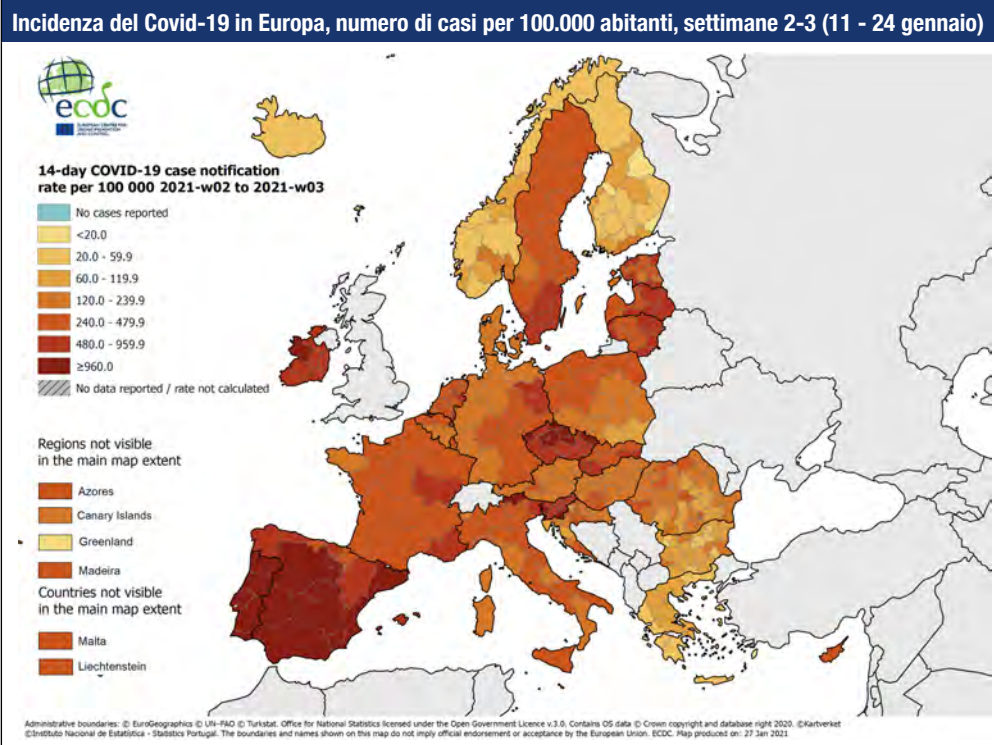
I coronavirus vengono veicolati all'uomo da ospiti intermedi, che per la MERS sono stati i dromedari, per la SARS forse lo zibetto. Il contagio, anche in questo caso, è stato di tipo zoonotico, ovvero causato dalla trasmissione del virus da animale a uomo, non a caso uno degli inneschi dell'epidemia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

### Il virus può mutare?

Quando si replicano all'interno delle cellule umane, i virus possono "mutare", possono cioè verificarsi degli errori nella trascrizione del genoma 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 2020<sup>8</sup> ha analizzato oltre 46.000 genomi virali sequenziati in tutto il mondo, e non ha identificato una singola mutazione ricorrente in questo insieme che sia associata in modo convincente ad una maggiore trasmissione virale.

La maggior parte delle mutazioni emergenti non ha un impatto significativo sulla diffusione del virus, ma alcune mutazioni o combinazioni di mutazioni possono fornirgli 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 vi-

8 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>



Fonte: ECDC

rus. L'OMS ha recentemente pubblicato<sup>9</sup> una guida all'utilizzo del sequenziamento come strumento di salute pubblica.

A partire dalla fine del mese di settembre 2020 si è diffusa nel sud-est della 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 significativa<sup>10</sup>. Secondo due analisi, elaborate rispettivamente dalla London School of Hygiene and Tropical Medicine<sup>11</sup> e dall'Imperial College di Londra<sup>12</sup>, questa nuova variante sarebbe caratterizzata da una maggiore trasmissibilità rispetto agli altri ceppi più diffusi.

Sempre nel mese di dicembre, il Sudafrica ha segnalato un'altra variante della SARS-CoV-2, designata come 501Y.V2 o B.1.351, anch'essa potenzialmente preoccupante. Questa variante, anch'essa probabilmente caratterizzata da maggiore trasmissibilità, è stata osservata per la prima volta in campioni prelevati nel mese di ottobre, e in breve è diventata la forma dominante del virus in Sudafrica.

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 P.1, condivide alcune

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

10 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>

11 Nicholas Davies, Rosanna C Barnard, et al., *Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England*, CMMID Repository, 23 dicembre 2020. <https://bit.ly/37XAndf>

12 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*. 31 dicembre 2020. <https://bit.ly/3pFVVBb>

mutazioni con la variante sudafricana e si ritiene possa essere caratterizzata anch'essa da una maggiore contagiosità. Un gruppo di esperti di genomica virale e di biologia evolutiva di alcune università inglesi e australiane ha creato un sito web<sup>13</sup> 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<sup>14</sup>.

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 durata<sup>15</sup>, che permetterebbero al virus di evolversi più a lungo all'interno dell'ospite umano. Un recente studio<sup>16</sup> ha analizzato il caso di un paziente oncologico trattato con un farmaco che riduce la produzione di linfociti B, deceduto 101 giorni dopo aver contratto l'infezione. Per i primi due mesi dall'infezione il virus si è replicato senza significative mutazioni, ma dopo un ciclo di trattamento con plasma di convalescente il virus ha sviluppato significative mutazioni, una delle quali è presente anche nella variante "inglese" B.1.1.7. In un altro caso segnalato in letteratura<sup>17</sup> un paziente immunocompromesso, deceduto dopo 154 giorni dall'infezione e che durante il decorso clinico è stato trattato tra l'altro 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. Una terza case history<sup>18</sup>, 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.

Queste varianti devono essere monitorate con attenzione perché molte delle mutazioni riguardano la proteina spike, che si lega ai recettori delle cellule umane facendovi penetrare il virus e che è il bersaglio dei vaccini. Un recente studio dell'Università di Seattle, per il momento ancora in preprint<sup>19</sup>, 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). Lo studio ha messo inoltre in evidenza come in alcuni sieri il complesso degli anticorpi si concentri verso aree spe-

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

14 Ulteriori informazioni e approfondimenti sulle varianti del SARS-CoV-2 sono disponibili su: S. Curiale, C. Castilletti, A. Di Caro, G. Ippolito, *Le varianti virali: che cosa cambia?* scienziainrete, 22 gennaio 2021. <https://bit.ly/3sJGALw>

15 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>

16 SA Kemp, DA Collier, et al., *Neutralising antibodies drive Spike mediated SARS-CoV-2 evasion*. MedRxiv, 19 dicembre 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.12.05.20241927>

17 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>

18 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>

19 Allison J. Greaney, Andrea N. Loes, et al., *Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies*, BioRxiv, 4 gennaio 2021. <https://doi.org/10.1101/2020.12.31.425021>

cifiche, mentre in altri prenda di mira più ampiamente il RBD, riuscendo così a mitigare l'effetto di ogni singola mutazione. 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 farmaci<sup>20</sup>. Uno studio pubblicato di recente<sup>21</sup>, riguardante la variante sudafricana, sembra indicare che essa riesca ad eludere in tutto o in parte l'attacco degli anticorpi neutralizzanti contenuti nel plasma convalescente, nonché di tre classi di anticorpi monoclonali terapeutamente rilevanti.

Le mutazioni, soprattutto quelle che riguardano la proteina spike, possono avere un impatto anche sulla capacità dei vaccini di neutralizzare il virus. I vaccini 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. Al momento i primi riscontri sembrano abbastanza positivi: Pfizer ha ingegnerizzato tre virus contenenti le mutazioni chiave della proteina spike delle varianti inglese e sudafricana, ed ha verificato che gli anticorpi contenuti nei sieri di venti volontari ai quali è stato somministrato il vaccino sono in grado di neutralizzarli<sup>22</sup>. Moderna ha riscontrato nei suoi test nessun impatto significativo sull'efficacia del vaccino della variante B.1.1.7, mentre per la variante B.1.351 ha osservato una riduzione da 3 a sei volte della capacità neutralizzante<sup>23</sup>.

A risultati simili è giunto uno studio realizzato alla Columbia University<sup>24</sup>, condotto sul siero di 22 persone vaccinate con il vaccino di Moderna o Pfizer/BioNTech, dal quale è emerso che gli anticorpi sono circa due volte meno potenti contro la variante B.1.1.7 e da sei a nove volte meno potenti contro la variante B.1.351. Bisogna tuttavia considerare che questi vaccini innescano livelli molto alti di anticorpi, che probabilmente compensano il calo di potenza, e che gli anticorpi sono solo una parte della risposta immunitaria, accanto alla risposta delle cellule T. Non vi è dubbio tuttavia che l'efficacia dei vaccini nei confronti delle varianti virali dovrà essere attentamente monitorata nei prossimi mesi, se necessario aggiornando la formulazione della prossima generazione di vaccini per renderli più efficaci nei confronti di queste varianti virali e delle prossime che emergeranno.

## Il virus può essere stato creato in laboratorio?

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. Sarebbe anche possibile in teoria creare nuovi virus con fini malevoli, ma non è

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

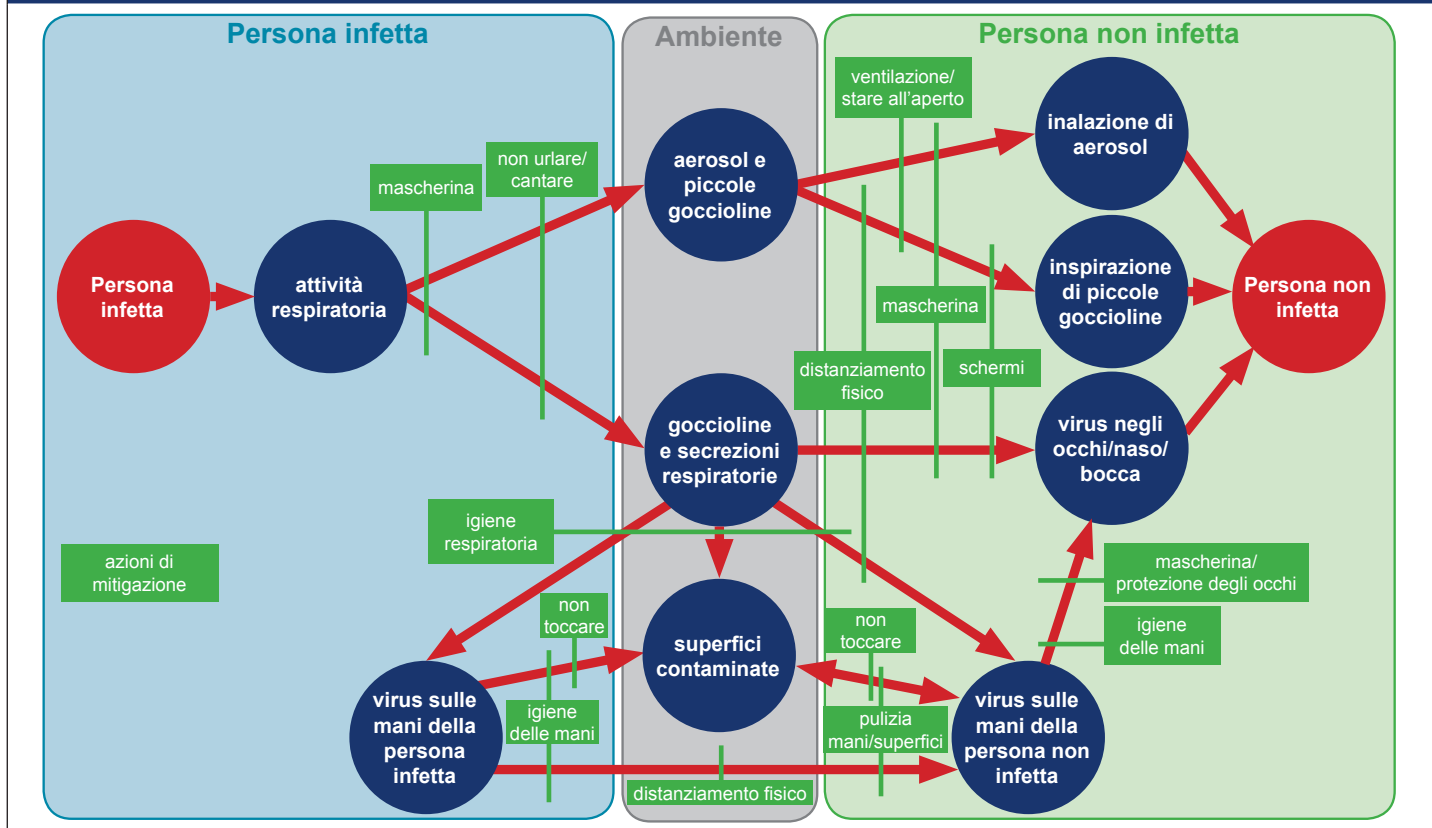
21 Constantinos Kurt Wibmer, Frances Ayres, et al., *SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma*. BioRxiv, 19 gennaio 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.18.427166>

22 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>

23 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>

24 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>

## 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

certamente il caso del SARS-CoV-2: una recente ricerca<sup>25</sup> ha chiaramente dimostrato che questo virus non è stato costruito in laboratorio né è stato manipolato artificialmente, dal momento che il suo genoma non deriva da alcun ceppo virale precedentemente utilizzato.

### 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 giorni<sup>26</sup>.

Una recente ricerca realizzata in Olanda<sup>27</sup> 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.

Esiste un numero crescente di evidenze scientifiche sulla possibilità che il virus sia trasmesso anche tramite aerosol, ovvero attraverso le "micro-droplets": goccioline di dimensioni inferiori ai 5 micrometri emesse respirando, e che rimangono sospese nell'aria per un periodo maggiore e si diffondono a maggiore distanza. L'OMS ha pubblicato un documento<sup>28</sup> nel quale sottolinea come la trasmissione airborne non possa essere esclusa in ambienti affollati e inadeguatamente ventilati in cui sono presenti persone infette, mentre gli US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), nelle loro linee guida<sup>29</sup>, riconoscono che in determinate condizioni le persone con Covid-19 possono infettare altre persone che si trovano a più di 6 piedi (oltre 180 centimetri) di distanza, soprattutto se ci si trova all'interno di spazi chiusi con ventilazione inadeguata, e la persona infetta respira pesantemente, oppure canta o svolge attività fisica. Sempre i CDC hanno pubblicato<sup>30</sup> il caso di un coro di 61 persone tra le quali c'era un paziente sintomatico, e dove al termine di due ore e mezzo di prove si sono verificati 32 infezioni certe e 20 sospette.

Uno studio<sup>31</sup> realizzato in Olanda ha documentato un focolaio di Co-

25 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>

26 ECDC Technical Report, *Guidance for discharge and ending isolation in the context of widespread community transmission of COVID-19—first update*, 8 April 2020. <https://bit.ly/3mCrXG9>

27 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>

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

29 Centers for Disease Control and Prevention, *How Covid-19 spreads - Updated Oct. 5, 2020*. <https://bit.ly/34sLwQt>

30 Hamner L, Dubbel P, Capron I, et al. *High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice — Skagit County, Washington, March 2020*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:606–610. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6919e6>

31 Peter de Man, Sunita Paltansing, David S Y Ong, et al, *Outbreak of Covid-19 in*

vid-19 che ha coinvolto 17 residenti e 17 sanitari in uno dei sette reparti in una casa di cura per persone con disturbi psichiatrici o comportamentali, mentre nessuno degli oltre 200 tra residenti e personale sanitario negli altri sei reparti è risultato positivo. I ricercatori hanno scoperto che, mentre gli altri sei padiglioni venivano regolarmente arieggiati, nel padiglione dove è scoppiata l'epidemia era stato installato un sistema di climatizzazione ad alta efficienza energetica in cui l'aria interna veniva rimessa in circolo, e aspirava aria dall'esterno solo quando le concentrazioni interne di anidride carbonica (CO<sub>2</sub>) saliva-no oltre un determinato livello. I ricercatori hanno individuato l'RNA virale nei filtri antipolvere di alcuni condizionatori.

Per quanto riguarda la possibilità di contagio cosiddetto da fomite, ovvero per il tramite di oggetti o superfici inanimate contaminati da secrezioni respiratorie di persone infette, una recente rassegna<sup>32</sup> 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: il virus 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.

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 paziente<sup>33</sup>.

È stata dimostrata<sup>34</sup> la presenza di virus attivo nelle feci dei pazienti Covid-19, suggerendo così la possibilità di una trasmissione oro-fecale o respiratorio-fecale del virus. Durante la pandemia di SARS del 2003, causata da un virus molto simile al SARS-CoV-2, 329 residenti di un complesso residenziale privato a Hong Kong si infettarono, e 42 morirono. Le indagini dimostrarono che la causa dell'infezione erano state le condotte fognarie difettose, che avevano causato l'aerosolizzazione delle feci contaminate. Alle stesse conclusioni è giunto uno studio<sup>35</sup> 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 invece poco probabile la trasmissione verticale o perinatale, cioè da madre a figlio durante al parto o nei primi giorni di vita. Uno studio<sup>36</sup> condotto a New York ha passato in rassegna tutti i parti avvenuti nei tre ospedali presbiteriani della città tra il 22 marzo e il 17 maggio, 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 primo<sup>37</sup> realizzato in Lombardia tra il 19 marzo e il 2 maggio 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 era positivo al SARS-CoV-2. Il secondo studio<sup>38</sup>, realizzato in tre ospedali dell'area di Boston su 127 donne in gravidanza, 68 delle quali positive al SARS-CoV-2, 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 studio<sup>39</sup> 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, ed tanto 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?

L'impatto del Covid-19 sui bambini appare significativamente diverso rispetto per esempio a quello dell'influenza stagionale, che registra tipicamente tassi di infezione più elevata nelle persone in età pediatrica rispetto alla popolazione adulta. Per quanto riguarda invece il SARS-CoV-2 e la malattia Covid-19 che esso provoca, i dati epidemiologici dei primi mesi della pandemia, in Italia e nel resto del mondo, 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. A oggi in Italia i decessi per Covid-19 nelle classi di età inferiori ai 19 anni sono stati nell'ordine di poche unità.

*a nursing home associated with aerosol transmission as a result of inadequate ventilation*, Clinical Infectious Diseases, ciae1270, <https://doi.org/10.1093/cid/ciae1270>

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

33 Colavita F, Lapa D., Carletti F, et al., *SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With Covid-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection*. Ann Intern Med. 2020; [Epub ahead of print 17 April 2020]. <https://doi.org/10.7326/M20-1176>

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

35 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>

36 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)

37 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>

38 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>

39 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>

Una recente rassegna<sup>40</sup> 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.

Se i bambini sembrano meno soggetti ad ammalarsi, rimane però ancora oggetto di discussione il loro ruolo nella diffusione del virus. Uno studio<sup>41</sup> condotto in Australia mostra che è improbabile che i bambini siano la fonte di focolai domestici di Covid-19 e hanno meno probabilità di essere infettati dal virus da un altro membro della famiglia. I ricercatori hanno passato in rassegna 57 studi pubblicati dal 1° dicembre 2019 al 24 agosto 2020, che descrivono i cluster di trasmissione domestica in 12 Paesi, individuando i casi indice - 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. Dallo studio è emerso inoltre che i bambini hanno avuto meno probabilità degli adulti di essere infettati da un altro membro della famiglia, e i casi indice pediatrici sono stati responsabili di un numero molto inferiore di casi secondari rispetto ai casi indice adulti: appena solo 16 su 398. I ricercatori hanno tuttavia sottolineato come i risultati dello studio potrebbero essere in qualche misura influenzati dal fatto che nel periodo durante il quale sono stati effettuati gli studi passati in rassegna, caratterizzato da lockdown e limitazioni alle attività scolastiche, i bambini avevano limitate interazioni fuori casa rispetto agli adulti, e dal fatto che in generale i set di dati degli studi analizzati includevano pochi bambini di età inferiore ai 16 anni.

40 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. <http://www.doi.org/10.1136/archdischild-2020-320338>

41 Yanshan Zhu, Conor J Bloxham, et al., *A meta-analysis on the role of children in SARS-CoV-2 in household transmission clusters*, Clinical Infectious Diseases, ciae1825, <https://doi.org/10.1093/cid/ciae1825>

Per quanto riguarda invece la trasmissione in ambito scolastico, da uno studio condotto in Norvegia su bambini delle scuole elementari tra Agosto e Novembre 2020 in due aree (Oslo e Viken) con elevata incidenza del virus, è emerso che i bambini hanno avuto un ruolo limitato nella trasmissione del SARS-CoV-2 in ambiente scolastico dove sono correttamente implementate misure di protezione<sup>42</sup>.

Occorreranno ulteriori conferme per verificare se effettivamente i bambini svolgono un ruolo limitato nella trasmissione del Covid-19. Ma se così fosse, dare ai bambini la priorità nella vaccinazione contro il SARS-CoV-2, come si fa con il vaccino anti-influenzale, potrebbe non rivelarsi uno strumento efficace per contenerne la diffusione, e una strategia simile difficilmente potrebbe ridurre in modo significativo la trasmissione domestica del SARS-CoV-2.

### La malattia può essere trasmessa da una persona senza sintomi?

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

Vi sono anche casi realmente asintomatici, ovvero di pazienti con infezione da Covid-19 confermata in laboratorio che non sviluppano alcun sintomo lungo tutta la durata dell'infezione. Secondo un modello matematico elaborato dall'Università di Oxford<sup>43</sup> 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 Londra<sup>44</sup> 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 sono risultati asintomatici, e non sono state individuate significative differenze nella carica virale tra infezioni sintomatiche ed asintomatiche.

Il più completo studio epidemiologico sinora realizzato sulla trasmissione dell'infezione in ambito familiare<sup>45</sup> ha analizzato tutti i casi

42 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>

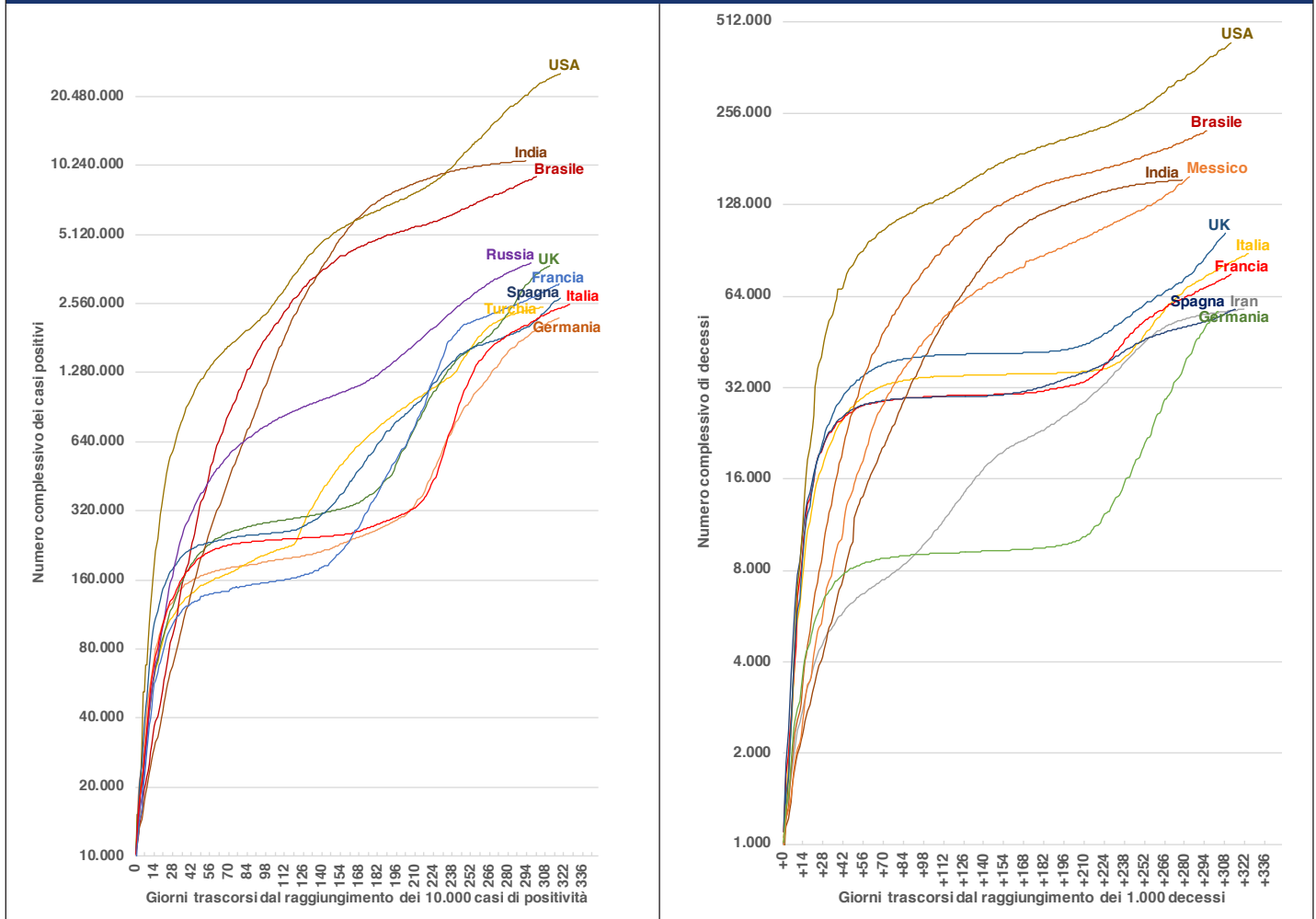
43 L. Ferretti et al., *Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing* Science, 31 marzo 2020. doi: 10.1126/science.abb6936.

44 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>

45 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*



## Le dieci nazioni con più casi e decessi, 1 febbraio 2021



Elaborazione su Dati OMS relativi alle dieci nazioni con più casi e decessi

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 2020<sup>46</sup>, per un totale di 79 ricerche che hanno coinvolto 6.616 casi positivi in 19 differenti paesi o territori, di cui 1.287 classificati come asintomatici. I ricercatori hanno scoperto che solo il 20% dei pazienti con diagnosi di Covid-19 non ha riportato sintomi al follow-up, e questi pazienti sembravano meno propensi di quelli con sintomi a infettare gli altri. Dall'analisi è emerso che le persone con infezioni presintomatiche erano più contagiose di quelle 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.

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)

46 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>

Altre evidenze sul ruolo della "trasmissione silenziosa", ovvero da parte di persone asintomatiche o pre-sintomatiche, emergono da una indagine epidemiologica condotta dall'Università di Berkeley<sup>47</sup>, 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, gli US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hanno costruito un modello<sup>48</sup> 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, sono 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.

47 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>

48 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>

## 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 2020<sup>49</sup>, 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 nello zoo del Bronx a New York, un puma ad agosto nello zoo di Johannesburg in Sudafrica, una tigre allo zoo di Knoxville (Tennessee) a ottobre, 4 leoni nello zoo di Barcellona in Spagna e un leopardo delle nevi nello zoo di Louisville (Kentucky) a dicembre, una tigre e due leoni in uno zoo svedese a gennaio.

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 come animale da pelliccia. Un recente studio<sup>50</sup> condotto in Cina ha evidenziato che in questo animale il virus si replica in modo efficiente nelle vie respiratorie sia superiori che inferiori, e le lesioni polmonari causate dal SARS-CoV-2 nei visoni sono simili a quelle osservate negli esseri umani malati di Covid-19.

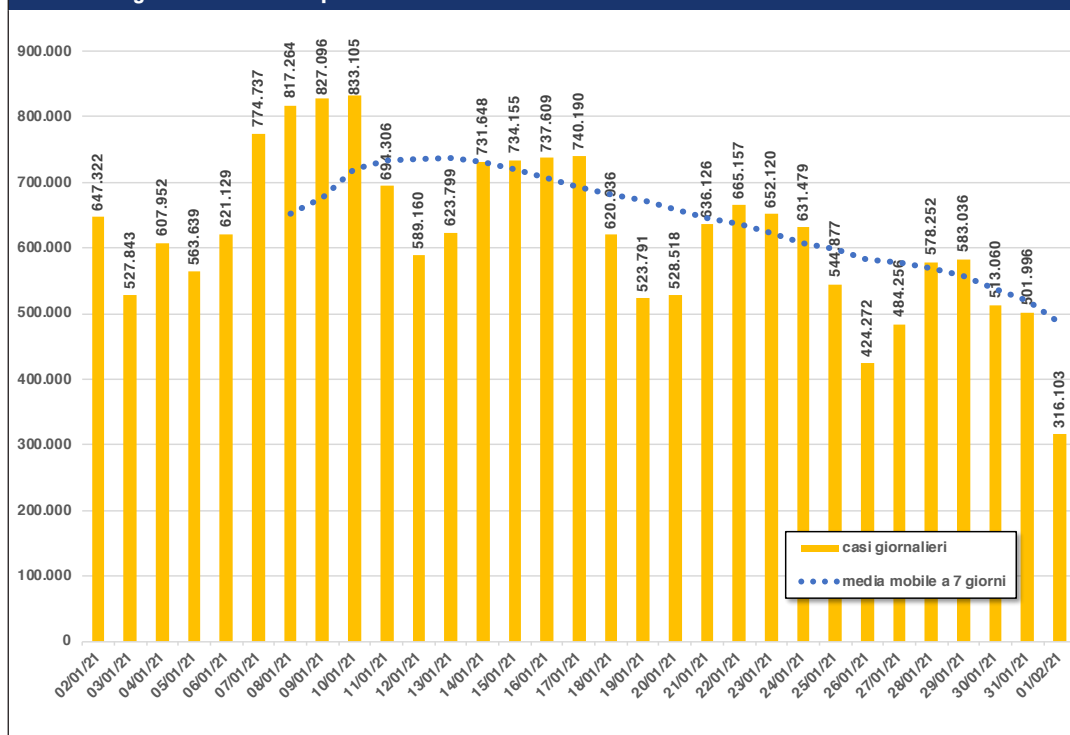
Nel mese di aprile in alcuni allevamenti olandesi alcuni visoni avevano contratto l'infezione dai dipendenti degli allevamenti; successivamente gli animali hanno infettato dei gatti e, in almeno due casi, degli uomini, in quello che è il primo caso documentato di ri-trasmissione del virus da un animale all'uomo<sup>51</sup>. 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 geneti-

49 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>

50 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/nsr/nwaa291>

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

## 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

che del virus individuate, alcune delle quali riguardano la proteina spike<sup>52</sup>, potessero compromettere la risposta immunitaria umana. La ECDC, l'agenzia dell'Unione Europea che si occupa della prevenzione e del controllo delle malattie, ha pubblicato<sup>53</sup> un documento di valutazione del rischio con tutte le informazioni più rilevanti al riguardo.

Ricercatori canadesi e statunitensi hanno scoperto<sup>54</sup> 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.

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 asymptomatico del personale. Il coronavirus potrebbe quindi rappresentare una minaccia anche per queste specie, molte delle quali (tra

52 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/eid2702.2033794>

53 European Centre for Disease Prevention and Control, *Rapid Risk Assessment: Detection of new SARS-CoV-2 variants related to mink*, 12 novembre 2020. <https://bit.ly/3luSewG>

54 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>.

cui proprio i gorilla) sono già oggi a rischio di estinzione.

### Come è possibile limitare la diffusione del virus?

In assenza per il momento di un vaccino ampiamente disponibile o di una cura efficace per le complicazioni gravi della malattia Covid-19, le uniche misure efficaci sono quelle cosiddette “non farmacologiche”, ovvero il distanziamento sociale, l’igiene delle mani, l’utilizzo di strumenti di protezione delle vie respiratorie.

A partire da queste considerazioni di base, tutti i paesi hanno adottato, con diverse gradazioni, misure collettive atte a contenere la diffusione del virus, da semplici raccomandazioni di evitare gli assembramenti sino a lockdown generalizzati. Una ricerca<sup>55</sup> 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 del tipo e della severità 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.

A livello di comportamento individuale, in termini pratici, è raccomandabile mantenersi ad una distanza di almeno un metro da persone che tossiscono, starnutiscono o hanno la febbre, coprire le vie respiratorie (naso e bocca) con una mascherina, soprattutto quando ci si trova in spazi chiusi o con limitato ricambio d’aria, e lavarsi frequentemente le mani con sapone o con una soluzione alcolica. Quando si hanno sintomi respiratori è necessario praticare la “etichetta della tosse” mantenendo la distanza con le altre persone, coprendo la tosse e gli starnuti con tessuti o fazzolettini usa e getta o, in loro assenza, con l’incavo del gomito, e naturalmente lavandosi le mani frequentemente. Per contenere il contagio da Covid-19, la normativa italiana<sup>56</sup> 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;

55 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)

56 Dpcm del 14 gennaio 2021, Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, ed. straordinaria, Serie Generale, n. 301 del 3 dicembre 2020, allegato 19.

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..

### È utile indossare la mascherina?

Vi sono solide evidenze scientifiche<sup>57</sup> sull’utilità della mascherina nel contenimento dell’infezione. Le mascherine, sia di tipo medico quelle cosiddette “di comunità”<sup>58</sup>, 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 asintomatiche<sup>59</sup>. L’OMS, che nei primi mesi della pandemia ne raccomandava l’uso solo per i malati di Covid-19 e per chi si prendeva cura di una persona infetta, oggi raccomanda<sup>60</sup> l’utilizzo delle mascherine 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.

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 mascherina<sup>61</sup>.

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 evidenziato<sup>62</sup> 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 reinfettarsi?

A distanza di alcuni mesi dall’inizio della pandemia, vi sono ormai molteplici evidenze<sup>63</sup> di pazienti che si sono reinfettati ad alcuni mesi

57 Lynne Peeples, *Face masks: what the data say*. Nature, 6 ottobre 2020. <https://www.doi.org/10.1038/d41586-020-02801-8>

58 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>

59 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>

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

61 Dpcm del 14 gennaio 2021, Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, n. 11 del 15 gennaio 2021, S.O. n. 2..

62 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>

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

di distanza dalla prima infezione. Un documento della ECDC<sup>64</sup> passa in rassegna la casistica disponibile in letteratura, riassume gli indicatori principali che emergono da questi casi, e ipotizza alcuni scenari di salute pubblica collegati alla possibilità che il numero di casi di reinfezione aumenti.

Il primo caso di reinfezione è stato documentato<sup>65</sup> da un team di ricercatori del dipartimento di microbiologia dell'Università di Hong Kong, e riguarda una persona che a distanza di 142 giorni dalla prima infezione, è stata reinfeziona 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 un viaggio in Spagna con scalo in Gran Bretagna. In Belgio una donna che aveva avuto l'infezione a Marzo si è nuovamente infettata a giugno ad opera di un ceppo di virus che presentava undici mutazioni rispetto a quello della prima infezione<sup>66</sup>. Un caso simile è stato comunicato in Olanda dall'Erasmus Medical Center di Rotterdam: anche in questo caso le sequenze genetiche hanno confermato che i virus che hanno causato la prima e la seconda infezione sono di ceppi diversi, ma in questo caso il paziente era una persona anziana con un sistema immunitario indebolito. Sempre in Olanda è stato documentato<sup>67</sup> il primo caso di reinfezione con esito fatale: una donna immunocompromessa di 89 anni, sottoposta a chemioterapia, ricoverata per cinque giorni durante la prima infezione era stata e quindi guarita. Circa due mesi dopo, due giorni dopo aver effettuato un nuovo ciclo di chemioterapia, la donna ha nuovamente manifestato sintomi severi, è risultata positiva al Covid-19, e dopo tre settimane di ricovero è deceduta.

In Gran Bretagna è stata recentemente confermata<sup>68</sup> una seconda infezione ad opera della cosiddetta "variante inglese" (VOC-202012/01 o B.1.1.7.). Un paziente di 78 anni, con numerose comorbidità (diabete mellito di tipo 2, nefropatia diabetica, malattia cronica ostruttiva polmonare), il 2 aprile 2020 durante una seduta di dialisi aveva manifestato qualche linea di febbre ed era risultato positivo al coronavirus, ma aveva risolto l'infezione senza complicazioni. Nei mesi successivi, tutti i 22 tamponi effettuati come routine pre-dialisi erano risultati negativi, mentre sei esami sierologici effettuati tra il 4 giugno e il 13 novembre avevano evidenziato la presenza di anticorpi specifici contro il SARS-CoV-2. Un controllo di routine fatto l'8 dicembre è invece risultato positivo, e qualche giorno dopo il paziente ha manifestato sintomi gravi che hanno richiesto il ricovero in terapia intensiva. Il sequenziamento dei campioni virali ha evidenziato l'appartenenza del campione del 2 aprile al ceppo B.2, senza mutazioni nell'area della proteina spike, mentre il virus sequenziato l'8 dicembre apparteneva alla nuova variante B.1.1.7.

64 ECDC, *Threat Assessment Brief: Reinfection with SARS-CoV-2: considerations for public health response*. <https://bit.ly/35Zcqlw>

65 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>

66 Aerts L, Leuven K. *Ook herbesmettingen in Nederland en België*, 25 August 2020; <https://nos.nl/artikel/2345309-ook-herbesmettingen-in-nederland-en-belgie.html>.

67 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>

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

Secondo alcuni ricercatori brasiliani, la possibilità che chi ha contratto l'infezione durante la prima ondata possa reinfeziona ad opera di una variante è una delle possibili cause del recente notevole incremento dei casi a Manaus, nella regione brasiliana delle Amazonas, dove circolano sia la variante B.1.1.7 che la variante P.1, e dove a ottobre uno studio sui donatori di sangue aveva permesso di stimare la presenza degli anticorpi contro il Covid-19 nei tre quarti della popolazione. Tra le altre possibili cause individuate dai ricercatori per questo così elevato numero di casi, una sovrastima del tasso di prevalenza della popolazione globale al termine della prima ondata, la progressiva riduzione dell'immunità per le infezioni anche sette o otto mesi prima della seconda ondata, e la maggiore trasmissibilità delle nuove varianti, che richiederebbe una percentuale di immunità di gruppo superiore a quella (67%) teoricamente necessaria per un virus con il tasso di infettività del ceppo originario del virus<sup>69</sup>.

Il sistema immunitario umano è altamente complesso e i suoi meccanismi non sono stati ancora decifrati del tutto. Oltre agli anticorpi IgG che vengono prodotti dopo l'infezione e che rimangono in circolazione per un numero variabile di mesi, un ruolo importante viene svolto dalle cellule T e B che anche a maggiore distanza di tempo possono stimolare la produzione di nuovi anticorpi e proteggere l'organismo nel caso di ri-esposizione al virus. Una recente ricerca<sup>70</sup> ha analizzato le varie tipologie di memoria immunitaria contro il virus presenti in 185 pazienti guariti da Covid-19, di cui 41 a oltre sei mesi dall'infezione, evidenziando come ogni componente della memoria immunitaria SARS-CoV-2 (IgG, cellule B, cellule T CD4 e CD8) abbia una sua cinetica differente. La presenza in oltre il 90% dei pazienti osservati di almeno tre tipologie di memoria immunitaria a oltre cinque mesi dalla prima infezione sembra indicare che nella maggior parte degli individui l'immunità contro il Covid-19 potrebbe essere di lunga durata. Un altro studio<sup>71</sup> ha seguito un gruppo di 25 pazienti a partire dal quarto giorno sino a 242 giorni dopo l'infezione. In tutti i pazienti i linfociti B specifici, cellule immuni che "ricordano" le proteine virali e possono innescare una rapida produzione di anticorpi quando vengono ri-esposte al virus, sono risultati in aumento sino ad almeno 150 giorni dopo l'infezione, e comunque presenti in tutti i pazienti dopo 8 mesi dall'infezione iniziale.

Un altro recente studio<sup>72</sup> condotto negli Stati Uniti su una coorte di 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 contro quella della proteina spike che si lega con il recettore della cellula umana (RBD, Receptor Binding Domain) diminuisce significativamente col passare dei mesi, il numero di linfociti B specifici per RBD 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

69 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)

70 Jennifer M. Dan, Jose Mateus, Alessandro Sette, et al., *Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection*. *Science*, 06 Jan 2021: eabf4063. <https://www.doi.org/10.1126/science.abf4063>

71 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>

72 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>

evoluzione della risposta umorale. I risultati della ricerca sembrano quindi suggerire che la risposta delle cellule B continua ad evolvere col passare del tempo, e che il sistema immunitario degli individui che hanno superato l'infezione è in grado di sostenere una risposta rapida ed efficace in caso di una nuova esposizione al virus.

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 un recente studio<sup>73</sup> 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 sperimentale<sup>74</sup>. Alcuni furetti che avevano già avuto una infezione da SARS-CoV-2, con diversi livelli di anticorpi neutralizzanti, 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. Ad oggi, oltre al SARS-CoV-2, esistono altri sei coronavirus in grado di trasmettersi da uomo a uomo; di questi, quattro hanno una circolazione endemica, provocano sintomi lievi e non costituiscono una minaccia per la salute pubblica, mentre i rimanenti due, SARS CoV-1 e MERS, hanno tassi di letalità più elevati anche del SARS-CoV-2 ma sono stati contenuti e non hanno mai avuto una diffusione sostenuta.

L'analisi dei dati immunologici ed epidemiologici dei quattro coronavirus umani endemici evidenzia che dopo l'infezione con uno di questi virus l'immunizzazione totale o "sterilizzante", che previene la riproduzione del patogeno, svanisce rapidamente, ma l'immunità che attenua la patologia e/o riduce la trasmissibilità dell'infezione

73 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>

74 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>

hanno 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 che entro i quindici anni di età praticamente tutti sono 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 ricerca<sup>75</sup> 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?

Si. A differenza dei virus gastrointestinali come il norovirus e l'epatite A, che possono trasmettersi attraverso alimenti contaminati, i virus dotati di envelope o pericapside quali i coronavirus, alla cui famiglia appartiene il SARS-CoV-2, sono molto meno stabili nell'ambiente. Sono in corso studi per valutare il tempo di sopravvivenza del SARS-CoV-2 sulle superfici dei cibi in diverse condizioni di temperatura. Le prove fatte su vari ceppi di coronavirus mostrano comunque che l'igiene alimentare e le buone pratiche di sicurezza alimentare sono sufficienti ad impedire la trasmissione del virus attraverso il cibo. In particolare, i coronavirus sono termolabili, il che significa che sono inattivati alle normali temperature di cottura (70° C). Rimane quindi fondamentale, per evitare rischi e prevenire malattie di origine alimentare, seguire i 4 passaggi chiave della sicurezza alimentare: pulire, separare, cucinare, raffreddare.

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

### Il virus può sopravvivere sugli oggetti?

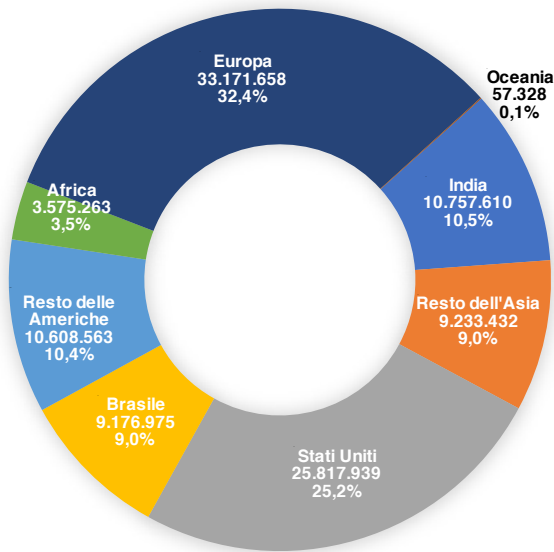
Non è certo per quanto tempo il virus SARS-CoV-2 possa sopravvivere sulle superfici, ma sembra comportarsi come altri coronavirus, che possono persistere per alcune ore o fino a diversi giorni, in base al tipo di superficie, alla temperatura, al tasso di umidità. Uno studio<sup>76</sup> realizzato dal 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

75 Jennie S. Lavine, Ottar N. Bjornstad, Rustom Antia, *Immunological characteristics govern the transition of COVID-19 to endemicity*. Science, 12 gennaio 2021, eabe6522. <http://www.doi.org/10.1126/science.abe6522>

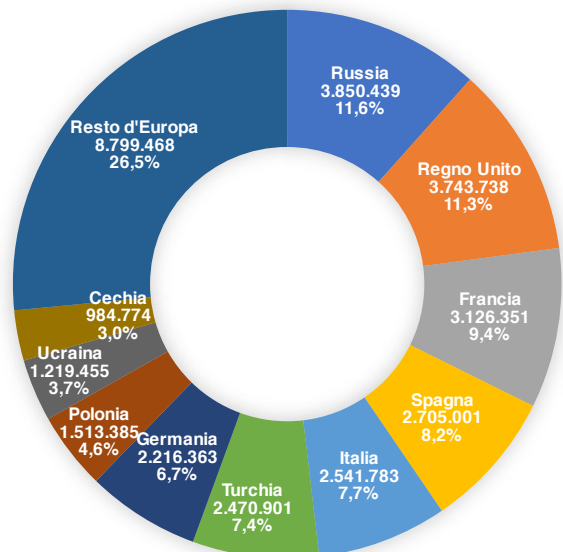
76 Riddell, S., Goldie, S., Hill, A. et al. *The effect of temperature on persistence of SARS-CoV-2 on common surfaces*. Virol J 17, 145 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01418-7>

## Distribuzione dei casi nel mondo e in Europa, 1 febbraio 2021

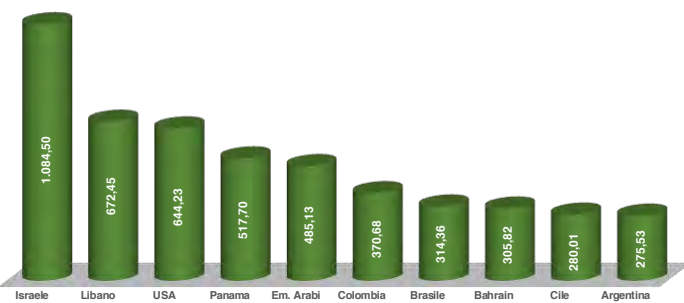
Totale casi positivi Mondo: 102.399.513



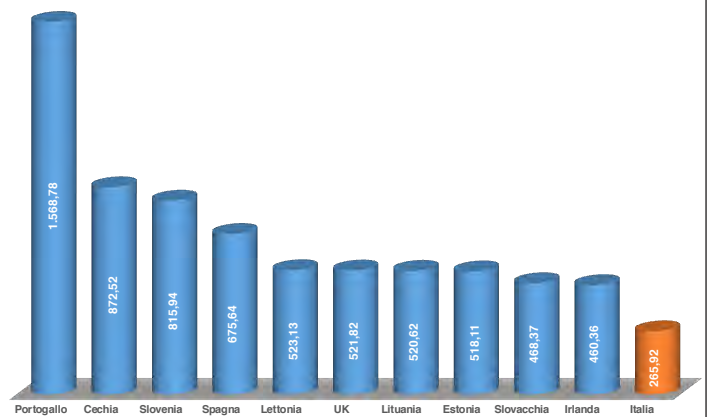
Totale casi positivi Europa: 33.171.658



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

le, mentre su materiale poroso come abiti di cotone dopo 14 giorni il virus non era più riscontrabile. 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. Il SARS-CoV-2 può dunque rimanere contagioso per periodi di tempo significativamente più lunghi di quanto generalmente considerato possibile: il virus dell'influenza A, per esempio, in condizioni analoghe non sopravvive oltre i 17 giorni. Dallo studio emerge l'importanza, ai fini del contenimento dell'infezione, della pulizia delle mani e delle procedure di igienizzazione delle superfici che potrebbero essere state a contatto con il virus.

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

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

In questi casi le indicazioni del Ministero della Salute sono di non recarsi al Pronto Soccorso, ma di chiamare il medico di base, il pediatra

di libera scelta, la guardia medica o i numeri regionali di emergenza, disponibili sul sito del Ministero della Salute<sup>77</sup>.

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'ECDC<sup>78</sup>, recepite in Italia dal Ministero della Salute<sup>79</sup>, 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

<sup>77</sup> <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/>

<sup>78</sup> Case definition for coronavirus disease 2019 (Covid-19), as of 3 december 2020, <https://www.ecdc.europa.eu/en/Covid-19/surveillance/case-definition>

<sup>79</sup> 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>

epidemiologico nei 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi (per esempio contatto stretto<sup>80</sup> con un caso confermato, oppure aver vissuto o lavorato in una istituzione 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 evoluzione<sup>81</sup>. 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 aggiornato<sup>82</sup> di tutte le soluzioni diagnostiche disponibili, con valutazioni di performance indipendenti, letteratura disponibile e risorse per il training. Al 29 gennaio risultano disponibili in tutto il mondo 1.080 tipi di test, tra cui 439 sierologici, 179 antigenici, 420 molecolari e 42 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 da qualche tempo test rapidi basati sul rilevamento, nei campioni respiratori 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 ri-

sposta, ma sulla base delle indicazioni dell'OMS<sup>83</sup> 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 sottolineato<sup>84</sup> 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 circolare<sup>85</sup> 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 autorizzato<sup>86</sup> 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. Il laboratorio di virologia dell'INMI ha testato due soluzioni disponibili nel nostro Paese. La prima ha mostrato livelli di sensibilità simili a quelli dei tamponi antigenici rapidi, ma il test deve essere effettuato in laboratorio, quindi, a meno che non si attivino unità di laboratorio presso i punti dove viene effettuato il prelievo, è difficilmente utilizzabile in contesti di screening rapido (es. scuole o aeroporti) dal momento che tra prelievo del campione, trasporto e accettazione in laboratorio, esecuzione del test e refertazione, i risultati, seppur più veloci ad ottenersi rispetto al test molecolare, non sarebbero immediati. La seconda soluzione invece è a lettura visiva (c.d. "saponetta"), non richiede strumentazione di laboratorio, può essere quindi utilizzata fuori dai laboratori e dà i risultati in pochi minuti, ma applicata alla saliva (campione diverso da quello per cui è certificata, cioè il tampone naso-faringeo), risulta avere una sensibilità molto inferiore rispetto al test molecolare standard. Sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità è disponibile un documento<sup>87</sup> che fornisce le indicazioni più aggiornate per la diagnostica del SARS-CoV-2 e i criteri di scelta dei test disponibili a seconda dei diversi contesti per un loro uso raziona-

80 In base alla definizione dell'ECDC, si definisce "contatto" una persona che:

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

81 WHO, *Diagnostic testing for SARS-CoV-2. Interim guidance, 11 September 2020.*

<https://www.who.int/publications/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>

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

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

84 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>

85 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>

86 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>

87 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>

le e sostenibile in termini di risorse.

La tecnologia sta procedendo spedita e potrebbero a breve rendersi disponibili nuove soluzioni. Negli Stati Uniti la Food and Drug Administration (FDA) ha autorizzato l'utilizzo in emergenza di due test salivari, il primo realizzato dalla Rutgers University<sup>88</sup>, il secondo, denominato SalivaDirect, dalla Yale School of Public Health<sup>89</sup>. 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 pochi secondi determina la positività o meno del campione<sup>90</sup>. Ogni test, secondo quanto dichiarato dall'azienda produttrice, avrebbe un costo di 25 centesimi, mentre l'apparecchio costerebbe circa 200 dollari.

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. Un nuovo approccio è rappresentato dall'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 ricercatori<sup>91</sup>, basta semplicemente soffiare in un boccaglio usa e getta collegato a un "campionatore di respiro ad alta precisione", che utilizzando algoritmi di machine learning restituisce il risultato in meno di un minuto. In uno studio clinico che ha coinvolto 180 pazienti questo sistema ha raggiunto, secondo le dichiarazioni dei ricercatori, circa il 90% di precisione.

Un sistema simile, ma che utilizza una tecnologia diversa, è quello che sta sviluppando in Italia l'ENEA<sup>92</sup>: anche in questo caso occorre soffiare in una cannucchia collegata a uno specifico dispositivo per avere una risposta in 10/15 minuti. Il sistema dell'ENEA si basa sul principio in base al quale la presenza del virus SARS-CoV-2 nel respiro in-

duce un cambiamento sulla luce riflessa, individuato attraverso algoritmi identificativi che permettono una risposta in tempi rapidi senza l'utilizzo di reagenti.

Alcuni ricercatori del Massachusetts Institute of Technology hanno realizzato una ricerca<sup>93</sup>, 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 studio<sup>94</sup> 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 studio<sup>95</sup> 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 Bretagna<sup>96</sup>, in Australia<sup>97</sup> e presso l'aeroporto di Helsinki in Finlandia<sup>98</sup>, dove dall'ultima settimana di settembre ai passeggeri internazionali in arrivo, dopo aver ritirato i bagagli, viene chiesto di asciugarsi la pelle con una salvietta che viene poi fatta annusare a uno dei quattro cani attualmente in servizio. Secondo i test preliminari condotti dalla Facoltà di Veterinaria dell'Università di Helsinki, questi cani sono in grado di annusare il virus con una certezza quasi del 100%.

### 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'orga-

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

89 Chantal B.F. Vogels, Doug Brackney, et al., *SalivaDirect: Simple and sensitive molecular diagnostic test for SARS-CoV-2 surveillance.* medRxiv, 4 agosto 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.08.03.20167791>

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

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

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

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

94 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>.

95 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>

96 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>

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

98 Jon Henley, *'Close to 100% accuracy': Helsinki airport uses sniffer dogs to detect Covid.* The Guardian, 24 settembre 2020. <https://bit.ly/33F5swb>



nismo 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 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 raccomanda<sup>99</sup> 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-19<sup>100</sup> evidenzia, sulla base di 2.531.515 casi positivi al 31 gennaio, una età mediana di 48 anni, per il 51,6% di sesso femminile, con 108.194 casi positivi (4,3%) tra gli operatori sanitari. Per quanto riguarda invece i 369.398 casi riferibili all'ultimo mese (dati aggiornati al 31 gennaio), l'età mediana è di 47 anni, con il 47,9% di uomini e 11.700 casi (3,2%) tra gli operatori sanitari. Il 13,8% dei casi dell'ultimo mese riguarda persone di età sino a 18 anni, il 42,3% tra i 19 e i 50 anni, il 27,5% tra i 51 e i 70 anni, e il 16,4% oltre i 70 anni. Nei trenta giorni precedenti il 31 gennaio si sono verificati 10.309 decessi per Covid-19.

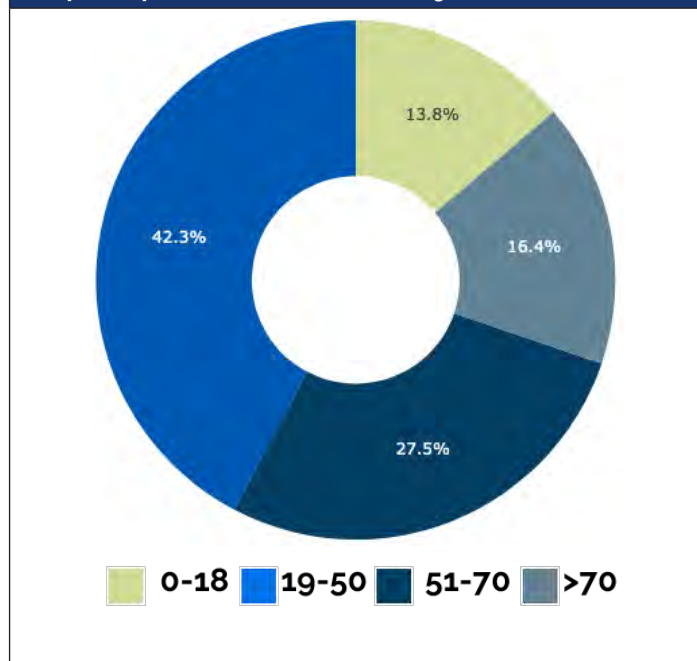
### Quanto è letale il virus? Quali sono i fattori di rischio?

Il primo fattore di rischio che può rendere severi, critici o fatali gli ef-

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

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

### Casi positivi per fasce di età in Italia 1 - 31 gennaio



Elaborazioni Istituto Superiore di Sanità su 369.398 casi

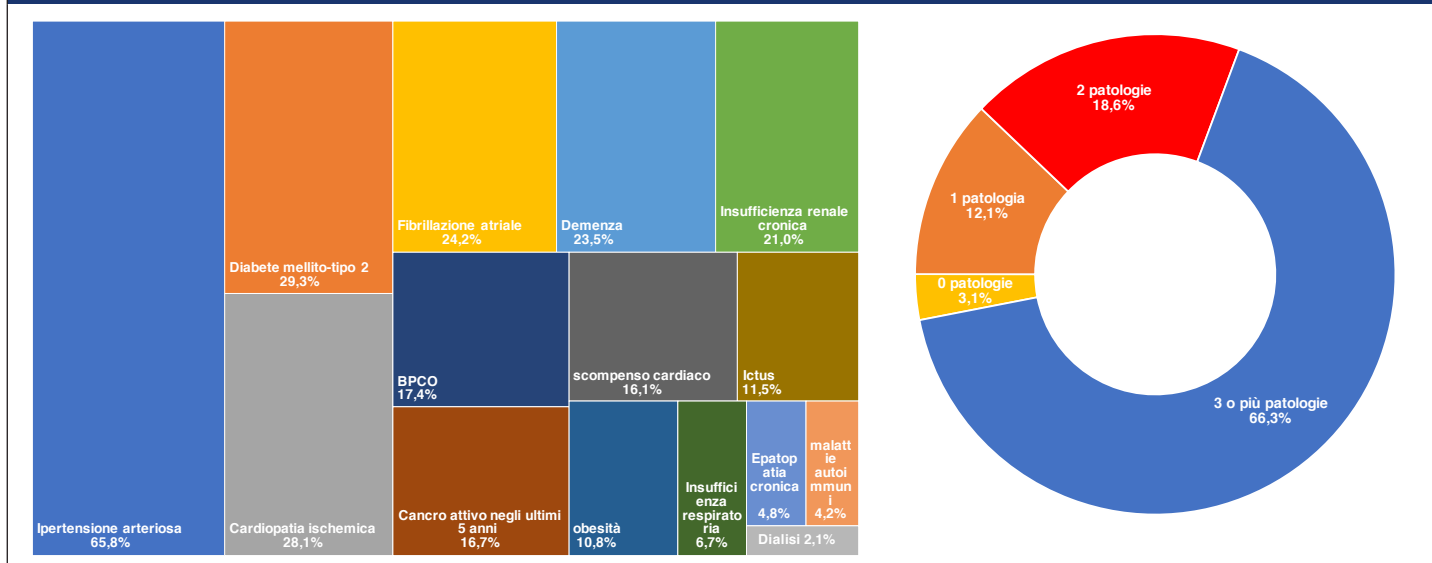
fetti dell'infezione è quello dell'età. Al 31 gennaio il tasso medio di letalità in Italia è pari complessivamente al 3,4%: dello 0,01% da 0 a 19 anni e da 20 a 29 anni, dello 0,06% tra 30 e 39, dello 0,18% tra 40 e 49, dello 0,62% tra 50 e 59, del 2,88% tra 60 e 69, del 9,9% tra 70 e 79, del 19,84% tra 80 e 89, e del 25,6% per gli ultranovantenni. L'ultimo report dell'Istituto Superiore di Sanità su 85.418 pazienti deceduti al 27 gennaio 2021 evidenzia un'età mediana di 83 anni, per il 56,3% di sesso maschile, superiore di trentacinque anni rispetto a quella di chi contrae l'infezione, che è attualmente 48 anni.

L'infezione colpisce con maggiore severità i pazienti che presentano qualche comorbilità: l'analisi delle cartelle cliniche di un campione di 6.381 persone decedute evidenzia che solo il 3,1% non aveva, al momento della diagnosi di positività, alcuna patologia preesistente; il 12,1% presentava una patologia, il 18,6% presentava due patologie, il 66,3% presentava tre o più patologie. Tra le patologie pregresse più frequentemente osservate nei pazienti deceduti, il 65,8% soffriva di ipertensione, il 29,3% di diabete mellito di tipo 2, il 28,1% di cardiopatia ischemica, il 24,2% di fibrillazione atriale, il 23,5% di demenza, il 21% di insufficienza renale cronica. Tra gli 85.418 pazienti deceduti al 27 gennaio scorso, 941 (1,1%) avevano meno di 50 anni, 234 (0,27%) meno di 40 anni. Tra questi ultimi 35 non presentavano patologie di rilievo, 147 presentavano gravi patologie preesistenti, e di 52 non si hanno informazioni cliniche.

I dati clinici sembrano indicare che più sono i disordini metabolici di cui soffre il paziente (ipertensione, obesità, diabete, elevati livelli di colesterolo), peggiore è la prognosi. Una ricerca<sup>101</sup> condotta su 287 pazienti positivi al virus ricoverati in due ospedali di New Orleans tra il 30 aprile e il 5 maggio, ha evidenziato come i pazienti - perlopiù afroamericani - ricoverati per Covid-19 che avevano sindromi metaboliche avevano una probabilità cinque volte maggiore di richiedere la ventilazione assistita o il ricorso alla terapia intensiva, e una proba-

101 Xie J, Zu Y, Alkhatib A., et al., *Metabolic Syndrome and Covid-19 Mortality Among Adult Black Patients in New Orleans*. *Diabetes Care* 2020 Aug; dc201714. <https://doi.org/10.2337/dc20-1714>

## Principali patologie associate ai decessi in Italia, 27 gennaio 2020



Elaborazioni Istituto Superiore di Sanità su un campione di 6.381 decessi

bilità 3,4 volte maggiore di morire.

Una analisi condotta dal CDC su oltre 1,3 milioni di casi positivi accertati negli Stati Uniti tra il 22 gennaio e il 31 maggio<sup>102</sup> ha evidenziato come maggiori fattori di rischio le malattie cardiovascolari, il diabete e le malattie polmonari croniche. Le persone anziane con comorbidità hanno inoltre maggiori probabilità sia di contrarre il Covid-19 che di contrarlo in forma severa: il tasso di ospedalizzazione tra coloro che presentano comorbidità è di sei volte superiore rispetto a coloro che non presentano fattori di rischio, e la mortalità maggiore di dodici volte. Lo studio evidenzia inoltre una sproporzione per gruppo etnico nell'esposizione all'infezione: sui quasi 600.000 pazienti positivi per i quali erano disponibili queste informazioni, il 33% erano latino-americani e il 22% neri.

Questa sproporzione legata ai gruppi etnici è stata confermata da un altro studio<sup>103</sup> condotto su 158 contee di aree metropolitane degli Stati Uniti nelle quali al 10 maggio erano concentrati il 64% dei casi di Covid-19. Dallo studio 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.

Una indagine<sup>104</sup> realizzata sulle cartelle cliniche elettroniche dei pazienti che utilizzano i servizi sanitari 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 i pazienti bianchi hanno rappresentato il 65% dei 254.595 pazien-

ti testati per Covid-19, i pazienti neri il 26% e quelli ispanici il 9%. Dei 16.317 pazienti risultati positivi al coronavirus, il 44% è risultato bianco, il 40% nero e il 16% ispanico. Dopo gli opportuni aggiustamenti statistici è emerso quindi che i pazienti neri e ispanici avevano rispettivamente 1,9 e 1,8 volte più probabilità dei bianchi di risultare positivi.

Una ricerca condotta in Gran Bretagna<sup>105</sup> 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.

Per quanto riguarda l'obesità, una meta-analisi<sup>106</sup> ha analizzato i risultati di 75 studi in lingua inglese e cinese, rilevando 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. In un'altra ricerca sull'argomento<sup>107</sup> realizzata in Gran Bretagna i ricercatori hanno utilizzato una tecnica chiamata "randomizzazione mendeliana", che utilizza marcatori genetici per eliminare i fattori di disturbo e determinare se un fattore di rischio come l'obesità possa causare maggiore probabilità di contrarre il Covid-19. Lo studio ha evidenziato che gli individui appartenenti a categorie a più alto rischio genetico di avere un elevato Indice di Massa Corporea<sup>108</sup> ed elevati livelli di colesterolo LDL sono maggiormente predisposti all'infezione da SARS-CoV-2.

102 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>

103 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>

104 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>

105 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).

106 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>

107 Aung N, Khanji MY, Munroe PB, Petersen SE, *Causal inference for genetic obesity, cardiometabolic profile and Covid-19 susceptibility: a Mendelian randomization study*. Front Genet. Epub 11 Nov 2020. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.586308>

108 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.

## Vaccini approvati per l'utilizzo e sperimentazioni interrotte, 1 febbraio 2021

| Vaccini approvati   |   |   |   |  |
|---|---|---|---|--|
| vaccino/produttore  | OMS   | USA   | UE  | altre nazioni  |
| Comirnaty<br>Pfizer/BioNTech                              | 31 dicembre 2020<br><a href="https://bit.ly/2JyTDOA">https://bit.ly/2JyTDOA</a> | 11 dicembre 2020<br><a href="https://bit.ly/3nd3Yod">https://bit.ly/3nd3Yod</a> | 21 dicembre 2020<br><a href="https://bit.ly/2WEaybO">https://bit.ly/2WEaybO</a> | UK, Bahrain, Canada, Arabia Saudita, Messico, Singapore, Costa Rica, Cile, Svizzera, Serbia, Argentina, Colombia, Filippine, Hong Kong, Australia  |
| BBIBP-CorV<br>Sinopharm - Beijing<br>mRNA-1273<br>Moderna |   | 18 dicembre 2020<br><a href="https://bit.ly/38hDFau">https://bit.ly/38hDFau</a> | 6 gennaio 2021<br><a href="https://bit.ly/3ngox2B">https://bit.ly/3ngox2B</a>   | Emirati Arabi Uniti, Bahrain, Cina, Egitto, Pakistan, Perù, Ungheria<br>Canada, Israele, UK, Svizzera  |
| Sputnik V<br>Gamaleya Institute                           |   |   |   | Bielorussia, Argentina, Russia, Bolivia, Serbia, Algeria, Autorità palestinese, Venezuela, Paraguay, Turkmenistan, Emirati Arabi Uniti, Ungheria, Pakistan, Iran, <b>Guinea</b>            |
| AZD1222<br>AstraZeneca                                    |   |   | 29 gennaio 2021<br><a href="https://bit.ly/2YnmGPK">https://bit.ly/2YnmGPK</a>  | UK, Argentina, El Salvador, Rep. Dominicana, India, Messico, Marocco, Nepal, Pakistan, Brasile, Ungheria, Thailandia, Bahrain, Ecuador, Filippine, Cile, Sudafrica, <b>Kuwait, Vietnam</b> |
| COVAXIN<br>Bharat Biotech<br>Coronovac<br>Sinovac         |   |   |   | India<br>Indonesia, Brasile  |

| Sperimentazioni interrotte   |   |   |
|--|---|---|
| vaccino/produttore   | data  | causa   |
| MF59 adjuvanted SARS-CoV-2 Scamp vaccine<br>University of Queensland - CSL (Australia) | 11 dicembre 2020<br><a href="https://bit.ly/3a3a86D">https://bit.ly/3a3a86D</a> | Una proteina utilizzata per stabilizzare il vaccino causava false positività ad alcuni test HIV   |
| Themis-Merck-Pasteur (Austria-Francia-USA)   | 25 gennaio 2021<br><a href="https://bit.ly/3c9BzNj">https://bit.ly/3c9BzNj</a>  | Risposta immunitaria inferiore a quella dell'infezione naturale e di altri vaccini  |
| IAVI-Merck (USA)   | 25 gennaio 2021<br><a href="https://bit.ly/3c9BzNj">https://bit.ly/3c9BzNj</a>  | Risposta immunitaria inferiore a quella dell'infezione naturale e di altri vaccini  |
| Imperial College London - VacEquity Global Health                                      | 26 gennaio 2021<br><a href="https://bit.ly/3cii7hv">https://bit.ly/3cii7hv</a>  | Ritenuto non più prioritario sviluppare un nuovo vaccino a RNA in presenza di altri vaccini già approvati che utilizzano la stessa tecnologia |

Agenzie regolatorie e fonti giornalistiche

Di recente è stata condotta in Gran Bretagna una ricerca<sup>109</sup> sull'impatto della malattia sulle persone con la sindrome di Down. La ricerca è stata condotta su una popolazione totale di 8,26 milioni di persone di cui 4.053 con la sindrome di Down, ed ha dimostrato che le persone con la sindrome di Down hanno un rischio di ospedalizzazione per Covid-19 cinque volte superiore, ed un rischio di decesso dieci volte superiore.

### 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 bioinformatici che consentono il sequenziamento del virus oggi sono quasi una routine di laboratorio, e le tecniche di ingegneria genetica hanno aperto orizzonti impensabili solo pochi anni fa. Per velocizzare i processi di approvazione i produttori dei candidati vaccini hanno spesso svolto in contemporanea alcune fasi della sperimentazione, che prima si svolgevano in sequenza, e alcune agenzie regolatorie, tra cui l'EMA, hanno adottato il metodo della "rolling review", in base al quale i dati che emergono dalle sperimentazioni vengono analizzati man mano che vengono prodotti e non tutti insieme alla fine della sperimentazione, come prevede la procedura standard. Ma

109 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>

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 vaccino<sup>110</sup>, 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 vaccini<sup>111</sup>. I candidati vaccini in fase di sviluppo utilizzano diverse tecnologie per indurre la risposta immunitaria, tra cui le principali sono:

- Vaccini nei quali si utilizza direttamente il virus dopo averlo attenuato o inattivato; è una tecnologia con la quale si realizzano molti vaccini, tra cui quelli per morbillo e poliomielite;
- Vaccini basati su proteine, nei quali si utilizzano le proteine che si trovano sulla superficie del virus, o loro frammenti, oppure "Virus-Like Particles" (VLP) o particelle virus-simili, di fatto l'involucro esterno del virus svuotato del suo contenuto genetico. Molti vaccini attualmente utilizzati utilizzano queste tecnologie: i vaccini contro la pertosse o le epatiti A e B utilizzano proteine virali e adiuvanti per amplificare la risposta immunitaria, mentre il vaccino contro il papilloma virus HPV utilizza la tecnologia 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

110 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>

111 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, 29 gennaio 2021                    |                       |                                  |                  |   |  |
|---|-----------------------|----------------------------------|------------------|---|--|
| produttore  | nazione               | nome                             | piattaforma      | status/numero trial//bibliografia   |  |
| Inovio Pharmaceuticals  | USA                   | INO-4800                         | DNA              | Fase 1/2/3 - NCT04336410 - NCT04447781 - NCT04642638 - ChiCTR2000040146<br>Pablo Tebas, ShuPing Yang, et al., <i>Safety and immunogenicity of INO-4800 DNA vaccine against SARS-CoV-2: A preliminary report of an open-label, Phase 1 clinical trial</i> . EClinicalMedicine, 23 dicembre 2020. <a href="https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100689">https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100689</a>   |  |
| Osaka University - AnGes - Takara Bio                                 | Giappone              | AG0301-Covid19                   | DNA              | Fase 2/3 - NCT04463472 - NCT04527081 - NCT04655625  |  |
| Zyudus 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-Lindsey R. Baden, Hana M. El Sahly, et al., <i>Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine</i> . NEJM, 30 dicembre 2020. <a href="https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa2035389">https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa2035389</a>   |  |
| BioNTech - Fosun Pharma - Pfizer                                      | Germania - Cina - USA | BNT162 - Comirnaty - tozinameran | RNA              | Fase 3 - NCT04368728 - NCT04380701 - NCT04523571 - NCT04537949 - NCT04588480 - NCT04649021 - 2020-001038-36 - ChiCTR2000034825 - EUCTR2020-003267-26-DE<br>Fernando P. Polack, M.D., Stephen J. Thomas, et al., <i>Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine</i> . NEJM 2020; 383:2603-2615. <a href="https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa2034577">https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa2034577</a>  |  |
| CureVac - Bayer   | Germania              | CVnCoV                           | RNA              | Fase 2/3 - NCT04515147 - NCT04449276 - NCT04652102<br>Peter Kremsner, Philipp Mann, et al. <i>Phase 1 Assessment of the Safety and Immunogenicity of an mRNA-Lipid Nanoparticle Vaccine Candidate Against SARS-CoV-2 in Human Volunteers</i> . MedRxiv, 9 novembre 2020. <a href="https://doi.org/10.1101/2020.11.09.20228551">https://doi.org/10.1101/2020.11.09.20228551</a>  |  |
| Sinovac - Instituto Butantan  | Cina - Brasile        | Coronavac                        | virus inattivato | Fase 3 - NCT04617483 - NCT04456595 - NCT04508075 - NCT04352608 - NCT04551547 - NCT04383574 - NCT04582344 - NCT04651790<br>Yanjun Zhang, Gang Zeng, et al., <i>Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial</i> . The Lancet Infectious Diseases, 17 novembre 2020. <a href="https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4">https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4</a>  |  |
| Beijing Institute of Biological Products - Sinopharm                  | Cina                  | BBIBP-CorV                       | virus inattivato | Fase 3 - NCT04560881 - NCT04510207 - NCT04612972 - ChiCTR2000034780 - ChiCTR2000032459<br>Shengli Xia, Yuntao Zhang, et al., <i>Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial</i> . The Lancet Infectious Diseases, 15 ottobre 2020. <a href="https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30831-8">https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30831-8</a>  |  |
| Wuhan Institute of Biological Products - Sinopharm                    | Cina                  | Inactivated Vaccine              | virus inattivato | Fase 3 - NCT04510207 - NCT04612972 - ChiCTR2000034780 - ChiCTR2000031809 - ChiCTR2000039000<br>Shengli Xia, Kai Duan, Yuntao Zhang, et al., <i>Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes. Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials</i> . JAMA, 13 agosto 2020. <a href="https://www.doi.org/10.1001/jama.2020.15543">https://www.doi.org/10.1001/jama.2020.15543</a>  |  |
| Bharat Biotech  | India                 | COVAXIN/BBV152                   | virus inattivato | Fase 3 - NCT04471519 - NCT04641481 - CTRI/2020/09/027674 - CTRI/2020/11/028976<br>Raches Ella, Krishna Mohan Vadrevu, et. al., <i>Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double-blind, randomised, phase 1 trial</i> . The Lancet infectious diseases, 21 gennaio 2021. <a href="https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30942-7">https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30942-7</a>  |  |
| Institute of Medical Biology - Chinese Academy of Medical Sciences    | Cina                  | Inactivated Vaccine              | virus inattivato | Fase 3 - NCT04412538 - NCT04470609 - NCT04659239<br>Yanchun Che, Xiaoqiang Liu, et al., <i>Randomized, double-blinded and placebo-controlled phase II trial of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults</i> . Clinical Infectious Diseases, ciae1703, 9 novembre 2020. <a href="https://doi.org/10.1093/cid/ciae1703">https://doi.org/10.1093/cid/ciae1703</a>   |  |
| Research Institute for Biological Safety Problems                     | Kazakhstan            | QazCovid-in                      | virus inattivato | Fase 3 - NCT04530357  |  |
| 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<br>Merryn Voysey, Sue Ann Costa Clemens, Shabir A Madhi, et al., <i>Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK</i> . The Lancet, 8 dicembre 2020. <a href="https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1">https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1</a> |  |
| 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<br>Feng-Cai Zhu, et. al., <i>Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored Covid-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial</i> . The Lancet, 20 luglio 2020. <a href="https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6">https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6</a>  |  |

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

| Candidati vaccini in fase clinica, 29 gennaio 2021  |                   |                           |                         |   |
|---|-------------------|---------------------------|-------------------------|---|
| produttore  | nazione           | nome                      | piattaforma             | status/numero trial//bibliografia   |
| Gamaleya Research Institute   | Russia            | Gam-Covid-Vac - Sputnik V | vettore virale          | Fase 3 - NCT04530396 - NCT04564716 - NCT04436471 - NCT04640233 - NCT04437875 - NCT04587219 - NCT04642339 - NCT04656613<br>Denis Y Logunov, Inna V Dolzhikova, et al., <i>Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost Covid-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia</i> . The Lancet, 4 settembre 2020. <a href="https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3">https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3</a>  |
| Johnson & Johnson - Janssen Vaccines and Prevention   | USA - Olanda      | Ad26.COVS.2               | vettore virale          | Fase 3 - NCT04505722 - NCT04436276 - NCT04509947 - NCT04535453 - NCT04614948 - EUCTR2020-002584-63-DE<br>Sadoff J., Le Gars M., Shukarev G., et al., <i>Interim Results of a Phase 1–2a Trial of Ad26.COVS.2 Covid-19 Vaccine</i> . NEJM, 13 gennaio 2021. <a href="https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034201">https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034201</a>  |
| Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical - Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences | Cina              | ZF2001                    | proteine                | Fase 3 - NCT04466085 - NCT04445194 - NCT04550351 - NCT04646590 - NCT04636333 - ChiCTR2000035691 - ChiCTR2000040153<br>Shilong Yang, Yan Li., et al., <i>Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD protein vaccine against COVID-19 in adults: pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials</i> , MedRxiv, 22 dicembre 2020. <a href="https://doi.org/10.1101/2020.12.20.20248602">https://doi.org/10.1101/2020.12.20.20248602</a> |
| Novavax   | USA               | NVX-CoV2373               | proteine                | Fase 3 - EUCTR2020-004123-16-GB - NCT04533399 - NCT04368988 - NCT04583995 - NCT04611802<br>Cheryl Keech, Gary Albert, et al., <i>Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine</i> . NEJM, 2 settembre 2020. <a href="https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa2026920">https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa2026920</a>   |
| FBRI SRC VB VECTOR  | Russia            | EpiVacCorona              | proteine                | Fase 3 - NCT04527575  |
| Clover Biopharmaceuticals - GSK - Dynavax   | Cina - UK - USA   | SCB-2019                  | proteine                | Fase 2/3 - NCT04405908 - NCT04672395  |
| 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 | particelle virus-simili | Fase 2/3 - NCT04450004 - NCT04636697<br>Brian J Ward, Philippe Gobeil, et al., <i>Phase 1 trial of a Candidate Recombinant Virus-Like Particle Vaccine for Covid-19 Disease Produced in Plants</i> . MedRxiv, 6 novembre 2020. <a href="https://doi.org/10.1101/2020.11.04.20226282">https://doi.org/10.1101/2020.11.04.20226282</a>  |
| Arcturus Therapeutics - Duke-NUS  | USA - Singapore   | ARCT-021                  | RNA                     | Fase 2 - NCT04480957 - NCT04668339  |
| Shenzen Kangtai Biological Products Ltd.  | Cina              | inactivated vaccine       | virus inattivato        | Fase 2 - ChiCTR2000038804 - ChiCTR2000039462  |
| Erciyes University  | Turchia           | ERUCOV-VAC                | virus inattivato        | Fase 1 - NCT04691947  |
| Beijing Wantai Biological Pharmacy - Xiamen University  | Cina              | DeINS1-2019-nCoV-RBD-OPT1 | vettore virale          | Fase 2 - ChiCTR2000037782 - ChiCTR2000039715  |
| Gamaleya-AstraZeneca  | Russia - UK       | AZD1222-rAd26-S           | vettore virale          | Fase 2 - NCT04684446 - NCT04686773  |
| 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  |
| Instituto Finlay de Vacunas   | Cuba              | FINLAY-FR-2               | proteine                | Fase 2 - RPCEC00000340 - RPCEC00000347  |
| Medigen Vaccine Biologics - NIAID - Dynavax   | Taiwan - USA      | MVC-COV1901               | proteine                | Fase 2 - NCT04487210 - NCT04695652  |
| 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  |
| Chulalongkorn University  | Thailandia        | ChulaCov19                | RNA                     | Fase 1/2 - NCT04566276  |
| Gennova - HDT Bio   | India - USA       | HGC019                    | RNA                     | Fase 1/2 -  |
| Russian Academy of sciences   | Russia            | Inactivated Vaccine       | virus inattivato        | Fase 1/2  |
| 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  |
| Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología   | Cuba              | CIGB-66 - MAMBISA         | proteine                | Fase 1/2 - RPCEC00000345  |
| Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología   | Cuba              | CIGB-66 - ABDALA          | proteine                | Fase 1/2 - RPCEC00000346  |
| Sanofi Pasteur - GSK  | Francia - UK      | protein subunit           | proteine                | Fase 1/2 - NCT04537208<br>Paul A Goepfert, Bo Fu, et al., <i>Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 recombinant protein vaccine formulations in healthy adults: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging study</i> . MedRxiv, 20 gennaio 2021. <a href="https://doi.org/10.1101/2021.01.19.20248611">https://doi.org/10.1101/2021.01.19.20248611</a>   |
| Kentucky Bioprocessing  | USA               | KBP-Covid-19              | proteine                | Fase 1/2 - NCT04473690  |
| Baylor college of medicine - Biological E.  | USA - India       | BECOV                     | proteine                | Fase 1/2 - CTRI/2020/11/029032  |
| 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   |
| Nanogen   | Vietnam           | Nanocovax                 | proteine                | Fase 1/2 - NCT04683484  |

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

| Candidati vaccini in fase clinica, 29 gennaio 2021             |                     |                           |                               |  |  |
|--|---------------------|---------------------------|-------------------------------|--|--|
| produttore   | nazione             | nome                      | piattaforma                   | status/numero trial//bibliografia  |  |
| University of Saskatchewan                                     | Canada              | COVAC-2                   | proteine                      | Fase 1/2 - NCT04702178   |  |
| SpyBiotech - Serum Institute of India                          | UK - India          | RBD-HBsAg VLPs            | particelle virus-simili       | Fase 1/2 - ACTRN12620000817943<br>Tiong Kit Tan, Pramila Rijal, et al., <i>A Covid-19 vaccine candidate using SpyCatcher multimerization of the SARS-CoV-2 spike protein receptor-binding domain induces potent neutralising antibody responses</i> . bioRxiv, 31 agosto 2020. <a href="https://doi.org/10.1101/2020.08.31.275701">https://doi.org/10.1101/2020.08.31.275701</a> |  |
| 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<br>Michael Har-Noy, Reuven Or, <i>Allo-priming as a universal anti-viral vaccine: protecting elderly from current Covid-19 and any future unknown viral outbreak</i> . J Transl Med. 2020 May 12;18(1):196. <a href="https://doi.org/10.1186/s12967-020-02363-3">https://doi.org/10.1186/s12967-020-02363-3</a>   |  |
| Shenzen Geno-Immune Medical Institute                          | Cina                | LV-SMENP-DC               | minigene sintetico            | Fase 1/2 - NCT04276896   |  |
| Takeda   | Giappone            | TAK-919                   | altro                         | Fase 1/2 - NCT04677660   |  |
| Takeda   | Giappone            | TAK-019                   | altro                         | Fase 1/2 - NCT04712110   |  |
| Symvivo  | Canada              | baCTRL-Spike              | DNA                           | Fase 1 - NCT04334980   |  |
| Oncosec Immunotherapies  | USA                 | CORVax12                  | DNA                           | Fase 1 - NCT04627675   |  |
| PLA Academy of Military Sciences - Walwax Biotechnology        | Cina                | ARCoV                     | RNA                           | Fase 1 - ChiCTR2000034112 - ChiCTR2000039212   |  |
| Stemirna - Tibet Rhodiola Pharma                               | Cina                | mRNA vaccine              | RNA                           | Fase 1   |  |
| Providence Therapeutics  | Canada              | PTX-COVID19-B             | RNA                           | Fase 1   |  |
| Shifa Pharmed  | Iran                | COVIran-Barekat           | virus inattivato              | Fase 1   |  |
| Codagenix - Serum Institute of India                           | USA - India         | COVI-VAC                  | virus attenuato               | Fase 1 - NCT04619628<br>Fase 1 - NCT04563702   |  |
| Vaxart   | USA                 | VXA-CoV2-1                | vettore virale                | Moore, A.C., Dora E.G., et al., <i>Pre-clinical studies of a recombinant adenoviral mucosal vaccine to prevent SARS-CoV-2 infection</i> . bioRxiv, 6 settembre 2020. <a href="https://doi.org/10.1101/2020.09.04.283853">https://doi.org/10.1101/2020.09.04.283853</a>   |  |
| ReiThera   | Italia              | GRAd-COV2                 | vettore virale                | Fase 1 - NCT04528641   |  |
| ImmunityBio - NantKwest  | USA                 | hAd5-Covid-19             | vettore virale                | Fase 1 - NCT04591717 - NCT04710303   |  |
| 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   |  |
| 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   |  |
| SK Bioscience  | Corea del Sud       | NBP2001                   | proteine                      | Fase 1   |  |
| Eubiologics  | Corea del Sud       | EuCoVax-19                | Proteine                      | Fase 1   |  |
| 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

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.

Al momento, secondo le fonti pubbliche disponibili, i candidati vaccini sono in totale 297: 26 basati su DNA, 38 su RNA, 59 su vettore virale, 24 su virus attenuato o inattivato, 90 su proteine, 20 su particelle simil-virus (VLC), e 41 che utilizzano altre piattaforme o per i quali non si hanno dettagli. Dalle informazioni pubbliche disponi-

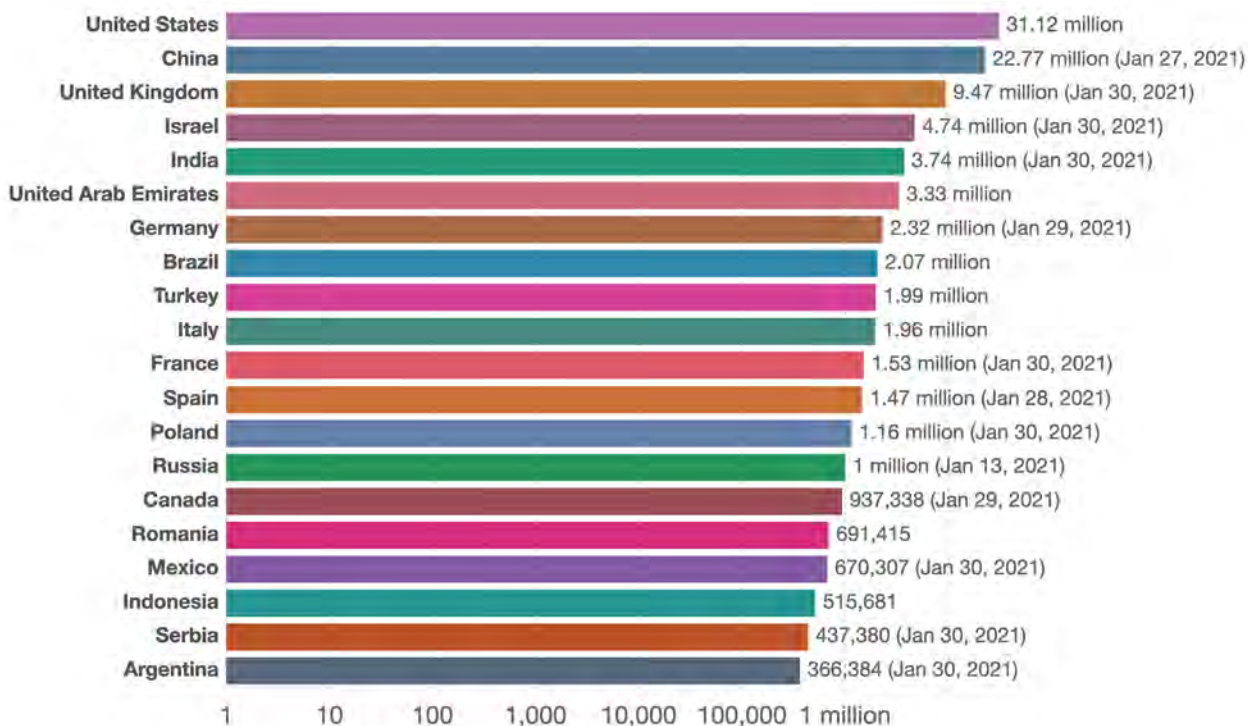
bili risultano attualmente in fase clinica<sup>112</sup> 76 candidati vaccini, come evidenziato nella tabella. L'Istituto Nazionale Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" collabora con le società italiane ReiThera e Takis, che stanno lavorando su due diverse piattaforme alla realizzazione di altrettanti vaccini; il trial di fase 1 del vaccino italiano GRAd-COV2 prodotto da ReiThera, è stato realizzato presso lo Spallanzani ed il Centro Ricerche Cliniche di Verona. La fase due è in programma a partire dal mese di febbraio.

L'obiettivo di tutti i tipi di vaccino è il medesimo: ottenere una risposta del sistema immunitario al fine di neutralizzare la proteina spike che si trova sulla superficie del virus e "forza" i recettori delle cellule umane consentendo al virus di penetrare all'interno di esse. 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

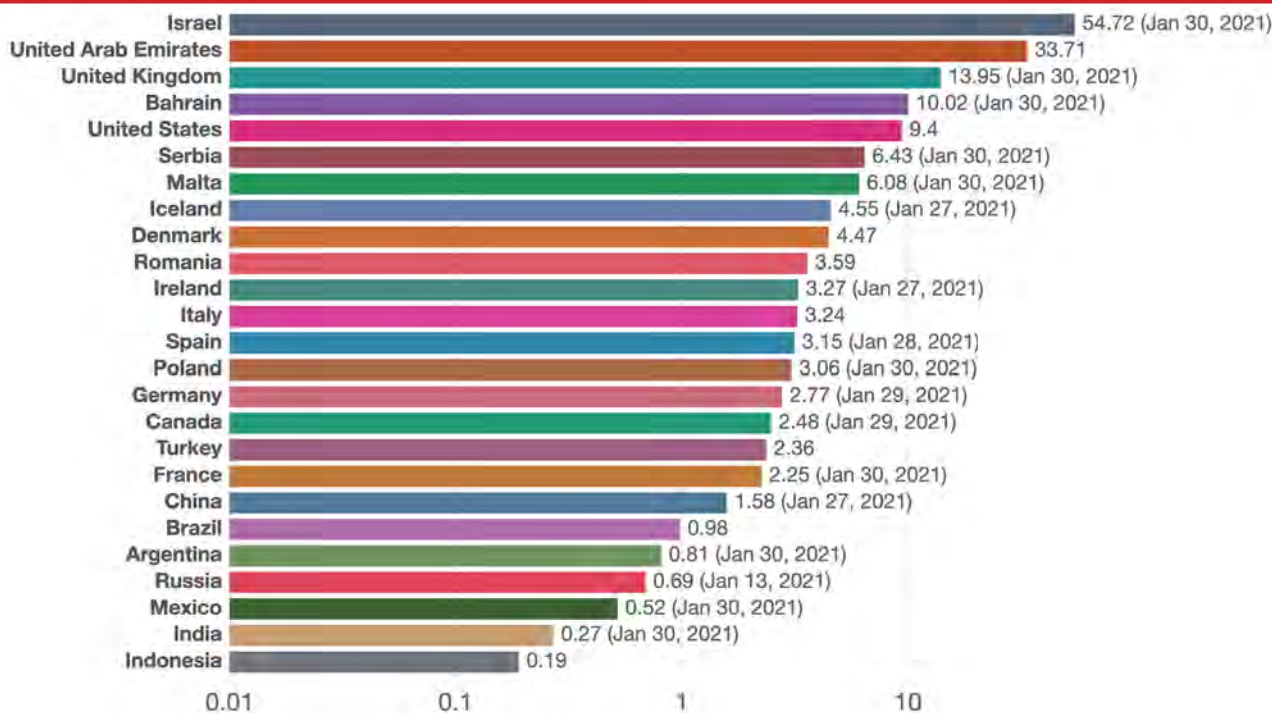
112 La realizzazione di un vaccino prevede una fase pre-clinica (allestimento del preparato, studi in vitro e in vivo, etc.) ed una fase clinica, che a sua volta richiede tre fasi di test sugli uomini, su un numero crescente di persone, per valutare sicurezza, efficacia ed eventuali reazioni avverse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

Andamento della vaccinazione nel mondo, 1 febbraio 2021

TOTALE DOSI SOMMINISTRATE



DOSI SOMMINISTRATE PER 100 PERSONE



Fonte: Ourworldindata.org

anticorpale, mentre con quelli a vettore virale si otterrebbe una migliore risposta cellulo-mediata ed una maggiore attivazione delle cellule T. Kate Bingham, responsabile della task force governativa britannica sui vaccini, ha annunciato che a partire dall'inizio del 2021, dopo che saranno stati autorizzati diversi tipi di vaccino, sarà avviato in Gran Bretagna un trial nel quale verrà somministrata ai volontari una prima dose con un tipo di vaccino, ed un richiamo dopo qual-

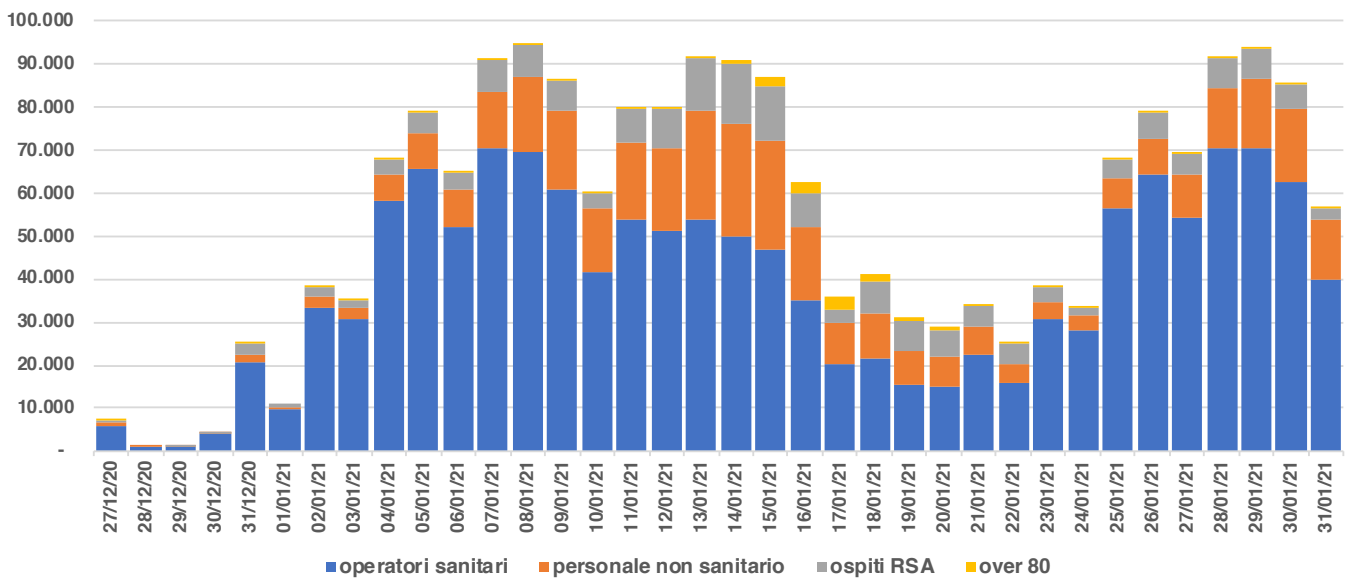
che settimana con un altro tipo<sup>113</sup>. La multinazionale AstraZeneca ha annunciato l'inizio di un programma di ricerca clinica per valutare la sicurezza e l'immunogenicità dell'uso combinato del proprio vaccino AZD1222, sviluppato in collaborazione con l'Università di Oxford e basato sull'adenovirus dello scimpanzè, e del vaccino russo

113 Sarah Boseley, UK trial to mix and match Covid vaccines to try to improve potency. The Guardian, 8 dicembre 2020. <https://bit.ly/39UkqWV>

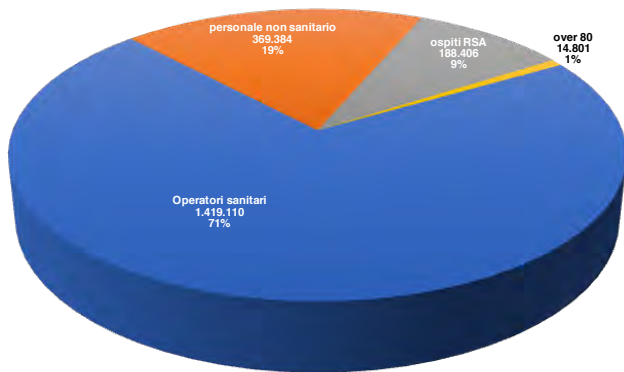
**Andamento delle vaccinazioni in Italia, 1 febbraio 2021**

| regione/P.A           | dosi             |                  |              | somministrazioni per sesso |                  | somministrazioni per categoria |                         |                |               | totale vaccinati |
|-----------------------|------------------|------------------|--------------|----------------------------|------------------|--------------------------------|-------------------------|----------------|---------------|------------------|
|                       | consegnate       | somministrate    | %            | maschi                     | femmine          | Operatori sanitari             | personale non sanitario | ospiti RSA     | over 80       |                  |
| Abruzzo               | 38.680           | 30.276           | 78,3%        | 11.062                     | 19.214           | 27.024                         | 2.332                   | 920            | 0             | 10.767           |
| Basilicata            | 20.775           | 16.743           | 80,6%        | 6.789                      | 9.954            | 9.780                          | 5.352                   | 1.611          | 0             | 5.535            |
| Calabria              | 62.680           | 43.555           | 69,5%        | 21.144                     | 22.411           | 35.178                         | 6.888                   | 1.489          | 0             | 10.911           |
| Campania              | 179.545          | 178.633          | 99,5%        | 86.272                     | 92.361           | 121.717                        | 50.930                  | 5.986          | 0             | 69.773           |
| Emilia-Romagna        | 220.925          | 200.572          | 90,8%        | 67.787                     | 132.785          | 144.943                        | 31.240                  | 24.389         | 0             | 69.488           |
| Friuli-Venezia Giulia | 60.715           | 49.978           | 82,3%        | 16.757                     | 33.221           | 36.558                         | 8.379                   | 5.041          | 0             | 15.371           |
| Lazio                 | 230.170          | 189.192          | 82,2%        | 73.249                     | 115.943          | 154.471                        | 15.725                  | 14.984         | 4.012         | 67.315           |
| Liguria               | 77.540           | 52.837           | 68,1%        | 18.671                     | 34.166           | 33.484                         | 12.410                  | 6.850          | 93            | 15.898           |
| Lombardia             | 379.530          | 300.226          | 79,1%        | 98.764                     | 201.462          | 176.308                        | 99.689                  | 22.044         | 2.185         | 68.136           |
| Marche                | 45.380           | 43.442           | 95,7%        | 15.605                     | 27.837           | 32.877                         | 7.932                   | 2.633          | 0             | 14.808           |
| Molise                | 13.505           | 10.151           | 75,2%        | 3.682                      | 6.469            | 6.242                          | 1.421                   | 2.488          | 0             | 3.401            |
| P.A. Bolzano          | 32.515           | 27.607           | 84,9%        | 10.591                     | 17.016           | 9.901                          | 7.789                   | 2.177          | 7.740         | 5.025            |
| P.A. Trento           | 25.060           | 19.204           | 76,6%        | 5.702                      | 13.502           | 12.032                         | 1.986                   | 5.186          | 0             | 5.568            |
| Piemonte              | 200.980          | 185.922          | 92,5%        | 62.118                     | 123.804          | 130.724                        | 31.965                  | 23.233         | 0             | 49.814           |
| Puglia                | 120.235          | 108.429          | 90,2%        | 46.346                     | 62.083           | 89.580                         | 9.889                   | 8.945          | 15            | 34.527           |
| Sardegna              | 53.220           | 42.586           | 80,0%        | 15.324                     | 27.262           | 34.570                         | 7.851                   | 163            | 2             | 15.923           |
| Sicilia               | 201.115          | 161.046          | 80,1%        | 77.223                     | 83.823           | 124.068                        | 30.583                  | 6.395          | 0             | 65.063           |
| Toscana               | 133.840          | 123.780          | 92,5%        | 41.995                     | 81.785           | 98.085                         | 5.679                   | 20.016         | 0             | 46.229           |
| Umbria                | 24.875           | 23.763           | 95,5%        | 7.965                      | 15.798           | 19.025                         | 476                     | 4.261          | 1             | 8.778            |
| Valle d'Aosta         | 6.460            | 5.745            | 88,9%        | 2.174                      | 3.571            | 3.273                          | 1.791                   | 417            | 264           | 1.621            |
| Veneto                | 197.240          | 178.014          | 90,3%        | 54.134                     | 123.880          | 119.270                        | 29.077                  | 29.178         | 489           | 64.689           |
| <b>ITALIA</b>         | <b>2.324.985</b> | <b>1.991.701</b> | <b>85,7%</b> | <b>743.354</b>             | <b>1.248.347</b> | <b>1.419.110</b>               | <b>369.384</b>          | <b>188.406</b> | <b>14.801</b> | <b>648.640</b>   |

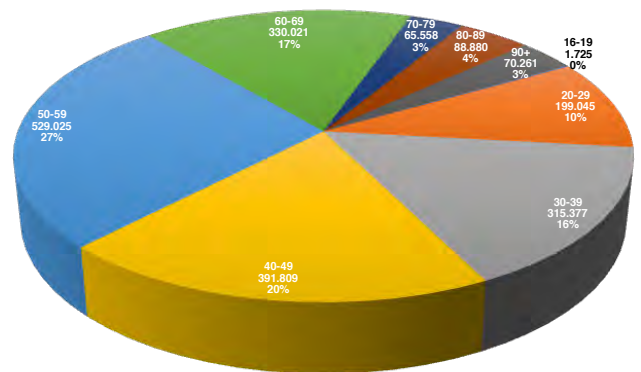
**Somministrazioni giornaliere**



**totale somministrazioni per categoria**



**totale somministrazioni per classi di età**



Dati Governo italiano aggiornati al 1 febbraio 2021, ore 14:03



Sputnik V, realizzato dall'Istituto Gamaleya e che usa come vettore un adenovirus umano<sup>114</sup>.

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. L'AIFA sul proprio sito ha pubblicato una sezione "Domande e risposte"<sup>115</sup>, nella quale fornisce tutte le informazioni utili sul vaccino attualmente approvato in Italia per la somministrazione (Pfizer-BioNTech).

Altro tema molto rilevante nella prospettiva dell'inizio delle vaccinazioni è la definizione di priorità nella vaccinazione, in modo tale da poter mettere al sicuro al più presto le persone che, per età, lavoro svolto o condizioni mediche, necessitano di maggior protezione contro la malattia. La ECDC ha recentemente pubblicato un documento<sup>116</sup> nel quale definisce le possibili strategie per definire le priorità nella vaccinazione anche sulla base del tipo di protezione garantita dal vaccino.

In aggiunta ai vaccini nuovi, si stanno infine testando vaccini vecchi di decenni, realizzati con virus vivi attenuati, sulla base dell'ipotesi che questi vaccini possano attivare il sistema immunitario al di là della risposta al patogeno specifico per il quale sono stati realizzati, e fornire una protezione ad ampio spettro contro le malattie infettive. Il primo di questi vaccini è il BCG (Bacillus Calmette-Guérin), che esiste da cento anni ed è tuttora il vaccino base contro la tubercolosi: in oltre venti centri di ricerca e università di tutto il mondo si sta testando proprio questo vaccino come possibilità per ridurre il rischio di contrarre il Covid-19. Negli Stati Uniti invece un gruppo di ricerca guidato da Robert Gallo, uno degli scopritori del virus HIV, sta verificando l'efficacia contro il coronavirus del vaccino orale OPV contro la poliomielite, messo a punto da Albert Sabin nel 1957.

E sempre negli Stati Uniti, un gruppo di ricerca dell'Università dell'Oklahoma ha avviato<sup>117</sup> un trial su anziani residenti in case di riposo per verificare se l'inoculazione di un vaccino ampiamente utilizzato contro l'Herpes Zoster possa stimolare il sistema immunitario e fornire protezione anche contro il COVID-19.

### 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 sul British Medical Journal delle linee guida aggiornate sul trattamento del Covid-19<sup>118</sup>, che sono riportate più dettagliatamente anche su una pubblicazione costantemente aggiornata pubblicata sul proprio sito<sup>119</sup>. Nell'ultimo aggiornamento, datato 25 gennaio 2021, si presentano nuove evidenze sul

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

115 AIFA, *Domande e risposte - Vaccino COVID-19 Comirnaty - BioNTech/Pfizer. Aggiornamento del 27 dicembre 2020*. <https://bit.ly/3nTukMp>

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

117 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04523246>

118 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>

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

cosiddetto "long Covid", ovvero sintomi come estrema stanchezza, tosse persistente e indolenza, 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 circolare<sup>120</sup> 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 sito<sup>121</sup> 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.

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 2.497 studi randomizzati controllati<sup>122</sup>, di cui 427 riguardano interventi di profilassi preventiva, 2.011 trattamenti e 59 interventi post-trattamento. Questo numero non tiene conto dei trial in corso che riguardano la medicina tradizionale cinese, che il governo cinese promuove attivamente come rimedio per il Covid-19 accanto ai medicinali riconosciuti in tutto il mondo. Il numero maggiore di trial riguarda farmaci antivirali, da soli o in associazione con altri farmaci (458), antimalarici, da soli o in associazione con altri farmaci (430), antinfiammatori, immunomodulatori o inibitori della Kinase o della proteasi (343), antimicrobici, da soli o in associazione con altri medicinali (236), anticorpi monoclonali (222), anticoagulanti (102), anti-ipertensivi (33).

120 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>

121 AIFA, *Indicazioni in merito ai trattamenti utilizzabili nei pazienti Covid-19*, 9 dicembre 2020. <https://bit.ly/2W2Knfv>

122 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).

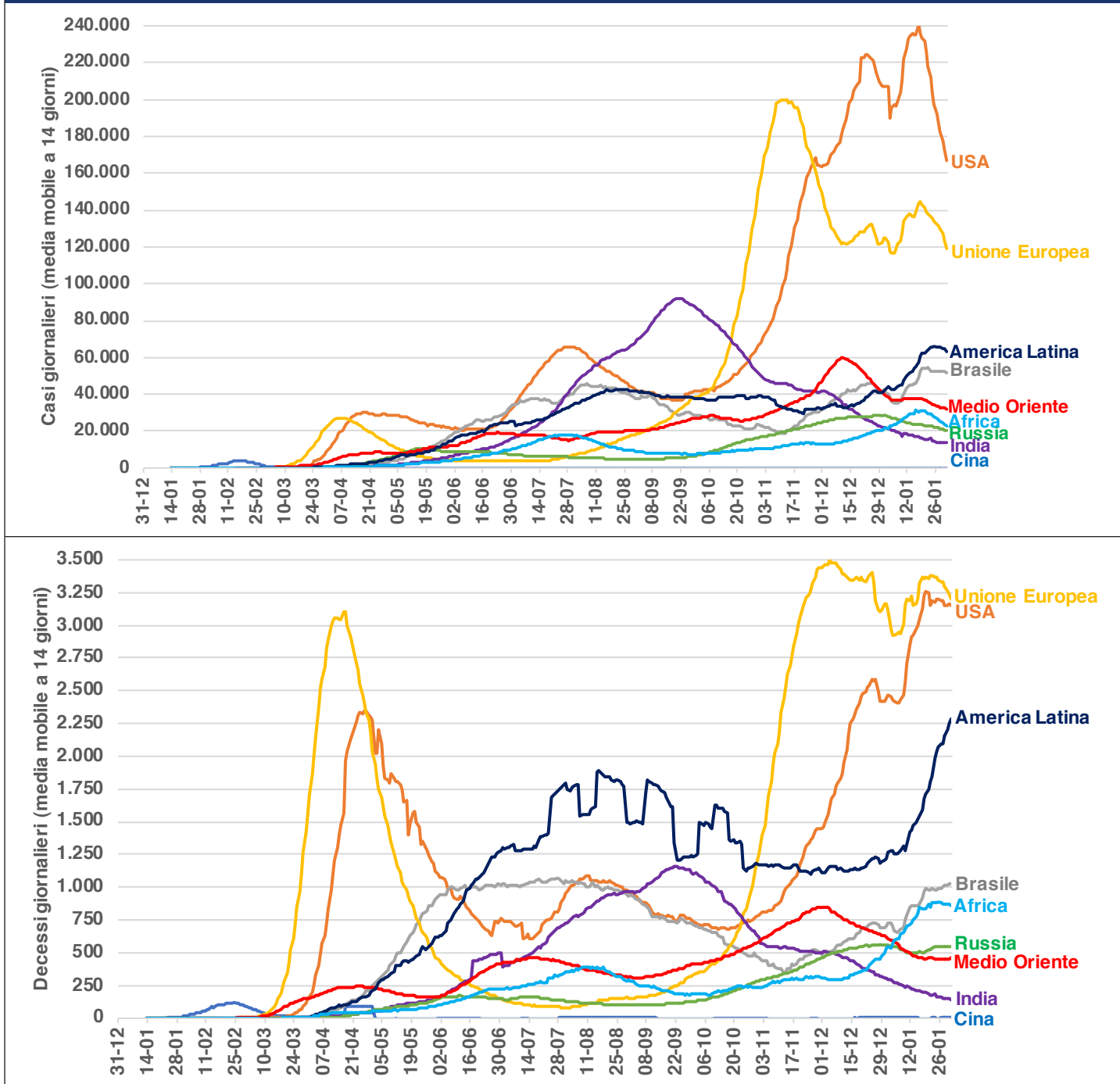
| Sperimentazioni cliniche approvate in Italia al 22 gennaio 2020 |                              |  |  |   |
|---|------------------------------|--|--|---|
| data  | nome                         | promotore  | destinatari  | medicinali sperimentati   |
| 07/01/21  | INCIPT                       | Policlinico 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  |
| 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          | Dompé 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  | COVTAMIND                    | 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 reumatoide resistenti ad altre terapie  |
| 07/08/20  | ABC-110                      | RedHill Biopharma Ltd  | sofferenti adulti, ospedalizzati affetti da polmonite da SARS-CoV-2  | Opaganib, inibitore selettivo della sfingosina chinasi-2 (SK2) con proprietà antitumorali, antivirali ed antinfiammatorie   |
| 04/08/20  | GS-US-540-5823               | Gilead Sciences  | pazienti Covid-19 dalla nascita sino a 18 anni   | Remdesivir, farmaco antivirale sviluppato per il trattamento delle malattie collegate ai virus Ebola e Marburg  |
| 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 vermifica 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   |
| 19/05/20  | CHOICE-19                    | Società Italiana di Reumatologia, Milano<br>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 psoriatice, spondilite anchilosante e colite ulcerosa, in associazione con idrossiclorochina, utilizzata per la prevenzione ed il trattamento della malaria |
| 15/05/20  | STAUNCH-19                   | Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena  | pazienti critici con polmonite severa da Covid-19  | enoxaparina ed eparina non frazionata, farmaci utilizzati come antitrombotici metilprednisolone, ormone steroideo sintetico utilizzato come antinfiammatorio  |
| 15/05/20  | TSUNAMI                      | Ministero della Salute - Istituto Superiore di Sanità - AIFA - 56 centri clinici in 12 Regioni italiane          | pazienti con polmonite severa da Covid-19  | Plasma ottenuto da pazienti convalescenti da Covid-19   |
| 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.   |

Fonte: AIFA

| Sperimentazioni cliniche approvate in Italia al 22 gennaio 2020 |                            |   |  |  |
|---|----------------------------|---|--|--|
| data  | nome                       | promotore   | destinatari  | medicinali sperimentati  |
| 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 reumatoride 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 reumatoride resistenti ad altre terapie remdesivir + metilprednisolone, ormone steroideo sintetico utilizzato come antinfiammatorio |
| 28/04/20  | XPORT-CoV-1001             | Karyopharm Therapeutics Inc   | pazienti Covid-19 ospedalizzati                                  | Selixenor, inibitore selettivo dell'esportina 1, proteina che media l'esportazione di oltre 200 proteine tra cui le proteine del virus SARS-CoV ed altre con funzioni di regolazione della risposta infiammatoria  |
| 28/04/20  | ESCAPE                     | INMI "L. Spallanzani" - Roma  | pazienti con polmonite severa da Covid-19                        | Sarilumab, anticorpo monoclonale umano attivo contro il recettore dell'Interleuchina-6 utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide   |
| 27/04/20  | PROTECT                    | Ist. Scientifico Romagnolo per lo studio e la cura dei tumori - Meldola (FC)      | prevenzione e trattamento precoce del Covid-19                   | Idrossiclorochina, utilizzata per la prevenzione ed il trattamento della malaria   |
| 24/04/20  | REPAVID-19                 | Dompè Farmaceutici - Ospedale San Raffaele - Milano                               | pazienti ospedalizzati con polmonite da Covid-19                 | Reparixin, inibitore del recettore della chemochina CXC di tipo 1 (CXCR1) e 2 (CXCR2), utilizzato per il trattamento di varie forme tumorali e come terapia di supporto ai pazienti sottoposti a trapianto di isole pancreatiche   |
| 24/04/20  | Covid-SARI                 | Ospedale Fatebenefratelli-Sacco - Milano  | pazienti Covid-19 ospedalizzati                                  | Sarilumab, anticorpo monoclonale umano attivo contro il recettore dell'Interleuchina-6 utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide   |
| 22/04/20  | X-Covid                    | ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda                                       | pazienti ospedalizzati con forme moderate o severe di Covid-19   | Enoxaparina, eparina a basso peso molecolare utilizzata come antitrombotico  |
| 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 reumatoride resistenti ad altre terapie  |
| 22/04/20  | INHIXACovid                | Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche dell'Università di Bologna          | pazienti ospedalizzati con forme moderate o severe di Covid-19   | Enoxaparina, eparina a basso peso molecolare utilizzata come antitrombotico  |
| 20/04/20  | ColCovid                   | Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma  | pazienti Covid-19  | Colchicina, farmaco utilizzato per il trattamento della gotta e di varie sindromi infiammatorie tra le quali la cosiddetta "Febbre Mediterranea Familiare"   |
| 11/04/20  | COLVID-19                  | Dipartimento di Medicina dell'Azienda Ospedaliera di Perugia                      | pazienti Covid-19  | Colchicina, farmaco utilizzato per il trattamento della gotta e di varie sindromi infiammatorie tra le quali la cosiddetta "Febbre Mediterranea Familiare"   |
| 08/04/20  | Hydro-Stop                 | Az. San. Unica Regionale delle Marche - Area Vasta 5 - Ascoli Piceno              | trattamento precoce non ospedaliero di pazienti Covid-19         | Idrossiclorochina, utilizzata per la prevenzione ed il trattamento della malaria   |
| 30/03/20  | COP-COV                    | Istituto Don Calabria - Negrar (VR) - Università di Oxford (UK)                   | profilassi per la prevenzione del Covid-19                       | Clorochina 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-infiemmazione e distress respiratorio | Emapalumab, anticorpo monoclonale umano anti-interferone gamma utilizzato per il trattamento della linfocitopenia emofagocitica anakinra, antagonista del recettore per la interleuchina-1(IL-1) utilizzato usato per il trattamento dell'artrite reumatoide e di altre gravi patologie infiammatorie  |
| 18/03/20  | TOCIVID-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

Casi e decessi giornalieri nelle aree più colpite, 1 febbraio 2021



Elaborazione su dati OMS

L'università di Lione ha realizzato un sito internet<sup>123</sup> 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 po-

<sup>123</sup> <https://www.metaevidence.org>

tenziali bias di ciascuno studio.

In Italia l'AIFA, a seguito del decreto legge cosiddetto "CuraItalia"<sup>124</sup>, ha adottato procedure straordinarie e semplificate per la presentazione e l'approvazione delle sperimentazioni e degli usi compassionevoli dei farmaci nell'utilizzo contro il Covid-19. Tale percorso semplificato prevede una valutazione preliminare da parte della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) di AIFA, mentre al comitato etico dell'Istituto Nazionale Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" è affidato il ruolo di comitato etico unico nazionale. Sul sito dell'AIFA è dispo-

<sup>124</sup> Decreto legge n. 18 del 17 marzo 2020, art. 17. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, Serie Generale, n. 70 del 17 marzo 2020.

nibile una sezione apposita dedicata al Covid-19, nella quale sono disponibili tutte le informazioni sulle sperimentazioni in corso<sup>125</sup>. Alla data del 21 gennaio sono state approvate 55 sperimentazioni, come dettagliato nella tabella.

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 inoltre raccomandato a chi è sottoposto a terapia con i suddetti farmaci anti-ipertensivi, di non modificare le terapie in atto<sup>126</sup>.

In sintesi, i medicinali già esistenti che vengono testati in tutto il mondo contro il Covid-19 sono di due tipi: il primo è costituito da antivirali o comunque da farmaci che cercano di impedire il contagio ovvero di eliminare o ridurre la quantità del patogeno, cioè il virus SARS-CoV-2; il secondo tipo di farmaci è costituito da anti-infiammatori, dal momento che nelle sue forme più gravi la polmonite da Covid-19 è accompagnata da una reazione sproporzionata del sistema immunitario (la cosiddetta "tempesta di citochine")<sup>127</sup>. L'Accademia dei Lincei ha recentemente 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 patologie<sup>128</sup>.

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, che si è concluso nel mese di ottobre. Lo studio ha testato su 11.266 pazienti di 405 ospedali in 30 diversi paesi quattro farmaci:

- remdesivir, un antivirale messo originariamente a punto nel 2009 come trattamento per l'epatite C e successivamente testato contro febbri emorragiche quali Ebola e Marburg;
- lopinavir/ritonavir, una combinazione di farmaci correntemente utilizzata per il trattamento dell'HIV;
- interferon  $\beta$ -1a, un interferone usato per il trattamento della sclerosi multipla;
- cloroquina e idrossicloroquina, farmaci utilizzati per il trattamento della malaria.

I risultati del trial<sup>129</sup> indicano che questi farmaci hanno mostrato scarso o nessun effetto sulla mortalità a 28 giorni o sul decorso ospedaliero dei pazienti ricoverati in ospedale con diagnosi di Covid-19. Per quanto riguarda l'interferon, in uno studio randomizzato controllato<sup>130</sup> condotto su un totale di 98 pazienti in nove ospedali del Regno Unito la somministrazione di questo farmaco tramite inalazione

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

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

127 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)

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

129 WHO Solidarity Trial Consortium, et al., *Repurposed antiviral drugs for Covid-19; interim WHO SOLIDARITY trial results*. NEJM, 2 dicembre 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>

130 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)

zione (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, le linee guida OMS per il trattamento del Covid-19 sconsigliano l'utilizzo di questo farmaco per i pazienti ricoverati in ospedale, indipendentemente dal livello di gravità della malattia, sulla base dell'evidenza maturata nel corso di quattro trial randomizzati controllati, che hanno coinvolto oltre 7.000 pazienti ricoverati in ospedale e dai quali è emerso che questo farmaco non ha alcun effetto significativo sulla mortalità o su altri indicatori come la riduzione del ricorso alla ventilazione meccanica o la riduzione della durata della malattia.

Nonostante le evidenze emerse da questi studi, 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, 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 evidenziato<sup>131</sup>, 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 Veklury (questo il nome commerciale del remdesivir) è stato approvato anche dalle agenzie regolatorie di Giappone e Regno Unito, e il 25 giugno 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 supplementare<sup>132</sup>. 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 comunicato<sup>133</sup> 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. 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

131 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>

132 <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.

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

proteina spike del virus, che il virus usa per entrare nelle cellule umane. 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 furetti<sup>134</sup>, animali spesso utilizzati nelle ricerche sui patogeni respiratori perché i loro polmoni sono molto simili a quelli dell'uomo.

In un altro esperimento<sup>135</sup> si è osservato che comuni colluttori orali a base di cloruro di cetilpiridinio, Etil lauroil arginato e povidone iodio (PVP-I) sono in grado di 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 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 furetti<sup>136</sup>, una notevole capacità di bloccare la replicazione del virus. Attualmente la Ridgeback Biotherapeutics e la multinazionale Sharp, che detengono i diritti sul farmaco, stanno conducendo negli Stati Uniti due trial clinici di fase 2/3 sia su pazienti ospedalizzati che su pazienti non ospedalizzati<sup>137</sup>. Anche questo farmaco è stato al centro di controversie politiche: la rivista Science ha rivelato<sup>138</sup> che nel mese di aprile l'amministrazione Trump avrebbe esercitato pressioni indebite su alcuni funzionari della BARDA<sup>139</sup> per finanziare lo sviluppo di questo farmaco.

I farmaci cortisonici si sono rivelati efficaci nel contrasto alle forme severe di Covid-19. L'OMS ha recentemente pubblicato una meta-analisi<sup>140</sup> 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. Dall'analisi 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 confer-

mato per i pazienti in condizioni serie o critiche l'utilità del desametasone, un farmaco cortisonico anti-infiammatorio ampiamente utilizzato sia per uso umano che veterinario, ed estremamente economico. Rispetto ai pazienti ai quali il farmaco non è stato somministrato, 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 respiratorio<sup>141</sup>. Sulla base di queste evidenze, anche l'EMA ha recentemente approvato l'utilizzo del desametasone per il trattamento di pazienti che richiedono ossigeno o ventilazione meccanica<sup>142</sup>.

Anche 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 trattamento che ha dimostrato un beneficio in termini di riduzione della mortalità<sup>143</sup>. Per quanto riguarda la tipologia di corticosteroide, sebbene le evidenze più robuste siano state ottenute con il desametasone, è ipotizzabile un effetto di classe, quindi l'AIFA indica anche altri farmaci come metilprednisolone, prednisone e idrocortisone.

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 assunta<sup>144</sup> 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.

Altri farmaci, ampiamente utilizzati nelle prime fasi della malattia, hanno mostrato di non avere alcun effetto sull'infezione da SARS-CoV-2. Tra questi vi è la combinazione lopinavir/ritonavir, utilizzata da molti anni per il trattamento dell'HIV. Il trial RECOVERY ha evidenziato che nei pazienti ricoverati in ospedale con Covid-19, questa combinazione di farmaci non è stata associata a riduzioni della mortalità a 28 giorni, della durata della degenza ospedaliera o del rischio di progredire verso la ventilazione meccanica invasiva o la morte<sup>145</sup>. Alle stesse conclusioni è giunta l'OMS, chiudendo il 4 luglio il

134 Rory D. de Vries, Katharina S. Schmitz, et al., *Intranasal fusion inhibitory lipopeptide prevents direct contact SARS-CoV-2 transmission in ferrets*. BioRxiv, 5 novembre 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.11.04.361154>

135 Evelina Stakute, 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>

136 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>

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

138 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>

139 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.

140 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>

141 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>

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

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

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

145 RECOVERY collaborative group, *Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with Covid-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform*

braccio del trial internazionale SOLIDARITY nel quale veniva testato il lopinavir/ritonavir<sup>146</sup>.

Il trial RECOVERY ha testato l'efficacia dell'azitromicina, un antibiotico ampiamente utilizzato che ha anche un effetto antinfiammatorio ed aveva mostrato qualche attività anche contro il virus SARS-CoV-2. Dallo studio<sup>147</sup> è emerso che i pazienti trattati con questo farmaco non ne 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.

Non è stata riscontrata l'evidenza dell'utilità nella riduzione della mortalità anche a proposito della cloroquina e del suo analogo idrossicloroquina, farmaci comunemente utilizzati per il trattamento della malaria e di alcune malattie reumatiche, che avevano mostrato una promettente attività in vitro contro il virus e che, a seguito di alcune esperienze cliniche, sono entrati in numerose sperimentazioni in tutto il mondo, Italia compresa.

L'idrossicloroquina è stata anche al centro di controversie politiche, essendo stata fortemente promossa, 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 osservazionale<sup>148</sup> 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. L'idrossicloroquina non si è dimostrata efficace neanche nella profilassi delle persone che sono state esposte al virus. In due studi, uno condotto negli Stati Uniti e in Canada<sup>149</sup>, l'altro in Catalogna<sup>150</sup>, ad alcune persone sane che erano contatti stretti di casi confermati di Covid-19 è stato somministrato il farmaco, ad altre non è stato dato nulla. In entrambi gli studi le percentuali di persone che hanno sviluppato la malattia non hanno mostrato differenze statisticamente significative tra chi era stato trattato con il farmaco e chi non lo aveva ricevuto. I ricercatori sono pertanto giunti alla conclusione che la somministrazione dell'idrossicloroquina non ha alcun effetto nel prevenire l'infezione da SARS-CoV-2 e lo sviluppo della malattia Covid-19.

L'utilizzo dell'idrossicloroquina nello studio internazionale SOLIDARITY dell'OMS è stato dapprima sospeso, quindi è ripreso il 3 giugno, quindi nuovamente interrotto il 17 giugno, infine definitivamente chiuso il 4 luglio. L'OMS ha pubblicato una rassegna sulla

trial. *The Lancet*, 5 ottobre 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32013-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32013-4)

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

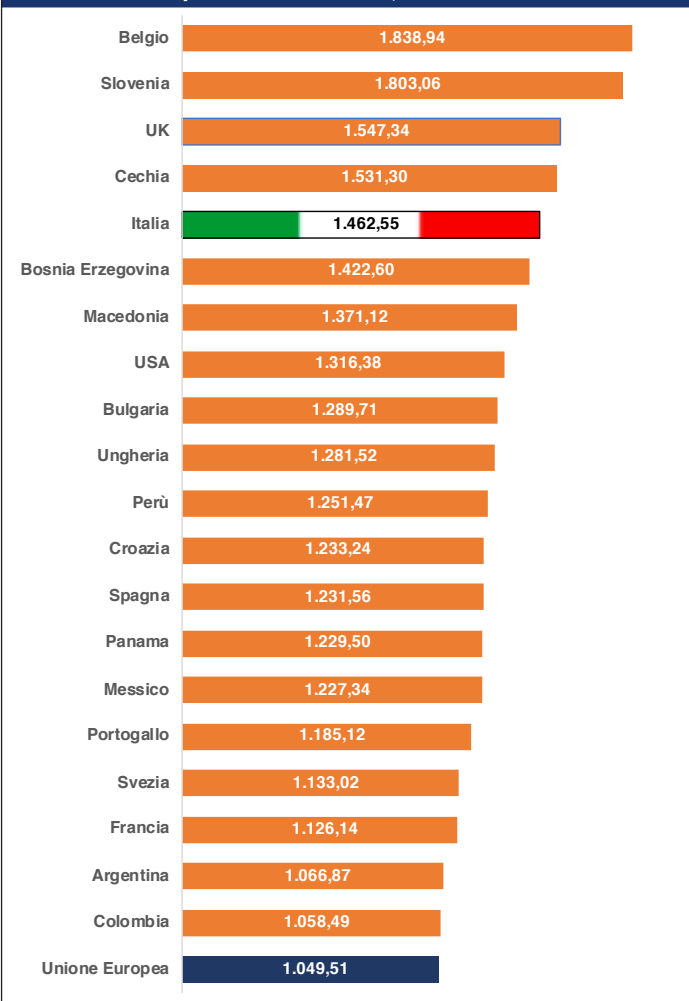
147 Peter W Horby, Alistair Roddick, Enti Spata, et al., *Azithromycin in Hospitalised Patients with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial*. *MedRxiv*, 14 dicembre 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.12.10.20245944>

148 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)

149 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>

150 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>

#### Decessi Covid-19 per milione di abitanti, 1 febbraio 2021



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

letteratura disponibile in materia<sup>151</sup>, dalla quale emerge che l'utilizzo di questo farmaco, associato o non con un macrolide (una classe di antibiotici), non determina allo stato attuale delle conoscenze alcun beneficio apprezzabile nella cura del Covid-19, ed anzi vi è una evidenza, anche se non definitiva, che possa determinare eventi avversi in misura maggiore rispetto allo standard di cura del Covid-19. In Inghilterra i responsabili del trial clinico randomizzato nazionale RECOVERY hanno sospeso l'utilizzo dell'idrossicloroquina, 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.

Il comitato di sicurezza dell'autorità europea EMA, dopo essere stato informato a maggio 2020 dall'Agenzia spagnola per i medicinali AEMPS di sei casi di disturbi psichiatrici in pazienti con Covid-19 ai quali erano state somministrate dosi di idrossicloroquina 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 suicidi<sup>152</sup>.

Per quanto riguarda l'Italia, l'AIFA, anche a seguito di una recente

151 WHO, *Targeted Update: Safety and efficacy of hydroxychloroquine or chloroquine for treatment of Covid-19*. 17 giugno 2020. <https://bit.ly/2MfacX2>

152 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>

sentenza del Consiglio di Stato<sup>153</sup>, ha ribadito la raccomandazione di non utilizzare questo farmaco sui pazienti ospedalizzati, alla luce delle evidenze che si sono accumulate sulla completa mancanza di efficacia e l'aumento di eventi avversi, e non ritiene utile autorizzare nuovi studi clinici; per quanto riguarda i pazienti gestiti a domicilio, con bassa gravità e nelle fasi iniziali della malattia, AIFA non raccomanda l'utilizzo del farmaco, e le eventuali prescrizioni nei singoli casi si configura come utilizzo off label<sup>154</sup>.

Oltre all'idrossiclorochina, 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:

- cloroquina e idrossiclorochina;
- 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 AIFA<sup>155</sup>.

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

Altro farmaco che è stato sottoposto a sperimentazione anche nel nostro paese è il Tocilizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato attivo contro il recettore dell'Interleuchina-6, che viene utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide. La società produttrice del farmaco, Genentech (gruppo Roche) ha reso noti alcuni risultati di due studi di fase 3; dal primo<sup>156</sup> è emerso che il tocilizumab non ha migliorato lo status clinico dei pazienti ricoverati con polmonite severa da Covid-19, né ha migliorato i tassi di mortalità dei pazienti a quattro settimane; il secondo, uno studio randomizzato<sup>157</sup> condotto in sei paesi e coordinato dall'ospedale Mount Sinai di New York su pazienti ricoverati ma non sottoposti a ventilazione meccanica, ha evidenziato che per il 12% dei pazienti trattati con tocilizumab il decorso della malattia ha visto il ricorso alla ventilazione forzata o il decesso entro 28 giorni, contro il 19,3% dei pazienti trattati con placebo. Nessuna differenza statisticamente significativa infine nella percentuale di mortalità a 28 giorni: 10,4% nel gruppo del farmaco, 8,6% in quello del placebo. Uno studio retrospettivo<sup>158</sup> pubblicato a

giugno suggerisce che il trattamento con il tocilizumab, sia somministrato per via endovenosa che sottocutanea, può ridurre il rischio di ventilazione meccanica invasiva e di morte nei pazienti con polmonite severa da Covid-19.

Il farmaco è stato inserito nel trial nazionale britannico RECOVERY, ma al momento non sono stati rilasciati risultati. Gli studi condotti su questo farmaco in Italia hanno fornito invece risultati poco incoraggianti: lo studio TOCIVID-19 ha evidenziato nei pazienti trattati con questo farmaco una possibile moderata riduzione della mortalità, in particolare della mortalità a 30 giorni, per la quale i valori di letalità sono del 22,4% in tutti i pazienti rispetto a una letalità ipotizzata a priori superiore al 30%<sup>159</sup>. Lo studio RCT-TCZ-Covid-19 non ha invece mostrato alcun beneficio nei pazienti trattati né in termini di aggravamento (ingresso in terapia intensiva) né per quanto riguarda la sopravvivenza<sup>160</sup>.

Anche il Baricitinib, inibitore selettivo delle Janus chinasi Jak1 e Jak2, utilizzato per il trattamento di forme di artrite reumatoide resistenti ad altre terapie, ha mostrato, da solo o in associazione con altri farmaci, una qualche utilità nel ridurre le iper-infiammazioni e le tempeste citochiniche che costituiscono una delle complicazioni più frequenti della polmonite da Covid-19. La FDA ha concesso<sup>161</sup> l'autorizzazione per l'uso in emergenza della combinazione baricitinib-remdesivir basandosi sui primi risultati dello studio ACTT-2 condotto negli Stati Uniti dal NIAID. Da questo studio randomizzato in doppio cieco<sup>162</sup> 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 Spagna<sup>163</sup> 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.

Uno studio multicentrico retrospettivo<sup>164</sup> condotto in Italia ha evidenziato come il baricitinib riduca il tasso di mortalità Covid-19, i ricoveri in terapia intensiva, e la carica virale della SARS-CoV-2 rilevata dal tampone nasofaringeo, senza essere associato a gravi eventi avversi.

S2665-9913(20)30173-9

159 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>

160 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>

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

162 Andre C. Kalil, Thomas F. Patterson, Aneesh K. Mehta, et al., *Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19*, NEJM, 11 dicembre 2020. <https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa2031994>

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

164 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>

153 Ordinanza del Consiglio di Stato n. 7097/2020 pubblicata l'11 dicembre 2020..

154 AIFA, idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19 - Update del 22 dicembre 2020. <https://bit.ly/3nKWRnu>

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

156 Rosas I, Bräu N, Waters M, et al. *Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia.* MedRxiv, September 12, 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442>

157 Salama Carlos, Han Jian, Yau Linda, et al., *Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia.* NEJM, 17 dicembre 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>

158 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/>



Un altro farmaco anti-infiammatorio che è sottoposto a sperimentazione contro il Covid-19 in numerosi studi clinici, sia in Italia che all'estero, è la colchicina, farmaco utilizzato per il trattamento della gotta e di varie sindromi infiammatorie tra le quali la cosiddetta "Febbre Mediterranea Familiare". Il più ampio di questi studi, condotto in Canada su circa 4.500 pazienti non ospedalizzati suddivisi tra il braccio del trattamento e quello del placebo, ha evidenziato risultati incoraggianti: tra i 2.075 pazienti con PCR positiva trattati col farmaco vi sono stati 93 ricoveri, con 10 pazienti sottoposti a ventilazione meccanica e 10 decessi; nei 2.084 pazienti del gruppo del placebo 123 ricoveri, 20 pazienti ventilati meccanicamente, 9 decessi<sup>165</sup>.

Soprattutto nei primi mesi della epidemia sono state rilasciate dall'AIFA e dal comitato etico dello Spallanzani autorizzazioni all'uso compassionevole<sup>166</sup> di alcuni farmaci:

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

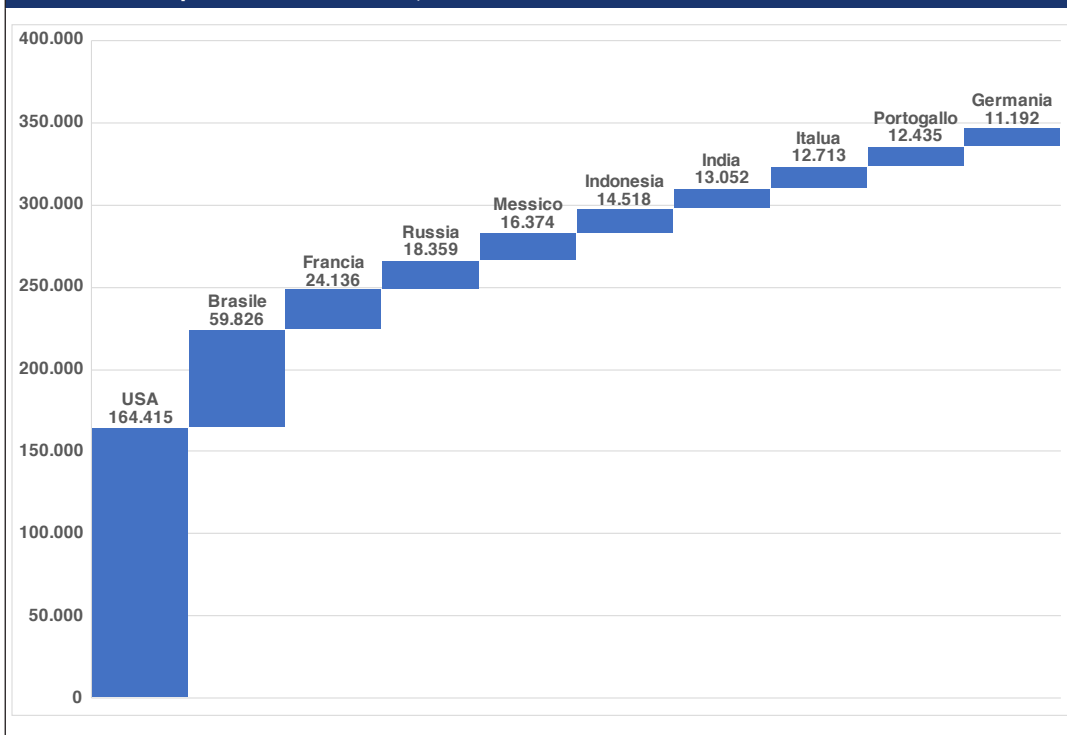
Un'altra possibilità terapeutica è l'utilizzo del plasma purificato dei pazienti che hanno superato l'infezione; è una terapia già utilizzata un secolo fa, ai tempi dell'influenza spagnola, e più recentemente durante le epidemie di Ebola ed influenza aviaria, e si basa sul principio che gli anticorpi sviluppati dal paziente che si è ripreso dall'infezione 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 studio<sup>167</sup> che riscontrava

165 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>

166 Per "uso compassionevole" si intende la possibilità di utilizzare un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica, al di fuori della sperimentazione stessa, in pazienti affetti da malattie gravi o rare o che si trovino in pericolo di vita, quando, a giudizio del medico, non vi siano ulteriori valide alternative terapeutiche. per maggiori informazioni: <https://www.aifa.gov.it/farmacii-a-uso-compassionevole>

167 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>

Prime 10 nazioni per numero di nuovi casi, 1 febbraio 2021



Dati OMS

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 recentemente sospeso l'arruolamento di pazienti nel braccio del plasma di convalescente, ed ha fornito i risultati in forma sintetica<sup>168</sup> in attesa della loro pubblicazione su una rivista scientifica. Tra i 10.406 pazienti che hanno partecipato al trial la mortalità a 28 giorni è stata identica (18%) tra i pazienti che sono stati sottoposti allo standard di cura e quelli che, in aggiunta, hanno ricevuto il plasma di convalescente.

Alle stesse conclusioni erano giunti due studi condotti nell'autunno 2020, il primo in India<sup>169</sup> su pazienti con sintomi moderati, il secondo in Argentina<sup>170</sup> su pazienti con sintomi severi; entrambi non avevano riscontrato una riduzione della progressione del Covid-19 moderato verso forme gravi, né miglioramenti significativi sullo status clinico dei pazienti o sulla riduzione della mortalità.

Le evidenze cliniche sull'utilizzo di questa terapia continuano ad accumularsi: altre ricerche sembrano suggerire una maggiore efficacia clinica della somministrazione del plasma nelle fasi iniziali della terapia. In un altro studio

realizzato in Argentina<sup>171</sup> il plasma di convalescente è stato infuso a

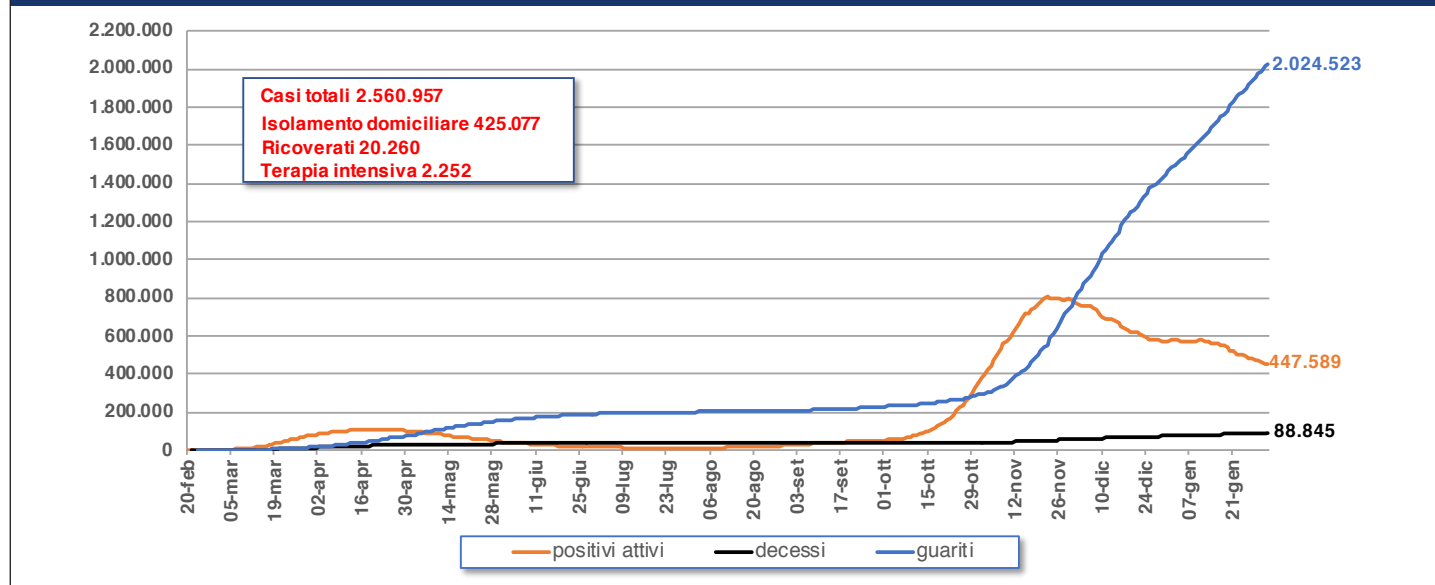
168 RECOVERY trial closes recruitment to convalescent plasma treatment for patients hospitalised with COVID-19, 15 January 2021. <https://bit.ly/39FHerv>

169 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>

170 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>

171 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>

## L'epidemia in Italia, 1 febbraio 2021



Dati: Ministero della Salute - Protezione Civile

pazienti con COVID-19 lieve o moderato di età superiore a 75 anni o tra i 65 e i 74 anni e comorbidità come ipertensione, diabete, obesità, malattie renali, cardiache o polmonari. Dallo studio è emerso che la somministrazione precoce (entro tre giorni dall'insorgenza dei sintomi) di plasma convalescente ad alto titolo di anticorpi contro SARS-CoV-2 è in grado di ridurre la progressione della malattia verso forme gravi o critiche.

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

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 malattia<sup>172</sup>. Il bando, pubblicato il 21 gennaio<sup>173</sup>, 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 (Eli-Lilly) che il casirivimab/imdevimab (Regeneron).

Questi anticorpi sono infatti gli unici che ad oggi hanno ottenuto l'approvazione per l'uso in emergenza da parte della FDA americana<sup>174</sup>. Il primo, denominato REGN-COV2 e prodotto dalla Re-

generon, è un cocktail di due anticorpi monoclonali, casirivimab e imdevimab<sup>175</sup>, ed è stato inserito nel trial nazionale britannico RECOVERY. I risultati provvisori<sup>176</sup> di un trial clinico su pazienti COVID-19 ambulatoriali hanno evidenziato un effetto di riduzione della carica virale, particolarmente accentuata nei soggetti con carica iniziale più elevata e in quelli sieronegativi. In un secondo studio, attualmente in fase 3 ed i cui dati provvisori sono stati anticipati con un comunicato stampa<sup>177</sup>, 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 due studi clinici: nel primo, effettuato su pazienti ambulatoriali<sup>178</sup>, 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 studio<sup>179</sup> invece il farmaco si è rivelato privo di efficacia sui pazienti ospedalizzati, tanto da essere stato interrotto prima del completamento<sup>180</sup>, essendo stata riscontrata una bassa probabilità che il

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

175 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>

176 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>

177 Regeneron news release, *Regeneron Reports Positive Interim Data with REGN-COV2™ Antibody Cocktail used as Passive Vaccine to Prevent COVID-19*, Jan 26, 2021. <https://bit.ly/2YcQTR4>

178 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>

179 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>

180 Statement—NIH-Sponsored ACTIV-3 Trial Closes LY-CoV555 Sub-Study, 26

[org/10.1056/NEJMoa2033700](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033700)

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

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

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

farmaco producesse risultati significativi per questa tipologia di pazienti. Lilly sta testando un altro anticorpo monoclonale, etesevimab o LY-CoV016, realizzato in collaborazione con la biotech cinese Junshi Biosciences. Da uno studio recentemente pubblicato, effettuato su pazienti non ospedalizzati con malattia lieve o moderata, è emerso che il trattamento con bamlanivimab ed etesevimab, rispetto al placebo, è stato associato a una riduzione statisticamente significativa della carica virale, mentre non si è osservata nessuna differenza significativa nella riduzione della carica virale per la monoterapia con bamlanivimab<sup>181</sup>.

Dal momento che gli anticorpi monoclonali sono ricavati selezionando specifici anticorpi nel plasma dei pazienti che hanno superato l'infezione, è possibile che le mutazioni del virus come quelle recentemente individuate in Inghilterra, Brasile e Sudafrica potrebbero ridurre l'efficacia. Un gruppo di ricercatori ha mappato<sup>182</sup> 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.

Oltre a quelli di Lilly e Regeneron, sono in corso di realizzazione altre sperimentazioni su altri anticorpi monoclonali, tra cui:

- MAbCo19, realizzato in collaborazione tra il Monoclonal Antibodies Discovery (MAD) LAB della Fondazione Toscana Life Sciences e l'Istituto Nazionale Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani". Tra i 3 anticorpi dimostratisi più promettenti, ne è stato selezionato uno, che sul quale le prove cliniche inizieranno nei primi mesi del 2021<sup>183</sup>.
- VIR-7831 e VIR-7832, realizzati dall'alleanza tra la biotech statunitense Vir Biotechnology e il gruppo GSK. Per il primo di questi due farmaci è attualmente in corso uno studio di fase 2/3 su pazienti non ospedalizzati;
- CT-P59 o regdanvimab, prodotto dalla società farmaceutica coreana Celltrion. La sperimentazione di fase 2/3, sulla base di comunicazioni fornite dalla società<sup>184</sup>, ha evidenziato 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 placebo. A breve verrà avviata una fase 3 dello studio in dieci paesi (tra cui l'Italia). La società ha già fatto richiesta per la "Conditional Marketing Authorisation" in Corea, e prevede di

presentare analoghe richieste nei prossimi mesi alla FDA americana ed all'EMA europea.

- AZD7442, combinazione di due anticorpi ad azione prolungata (LAAB) derivati dal plasma di convalescenti, messo 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 2020<sup>185</sup>. Presso lo University College London Hospital sono partiti a fine dicembre due trial clinici sul farmaco<sup>186</sup>: il primo per verificare la capacità del farmaco di offrire protezione immediata e a lungo termine (da sei a dodici mesi) a persone che sono state esposte al SARS-CoV-2, in modo da prevenire lo sviluppo della malattia. Nel secondo trial invece il farmaco sarà usato come profilassi preventiva su persone che potrebbero non rispondere alla vaccinazione (ad esempio pazienti immunocompromessi) o che, per età o condizioni di salute, sono ad elevato rischio di sviluppare forme gravi di COVID-19;
- 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<sup>187</sup>;

### 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.

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 documento<sup>188</sup>, pubblicato il 21 gennaio 2021, aggiorna la valutazione del rischio già pubblicata a fine 2020<sup>189</sup> riguardo all'introduzione ed alla diffusione in Europa delle varianti emerse tra la fine del 2020 e l'inizio del 2021: la VOC 202012/01 B.1.1.7 (c.d. "variante inglese", la 501Y.V2 o B.1.351 ("variante sudafricana") e la B.1.1.28.1 o P1 ("variante brasiliana"). L'ECDC valuta la probabilità che queste varianti si introducano e si diffondano nei paesi europei "molto elevata" a causa della loro maggiore trasmissibilità. È probabile peraltro che tale maggiore trasmissibilità porti a un aumento del numero di infezioni. Questo, a sua volta, può portare a un aumento dei tassi di ospedalizzazione e dei decessi in tutti i gruppi di età, ma in particolare

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

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

187 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04644120>

188 European Centre for Disease Prevention and Control, *Risk related to the spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA – first update*. 21 January 2020. Stockholm: ECDC; 2020. <https://bit.ly/2NmB9Zv>

189 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>

ottobre 2020. <https://bit.ly/2HicEDm>

181 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. Published online January 21, 2021. <https://www.doi.org/10.1001/jama.2021.0202>

182 Tyler N, Starr, Allison J, Greaney, et al., *Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19*. Science, 25 Jan 2021. <https://www.doi.org/10.1126/science.abf9302>

183 Emanuele Andreano, Emanuele Nicastrì, et al., *Extremely potent human monoclonal antibodies from convalescent Covid-19 patients*. BioRxiv, 7 ottobre 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.07.328302>

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

per le persone in età avanzata o con co-morbidità. Di conseguenza, l'ECDC sottolinea la necessità di adottare misure non farmacologiche più severe per ridurre la trasmissione e alleviare la pressione sui sistemi sanitari. Pertanto, l'impatto dell'introduzione e della diffusione di queste varianti nella comunità è considerato "elevato", ed il rischio complessivo associato all'introduzione e alla diffusione nei paesi dell'Unione Europea e dello Spazio economico europeo di queste varianti è valutato come "elevato/molto elevato".

Per contrastare la diffusione delle varianti, l'ECDC raccomanda agli stati membri di:

- monitorare i cambiamenti locali nei tassi di trasmissione o nella gravità dell'infezione, per identificare e valutare la circolazione e l'impatto delle varianti;
- preparare i laboratori a un incremento dell'attività di testing, per esempio effettuando il pre-screening diagnostico per le mutazioni che destano preoccupazione (ad esempio N501Y e la delezione 69-70 nella variante inglese);
- garantire la disponibilità di risorse per gestire un numero crescente di richieste di rilevamento e caratterizzazione di campioni di COVID-19;
- aumentare la capacità di sequenziamento facendo uso di tutta la capacità di sequenziamento possibile dai laboratori clinici, diagnostici, accademici e commerciali in diversi settori;
- dal momento che i gruppi di popolazione che guidano la trasmissione virale non saranno interessati dalla vaccinazione per alcuni mesi, si raccomanda agli Stati membri di essere molto cauti nell'allentare le misure non farmacologiche attualmente adottate, e prepararsi anzi all'adozione di misure ancora più severe;
- potenziare l'attività di tracciamento dei contatti e il suo campo di applicazione ampliato in relazione ai casi sospettati di essere infettati da nuove varianti;
- scoraggiare i viaggi non essenziali, e adottare o rafforzare misure come i test obbligatori e la messa in quarantena dei viaggiatori, in particolare per quelli provenienti da aree con una maggiore incidenza delle nuove varianti;
- preparare i sistemi sanitari per un'ulteriore escalation della domanda dovuta alla maggiore trasmissibilità delle nuove varianti;
- accelerare l'attività di vaccinazione e concentrarla sui gruppi ad alto rischio, come gli anziani e gli operatori sanitari;
- monitorare costantemente l'efficacia del vaccino per queste nuove varianti;
- in una situazione di scarsa disponibilità dei vaccini, esplorare tutte le opzioni per un uso ottimale delle dosi.

In Italia, a seguito degli allarmi dell'OMS e dell'ECDC sulla diffusione delle nuove varianti, il Ministero della Salute ha emanato una circolare<sup>190</sup> 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. Nel caso di soggetti confermati positivi alla nuova variante, occorre effettuare una indagine epidemiologica a ritroso per 14 giorni, individuando e sottoponendo a quarantena non soltanto i contatti stretti ma anche quelli a basso ri-

190 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>

schio, che dovranno essere sottoposti a doppio tampone molecolare, all'inizio ed al 14° giorno, senza la possibilità di terminare la quarantena dopo dieci giorni.

L'emergenza Covid-19 sta mettendo a rischio i servizi sanitari in tutto il mondo. L'OMS ha recentemente pubblicato<sup>191</sup> i risultati di un sondaggio sull'impatto di Covid-19 sui sistemi sanitari, basato su informazioni provenienti da 105 paesi. Il rapporto 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 analizzato<sup>192</sup> l'andamento durante i mesi della pandemia di cinque indicatori chiave dei servizi sanitari essenziali in 14 paesi: 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 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. In questi tre mesi i servizi relativi a questi cinque indicatori sono calati in media di oltre il 50% rispetto allo stesso periodo del 2019.

Anche prima della pandemia Covid-19, la mortalità materna nell'Africa subsahariana era altissima: nel 2017 i due terzi di tutte le morti per parto del mondo avvenivano in quest'area. I dati preliminari indicano che il Covid-19 probabilmente peggiorerà questa situazione, dal momento che nei 14 Paesi analizzati la percentuale di parti assistiti è diminuita. 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 quest'anno in almeno 15 paesi africani. L'introduzione di nuovi vaccini è stata sospesa e diversi Paesi hanno riferito di aver esaurito le scorte di vaccino.

Prima della pandemia Covid-19, molti paesi stavano facendo progressi costanti nella lotta alla tubercolosi, con una riduzione del 9% dell'incidenza osservata tra il 2015 e il 2019, e un calo del 14% dei decessi nello stesso periodo. In molte nazioni l'emergenza della pandemia Covid-19 ha fatto sì che le risorse umane, finanziarie e di altro tipo siano state destinate all'emergenza e distratte dalla lotta alla tubercolosi. Secondo un rapporto dell'OMS, i dati raccolti da oltre 200 paesi hanno mostrato riduzioni significative nelle notifiche di casi di tubercolosi, con cali del 25-30% segnalati in 3 paesi ad alto

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

192 WHO Africa, *Covid-19 hits life-saving health services in Africa*, 5 November 2020. <https://bit.ly/2TTFj2>

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.

Gli ultimi dati sulle coperture vaccinali dell'OMS e dell'UNICEF per il 2019 mostrano che miglioramenti come l'allargamento del vaccino HPV in 106 paesi e una maggiore protezione dei bambini contro un maggior numero di malattie sono a rischio. 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 nel 2020 e oltre. 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 loro programmi di immunizzazione a partire da maggio 2020.

Secondo i più recenti dati UNICEF<sup>193</sup>, 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'UNICEF<sup>194</sup>, condotta durante l'estate, rivela che su 77 nazioni esaminate, in 52 vi sono state interruzioni di qualche tipo nei programmi vaccinali o di controllo, in 49 difficoltà negli esami pre-parto, in 45 nei programmi post-parto.

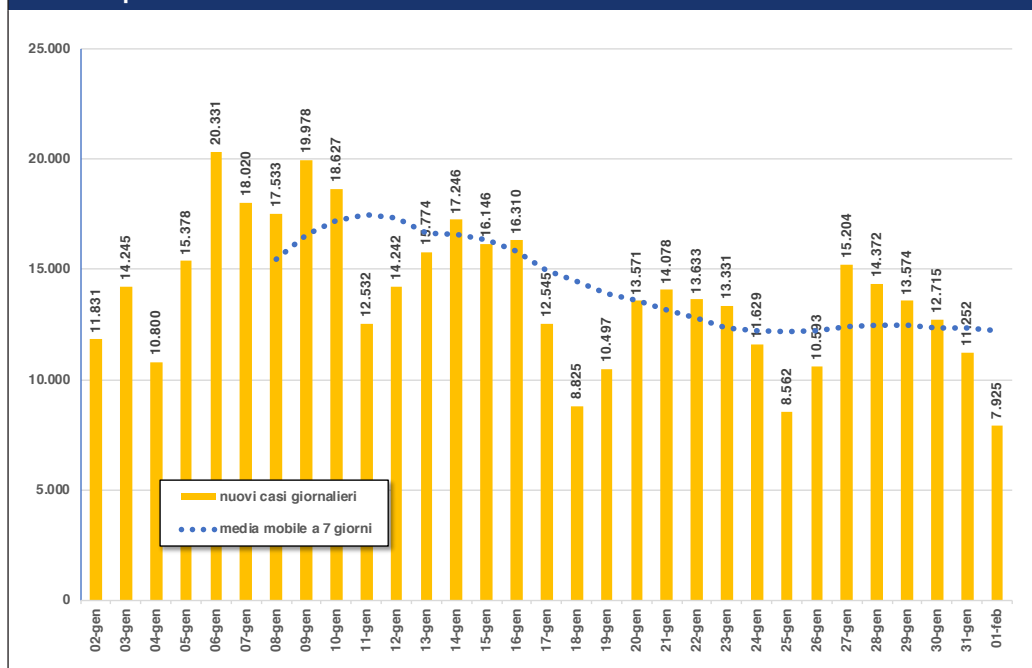
Altro programma sanitario messo a rischio dall'epidemia è quello legato all'HIV. Da una indagine condotta dall'OMS e da UNAIDS, il programma delle Nazioni Unite contro l'HIV, è emerso che le difficoltà logistiche collegate alla pandemia Covid-19 hanno causato in 24 nazioni una preoccupante riduzione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

nuovi casi e del 51% dei decessi.

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

194 UNICEF, *Situation tracking for Covid-19 socioeconomic impacts*. <https://bit.ly/3k6c6jih>

Nuovi casi positivi in Italia nell'ultimo mese



Dati: Ministero della Salute - Protezione Civile

La pandemia ha limitato o interrotto i servizi di salute mentale nel 93% dei paesi del mondo, secondo una indagine<sup>195</sup> 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. La pandemia sta facendo crescere la domanda di servizi di salute mentale, che in tutto il mondo sono generalmente sottofinanziati. Il lutto, l'isolamento, la perdita di reddito e la paura stanno innescando condizioni di salute mentale o esacerbando quelle esistenti, con l'effetto di veder crescere il consumo di alcol e droghe, insonnia e ansia. Nel frattempo, il Covid-19 è esso stesso causa di complicazioni neurologiche e mentali, come delirio, agitazione, e persino ictus. Le persone con disturbi mentali, neurologici o da abuso di sostanze, sono anche più vulnerabili all'infezione da SARS-CoV-2, e sono soggette ad un rischio maggiore di esiti gravi e di morte. La ricerca sulla diagnostica, sulle terapie e sui vaccini sta andando avanti a grande velocità, ma altrettanto importante è fare in modo che, quando saranno stati individuati i prodotti più efficaci, essi possano essere messi a disposizione di tutti in tutto il mondo. L'esperienza passata, ad esempio nei primi periodi dell'epidemia da HIV o nel caso del vaccino per l'epidemia di H1N1 nel 2009, dimostra che anche quando gli strumenti sono disponibili, non sempre sono accessibili a tutti. Per questo motivo lo scorso aprile, nel corso di un evento co-ospitato dal Direttore Generale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, dal Presidente della Francia, dal Presidente della Commissione Europea e dalla Fondazione Bill & Melinda Gates, è stata lanciata la Access to Covid-19 Tools (ACT) Accelerator, una iniziativa globale finalizzata ad accelerare lo sviluppo, la produzione e l'accesso equo a test, trattamenti e vaccini contro il Covid-19. All'interno di questa iniziativa il programma dedicato ai vaccini, denominato COVAX, si propone di far condividere tra molte nazioni il rischio

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

finanziario dello sviluppo dei vaccini e di assicurare la quantità di dosi vaccinali che servono là dove servono, sia nelle nazioni sviluppate che in quelle in via di sviluppo, a prezzi ragionevoli, con l'obiettivo di avere a disposizione due miliardi di dosi entro la fine del 2021. Al momento sono circa 190 le nazioni che hanno aderito al progetto, comprese decine di nazioni sviluppate, tra cui quelle facenti parte dell'Unione Europea, che hanno scelto di partecipare al programma pur essendo in grado di finanziare il vaccino per i propri cittadini. Tra le grandi potenze globali, rimane fuori dall'iniziativa soltanto la Russia: la Cina infatti ha aderito a ottobre 2020, e la nuova presidenza USA ha formalmente annunciato che annullerà la decisione di uscire dall'OMS e parteciperà anche al programma COVAX<sup>196</sup>.

Di recente il programma COVAX ha siglato nuovi accordi con le aziende produttrici di vaccini, portando a un totale di circa due miliardi di dosi la disponibilità entro la fine del 2021, con la possibilità per tutte le nazioni partecipanti di avere le prime consegne nel primo trimestre dell'anno ed una copertura complessiva del 20% della popolazione entro la fine del 2021. 1,3 miliardi di queste dosi saranno riservate a 92 paesi con livello economico medio-basso<sup>197</sup>.

Nonostante queste iniziative, il recente avvio delle vaccinazioni in alcuni dei paesi più ricchi, come gli Stati Uniti o l'Unione Europea, sta mettendo alla luce disuguaglianze e ritardi che possono avere gravi conseguenze sulla traiettoria della pandemia e in generale sui rapporti internazionali. "Il mondo rischia una catastrofe morale se le vaccinazioni COVID-19 verranno ritardate in Africa mentre le regioni più ricche inoculano le loro intere popolazioni", ha recentemente dichiarato John Nkengasong, responsabile dell'Africa Centres for Disease Control and Prevention (CDC), l'organismo di controllo delle malattie del continente africano, che ha aggiunto di augurarsi che al più tardi ad aprile inizino significative campagne di vaccinazione nel continente.

Il "nazionalismo vaccinale" e il conseguente squilibrio nella disponibilità dei vaccini rischiano di avere pesanti ripercussioni anche dal punto di vista economico. La International Chamber of Commerce ha sviluppato un modello economico per misurare gli effetti della distribuzione dei vaccini nel mondo, giungendo alla conclusione 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 le stime dell'ICC, 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 investito<sup>198</sup>.

I principali ostacoli sono la disponibilità globale di dosi e la scarsa disponibilità economica di molte nazioni più povere, ma secondo molti questa disuguaglianza dipende anche dall'attuale sistema internazionale di tutela della proprietà intellettuale, che ostacolerebbe la condivisione della conoscenza scientifica e lo sviluppo di nuovi prodotti per combattere il virus, permettendo di rispondere alla domanda di attrezzature, diagnostici, medicinali, e a costi sostenibili anche dai paesi più poveri.

Il 2 ottobre 2020 India e Sudafrica hanno inviato all'Organizzazione

mondiale del commercio (WTO) una proposta congiunta<sup>199</sup> con cui chiedono 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. Anche la chiesa Cattolica ha aderito a questa richiesta: in un intervento al 32° Standing Committee on the Law of Patents dell'Organizzazione Internazionale della Proprietà Intellettuale (WIPO), l'arcivescovo Ivan Jurkovic, osservatore permanente della Santa Sede presso l'ufficio di Ginevra delle Nazioni Unite, ha sostenuto che la proprietà intellettuale dovrebbe essere subordinata alle esigenze del bene comune, il che "implica la necessità di adeguati meccanismi di controllo per monitorare la logica del mercato"<sup>200</sup>. La proposta è attualmente in discussione presso il WTO, dove ha incontrato la resistenza di altre nazioni, tra cui USA e Unione Europea. La discussione in sede WTO è attualmente in corso, e il prossimo meeting del consiglio sui TRIPS (Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights) si svolgerà nel mese di marzo<sup>201</sup>.

### 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. La crisi economica generata dalla pandemia è la peggiore che il mondo abbia vissuto dai tempi della Depressione del 1929. 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 mondiale<sup>202</sup>. Il Programma di Sviluppo delle Nazioni Unite (UNDP) in un report pubblicato nel mese di luglio 2020<sup>203</sup> 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

199 WTO proposal IP/C/W/669, *Waiver from certain provisions of the TRIPS agreement for the prevention, containment and treatment of covid-19*. Communication from India and South Africa, ottobre 2020. <https://bit.ly/3rYAvRV>

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

201 World Trade Organisation, *Members to continue discussion on proposal for temporary IP waiver in response to COVID-19*, 10 dicembre 2020. <https://bit.ly/35fEzTE>

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

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

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

197 World Health Organisation News Release, *COVAX Announces additional deals to access promising COVID-19 vaccine candidates; plans global rollout starting Q1 2021*, 18 December 2020. <https://bit.ly/3h4xSZy>

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

| Indicatori dell'epidemia per regione, 1 febbraio 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            |                                      |                            |
| Puglia  | 1.411                         | 171               | 50.502                 | 52.084         | 3.228         | 67.974           | 123.286             | 1.295.997         | 20.801                      | 1.316.798         | 1.292,71                             | 32.682,57                  |
| Campania  | 1.437                         | 97                | 60.799                 | 62.333         | 3.765         | 157.081          | 223.179             | 2.413.779         | 26.859                      | 2.440.638         | 1.074,39                             | 42.067,69                  |
| Lazio   | 2.373                         | 288               | 58.829                 | 61.490         | 5.022         | 139.653          | 206.165             | 3.089.069         | 266.046                     | 3.355.115         | 1.045,91                             | 57.068,69                  |
| Emilia-Romagna  | 2.181                         | 207               | 44.219                 | 46.607         | 9.510         | 163.585          | 219.702             | 2.993.949         | 120.017                     | 3.113.966         | 1.045,12                             | 69.828,05                  |
| Sardegna  | 439                           | 39                | 15.078                 | 15.556         | 986           | 22.118           | 38.660              | 571.630           | 10.660                      | 582.290           | 948,77                               | 35.514,34                  |
| Friuli Venezia Giulia                                 | 593                           | 61                | 10.655                 | 11.309         | 2.418         | 53.936           | 67.663              | 1.112.860         | 35.901                      | 1.148.761         | 930,61                               | 94.531,11                  |
| P.A. Bolzano  | 233                           | 34                | 4.512                  | 4.779          | 875           | 34.829           | 40.483              | 427.540           | 73.012                      | 500.552           | 899,70                               | 94.234,32                  |
| Basilicata  | 71                            | 2                 | 4.881                  | 4.954          | 326           | 7.964            | 13.244              | 210.160           | 1.729                       | 211.889           | 880,13                               | 37.644,46                  |
| Sicilia   | 1.336                         | 204               | 40.662                 | 42.202         | 3.508         | 91.159           | 136.869             | 1.513.602         | 303.606                     | 1.817.208         | 844,04                               | 36.344,30                  |
| Abruzzo   | 401                           | 47                | 9.988                  | 10.436         | 1.470         | 31.101           | 43.007              | 623.041           | 77.943                      | 700.984           | 795,68                               | 53.445,77                  |
| Veneto  | 1.410                         | 214               | 32.196                 | 33.820         | 8.970         | 269.905          | 312.695             | 3.756.472         | 408.731                     | 4.165.203         | 689,38                               | 84.902,71                  |
| Umbria  | 363                           | 58                | 5.222                  | 5.643          | 789           | 29.762           | 36.194              | 595.877           | 34.464                      | 630.341           | 639,79                               | 71.466,02                  |
| Marche  | 535                           | 72                | 8.565                  | 9.172          | 1.978         | 44.526           | 55.676              | 665.623           | 26.019                      | 691.642           | 601,34                               | 45.345,52                  |
| Lombardia   | 3.489                         | 371               | 44.615                 | 48.475         | 27.150        | 463.522          | 539.147             | 5.545.650         | 136.914                     | 5.682.564         | 481,83                               | 56.483,50                  |
| P.A. Trento   | 180                           | 35                | 2.288                  | 2.503          | 1.147         | 23.930           | 27.580              | 511.445           | 18.249                      | 529.694           | 462,58                               | 97.892,43                  |
| Calabria  | 276                           | 21                | 8.382                  | 8.679          | 596           | 23.667           | 32.942              | 516.157           | 4.169                       | 520.326           | 445,73                               | 26.722,70                  |
| Molise  | 61                            | 9                 | 1.136                  | 1.206          | 268           | 6.934            | 8.408               | 138.216           | 198                         | 138.414           | 394,61                               | 45.290,02                  |
| Liguria   | 631                           | 65                | 3.870                  | 4.566          | 3.359         | 61.892           | 69.817              | 821.828           | 42.426                      | 864.254           | 294,46                               | 55.735,31                  |
| Piemonte  | 2.151                         | 153               | 9.960                  | 12.264         | 8.858         | 202.489          | 223.611             | 1.886.965         | 196.889                     | 2.083.854         | 281,52                               | 47.834,25                  |
| Toscana   | 656                           | 101               | 8.525                  | 9.282          | 4.217         | 121.330          | 134.829             | 2.156.970         | 87.455                      | 2.244.425         | 248,87                               | 60.178,04                  |
| Valle d'Aosta   | 33                            | 3                 | 193                    | 229            | 405           | 7.166            | 7.800               | 69.280            | 947                         | 70.227            | 182,23                               | 55.883,85                  |
| <b>ITALIA</b>   | <b>20.260</b>                 | <b>2.252</b>      | <b>425.077</b>         | <b>447.589</b> | <b>88.845</b> | <b>2.024.523</b> | <b>2.560.957</b>    | <b>30.916.110</b> | <b>1.893.035</b>            | <b>32.809.145</b> | <b>741,54</b>                        | <b>54.356,10</b>           |

Elaborazione su dati Ministero della Salute - Protezione Civile e Istat

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 pubblicato<sup>204</sup>, 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 studio<sup>205</sup> dell'OECD (Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico) sostiene che la chiusura delle scuole in tutto il mondo nel corso del 2020 ha portato a perdite di apprendimento che avranno un impatto economico duraturo sia sugli studenti interessati

che su ogni nazione. Lo studio suggerisce che gli studenti colpiti dalle chiusure potrebbero attendersi un reddito inferiore di circa il 3% per tutta la loro vita lavorativa, mentre per le nazioni, la minore crescita a lungo termine legata a tali perdite potrebbe produrre un PIL annuale inferiore mediamente dell'1,5% in media per il resto del secolo.

Nelle aree più povere del mondo la recessione economica può trasformarsi velocemente in carenza dei mezzi di sussistenza primaria. In una dichiarazione congiunta, l'OMS, la FAO (Fondo mondiale per l'agricoltura e l'alimentazione) e il WTO (Organizzazione mondiale per il commercio) hanno sottolineato come la disponibilità di cibo per milioni di persone in tutto il mondo dipenda dal commercio internazionale. Man mano che le nazioni adottano misure volte a fermare l'accelerazione della pandemia di Covid-19, è necessario minimizzare i potenziali impatti sulle catene di approvvigionamento alimentare, per evitare di innescare fenomeni distorsivi quali l'aumento dei prezzi e la penuria di generi alimentari di prima necessità, con effetti particolarmente gravi per le popolazioni più vulnerabili e insicure.

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

204 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>

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

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 guida<sup>206</sup> su come includere queste fasce di popolazione nelle politiche di risposta sanitaria alla pandemia.

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

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 della 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 risoluzione<sup>207</sup> 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”. Sulla base di questa premessa, il Parlamento ha invitato gli stati membri a uscire il prima possibile dallo stato di emergenza o a limitare il suo impatto sulla democrazia, lo Stato di diritto e i diritti fondamentali, a garantire il ruolo dei parlamenti, a combattere le discriminazioni sociali e razziali alimentate da false informazioni diffuse sulla pandemia, ed a rispettare diritti fondamentali come la possibilità di svolgere libere elezioni, la circolazione delle persone, la vita familiare, la libertà di riunione e di manifestazione del dissenso, la privacy, la libertà di espressione e di informazione, il diritto alla salute ed i servizi legati alla sfera sessuale e riproduttiva come la contraccezione e l'aborto.

### Quali sono le nazioni più colpite dall'epidemia?

Per circa un mese e mezzo dall'inizio dell'epidemia, sino al 20 febbraio circa, la quasi totalità dei casi è rimasta concentrata nella Cina continentale, con pochi contagi importati in altre nazioni. A partire dalla seconda metà del mese di febbraio si sono accesi nuovi focolai, dapprima in Corea del Sud, Iran ed Italia, e successivamente in tutto il mondo. Di recente il Lowy Institute, il più importante think tank australiano sui temi di politica estera, ha pubblicato un report<sup>208</sup> 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 regi-

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

207 *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>

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

mi autoritari. Le cinque nazioni che hanno risposto meglio alla pandemia sono state Nuova Zelanda, Vietnam, Taiwan, Thailandia, Cipro; le cinque peggiori Stati Uniti, Iran, Colombia, Messico e Brasile. L'Italia è al 59° posto, la Germania al 55°, la Gran Bretagna al 66°, la Francia al 73°, la Russia al 76° la Spagna al 78°. La Cina, dove è iniziata l'epidemia, non è presente nel report, non essendo disponibili sufficienti dati pubblici.

Attualmente, come evidenziato dal grafico che riporta l'andamento della media dei casi e dei decessi giornalieri, le aree con il maggior numero di casi sono gli Stati Uniti e l'Europa. Si mantiene elevato il numero dei contagi in Brasile ed in tutto il Sudamerica, mentre in India, che a settembre faceva registrare oltre 90.000 casi giornalieri, il numero dei casi è in progressiva diminuzione. Il numero dei casi continua ad essere sostenuto in Russia e sta crescendo anche in Africa, soprattutto in Sudafrica. In Cina il numero dei nuovi casi giornalieri è nell'ordine delle poche unità, ed anche nel resto dell'Asia la situazione appare sotto controllo. In Medio Oriente il numero dei casi sta gradualmente scendendo, mentre in Oceania la situazione appare sotto controllo<sup>209</sup>.

Nel Centro e Sud America tra le aree più colpite ci sono i grandi agglomerati urbani, specialmente i quartieri poveri, e le zone di confine, dove vivono molti migranti e popolazioni indigene e dove sono carenti i servizi ospedalieri e vengono effettuati pochi test.

In Brasile, terza nazione al mondo per numero di casi e seconda per numero di decessi, a complicare la situazione c'è anche il presidente federale Jair Bolsonaro che ha sempre minimizzato la portata dell'epidemia, ed ha licenziato due Ministri della Salute perché troppo riluttanti alla riapertura dell'economia e alla promozione della idrossiclorochina come terapia risolutiva per la malattia. Sul vaccino, Bolsonaro ha dichiarato che non c'è necessità di affrettarsi, dal momento che la pandemia si avvia verso la conclusione. Il vaccino è stato anche il pretesto per regolare faide politiche interne: all'inizio di novembre le autorità sanitarie hanno sospeso la sperimentazione di un vaccino cinese in sperimentazione nello Stato di San Paolo, il cui governatore Paolo João Doria dovrebbe candidarsi contro il presidente alle elezioni presidenziali del 2022, a causa di un “evento avverso” che si è scoperto poi essere stato il suicidio di uno dei volontari. Dopo qualche mese di relativa calma, il numero dei casi è tornato a crescere a gennaio, rimettendo sotto stress il sistema sanitario in molte aree del paese, come nello stato delle Amazonas: nella capitale Manaus gli ospedali sono vicini al collasso, e scarseggiano le scorte di ossigeno.

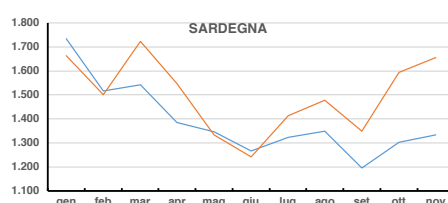
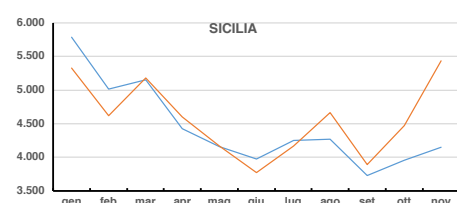
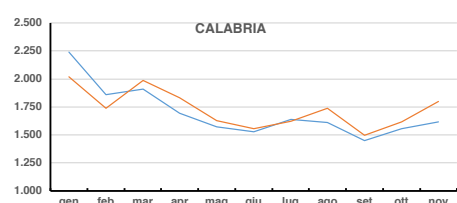
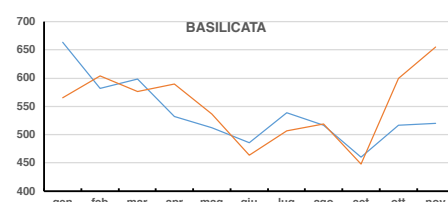
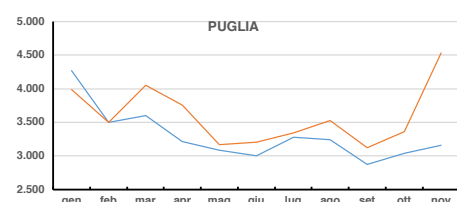
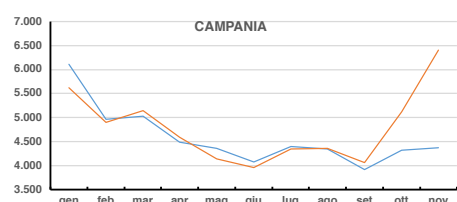
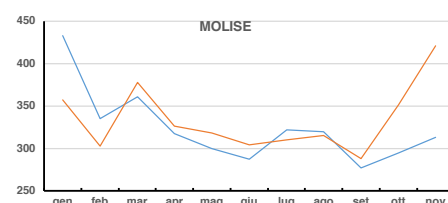
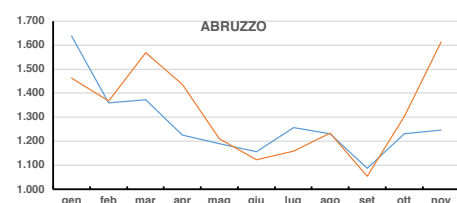
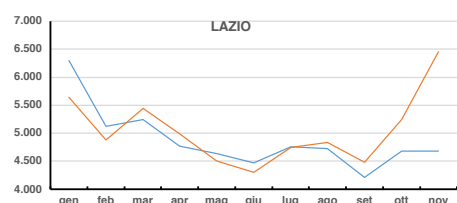
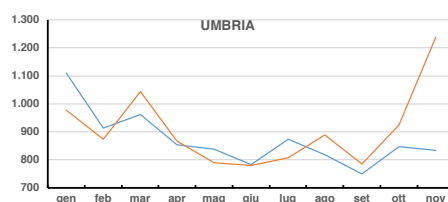
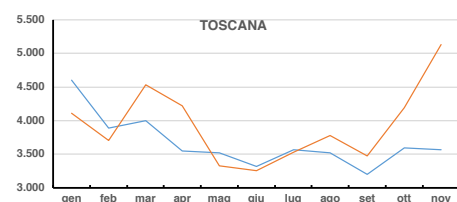
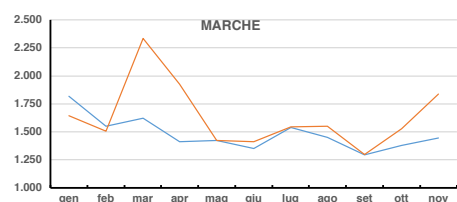
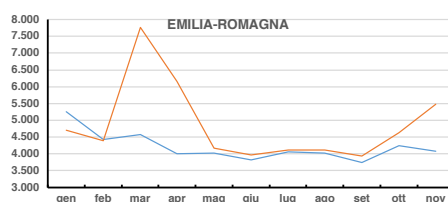
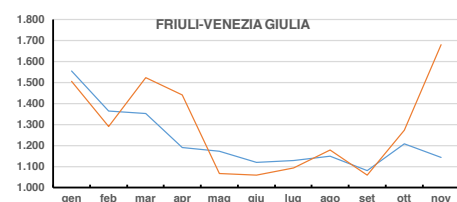
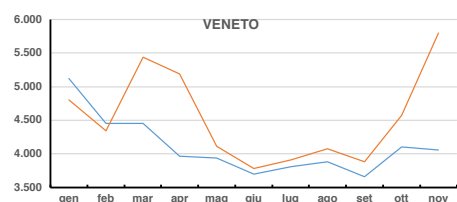
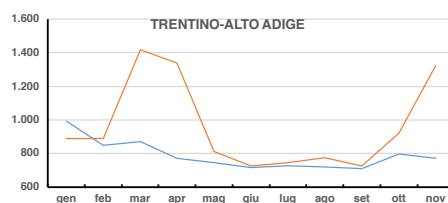
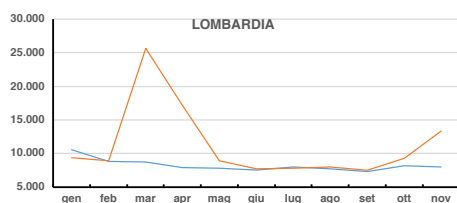
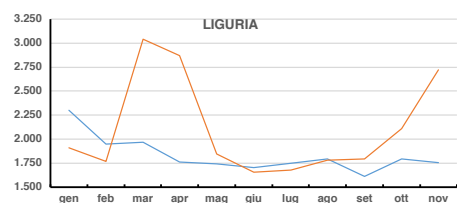
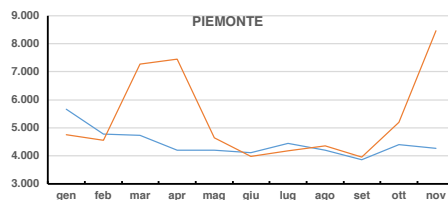
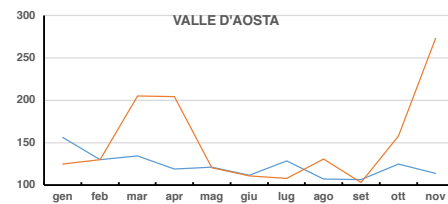
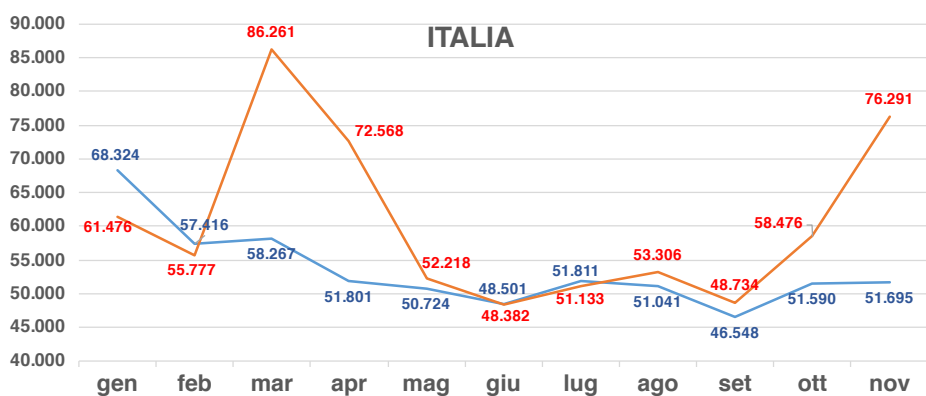
In Perù il presidente Francisco Sagasti ha annunciato il lockdown totale nella capitale Lima e in altre nove regioni sino almeno a metà febbraio, a seguito di un aumento significativo dei casi di Covid-19, che hanno spinto gli ospedali vicino al collasso. Le nuove misure includono l'incentivo a lavorare da casa, la chiusura di tutti i negozi non essenziali, la sospensione dei viaggi inter-regionali sia per via terrestre che per via aerea, con il blocco dei voli provenienti dall'Europa e dal Brasile.

In Colombia la situazione è critica soprattutto nella capitale Bogotá, dove negli ospedali i reparti di terapia intensiva hanno un tasso di occupazione del 93%. Le autorità cittadine hanno imposto il coprifuoco notturno nei giorni feriali dalle 20 alle 4, che si aggiunge al coprifuoco già in vigore nei fine settimana, tra le 20 del venerdì e le 4 del lunedì. In Messico, quarta nazione al mondo per numero di decessi, di re-

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

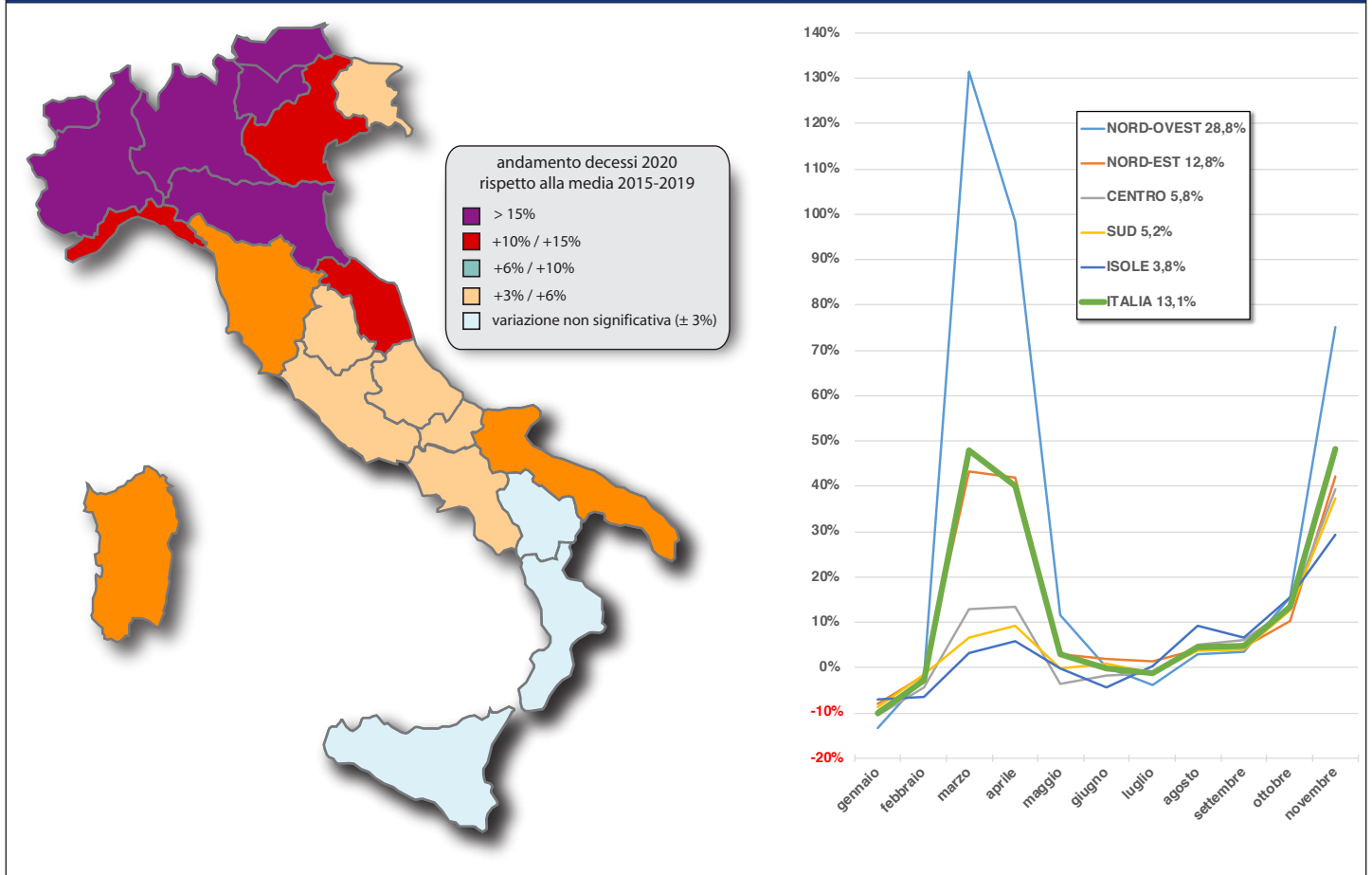


## Andamento dei decessi in Italia suddivisi per regione, gennaio-novembre 2020



In rosso il valore del 2020, in blu la media 2015-2019. Elaborazione su dati ISTAT. I valori del mese di novembre sono stimati

## Mortalità in eccesso in Italia tra il 1 gennaio e il 30 novembre 2020 rispetto alla media 2015-2019



Elaborazione su dati ISTAT. I valori del mese di novembre sono stimati

cente è risultato positivo al virus anche il presidente Andres Manuel Lopez Obrador. In questa nazione, tutti gli sforzi mirati ad introdurre il distanziamento o misure analoghe hanno avuto effetti modesti: più della metà della popolazione attiva della nazione svolge infatti lavori informali in settori come il commercio ambulante o le pulizie domestiche; in questo contesto, il lavoro da casa è impossibile e il rigoroso rispetto delle misure di distanziamento significa sostanzialmente non avere alcun reddito. Un altro problema per le autorità messicane è costituito dalla paura degli ospedali di buona parte della popolazione: molto spesso i pazienti aspettano troppo prima di chiedere assistenza medica, e sono migliaia le persone che muoiono fuori dagli ospedali, con il risultato di favorire una ulteriore diffusione del virus e di nascondere il reale impatto dell'epidemia.

La nazione con il più alto numero di casi positivi e di decessi sono gli Stati Uniti, che attualmente si trovano nel pieno di una terza ondata di contagio, con il numero di nuove positività giornaliere salito anche oltre 200.000 casi positivi giornalieri e col numero più elevato di pazienti ricoverati per Covid-19 dall'inizio della pandemia.

Sulla gestione della pandemia negli USA hanno pesato notevoli interferenze politiche. L'ex presidente Donald Trump sin ha in numerose occasioni sminuito la gravità della situazione e sottovalutato l'importanza di misure come il distanziamento o l'uso delle mascherine, trovandosi così spesso in disaccordo con i membri più autorevoli della task force sul coronavirus della sua amministrazione, in particolar modo Deborah Birx ed Anthony Fauci. Ben diverso l'approccio del nuovo presidente Joe Biden: "La storia misurerà se sare-

mo stati all'altezza del compito", ha dichiarato il nuovo presidente dalla Casa Bianca il giorno dopo il suo insediamento, accompagnato dalla vicepresidente Kamala Harris e da Anthony Fauci, che è stato nominato consigliere del presidente per il Covid-19 e che rappresenterà gli USA in seno all'OMS, dal momento che Biden ha deciso di annullare la decisione di disdetta dell'associazione presa da Trump. Biden, paragonando la lotta al coronavirus ad uno "sforzo bellico su larga scala", ha firmato una serie di ordini esecutivi e direttive presidenziali volte a combattere la crisi, compreso l'obbligo di indossare le mascherine su aerei, treni e autobus interstatali e l'obbligo della quarantena per i viaggiatori internazionali dopo l'arrivo negli Stati Uniti. Nell'occasione è stato presentato un documento di 200 pagine, dal titolo "Strategia nazionale per la risposta al Covid-19 e la preparazione alla pandemia"<sup>210</sup>, con il quale la nuova amministrazione delinea quel tipo di risposta federale centralizzata all'emergenza pandemica che i democratici hanno a lungo richiesto e che il presidente Trump si era sempre rifiutato di allestire. Tra gli obiettivi fissati dal documento ci sono il potenziamento della campagna vaccinale, la definizione di nuovi standard per la mitigazione dell'infezione attraverso misure di distanziamento, test, trattamento, la riapertura in sicurezza di scuole, attività economiche, trasporti, la protezione dei gruppi sociali ed etnici più a rischio, la riaffermazione della leadership mondiale degli USA nel campo della salute pubblica. Il primo obiettivo del documento, tuttavia, è quello di "Ristabilire la fiducia del popo-

<sup>210</sup> President Joe R. Biden, *National Strategy for the Covid-19 Response and Pandemic Preparedness*, 21 gennaio 2021. <https://bit.ly/39UB1bp>

| Decessi in Italia 1 gennaio - 30 novembre 2020 a confronto con la media 2015-2019 |   |                |   |               |              |               |              |              |              |              |             |             |              |              |
|---|---|----------------|---|---------------|--------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
| Regione   | decessi totali<br>1 gennaio -<br>30 settembre |                | andamento % decessi 2020 su media 2015-2019 |               |              |               |              |              |              |              |             |             |              |              |
|   | media<br>2015-19                              | 2020           | totale                                      | gennaio       | febbraio     | marzo         | aprile       | maggio       | giugno       | luglio       | agosto      | settembre   | ottobre      | novembre     |
| Piemonte  | 48.873  | 58.807         | 20,3%                                       | -16,2%        | -4,7%        | 53,3%         | 77,2%        | 10,2%        | -2,9%        | -5,8%        | 3,9%        | 2,4%        | 18,2%        | 98,2%        |
| Valle d'Aosta   | 1.353   | 1.668          | 23,3%                                       | -20,0%        | 0,2%         | 52,8%         | 71,1%        | -1,0%        | -0,2%        | -16,1%       | 22,4%       | -3,2%       | 26,6%        | 139,9%       |
| Lombardia   | 90.752  | 123.819        | 36,4%                                       | -10,9%        | 1,0%         | 192,2%        | 118,2%       | 13,7%        | 2,5%         | -2,6%        | 3,0%        | 2,7%        | 13,6%        | 66,4%        |
| Trentino-Alto Adige   | 8.678   | 10.569         | 21,8%                                       | -10,4%        | 5,0%         | 62,5%         | 73,4%        | 8,8%         | 1,4%         | 2,2%         | 7,5%        | 2,2%        | 15,9%        | 71,5%        |
| Veneto  | 45.153  | 49.906         | 10,5%                                       | -6,3%         | -2,5%        | 21,9%         | 30,8%        | 4,5%         | 2,2%         | 2,7%         | 5,0%        | 6,0%        | 11,5%        | 42,8%        |
| Friuli-Venezia Giulia   | 13.467  | 14.171         | 5,2%  | -3,2%         | -5,3%        | 12,6%         | 21,1%        | -9,1%        | -5,3%        | -3,2%        | 2,5%        | -2,0%       | 5,4%         | 46,8%        |
| Liguria   | 20.143  | 23.164         | 15,0%                                       | -17,1%        | -9,4%        | 54,4%         | 63,0%        | 6,0%         | -3,0%        | -4,3%        | -0,8%       | 11,1%       | 17,5%        | 54,8%        |
| Emilia-Romagna  | 46.289  | 53.439         | 15,4%                                       | -10,6%        | -1,1%        | 69,4%         | 53,3%        | 3,6%         | 3,6%         | 1,3%         | 2,6%        | 5,1%        | 9,3%         | 34,5%        |
| Toscana   | 40.333  | 43.248         | 7,2%  | -10,7%        | -4,9%        | 13,4%         | 18,8%        | -5,5%        | -1,8%        | -1,2%        | 7,2%        | 8,5%        | 16,7%        | 43,9%        |
| Umbria  | 9.589   | 9.978          | 4,1%  | -12,0%        | -4,4%        | 8,5%          | 1,6%         | -5,9%        | -0,5%        | -7,8%        | 8,7%        | 4,8%        | 9,1%         | 48,4%        |
| Marche  | 16.292  | 17.993         | 10,4%                                       | -9,7%         | -3,0%        | 44,1%         | 36,1%        | -0,3%        | 4,4%         | 0,2%         | 6,8%        | 0,2%        | 10,5%        | 27,3%        |
| Lazio   | 53.604  | 55.531         | 3,6%  | -10,4%        | -4,6%        | 3,7%          | 4,6%         | -2,8%        | -3,7%        | -0,3%        | 2,2%        | 6,5%        | 11,9%        | 38,0%        |
| Abruzzo   | 13.998  | 14.531         | 3,8%  | -10,7%        | 0,6%         | 14,3%         | 17,0%        | 1,7%         | -2,8%        | -7,9%        | 0,1%        | -3,1%       | 5,8%         | 29,3%        |
| Molise  | 3.560   | 3.671          | 3,1%  | -17,6%        | -9,6%        | 4,7%          | 2,8%         | 6,1%         | 5,8%         | -3,8%        | -1,5%       | 4,0%        | 19,0%        | 34,6%        |
| Campania  | 50.391  | 52.657         | 4,5%  | -8,0%         | -1,3%        | 2,3%          | 2,3%         | -4,9%        | -2,8%        | -1,2%        | 0,6%        | 3,7%        | 18,2%        | 46,3%        |
| Puglia  | 36.260  | 39.555         | 9,1%  | -6,6%         | -0,2%        | 12,7%         | 16,8%        | 2,7%         | 6,8%         | 2,2%         | 8,8%        | 8,6%        | 10,5%        | 43,6%        |
| Basilicata  | 5.927   | 6.064          | 2,3%  | -14,8%        | 3,9%         | -3,7%         | 10,8%        | 4,9%         | -4,6%        | -6,0%        | 0,3%        | -2,7%       | 16,0%        | 26,0%        |
| Calabria  | 18.666  | 19.035         | 2,0%  | -9,8%         | -6,4%        | 4,2%          | 8,0%         | 3,5%         | 2,0%         | -0,7%        | 8,0%        | 3,3%        | 3,9%         | 11,3%        |
| Sicilia   | 48.865  | 50.313         | 3,0%  | -7,9%         | -8,0%        | 0,6%          | 4,1%         | 0,2%         | -5,0%        | -1,9%        | 9,2%        | 4,5%        | 13,0%        | 31,0%        |
| Sardegna  | 15.295  | 16.503         | 7,9%  | -4,1%         | -1,2%        | 11,8%         | 11,8%        | -1,0%        | -2,0%        | 6,9%         | 9,7%        | 12,9%       | 22,5%        | 24,1%        |
| <b>NORD-OVEST</b>   | <b>161.121</b>                                | <b>207.458</b> | <b>28,8%</b>                                | <b>-13,3%</b> | <b>-2,1%</b> | <b>131,5%</b> | <b>98,5%</b> | <b>11,5%</b> | <b>0,1%</b>  | <b>-4,0%</b> | <b>2,9%</b> | <b>3,6%</b> | <b>15,6%</b> | <b>75,1%</b> |
| <b>NORD-EST</b>   | <b>113.587</b>                                | <b>128.085</b> | <b>12,8%</b>                                | <b>-8,0%</b>  | <b>-1,7%</b> | <b>43,3%</b>  | <b>42,0%</b> | <b>2,9%</b>  | <b>1,8%</b>  | <b>1,4%</b>  | <b>3,9%</b> | <b>4,4%</b> | <b>10,2%</b> | <b>42,1%</b> |
| <b>CENTRO</b>   | <b>119.818</b>                                | <b>126.750</b> | <b>5,8%</b>                                 | <b>-10,5%</b> | <b>-4,5%</b> | <b>12,9%</b>  | <b>13,3%</b> | <b>-3,6%</b> | <b>-1,7%</b> | <b>-1,1%</b> | <b>5,0%</b> | <b>6,2%</b> | <b>13,1%</b> | <b>39,4%</b> |
| <b>SUD</b>  | <b>128.802</b>                                | <b>135.513</b> | <b>5,2%</b>                                 | <b>-8,7%</b>  | <b>-1,5%</b> | <b>6,6%</b>   | <b>9,2%</b>  | <b>-0,1%</b> | <b>0,8%</b>  | <b>-1,2%</b> | <b>3,9%</b> | <b>4,0%</b> | <b>12,6%</b> | <b>37,4%</b> |
| <b>ISOLE</b>  | <b>64.391</b>                                 | <b>66.816</b>  | <b>3,8%</b>                                 | <b>-7,0%</b>  | <b>-6,4%</b> | <b>3,2%</b>   | <b>5,9%</b>  | <b>-0,1%</b> | <b>-4,3%</b> | <b>0,2%</b>  | <b>9,3%</b> | <b>6,5%</b> | <b>15,4%</b> | <b>29,3%</b> |
| <b>ITALIA</b>   | <b>587.719</b>                                | <b>664.622</b> | <b>13,1%</b>                                | <b>-10,0%</b> | <b>-2,9%</b> | <b>48,0%</b>  | <b>40,1%</b> | <b>2,9%</b>  | <b>-0,2%</b> | <b>-1,3%</b> | <b>4,4%</b> | <b>4,7%</b> | <b>13,3%</b> | <b>48,2%</b> |

Elaborazione su dati ISTAT. I valori del mese di novembre sono stimati

lo americano”.

Nell'Europa occidentale la prima ondata pandemica di marzo-maggio ha spinto gran parte delle nazioni ad introdurre, limitazioni negli spostamenti, chiusure delle scuole e delle università, drastiche limitazioni alle attività produttive e commerciali, misure di distanziamento sociale, invito a lavorare da casa. L'Imperial College ha stimato in 59.000 - di cui 38.000 solo per l'Italia - il numero di morti evitate in Europa al 1 aprile grazie alle misure adottate<sup>211</sup>.

Dopo una fase di calma, a partire dal mese di agosto, il numero dei nuovi casi è ripreso a crescere in tutto il continente, anche se con tempi e modalità diverse: in alcuni paesi infatti l'aumento è stato correlato al maggior numero di test effettuati ed all'intensa trasmissione tra gli individui più giovani, col risultato di rilevare molti più casi lievi o asintomatici rispetto alla prima ondata dell'infezione. In altri paesi invece l'aumento dei casi ha riguardato persone più anziane e, di conseguenza, con una percentuale maggiore di casi ospedalizzati e gravi. In molti paesi gli interventi non farmaceutici (distanziamento, igiene delle mani, uso delle mascherine) non hanno ottenuto l'effetto desiderato, o perché l'aderenza alle misure non è stata ottimale o perché le misure non si sono rivelate sufficienti per ridurre o controllare l'esposizione. Inoltre, la vulnerabilità della popolazione alle infezioni rimane elevata, poiché i dati disponibili dagli studi di sieroprevalenza suggeriscono che il livello di immunità nella popolazione è inferiore al 15% nella maggior parte delle aree all'interno del continente. A partire dalla seconda metà di novembre l'incidenza dei nuovi casi positivi ha cominciato a diminuire, soprattutto nelle nazioni che

hanno adottato misure di distanziamento come chiusure di bar, ristoranti, palestre e luoghi di assembramento, con limitazioni agli spostamenti. Molte nazioni hanno comunque mantenuto e rafforzato misure restrittive, per evitare che l'aumento della mobilità e dei contatti sociali collegato alle festività di Natale e Capodanno potesse far ripartire l'infezione a partire dal mese di gennaio 2021. Ad aggiungere ulteriore preoccupazione l'emergere, nel sud-est della Gran Bretagna ed a Londra, di una nuova variante del virus potenzialmente più contagiosa, che ha convinto i governi a rafforzare le misure di contenimento oltre ad adottare restrizioni nei collegamenti da e per il Regno Unito. Per queste ragioni molte nazioni hanno deciso di estendere le misure di contenimento, originariamente pensate per esaurirsi alla fine delle festività di fine anno, anche alle prime settimane del 2021. La nazione europea maggiormente in sofferenza è la Gran Bretagna, dove il governo, a causa del rapido diffondersi nel sud-est del paese di una nuova variante del virus ritenuta particolarmente contagiosa, dapprima ha imposto nuove restrizioni limitate a questa area, quindi ha deciso di imporre il lockdown totale all'intero paese e sino almeno a metà febbraio, preceduto di qualche giorno dalla Scozia e dall'Irlanda. Oltre alla chiusura dei negozi non essenziali ed all'obbligo di rimanere a casa per la popolazione, sono state chiuse tutte le scuole primarie e secondarie, che sono passate alla didattica a distanza. Il livello di casi positivi e di decessi è ai massimi livelli dall'inizio della pandemia, e il sistema sanitario è in estrema sofferenza. Molti ospedali hanno dovuto allestire camere mortuarie provvisorie per far fronte all'incremento dei decessi dovuti al Covid-19.

Il Portogallo, che era uscito con pochi danni dalla prima ondata pandemica della primavera, ha avuto nel solo mese di gennaio 2021 la metà dei propri decessi complessivi dall'inizio della pandemia. Il si-

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

stema ospedaliero del paese, che conta poco più di 10 milioni di abitanti, è vicino alla saturazione, con le ambulanze che devono rimanere in coda a volte per ore per mancanza di letti. Le autorità sanitarie hanno dato la colpa dell'enorme aumento di contagi e decessi alla variante britannica della malattia, più contagiosa, ma hanno anche riconosciuto che ha influito non poco l'allentamento delle restrizioni durante le vacanze di Natale.

Tra i paesi dell'Europa dell'Est destano al momento le maggiori preoccupazioni i paesi baltici, le repubbliche Ceca e Slovacca, e alcuni paesi balcanici come Serbia, Slovenia, Bosnia-Herzegovina, Croazia e Macedonia.

Sembra invece migliorare la situazione in Ucraina, dove il governo, vista la riduzione dei casi ai livelli più bassi da settembre 2020, ha deciso di riaprire scuole, ristoranti e palestre. Rimangono tuttavia in vigore alcune restrizioni, legate perlopiù ai trasporti ed alla ristorazione, e terrà sotto controllo i dati imponendo eventuali restrizioni locali nelle aree con maggiori tassi di positività.

Anche in Russia la situazione sembra migliorare, tanto che il sindaco Sergei Sobyenin ha rimosso alcune limitazioni: bar, ristoranti e night club potranno rimanere aperti anche dopo le 23, e non sarà più obbligatorio per le società avere un minimo del 30% dei dipendenti che lavorano da casa. Rimangono ancora alcune limitazioni, tra cui l'obbligo di indossare le mascherine nei negozi e sui mezzi di trasporto. Nei paesi dell'Europa occidentale e meridionale, tra cui l'Italia, i governi hanno cercato, con risultati alterni, di contenere l'espansione del contagio cercando nello stesso tempo di non penalizzare la scuole e le attività economiche, mantenendo al sicuro gli anziani e le persone più a rischio.

In Francia il governo, dopo aver imposto a partire dal mese di novembre, il secondo un secondo lockdown dopo quello di primavera, è riuscito a riportare il numero dei contagi e delle ospedalizzazioni su livelli controllabili. Tuttavia a partire dall'inizio di dicembre il numero dei casi positivi ha ripreso a crescere, e all'inizio del 2021 il governo ha deciso di prolungare le restrizioni: ristoranti, cinema e stazioni sciistiche rimarranno chiusi almeno sino a metà febbraio.

In Germania la cancelliera Merkel, d'accordo con i governatori dei länder federali, ha deciso di estendere almeno sino al 31 gennaio, ma probabilmente sino almeno alla fine del mese di febbraio, le misure adottate per le festività natalizie: chiusure delle attività commerciali non essenziali, chiusura degli asili, promozione dello smart working, divieto di bere alcol in pubblico, limitazioni alle funzioni religiose con divieto di eseguire cori, passaggio alla didattica a distanza. In aggiunta a queste misure, è stato introdotto il divieto di ricevere più di un ospite alla volta nelle abitazioni private, il divieto di spostamenti per i residenti in aree con oltre 200 casi settimanali per 100.000 abitanti, ed è stato introdotto l'obbligo del doppio tampone negativo con una quarantena di almeno cinque giorni per i viaggiatori che arrivano da aree ad alto rischio. Per monitorare meglio la diffusione nel Paese delle varianti inglese e sudafricana, il Ministro della Salute Jens Spahn ha disposto che i laboratori dove vengono processati i test sottopongano a sequenziamento un campione su venti anziché uno su 900 come avveniva prima.

In Olanda il governo ha prolungato sino alla prima settimana di febbraio il lockdown che originariamente doveva concludersi a metà gennaio. Il primo ministro Mark Rutte ha dichiarato in un discorso televisivo che non c'erano alternative, poiché il numero di test positivi, pur essendo diminuito per la seconda settimana consecutiva, non è sceso abbastanza velocemente. Il Governo è inoltre "estremamente

preoccupato" per le potenziali conseguenze della variante britannica, ha detto Rutte, che ha concluso: "C'è luce alla fine del tunnel con l'arrivo dei vaccini, ma vi chiediamo uno sforzo finale - è dura, mi rendo conto, ma possiamo raggiungere il traguardo".

In Danimarca, che dapprima aveva imposto un rigido lockdown soltanto nelle sette province settentrionali dello Jutland, dove sono concentrati gli allevamenti di visoni, all'inizio del 2021 ha deciso di introdurre nuove restrizioni e di estenderle a tutto il territorio nazionale, nel timore che si diffonda anche in Danimarca la variante virale proveniente dall'Inghilterra. Oltre alla chiusura di bar, ristoranti e negozi non essenziali, che erano già in vigore e sono state prolungate, è stato ridotto da 10 a 5 il numero massimo di persone che possono riunirsi in spazi pubblici.

La Svezia, nazione europea che aveva sempre evitato di imporre chiusure, regole e comportamenti obbligatori, limitandosi a semplici raccomandazioni, ha deciso di vietare la vendita di bevande alcoliche nei bar e nei ristoranti dopo le dieci di sera, imponendo la chiusura alle 22,30 agli esercizi che vendono alcolici, e di proibire gli assembramenti superiori a otto persone in spazi pubblici. Queste misure non hanno però impedito l'aggravarsi dell'epidemia, soprattutto nell'area di Stoccolma. Una commissione di inchiesta nominata dal governo il 30 giugno scorso è giunta alla prima conclusione<sup>212</sup> che il governo ha fallito nella strategia di proteggere le persone anziane e si è fatto trovare impreparato, predisponendo misure insufficienti e intempestive. La Svezia ha un tasso di mortalità per Coronavirus dieci volte superiore a quello della confinante Norvegia.

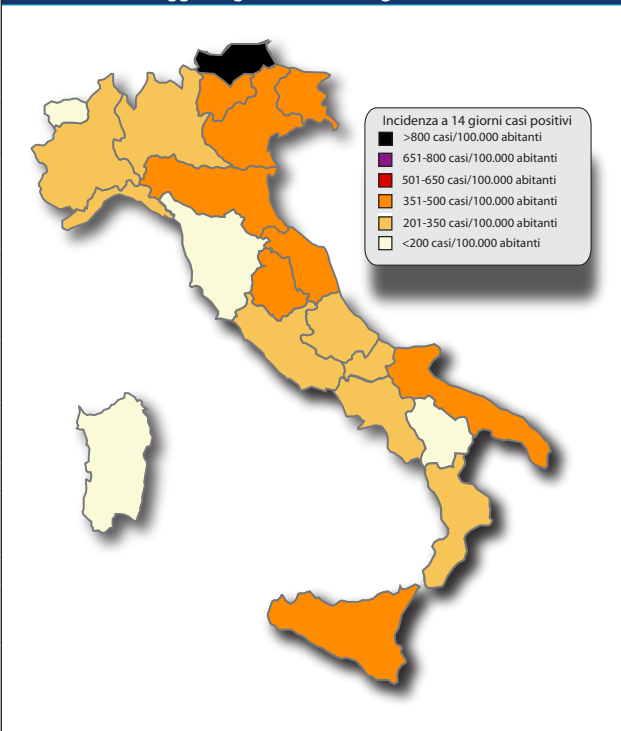
In Norvegia infatti sono state allentate alcune restrizioni introdotte all'inizio del 2021 che sembrano aver avuto l'effetto desiderato. È adesso permesso ricevere in casa sino a cinque visitatori, ed sono state alleggerite le restrizioni scolastiche, con un minore ricorso alla didattica a distanza. Rimangono invece in vigore le restrizioni per bar e ai ristoranti, ai quali è ancora vietato servire alcolici.

Tra le nazioni europee più in difficoltà c'è il Portogallo, che era uscito relativamente indenne dalla prima ondata della primavera 2020. Il governo ha chiuso le scuole per la prima volta dal marzo 2020 ed ha proclamato un lockdown nazionale, chiudendo le attività non essenziali e obbligando la gente a non uscire di casa se non per attività indispensabili. Particolarmente preoccupante è la situazione del sistema sanitario: i letti di terapia intensiva sono occupati per circa il 90% della capacità complessiva, e le ambulanze attendono per ore davanti agli ospedali con i malati a bordo in attesa che si liberi un letto.

In Asia è l'India il Paese con più casi positivi e decessi, ma dopo aver sfiorato a metà settembre i 100.000 casi giornalieri, adesso il numero dei casi giornalieri è in calo su livelli meno allarmanti, anche in considerazione del fatto che nel Paese vivono oltre 1,3 miliardi di abitanti. Da una indagine sierologica condotta su un campione di 29.000 adulti tra il 17 agosto e il 22 settembre è emersa una presenza degli anticorpi contro il SARS-CoV-2 nel 7,1% della popolazione, contro lo 0,73% di una analoga indagine condotta tra l'11 maggio e il 4 giugno. Se si proietta questo dato sull'intera popolazione del paese si ricava che oltre 95 milioni di indiani avrebbero già contratto l'infezione. Nella capitale New Dehli le sierologie suggeriscono che un quarto della popolazione è stata infettata. L'epidemia è arrivata anche nelle remote Isole Andamane, nel Golfo del Bengala, abitate da sei tribù di Andamanesi, in tutto una cinquantina di indigeni di origine mongolo-africana, che vivono nelle isole da migliaia di anni e che

212 Om commissionen, *Strategin att skydda de äldre har misslyckats*, 15 dicembre 2020. <https://bit.ly/2KAgcJu>

Fase 2: monitoraggio regionale 18 - 24 gennaio 2021



| Regione/Pa            | incidenza a 14 giorni casi / 100.000 abitanti | Trend settimanale | Rt medio 14 gg [intervallo di confidenza] | Trend settimanale |
|-----------------------|---|-------------------|---|-------------------|
| Abruzzo               | 232,93  | ↓                 | 0,92 [0,75-1,18]                          | ↓                 |
| Basilicata            | 168,82  | ↓                 | 0,89 [0,41-1,36]                          | ↓                 |
| Calabria              | 204,63  | ↓                 | 0,86 [0,59-1,18]                          | ↓                 |
| Campania              | 223,49  | ↓                 | 0,94 [0,73-1,00]                          | ↔                 |
| Emilia-Romagna        | 379,20  | ↓                 | 0,84 [0,85 -1,20]                         | ↓                 |
| Friuli-Venezia Giulia | 476,61  | ↓                 | 0,82 [0,64-1,10]                          | ↓                 |
| Lazio                 | 275,95  | ↓                 | 0,80 [0,70-0,99]                          | ↓                 |
| Liguria               | 251,05  | ↓                 | 0,94 [0,80-1,13]                          | ↓                 |
| Lombardia             | 241,38  | ↓                 | 0,92 [0,79-1,05]                          | ↑                 |
| Marche                | 357,65  | ↓                 | 0,95 [0,78-1,14]                          | ↔                 |
| Molise                | 267,21  | ↓                 | 1,39 [0,80-2,16]                          | ↑                 |
| Piemonte              | 239,03  | ↓                 | 0,89 [0,76-1,09]                          | ↓                 |
| P.A. Bolzano          | 911,87  | ↑                 | 0,88 [0,72-1,13]                          | ↓                 |
| P.A. Trento           | 379,52  | ↑                 | 0,67 [0,34-1,14]                          | ↓                 |
| Puglia                | 357,88  | ↓                 | 0,95 [0,84-1,15]                          | ↓                 |
| Sardegna              | 165,92  | ↓                 | 0,85 [0,65-1,10]                          | ↓                 |
| Sicilia               | 375,10  | ↓                 | 1,04 [0,75-1,35]                          | ↓                 |
| Toscana               | 155,94  | ↔                 | 0,96 [0,86-1,15]                          | ↔                 |
| Umbria                | 362,35  | ↑                 | 1,03 [0,89-1,30]                          | ↓                 |
| Valle d'Aosta         | 164,76  | ↓                 | 0,92 [0,63-1,32]                          | ↓                 |
| Veneto                | 363,16  | ↓                 | 0,68 [0,57-0,84]                          | ↓                 |
| <b>ITALIA</b>         | <b>289,35</b>                                 | <b>↓</b>          | <b>0,84 [0,75-0,98]</b>                   | <b>↓</b>          |

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

furono decimati nel XIX secolo dai colonizzatori inglesi e dalle malattie da essi portate.

In Cina, dove ha avuto origine l'epidemia ed i contagi sono stati quasi azzerati, l'attenzione è rivolta a bloccare i casi di importazione ed a tracciare i focolai locali effettuando massicce campagne di test. Dall'inizio di gennaio, a seguito di alcuni focolai locali, nella tre province settentrionali dello Hebei, dello Heilongjiang e dello Jilin, circa 30 milioni di persone si trovano in lockdown o non possono viaggiare. Anche a Taiwan, nazione che è stata tra le prime ad essere interessata dall'epidemia fuori dalla Cina continentale e che a oggi ha fatto registrare in totale meno di 900 casi e appena 7 decessi, il governo ha alzato il livello di allerta dopo la scoperta di 4 casi di trasmissione locale, che fanno seguito ad un altro caso registrato a dicembre il primo dallo scorso aprile. È stato così annullato il Festival delle Lanterne di Taiwan, organizzato ogni anno in occasione del capodanno lunare e che è diventato una delle maggiori attrazioni turistiche della nazione. La Thailandia, una delle prime nazioni ad essere colpite dall'epidemia a gennaio 2020, e tra quelle che hanno avuto più successo nel contenere il coronavirus, a partire dall'inizio del 2021 ha imposto nuove misure ad ampio raggio, in conseguenza del rapido aumento dei casi. Il primo ministro, Prayuth Chan-ocha, non ha imposto un lockdown obbligatorio, che avrebbe comportato l'erogazione di sussidi alle persone rimaste senza lavoro, ma ha esortato la gente a rimanere a casa. Nella capitale Bangkok sono stati chiusi scuole, bar, locali di intrattenimento e palestre. I datori di lavoro sono stati esortati a consentire il lavoro da casa, ma i centri commerciali e i cinema sono stati autorizzati a rimanere aperti e i ristoranti possono servire cibo al coperto fino alle 21.00.

In Malesia il governo, a causa del rapido incremento dei casi di positività, ha imposto un lockdown della durata di due settimane nella capitale Kuala Lumpur e in cinque stati, con limitazioni nelle attività sociali e negli spostamenti da uno stato all'altro. Le imprese che ope-

rano nei settori economici essenziali potranno continuare ad operare ma a capacità ridotta, così come supermercati, banche e cliniche private, mentre i ristoranti potranno offrire solo servizi da asporto. Chiusura alle 20 anche per i ristoranti e i bar in Giappone, dove le autorità sono preoccupate per il recente incremento dei casi positivi, soprattutto a Tokyo, dove il numero dei casi è salito a livelli che non si vedevano da maggio. Il governo ha dichiarato uno stato di emergenza sino al 7 febbraio, dapprima limitato nella capitale Tokyo e in tre prefetture vicine di Saitama, Kanagawa e Chiba, quindi anche ad altre sette prefetture, tra cui Kyoto e Osaka. Nel complesso le restrizioni riguardano oltre la metà della popolazione del Paese. Le restrizioni riguardano soprattutto bar e ristoranti, che secondo il governo sono le principali aree a rischio. Si tratta comunque di misure meno stringenti rispetto a quelle imposte durante la prima ondata: allora le scuole e le attività commerciali non essenziali erano per lo più chiuse, mentre adesso le scuole sono rimaste aperte. Un sondaggio recentemente condotto dalla televisione pubblica NHK ha evidenziato che il 77% della popolazione ritiene che le Olimpiadi estive, che dovrebbero svolgersi in Giappone dal 23 luglio all'8 agosto, dovrebbero essere posticipate o cancellate.

La situazione è in peggioramento anche in Corea del Sud, dove la risalita dei nuovi contagi, soprattutto nell'area della capitale Seoul, ha fatto scattare l'allarme nel governo, che è stato tra i più efficienti al mondo nel contrastare l'epidemia in questi mesi. Sono state introdotte alcune restrizioni dapprima nell'area metropolitana di Seoul, quindi il tutto il paese, come il divieto di assembramenti in spazi pubblici di 10 o più persone, e la chiusura di palestre, luoghi di culto e centri commerciali. Il governo ha inoltre deciso di incrementare l'attività di test e di utilizzare la polizia e l'esercito come supporto per l'attività di tracciamento dei contatti.

Nell'area mediorientale e del Mediterraneo sud-orientale il paese più in sofferenza attualmente è la Turchia, dove il numero dei casi e dei

decessi ha avuto una impennata da quando il governo ha deciso di includere nelle statistiche ufficiali anche i casi asintomatici, che prima non venivano conteggiati. Sono state introdotte misure come il coprifuoco notturno, restrizioni per i movimenti delle persone non in età da lavoro, didattica a distanza e limitazione del servizio di bar e ristoranti all'asporto.

In Israele la rapida risalita dei casi intorno a metà dicembre ha spinto il governo a disporre un terzo lockdown, dopo il primo in primavera e il secondo nel mese di settembre: negozi chiusi, trasporti pubblici ridotti, parziale chiusura delle scuole, possibilità di uscire solo nel raggio di un chilometro da casa. Il governo ha avviato una campagna di vaccinazione che prevede di immunizzare l'intera popolazione entro il mese di marzo.

In Bahrain a causa della recente risalita dei casi il Ministero della Salute ha deciso di sospendere il servizio al coperto in bar e ristoranti e di disporre il passaggio alla didattica a distanza per le scuole pubbliche e private.

In Arabia Saudita la situazione appare in miglioramento. A partire dal mese di ottobre il paese ha gradualmente riaperto alla Umrah, il pellegrinaggio minore che può essere effettuato in qualunque periodo dell'anno, mentre per quest'anno è stato vietato ai pellegrini non sauditi lo Hajj, il pellegrinaggio maggiore della durata di una settimana che ogni buon musulmano deve compiere almeno una volta nella vita, e che deve essere obbligatoriamente effettuato nell'ultimo mese dell'anno islamico, che quest'anno cadeva tra il 22 luglio e il 19 agosto. A partire dalla metà di settembre sono state parzialmente rimosse le restrizioni sui voli internazionali introdotte a marzo. A partire dal 1 gennaio 2021 verranno inoltre rimosse tutte le restrizioni attualmente in essere per gli spostamenti interni.

In Africa sino ad oggi l'impatto della pandemia è stato meno grave che in Asia, Europa o Nord-America, anche se il numero dei decessi per Covid-19 ha già superato quello dell'epidemia di Ebola in Africa Centrale del 2014. La maggiore familiarità dei paesi africani con le malattie infettive ha fatto sì che molti paesi siano riusciti a reagire velocemente con quarantene ed altre misure di contenimento: non a caso il Senegal si trova al secondo posto, dietro la Nuova Zelanda, nella classifica stilata dalla rivista *Foreign Policy*<sup>213</sup> delle nazioni che hanno meglio affrontato la pandemia. Dall'inizio di dicembre tuttavia il numero dei casi e dei decessi è tornato ad aumentare, soprattutto in Sud Africa, dove la variante 501Y.V2, più trasmissibile, è diventata il ceppo dominante e dove il governo ha recentemente introdotto nuove restrizioni. L'aumento dei casi ha messo sotto pressione gli ospedali nella maggior parte delle province, causando l'aumento del fabbisogno di ossigeno, insieme a un maggior numero di operatori sanitari infettati.

L'Oceania è sino ad oggi il continente meno colpito dalla pandemia. In Australia dopo mesi di lockdown, la situazione è tornata alla normalità. Il 7 dicembre a Melbourne, capitale dello Stato di Victoria, è atterrato il primo volo internazionale dopo cinque mesi di chiusura. Nel Nuovo Galles del Sud, lo stato più popoloso, dove si trova la città di Sidney, il governo ha deciso, sulla base dell'assenza di nuovi casi positivi per molti giorni consecutivi, di eliminare ogni restrizione sul numero di persone ai matrimoni, nei bar e alle funzioni religiose, e di rimuovere il divieto di ballare nei locali pubblici. E in Nuova Zelanda, una delle nazioni al mondo che hanno avuto maggior successo nel contenimento dell'epidemia, il governo ha annunciato la rimo-

213 *The Covid-19 Global Response Index*. <https://globalresponseindex.foreignpolicy.com/>

zione delle residue misure restrittive introdotte ad agosto a seguito di un focolaio individuato nella capitale Auckland, che aveva portato anche a posticipare ad ottobre le elezioni politiche.

### Quanto è diffusa l'epidemia in Italia?

Al momento (dati del Ministero della Salute, 1 febbraio) i casi confermati totali in Italia sono 2.560.957, compresi 88.845 decessi e 2.024.523 persone guarite. Sui 447.589 casi attualmente positivi, 425.077 (95%) si trovano in isolamento domiciliare, 20.260 (4,5%) sono ricoverati con sintomi lievi o medi, e 2.252 (0,5%) sono ricoverati in terapia intensiva. Il 13,9% dei casi attualmente positivi si trova in Campania; seguono Lazio (13,7%), Puglia (11,6%), e Lombardia (10,8%). Per quanto riguarda i decessi, 27.150 (30,6%) si sono verificati in Lombardia; segue l'Emilia-Romagna con 9.510 (10,7%) e il Veneto con 8.970 (10,1%)<sup>214</sup>.

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. L'ultimo report disponibile, relativo alla settimana tra il 18 e il 24 gennaio e che fotografa le infezioni avvenute nella prima metà di gennaio, conferma i segnali positivi evidenziati nel corso della settimana precedente. Il numero dei casi positivi infatti, dopo il calo del 13% della settimana precedente, ha fatto registrare una ulteriore contrazione del 18%, mentre il tasso di trasmissibilità  $R_t$ , che nella settimana precedente era tornato appena al di sotto del valore 1 (0,97), si è abbassato a 0,84 ed è al di sotto del valore 1 per l'intero intervallo di confidenza (0,75-0,98). Sulla base delle linee di indirizzo fornite dal Ministero della Salute e dall'Istituto Superiore di Sanità<sup>215</sup>, nella settimana considerata l'Umbria è l'unica Regione considerata a rischio alto, contro le quattro della settimana scorsa. Dieci Regioni (Abruzzo, Friuli-Venezia Giulia, Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Province di Bolzano e Trento, Puglia, Toscana) sono a rischio moderato, e solo per una (Provincia di Bolzano) è segnalata una elevata probabilità di progredire a rischio alto nel prossimo mese nel caso in cui l'attuale trasmissibilità rimanga invariata. Tutte le restanti regioni sono considerate a rischio basso, con il solo Molise a rischio di progressione verso il rischio moderato. Nel complesso l'incidenza in tutte le Regioni o Province autonome è lontana da quei 50 casi settimanali per 100.000 abitanti che permetterebbero di ripristinare sul territorio la completa identificazione dei casi e tracciamento dei contatti: il valore più basso nella settimana considerata si registra in Basilicata con 70 casi, il più elevato nella provincia di Bolzano con oltre 580 casi.

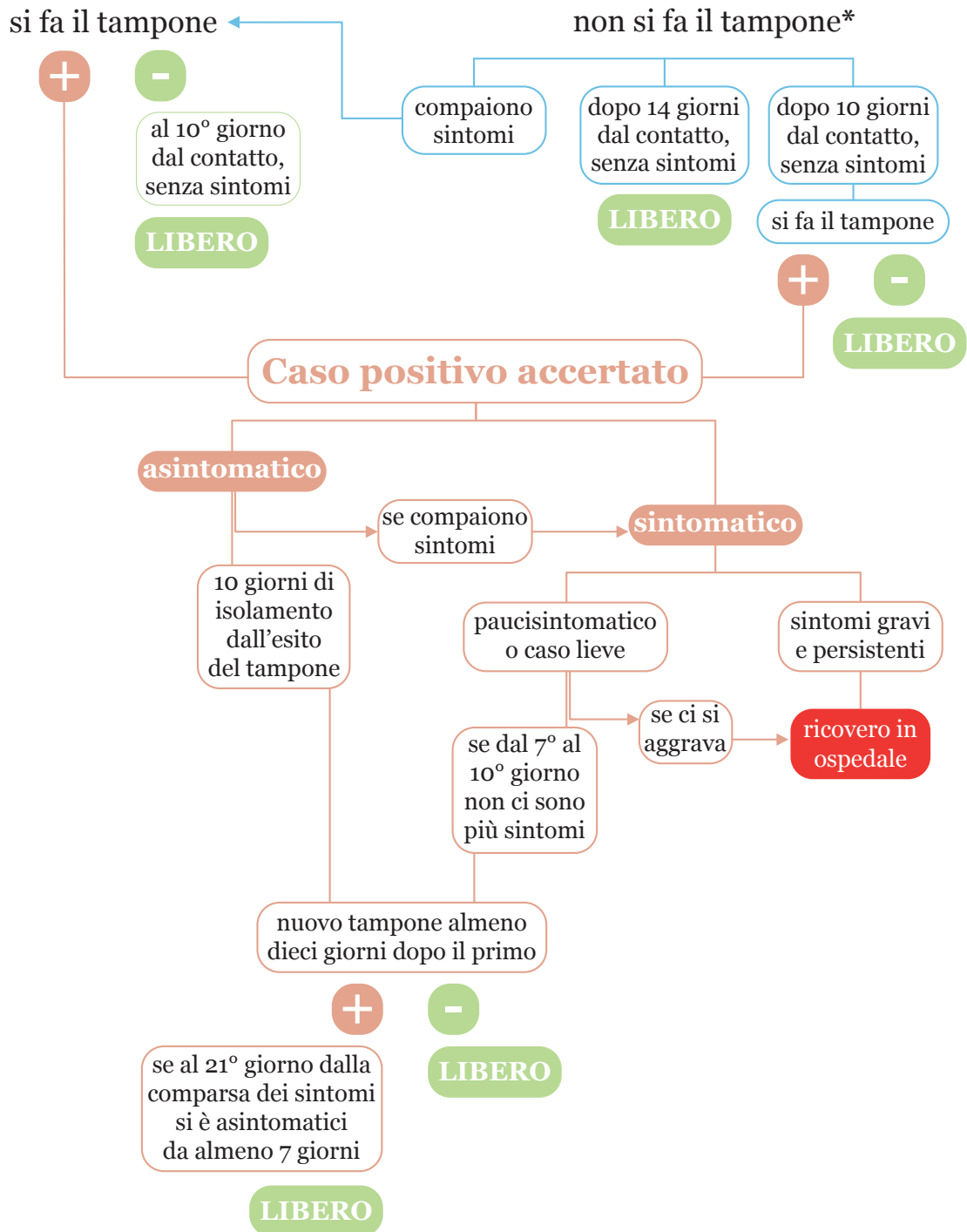
Nella settimana presa in considerazione, l'incidenza cumulativa degli ultimi 14 giorni è diminuita, passando da 339,24 a 289,35 casi per 100.000 abitanti. A livello territoriale, l'incidenza a 14 giorni è stabile o in diminuzione in tutte le regioni tranne l'Umbria e le province di Trento e Bolzano; quest'ultima è anche l'area dove si registra il più

214 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.

215 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>

## Contatto stretto con caso positivo

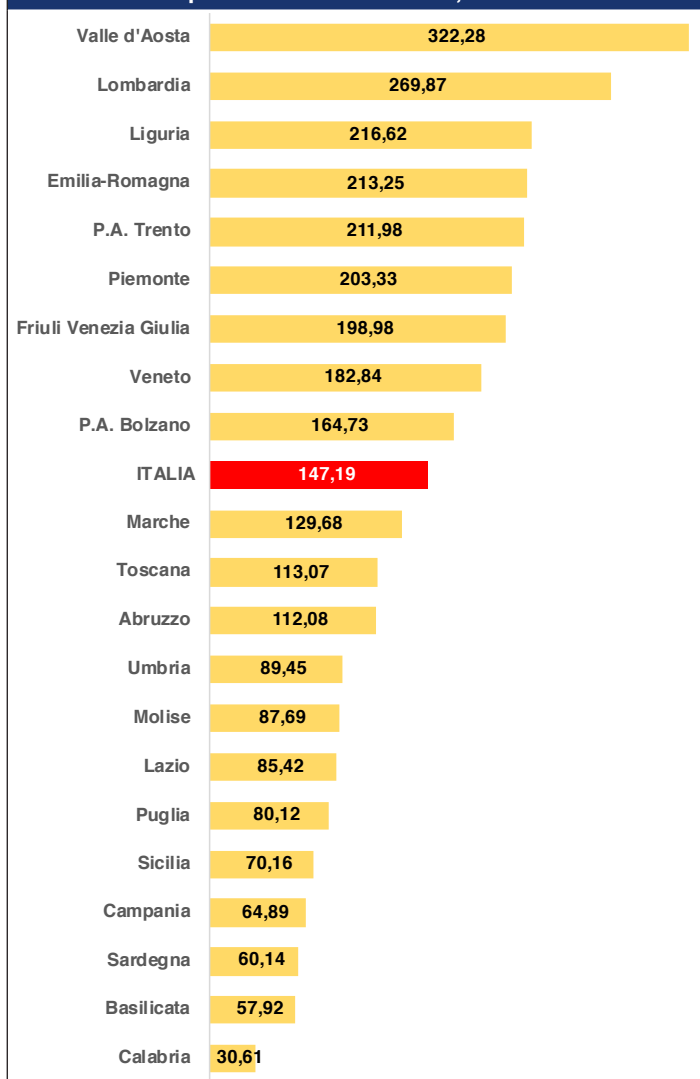
inizio quarantena di dieci giorni a partire dal contatto e valutazione del medico di base/dell'ASL



\*attualmente è il caso di gran lunga più frequente

Elaborazione de Il Post ([www.ilpost.it](http://www.ilpost.it)) sulla Circolare del Ministero della Salute del 12 ottobre 2020

### Decessi Covid-19 per 100.000 abitanti in Italia, 1 febbraio 2021



Elaborazione su dati ISTAT e Ministero della Salute - Protezione Civile

elevato tasso di incidenza, oltre il triplo della media italiana. La Regione che ha fatto registrare il maggior numero di casi positivi è stata la Lombardia (11.108), seguita da Sicilia (9.023), Emilia-Romagna (8.454), Lazio (8.050) e Veneto (7.501). In Valle d'Aosta si sono registrati 98 casi totali.

Con la riduzione dell'incidenza e del numero dei casi positivi migliora anche la capacità di tracciamento dei casi. Nella settimana considerata, otto Regioni o Pp.Aa. sono riuscite ad effettuare per tutti i casi positivi una regolare indagine epidemiologica, come nella settimana precedente, ed ulteriori otto lo hanno fatto in più del 90% dei casi. La regione con la performance peggiore è la Sardegna, che ha effettuato il tracciamento nell'81,5% casi. È ulteriormente diminuito il numero dei casi per i quali non si è riusciti ad individuare un link epidemiologico è lievemente diminuito (29.432 contro 33.339 della settimana precedente), ed è aumentata la percentuale di casi positivi individuati attraverso l'attività di tracciamento (dal 28,7% al 31,7%). Rimane invece stabile la percentuale dei casi rilevati attraverso la comparsa dei sintomi (dal 31,5% al 31,4%). Il 23,6% dei casi è stato rilevato tramite attività di screening, mentre per il restante 13,3% dei casi non è nota la ragione dell'accertamento diagnostico. Nel complesso, i casi positivi diagnosticati nella settimana compresa

tra il 21 e il 27 dicembre sono stati 85.536, in calo del 18% rispetto alla settimana precedente. Nella settimana oggetto di analisi sono stati effettuati 983.053 tamponi molecolari<sup>216</sup>, in calo del 3,5% rispetto alla settimana precedente, con un tasso di positività sceso dal 10,3% all'8,7%.

Dopo il calo della settimana precedente, si conferma il trend di calo dell'indice di trasmissione nazionale ( $R_t$ ), che viene calcolato sui casi sintomatici, passato da 0,97 a 0,84 ed inferiore al valore 1 per l'intero intervallo di confidenza. L'indice  $R_t$  risulta in aumento soltanto in Lombardia e Molise, mentre è stabile o in calo in tutte le altre regioni e province autonome. Le uniche Regioni ad avere un valore superiore a 1 sono Molise (1,39), Sicilia (1,04) e Umbria (1,03). Tra le altre Regioni, Lazio e Veneto sono le uniche ad avere un valore inferiore a 1 per l'intero intervallo di confidenza.

Per quanto riguarda infine la tenuta dei servizi sanitari territoriali, la situazione è in miglioramento: sono 13, contro le nove del rilevamento precedente, le Regioni o Pp.Aa. che non hanno superato le 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. Il tasso di occupazione dei posti letto in area medica è superiore al 40% in quattro Regioni o Pp.Aa. su 21 contro le sei della settimana scorsa, con i valori più elevati registrati in Friuli-Venezia Giulia (52%) e nelle Marche (46%). Sono otto, contro le 11 della settimana precedente, le Regioni o Pp.Aa. che fanno registrare un tasso di occupazione delle terapie intensive pari o superiore al 30%. I valori più elevati si riscontrano nelle province di Trento (40%) e in Puglia (39%). Nel corso della settimana presa in considerazione il numero dei ricoverati è continuato a diminuire: i ricoverati in terapia intensiva sono passati da 2.503 a 2.400, con un calo del 4,1%, mentre i ricoverati in area medica sono passati da 22.757 a 21.309, con un calo del 6,4%.

In conclusione, la situazione fotografata dal monitoraggio della settimana 18.24 gennaio presenta un quadro di incoraggiante miglioramento, con la decisa diminuzione del numero complessivo dei casi e dell'indice  $R_t$  e il miglioramento degli indicatori di pressione sulla capacità di tracciamento e sulle strutture ospedaliere. Tuttavia il quadro complessivo presenta ancora non poche criticità, sia per le forti variazioni tra una regione e l'altra, sia per il contesto internazionale ed europeo, caratterizzati da elevate incidenze anche in paesi confinanti e dalla circolazione di varianti virali con una potenziale maggiore capacità di trasmissione. L'epidemia resta in una fase delicata, ed un nuovo rapido aumento nel numero di casi nelle prossime settimane è possibile, qualora non venissero mantenute rigorosamente misure di mitigazione sia a livello nazionale che regionale.

È pertanto opportuno mantenere una drastica riduzione delle interazioni fisiche tra le persone, evitando tutte le occasioni di contatto con persone al di fuori del proprio nucleo abitativo, rimanendo a casa il più possibile, adottando comportamenti individuali rigorosi e rispettando il distanziamento fisico e l'uso corretto delle mascherine. I dati sulla mortalità complessiva pubblicati dall'Istat<sup>217</sup>, e relativi al periodo 1 gennaio-30 ottobre di tutti i 7.903 comuni italiani, con una stima per il mese di novembre, evidenziano come l'epidemia abbia colpito il Paese in modo assai diseguale tra la prima e la seconda ondata. Nel periodo della prima ondata, compreso tra i mesi di mar-

<sup>216</sup> Al fine di avere un confronto omogeneo tra le due settimane, sono stati omessi dal conteggio e dal calcolo del tasso di positività i tamponi antigenici, rilevati a partire dal 15 gennaio e che verranno considerati a partire dal prossimo rilevamento (25-31 gennaio).

<sup>217</sup> <https://www.istat.it/it/archivio/240401>



zo e maggio 2020, vi sono stati oltre 50.000 decessi in più rispetto alla media del quinquennio 2015-2019, pari ad un incremento del 31,3%, a fronte di 33.394 decessi “ufficiali” per COVID-19 nello stesso periodo (dati Protezione Civile). In questa fase tuttavia l’eccesso di mortalità è stato distribuito in maniera assai diseguale sul territorio nazionale: +83% nel Nord-Ovest, +30% nel Nord-Est, +8% al Centro, +5% al Sud, +3% nelle Isole. A fronte di Regioni come la Lombardia, dove tra febbraio e maggio i decessi sono aumentati del 111% rispetto alla media dei cinque anni precedenti, in Regioni come la Campania o la Sicilia il numero dei decessi è rimasto invariato. Nel Centro-Sud le uniche regioni che hanno fatto registrare incrementi statisticamente significativi sono stati le Marche (+27%), l’Abruzzo e la Puglia (+11% per entrambe).

Nei quattro mesi estivi (giugno-settembre) i dati complessivi sulla mortalità si sono riavvicinati alla media degli anni precedenti, con un incremento dei decessi su base nazionale di circa 3.500 unità, pari all’1,8% con il valore più basso di 0,6% nel Nord-Ovest e il più elevato del 3% delle Isole.

A partire dalla fine di settembre il numero dei casi e dei decessi da COVID-19 è tornato progressivamente a crescere, ma questa volta i dati dell’ISTAT evidenziano chiaramente come l’incremento della mortalità abbia riguardato l’intero territorio nazionale. La fotografia del bimestre ottobre-novembre 2020 riporta circa 31.500 decessi in più rispetto alla media del quinquennio precedente, pari ad un incremento del 30%, a fronte di 19.682 decessi ufficiali per COVID-19 nello stesso periodo. E stavolta l’incremento dei decessi è significativo in tutte le aree del paese: +45% nel Nord-Ovest, +26% nel Nord-Est e al Centro, +25% al Sud, +20% nelle Isole.

Nel complesso, i primi undici mesi del 2020 hanno fatto registrare più di 660.000 decessi, oltre 75.000 in più rispetto alla media del periodo 2015-2019, corrispondente ad un incremento della mortalità del 13,1%. A fine 2020 i decessi saranno probabilmente probabilmente più di 730.000, e il tasso di mortalità complessivo supererà i 12 decessi per 1.000 abitanti, il livello più alto mai raggiunto dopo la seconda guerra mondiale.

### 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 2021<sup>218</sup>. Sono stati adottati vari provvedimenti al fine di introdurre misure di distanziamento sociale, con limitazioni agli spostamenti e chiusure di attività economiche e sociali. Attualmente<sup>219</sup> sono in vigore sull’intero territorio nazionale, fino al 5 marzo 2021, le seguenti misure:

- obbligo di avere sempre con sé la mascherina e di 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

218 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.

219 Dpcm del 14 gennaio 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, n. 11 del 15 gennaio 2021, S.O. n. 2*. Decreto-Legge n. 2 del 14 gennaio 2021, *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. Decreto legge n. 1 del 5 gennaio 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 3 del 5 gennaio 2021; Decreto Legge n. 172 del 18 dicembre 2020, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 313 del 18 dicembre 2020; Decreto legge n. 158 del 2 dicembre 2020, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica*

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

- è obbligatorio mantenere una distanza di sicurezza interpersonale di almeno un metro, fatte salve le eccezioni previste e validate dal Comitato Tecnico-Scientifico;
- Sull’intero territorio nazionale è vietato 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;
- 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;
- È consentito, nell’ambito della stessa 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;
- 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 legittimamente 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;
- i soggetti con infezione respiratoria caratterizzata da febbre superiore a 37,5° C devono rimanere a casa e contattare il proprio medico curante;
- l’accesso a parchi, ville e giardini pubblici è condizionato al rispetto del divieto di assembramento e del rispetto della distanza interpersonale di almeno un metro; è consentito l’accesso ai minori, anche accompagnati da familiari o baby sitter; è inoltre consentito l’accesso di bambini e ragazzi a luoghi nei quali si svolgono attività ludiche, ricreative ed educative organizzate, al chiuso ed all’aria aperta, nel rispetto delle linee guida fissate dal dipartimento per le politiche della famiglia<sup>220</sup>;

*Italiana, Serie Generale*, n. 299 del 2 dicembre 2020; Decreto legge n. 157 del 30 novembre 2020, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 297 del 30 novembre 2020; Decreto legge n. 125 del 7 ottobre 2020, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 248 del 7 ottobre 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.

220 Le 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, elaborate dal

- sono sospese le attività dei parchi tematici o di divertimento;
- 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 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;
- 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, sportivi 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 sopra individuate; 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 chiusi gli impianti dei comprensori sciistici, che possono essere utilizzati soltanto dagli atleti, professionisti e non, riconosciuti di interesse nazionale dal CONI e dalle sue federazioni, dal Comitato italiano paralimpico (CIP), e dalle rispettive federazioni. A partire dal 15 febbraio gli impianti possono essere utilizzati da parte degli sciatori amatoriali solo a seguito dell'adozione di apposite linee guida, finalizzate ad evitare assembramenti di persone, da parte della Conferenza delle Regioni e delle Province autonome e validate dal Comitato Tecnico-Scientifico;
- Nel caso di svolgimento di competizioni sportive sul territorio italiano che prevedano la presenza di atleti, tecnici, giudici, commissari di gara e accompagnatori provenienti da paesi per i quali è vietato l'ingresso in Italia o per i quali è prevista la quarantena, questi ultimi devono aver effettuato un test molecolare o antigenico con esito negativo entro 48 ore dall'arrivo in Italia ed essere in possesso di un certificato che attesti la loro negatività al virus;
- le manifestazioni pubbliche sono consentite soltanto in forma statica, a condizione che siano osservate le distanze sociali prescritte e le altre misure di contenimento;
- Le attività di sale giochi, sale scommesse, sale bingo e casinò sono sospese;
- Sono sospesi gli spettacoli di cinema, sale teatrali, sale da concerto e in altri spazi anche all'aperto;
- sono sospese le attività 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;
- nelle abitazioni private è fortemente raccomandato di non ricevere persone diverse dai conviventi, salvo che per esigenze lavorative o situazioni di necessità ed urgenza;
- Sono vietate le sagre e le fiere di qualunque genere e gli eventi analoghi;
- 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;
- 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 religiose<sup>221</sup>;
- l'apertura di musei, biblioteche ed altri istituti culturali è consentita tutti i giorni dal lunedì al venerdì, con esclusione dei giorni festivi, a condizione che essi garantiscano modalità di accesso contingentato e comunque tale da evitare assembramenti;
- l'attività didattica ed educativa per il primo ciclo di istruzione e per i servizi educativi per l'infanzia continua a svolgersi in presenza, con uso obbligatorio 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. A decorrere dal 18 gennaio 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, tranne che nelle regioni che si trovano in "zona rossa" (vedi oltre), nelle quali la didattica sarà svolta interamente a distanza<sup>222</sup>. 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;
- 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

Dipartimento per le politiche per la famiglia, si trovano all'allegato 8 del Dpcm del 14 gennaio 2021.

221 protocolli da 1 a 7 in allegato al Dpcm del 14 gennaio 2021.

222 Decreto Legge n. 1 del 5 gennaio 2021, art. 4

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 dei trasporti, 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;

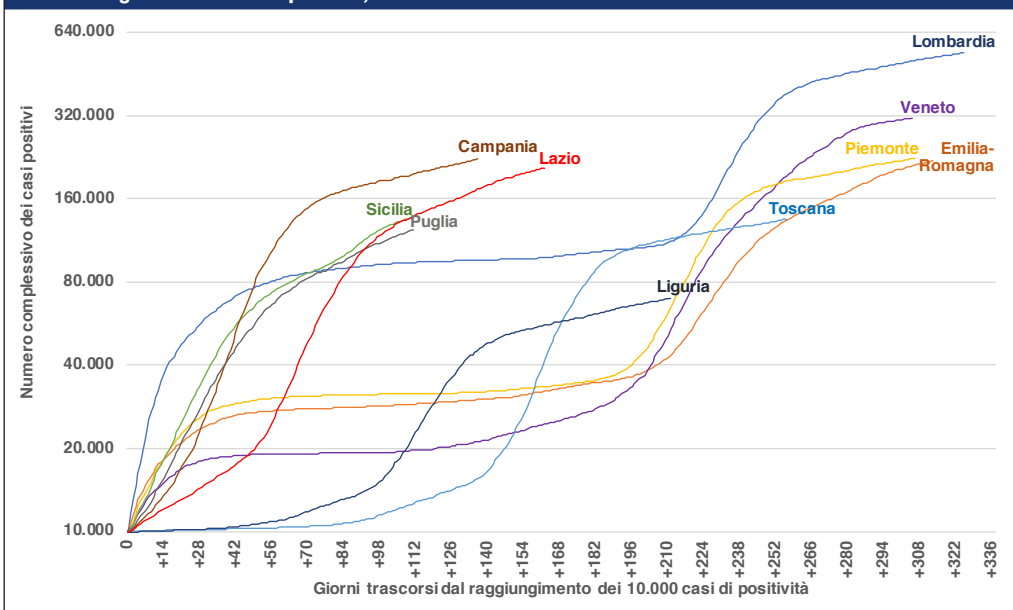
- Le riunioni degli organi collegiali delle istituzioni scolastiche ed educative di ogni ordine e grado possono essere svolte solo con modalità a distanza. Gli enti gestori provvedono ad assicurare la pulizia degli ambienti e gli adempimenti amministrativi e contabili concernenti i servizi educativi per l'infanzia. L'ente proprietario dell'immobile può autorizzare, in raccordo con le istituzioni scolastiche, l'ente gestore ad utilizzare 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 nazionali<sup>223</sup> 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 comunque denominate, programmate dalle istituzioni scolastiche di ogni ordine e grado, 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 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 Ricerca<sup>224</sup> nonché sulla base del protocollo per la gestione di casi confermati e sospetti di Covid-19<sup>225</sup>; 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

223 Allegato 8 del Dpcm del 14 gennaio 2021.

224 Allegato 18 del Dpcm del 14 gennaio 2021.

225 Allegato 22 del Dpcm del 14 gennaio 2021.

Le dieci Regioni italiane con più casi, 1 febbraio 2021



Dati Ministero della Salute - Protezione Civile

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;
- A decorrere dal 15 febbraio 2021 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;
- 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;
- È vietato per gli accompagnatori sostare nelle sale d'aspetto del pronto soccorso, e sono disposte limitazioni per l'accesso dei visitatori di altre strutture sanitarie (case di riposo, hospice, strutture riabilitative);
- Sono adottate disposizioni organizzative finalizzate a contenere la diffusione del virus nei penitenziari e negli istituti penali per minorenni;
- Le attività di commercio al dettaglio di qualunque natura e dimensione possono svolgersi a condizione del rispetto della distanza interpersonale di un metro, dell'ingresso dilazionato dei clienti e della loro permanenza solo per il tempo necessario per l'acquisto dei beni; tale attività deve inoltre svolgersi nel rispetto

delle linee guida definite dal dalla Conferenza delle Regioni e delle province autonome<sup>226</sup>;

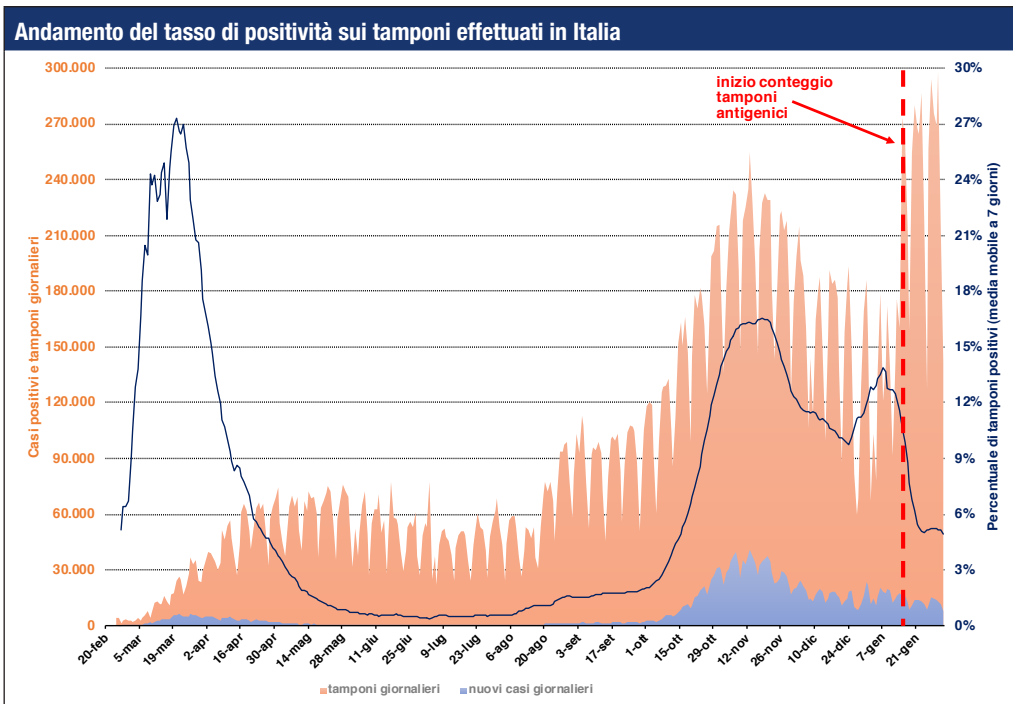
- nei giorni festivi e prefestivi sono chiusi gli esercizi commerciali presenti all'interno dei centri commerciali e dei mercati, a eccezione di farmacie, parafarmacie, presidi sanitari, punti vendita di generi alimentari, prodotti agricoli e florovivaistici, tabacchi, edicole e librerie;
- le attività 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 47.25 (commercio al dettaglio di bevande), 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 nazionali<sup>227</sup>. 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 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 regioni<sup>228</sup>;
- le attività delle strutture ricettive sono esercitate a condizione che sia assicurato il mantenimento del distanziamento sociale, 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 regioni<sup>229</sup>;
- 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 lo-

226 Le misure per gli esercizi commerciali sono contenute negli allegati 9, 10 e 11 al Dpcm del 14 gennaio 2021.

227 I protocolli per la ristorazione sono contenuti negli allegati 9 e 10 al Dpcm del 14 gennaio 2021.

228 Il protocollo per i servizi alla persona (acconciatori, estetisti e tatuatori) è contenuto negli allegati 9 e 10 al Dpcm del 14 gennaio 2021.

229 Il protocollo per le attività ricettive è contenuto negli allegati 9 e 10



Elaborazione su dati Ministero della Salute - Protezione Civile

cale qualora necessario per contenere l'emergenza Covid-19; l'erogazione dei servizi deve, comunque, essere modulata in modo tale da evitare il sovraccollamento dei mezzi di trasporto nelle fasce orarie della giornata in cui si registra la maggiore presenza di utenti. Per le medesime finalità il Ministro delle infrastrutture e dei trasporti può disporre riduzioni, sospensioni o limitazioni nei servizi di trasporto, anche internazionale, automobilistico, ferroviario, aereo, marittimo e nelle acque interne, anche imponendo specifici obblighi agli utenti, agli equipaggi, nonché ai vettori ed agli armatori;

- Le attività produttive e commerciali di ogni tipo, ad eccezione di quelle espressamente vietate, sono consentite nel rispetto dei protocolli di regolamentazione sottoscritti dal Governo, dai Ministeri competenti e dalle Parti Sociali finalizzati al contenimento della diffusione dell'epidemia<sup>230</sup>;

Il Ministero della Salute individua tramite ordinanza le regioni che, sulla base del monitoraggio dei dati epidemiologici<sup>231</sup>, 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 sopra indicati, e si applicano comunque le misure anti-contagio previste dai protocolli e dalle linee guida che regolano le varie attività.

Nelle regioni in cui il livello di incidenza settimanale supera i 50 casi per 100.000 abitanti, sulla base del monitoraggio dei dati epidemiologici<sup>232</sup> il Ministero della salute individua le Regioni che si collocano in uno scenario di tipo 2 e con un livello di rischio almeno moderato, ovvero che si collocano in uno scenario di tipo 1 e con un livello

al Dpcm del 14 gennaio 2021.

230 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 25 ottobre 2020.

231 *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 14 gennaio 2021. <https://bit.ly/3j6deaS>

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

lo di rischio alto (c.d. “zona arancione”) o in uno scenario almeno di tipo 3 e con un livello di rischio almeno moderato (c.d. “zona rossa”). A queste regioni si applicano ulteriori misure restrittive, come dettagliato più avanti. L'applicazione di queste misure restrittive può essere prevista anche su parti specifiche del territorio regionale o provinciale. Le misure adottate producono sono in vigore per una durata minima di quindici giorni, salvo che dai risultati del monitoraggio non emerga la necessità di misure più rigorose. Il Ministro della salute verifica con frequenza almeno settimanale la situazione epidemiologica ed aggiorna l'elenco delle Regioni. Per passare ad uno scenario di rischio inferiore la Regione dovrà evidenziare per almeno 14 giorni dati epidemiologici compatibili con la nuova e migliorata situazione. È infine previsto che il Ministro della salute, d'intesa con il presidente della Regione interessata, possa esentare specifiche aree della Regione interessata dall'applicazione delle misure previste per i due tipi di zona.

Attualmente<sup>233</sup> non vi sono Regioni in “zona rossa” né in “zona bianca”; le regioni che si trovano in “zona arancione” sono la Sardegna sino al 6 febbraio, Puglia, Umbria, Sicilia e Provincia di Bolzano sino al 15 febbraio. Tutte le altre regioni si trovano in “zona gialla”.

Per le Regioni che si collocano in zona arancione le misure ulteriormente restrittive rispetto a quelle valide su tutto il territorio nazionale sono le seguenti:

- 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;
- 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 attività dei servizi di ristorazione (fra cui bar, pub, ristoranti, gelaterie, pasticcerie), ad eccezione delle attività delle mense e del catering aziendali. Resta consentita la sola ristorazione con consegna a domicilio nel rispetto delle norme igienico sanitarie sia per l'attività di confezionamento che di trasporto, nonché la ristorazione da asporto sino alle 18 per le attività con codice Ateco 56.3 (Bar e esercizi simili senza cucina) e 47.25

233 Ministero della Salute, Ordinanze del 29 gennaio 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 25 del 31 gennaio 2021. Ministero della Salute, Ordinanza del 23 gennaio 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 18 del 23 gennaio 2021. Ministero della Salute, Ordinanza del 22 gennaio 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 18 del 23 gennaio 2021. Ministero della Salute, Ordinanza del 16 gennaio 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 12 del 16 gennaio 2021.

(commercio al dettaglio di bevande), 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 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.

Queste le restrizioni per le Regioni che si collocano in zona rossa:

- 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 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 attività commerciali al dettaglio, fatta eccezione per i generi alimentari e di prima necessità<sup>234</sup>, 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. Resta consentita la sola ristorazione con consegna a domicilio nel rispetto delle norme igienico sanitarie sia per l'attività di confezionamento che di trasporto, nonché la ristorazione da asporto sino alle 18 per le attività con codice Ateco 56.3 (Bar e esercizi simili senza cucina) e 47.25 (commercio al dettaglio di bevande), 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;
- 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

234 Le attività commerciali ammesse sono contenute nell'allegato 23 al Dpcm del 14 gennaio 2021.

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;

- fermo restando lo svolgimento in presenza della scuola dell'infanzia, della scuola primaria, degli asili nido e della prima media, le attività scolastiche e didattiche si svolgono 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 specifica 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 attività di servizi alla persona (es. parrucchieri, barbieri, estetisti, tatuatori), salvo quelle espressamente consentite<sup>235</sup>;
- 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;
- 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 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.

Sul sito della Protezione civile è disponibile una apposita sezione<sup>236</sup> nella quale è raccolta tutta la normativa prodotta in merito all'emergenza coronavirus dalle amministrazioni centrali e periferiche.

### Possiamo viaggiare in Italia ed all'estero?

Non esiste alcuna limitazione agli spostamenti su tutto il territorio nazionale e per gli stati di San Marino e Città del Vaticano, fatta eccezione per eventuali provvedimenti determinati da rischio epidemiologico in aree specifiche.

Per quanto riguarda l'ingresso in Italia dall'estero, la normativa vigente in Italia<sup>237</sup> 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

235 I servizi alla persona ammessi sono contenuti nell'allegato 24 al Dpcm del 14 gennaio 2021.

236 <http://www.protezionecivile.gov.it/attivita-rischi/rischio-sanitario/emergenze/coronavirus/normativa-emergenza-coronavirus>

237 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

ti l'ingresso in Italia e, nel caso di provenienza da stati dell'elenco E (vedi punti sotto), il motivo dello spostamento. Nel caso di soggiorno o transito nei 14 giorni precedenti l'ingresso in Italia in paesi degli elenchi D ed E, il viaggiatore sarà tenuto 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 evitato 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;
- Ai viaggiatori in arrivo dal Regno Unito di Gran Bretagna e Irlanda del nord, sino al 5 marzo 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 merci<sup>238</sup>;
- (elenco D) Australia, Giappone, Nuova Zelanda, Repubblica di Corea, Ruanda, 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.

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.

238 Ministero della Salute, Ordinanza del 9 gennaio 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* n. 7 dell'11 gennaio 2021. Il Dpcm del 14 gennaio 2021, art.14

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;

- sino al 15 febbraio è interdetto il traffico aereo dal Brasile e sono vietati l'ingresso e il transito nel territorio nazionale alle persone che nei quattordici giorni antecedenti hanno soggiornato o transitato in Brasile. Le persone che si trovano già nel territorio nazionale e che tra il 3 e il 16 gennaio hanno soggiornato o transitato in Brasile, anche se asintomatiche, sono obbligate a comunicare immediatamente l'avvenuto ingresso nel territorio nazionale al Dipartimento di prevenzione dell'azienda sanitaria competente per territorio e a sottoporsi a tampone<sup>239</sup>.

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;
- 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

comma 2, estende la validità di questa ordinanza sino al 5 marzo 2021.

239 Ministero della Salute, Ordinanza del del 30 gennaio 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* n. 24 del 30 gennaio 2021. Ministero della Salute, Ordinanza del del 16 gennaio 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* n. 13 del 18 gennaio 2021.

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.

Il Ministero degli Esteri, sul proprio sito, ha predisposto un questionario interattivo<sup>240</sup> 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](http://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 pubblicato<sup>241</sup> 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 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.

#### **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

240 <https://infocovid.viaggiasesicuri.it/>

241 *Considerations for implementing a risk-based approach to international travel in the context of COVID-19*, 16 dicembre 2020. <https://bit.ly/3ayUyjj>

problema, Commissione Europea e UNESCO hanno pubblicato<sup>242</sup> una serie di suggerimenti per individuare, contrastare e bloccare la diffusione di queste notizie, compresa una serie di dieci infografiche educative che possono aiutare i cittadini a identificare, sfatare e contrastare le teorie del complotto.

Il 22 settembre, a margine della 75<sup>a</sup> 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 solidarietà<sup>243</sup>.

Uno degli argomenti più a rischio di disinformazione è certamente quello dei vaccini contro il Covid-19 e della loro efficacia. Questo tema è particolarmente rilevante anche in Italia, dove negli ultimi anni si sono diffuse sui vaccini false informazioni 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. Per contrastare questo problema, 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, che ha raccolto in un documento<sup>244</sup>, nel quale 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 vacci-

no. Per quanto riguarda la gestione clinica dei pazienti, l'Istituto dispone di una pluriennale esperienza nella gestione di pazienti affetti da malattie respiratorie infettive, con reparti provvisti di posti letto ad alto isolamento. Il personale dell'INMI viene costantemente formato sul corretto utilizzo dei dispositivi di protezione individuale, che permettono di fornire assistenza ai pazienti affetti da malattie infettive in condizioni di sicurezza. L'isolamento tempestivo di eventuali casi sospetti in strutture ad elevato livello di protezione permette di ridurre il rischio per la collettività.

### **Approfondimenti**

[www.who.int](http://www.who.int) – World Health Organization  
[www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu) - European Centre for Disease Prevention and Control  
<https://www.covid-nma.com/dataviz/> - living mapping of ongoing research  
<https://www.cdc.gov/> - Centers for Disease Control and Prevention - U.S. Department of Health & Human Services  
<https://www.ema.europa.eu> - European Medicines Agency  
<https://www.fda.gov/> - U.S. Food and Drug Administration  
<http://www.cidrap.umn.edu/> - Center for Infectious Diseases and Policy – University of Minnesota  
<https://promedmail.org> – ProMED International Society for Infectious Diseases  
<https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> - Johns Hopkins University, Center for Systems Science and Engineering (CSSE)  
<https://ourworldindata.org/coronavirus>  
<https://www.worldometers.info/coronavirus/> - Worldometers  
<https://covid-radar.org/> - Interaction Design Solutions  
[www.governo.it](http://www.governo.it) – Presidenza del Consiglio dei Ministri  
[www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it) – Ministero della Salute  
<http://www.protezionecivile.gov.it> – Presidenza del Consiglio, Dipartimento per la Protezione Civile  
<http://www.istat.it> - Istituto Italiano di Statistica  
<https://covid19.infn.it/> - Statistiche sul Covid-19 a cura dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare  
[www.viaggiare Sicuri.it](http://www.viaggiare Sicuri.it) – Ministero degli Esteri  
[www.iss.it](http://www.iss.it) – Istituto Superiore di Sanità  
[www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it) - Agenzia Italiana del Farmaco  
[www.inmi.it](http://www.inmi.it) – Istituto Nazionale Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani"

<sup>242</sup> European Commission - UNESCO, *Identifying conspiracy theories*. <https://bit.ly/2DZqjEz>

<sup>243</sup> Who, Un, Unicef, Unaid, Undp, Unesco, UN Global Pulse, Ifrc, Joint news release, *Covid-19 pandemic: countries urged to take stronger action to stop spread of harmful information*. <https://bit.ly/361QohO>

<sup>244</sup> WHO - Regional Office for Europe, *Best guidance - How to respond to vocal*

*vaccine deniers in public*, 2017. <https://www.euro.who.int/vaccinedeniers>