

Coronavirus: quello che c'è da sapere – 21 ottobre 2021



Sommario

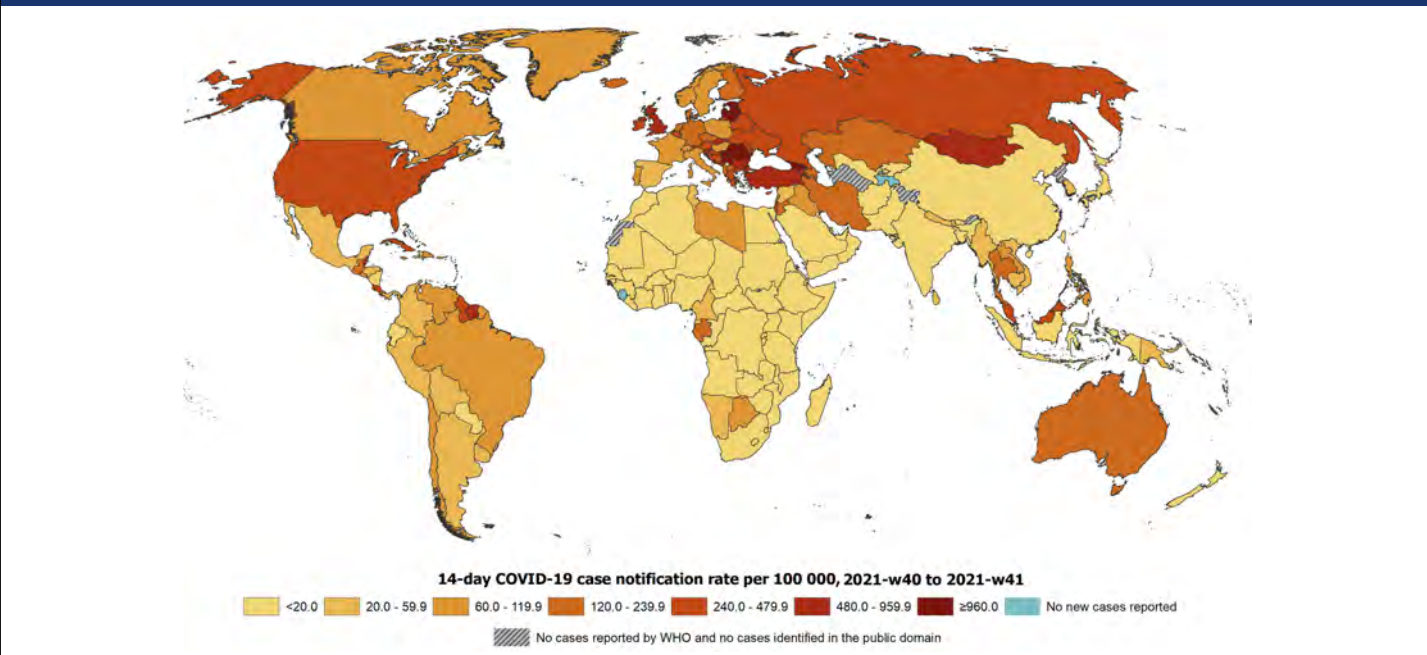
Quando è iniziata l'epidemia?	2	Come viene diagnosticata la malattia Covid-19?.....	26
Quando è arrivata in Italia?	2	Che cosa sono i test sierologici? a cosa servono?	27
A cosa è dovuta l'infezione?.....	2	Chi viene colpito dalla malattia Covid-19?	28
Quanto è diffusa l'epidemia?.....	2	Quanto è letale il virus? Quali sono i fattori di rischio?	28
Che cosa sono i coronavirus?	4	Quali sono le conseguenze a medio e lungo termine del Covid-19?	32
Qual è l'origine del virus?	4	Il virus può diventare endemico?.....	35
Il virus può mutare?	6	Esiste un vaccino?.....	35
Come si trasmette l'infezione?	11	Quali sono le terapie disponibili?.....	59
I bambini sono più soggetti all'infezione?	16	Quali sono i rischi sanitari legati all'epidemia?	74
La malattia può essere trasmessa da una persona senza sintomi?	19	Quali sono i rischi politici, economici e sociali legati all'epidemia?	77
L'infezione può essere trasmessa dagli animali all'uomo (e viceversa)?.....	20	Quanto è diffusa l'epidemia in Italia?.....	79
Come è possibile limitare la diffusione del virus?	21	Quali misure sono state prese in Italia?	81
È utile indossare la mascherina?	22	Possiamo viaggiare in Italia ed all'estero?	87
Quanto dura l'immunità data dall'infezione?	22	Dove è possibile trovare informazioni affidabili?	89
Cosa fare se si sospetta di aver contratto l'infezione?.....	25		

Indice dei grafici e delle tabelle

Incidenza del Covid-19 negli ultimi 14 giorni, casi per 100.000 abitanti, settimane 40-41 (4 - 17 ottobre)	1	Andamento della campagna vaccinale per regione, 21 ottobre 2021 ...	45
Totale casi e decessi nel mondo, 21 ottobre 2021	3	Efficacia della vaccinazione in Italia per fasce di età, 13 ottobre 2021	47
I quattro scenari possibili di inizio dell'epidemia	5	Prime 10 nazioni per numero di nuovi casi, 21 ottobre 2021	56
Riepilogo delle principali varianti virali	7	Sperimentazioni cliniche approvate in Italia al 14 giugno 2021.....	60
Incidenza del Covid-19 in Europa, casi per 100.000 abitanti, settimane 40-41 (4 - 17 ottobre).....	8	L'epidemia in Italia, 21 ottobre 2021.....	67
Incremento giornaliero dei casi positivi nel mondo nell'ultimo mese ..	11	Nuovi casi positivi in Italia nell'ultimo mese.....	68
Strumenti di mitigazione per ridurre la trasmissione del virus.....	12	Decessi Covid-19 per 100.000 abitanti in Italia, 21 ottobre 2021	70
Decessi Covid-19 per milione di abitanti, 21 ottobre 2021	14	Tasso di positività dei tamponi effettuati in Italia.....	73
Distribuzione dei casi nel mondo e in Europa, 21 ottobre 2021	16	Le dieci Regioni italiane con più casi, 21 ottobre 2021	75
Le dieci nazioni con più casi e decessi, 21 ottobre 2021.....	18	Indicatori dell'epidemia per regione, 21 ottobre 2021	78
Casi positivi per fasce di età in Italia 21 settembre - 20 ottobre	28	Fase 2: monitoraggio regionale 4 - 10 ottobre 2021	79
Decessi per fasce di età in Italia, 13 ottobre 2021	31	Mortalità in eccesso in Italia nel 2020-2021 rispetto alla media 2015-2019	80
Casi e decessi giornalieri nelle aree più colpite, 21 ottobre 2021	34	Decessi in Italia 1 agosto 2020 - 31 luglio 2021 a confronto con la media 2015-2019.....	83
Candidati vaccini in fase clinica, 21 ottobre 2021	37	Andamento dei decessi in Italia suddivisi per regione, gennaio 2020 - luglio 2021	85
Vaccini approvati per l'utilizzo, 14 ottobre 2021	41		
Andamento delle vaccinazioni nel mondo, 21 ottobre 2021	42		
Andamento della campagna vaccinale in Italia, 21 ottobre 2021	44		

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

Incidenza del Covid-19 negli ultimi 14 giorni, casi per 100.000 abitanti, settimane 40-41 (4 - 17 ottobre)



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 (Yangtze) 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. L'analisi del sangue di oltre 38.000 donatori sani a Wuhan e in altre due città cinesi, Shenzhen (estremo sud) e Shijiazhuang (estremo nord) tra gennaio ed aprile 2020 ha evidenziato una prevalenza, ovvero una percentuale di persone che avevano sviluppato anticorpi contro il virus SARS-CoV-2, del 2,66% a Wuhan, dello 0,033% a Shenzhen e dello 0,0028% a Shijiazhuang¹. È ormai confermato però che il mercato è stato soltanto il primo amplificatore dell'infezione, iniziata settimane prima. Nel corso di una conferenza stampa svoltasi a Wuhan il 9 febbraio 2021 con gli esperti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) chiamati ad indagare sull'origine dell'epidemia, si è appreso infatti che il primo caso di Covid-19 a Wuhan è datato 8 dicembre 2019 e non aveva alcuna relazione con il mercato di Huanan². Ma la data dello spillover, ovvero della prima trasmissione del virus dall'animale all'uomo, è con ogni probabilità ancora precedente: nei due mesi precedenti circa 90 persone erano state ricoverate con sintomi simili a quelli del Covid-19 nella Cina centrale. Le autorità cinesi hanno eseguito test anticorpali su due terzi di questi pazienti, senza trovare traccia di infezione. Ma a distanza di più di un anno gli anticorpi potrebbero essere scesi a livelli non più rilevabili, ed occorrerebbero quindi studi sistematici su campioni di sangue prelevati all'epoca per capire se il virus si stesse diffondendo in Cina prima del dicembre 2019. Studi, questi, che al momento le autorità sanitarie cinesi non hanno autorizzato³. Gli scienziati dell'Università del Kent hanno applicato al SARS-CoV-2 un modello ricavato dalla scienza della conservazione per la stima della data di estinzione delle specie animali e vegetali, e sono giunti alla conclusione che il virus è emerso in Cina tra l'inizio di ottobre e la metà di novembre 2019, e nel gennaio 2020 aveva già una diffusione globale⁴.

Quando è arrivata in Italia?

Le analisi delle acque di scarico condotte dall'Istituto Superiore di Sanità⁵ hanno evidenziato presenza di RNA di SARS-CoV-2 nei campioni prelevati a Milano e Torino il 18 dicembre 2019 e a Bologna il 29 gennaio 2020. Tracce di RNA virale sono state individuate in sei campioni di acque reflue raccolti a Roma e Milano tra febbraio ed aprile 2020, uno dei quali effettuato a Milano il 24 febbraio, tre gior-

ni dopo il primo caso accertato di positività a Codogno⁶. Una ricerca realizzata dall'Università di Siena e dall'Istituto Tumori di Milano, pubblicata a novembre 2020, aveva individuato anticorpi contro il SARS-CoV-2 nei sieri di alcuni pazienti che si erano sottoposti a screening oncologico per la prevenzione del cancro al polmone presso l'Istituto dei tumori di Milano, in alcuni casi anche nel mese di settembre 2019⁷. Tuttavia all'esito di un retest sui sieri effettuato qualche mese dopo in due laboratori indipendenti su richiesta dell'OMS, non è stato possibile confermare questa ipotesi⁸.

Sempre a Milano, un gruppo di ricercatori dell'Università statale ha condotto una analisi retrospettiva sui tamponi oro-faringei e sulle urine dei casi sospetti di morbillo raccolti tra agosto 2019 e febbraio 2020 nell'ambito della rete di sorveglianza integrata morbillo e rosolia MoRoNet, ed ha individuato tracce di RNA virale in undici campioni, in cinque dei quali sono stati riscontrati anche anticorpi contro il SARS-CoV-2. Sembra dunque che il virus circolasse in Lombardia nella tarda estate del 2019⁹.

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 SARS-CoV, 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'OMS¹⁰, ad oggi (21 ottobre 2021) i casi accertati complessivi sono 241.411.380, con 4.912.112 decessi. Ad oggi sono complessivamente 222 le nazioni e i territori con almeno un caso di positività.

Sono 15 le nazioni e i territori che non hanno comunicato casi di positività: 11 si trovano in Oceania (Isole Cook, Kiribati, Nauru, Micronesia, Niue, Isola Norfolk, Isole Pitcairn, Tokelau, Tonga, Tuvalu, Isola di Wake), tre in Asia (Isola di Natale, Corea del Nord, Turkmenistan) e una in Africa (Sant'Elena).

Per circa un mese e mezzo dall'inizio dell'epidemia, sino al 20 febbraio 2020 circa, la quasi totalità dei casi è rimasta concentrata nella Cina continentale, con pochi contagi importati in altre nazioni. A partire dalla seconda metà del mese di febbraio 2020 si sono accesi nuovi focolai, dapprima in Corea del Sud, Iran ed Italia, e successivamente in tutto il mondo.

6 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/j.scitotenv.2020.139652>

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

8 Emanuele Montomoli, Giovanni Apolone, et al. *Timeline of SARS-CoV2 spread in Italy: results from an independent serological retesting*. medRxiv, July 19, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.07.14.21260491>

9 Amendola, A., Canuti, M., et al. *Molecular Evidence for SARS-CoV-2 in Samples Collected From Patients With Morbilliform Eruptions Since Late Summer 2019 in Lombardy, Northern Italy*. Available at SSRN: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3883274>

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

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

A livello globale, la discesa del numero globale dei casi osservata nelle ultime settimane si è fermata. Nella settimana 14-20 ottobre il numero complessivo dei casi è stato di 2,85 milioni, marginalmente più elevato di quello della settimana precedente. Il continente dove si registra il maggior numero di casi è l'Europa (47 milioni, +13,8%); seguono le Americhe (799.000, -10,3%), quindi l'Asia (520.000, -13,1%), l'Africa (40.000, -14%) e l'Oceania (19.500, -2,6%).

Nella stessa settimana, il numero dei decessi è stato di circa 47.600, con un aumento di poco superiore all'1% rispetto alla settimana precedente. Il maggior numero di decessi si è registrato in Europa (19.100, +8,3%); seguono le Americhe (19.000, +3,7%), l'Asia (7.900, -12,5%), l'Africa (1.400, -25,2%) e l'Oceania (204, -4,7%).

Che cosa sono i coronavirus?

I coronavirus, così chiamati per la caratteristica forma a coroncina, sono una famiglia di virus a RNA che causa infezioni negli esseri umani e in vari animali, tra cui uccelli e mammiferi come cammelli, gatti, pipistrelli. Tra le quattro famiglie in cui sono suddivisi (alfa, beta, gamma e delta), i coronavirus alfa e beta sono i più rilevanti per la salute pubblica, a causa della loro capacità di trasferirsi dagli animali all'uomo (zoonosi o spillover). SARS-CoV, SARS-CoV-2, e MERS-CoV sono tutti coronavirus beta con alta morbilità, mortalità e trasmissibilità. Altri coronavirus umani, sia della varietà alfa che beta, sono i responsabili di circa un terzo dei casi di raffreddore comune, e causano talvolta gastroenteriti. Questi virus sono costituiti da proteine non strutturali e da quattro proteine strutturali: spike (S), envelope (E), membrana (M), e nucleocapside (N). La proteina N stabilizza il genoma RNA, mentre le proteine S, E e M costituiscono l'involucro virale. L'analisi filogenetica ha dimostrato che SARS-CoV-2 e SARS-CoV appartengono a un ceppo diverso rispetto al MERS-CoV, ed il SARS-CoV-2 è più strettamente vicino ai coronavirus isolati nei pipistrelli tra il 2015 e il 2018 che al SARS-CoV. Per entrare nelle cellule umane il virus SARS-CoV-2 condivide con il SARS-CoV, ma in maniera più efficiente, la capacità di legarsi con l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), mentre il virus MERS-CoV usa la dipeptidil peptidasi 4 (DPP4). Anche la patogenicità è diversa tra i tre virus: quella del SARS-CoV-2 e del SARS-CoV è legata a una reazione infiammatoria sregolata del sistema immunitario, chiamata "tempesta di citochine", mentre il virus MERS-CoV colpisce gli interferoni dell'ospite per inattivare le cellule natural killer. Oltre ad avviare le tempeste di citochine, il virus SARS-CoV-2 è responsabile di vari tipi di morte cellulare, come piroptosi, apoptosi e necrosi¹¹.

Qual è l'origine del virus?

Dopo una missione a Wuhan durata quasi un mese, tra gennaio e febbraio 2021, il gruppo di esperti nominati dall'OMS ha pubblicato un documento¹² nel quale si ipotizzano quattro scenari possibili su come il virus si sia diffuso tra gli uomini:

- (possibile-probabile) trasmissione zoonotica diretta all'uomo (spillover) da un animale, quasi certamente un pipistrello della famiglia dei Rinolofidi, comunemente definiti "ferro di cavallo";
- (probabile-molto probabile) trasmissione zoonotica indiretta, tramite un ospite intermedio, per esempio il pangolino, un felino come il gatto domestico, o un mustelide come il visone;

11 Nicola Petrosillo, *Comparing Coronaviruses*. The Scientist, Vol. 35, Issue 3, June 2021. <https://bit.ly/3ijXgNP>

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

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

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

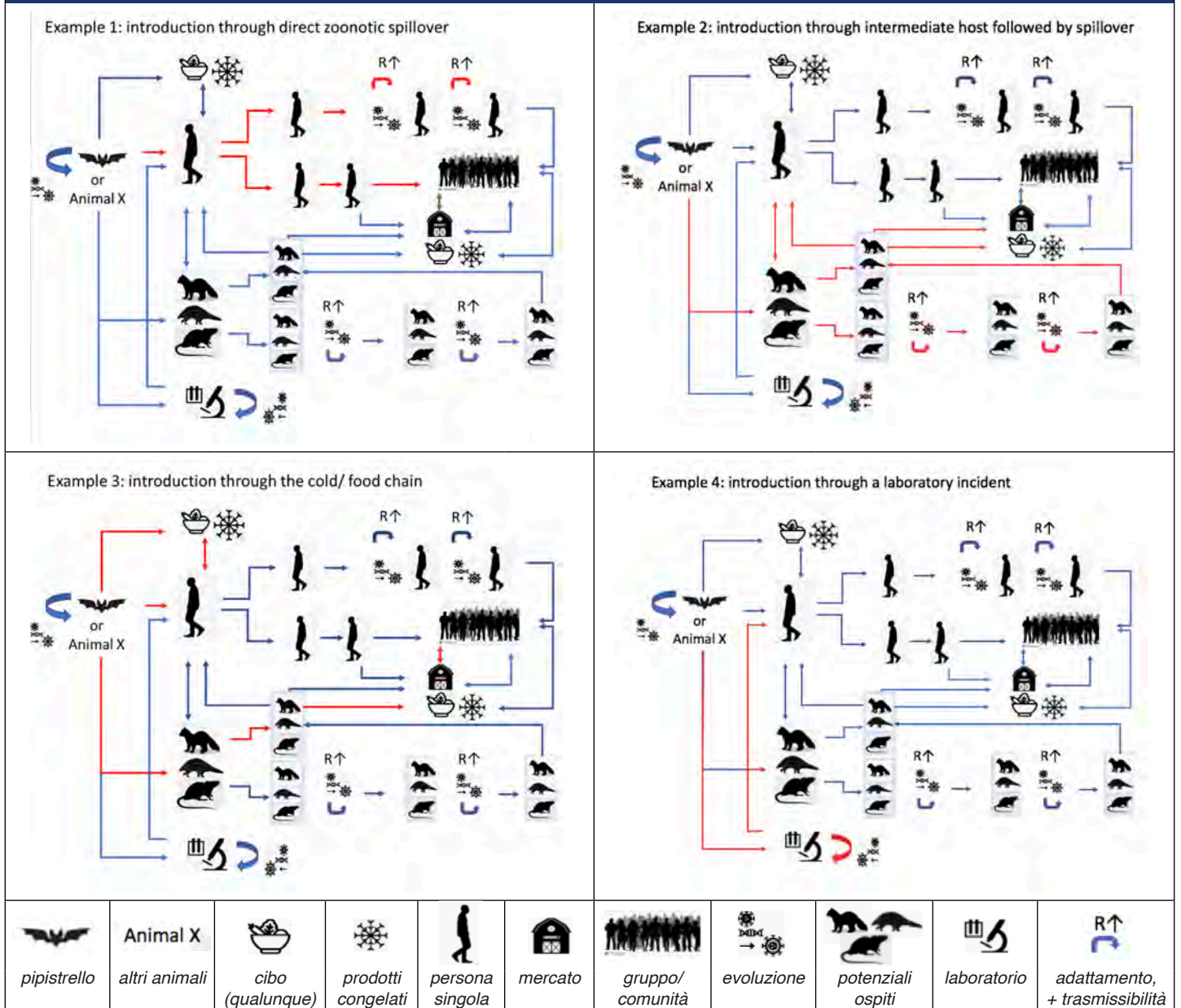
Nel presentare il documento, il direttore generale dell'OMS Tedros Adhanom Ghebreyesus ha sottolineato le difficoltà che ha avuto il team di scienziati, nel corso della missione in Cina, ad accedere ai dati grezzi, ed ha auspicato ulteriori analisi su tutte le ipotesi individuate dalla ricerca, comprese quelle sul laboratorio di virologia di Wuhan¹³; pochi giorni dopo una nota del Dipartimento di Stato USA ha sottolineato che "lo studio degli esperti internazionali sull'origine del virus SARS-CoV-2 è stato notevolmente ritardato e non ha avuto accesso a dati e campioni completi e originali"¹⁴. Il 12 agosto 2021 l'OMS ha emesso una nota ufficiale con la quale invita gli Stati a depoliticizzare la situazione ed a cooperare per accelerare gli studi sull'origine dell'epidemia, creando un quadro d'azione comune per i futuri patogeni emergenti con potenziale pandemico. A tal fine, l'OMS ha ribadito che è necessario avere accesso ai dati grezzi e poter ristare i sieri dei primi potenziali casi del 2019 in modo da cercare di risalire alla data dello spillover, così come avere accesso ai dati ed alle procedure dell'Istituto di virologia di Wuhan per poter definitivamente escludere l'ipotesi di un incidente di laboratorio.

A seguito di revisione critica dei dati epidemiologici e filogenetici disponibili, un gruppo di virologi di tutto il mondo ha ribadito che la zoonosi costituisce una ipotesi di gran lunga più probabile rispetto all'incidente di laboratorio. I casi riscontrati a Wuhan a partire dall'8 dicembre 2019 si concentrano infatti nelle aree circostanti i mercati cittadini collocati a Nord del fiume Azzurro, in particolar modo quello di Huanan, mentre non sono stati localizzati casi in prossimità dell'Istituto di virologia di Wuhan, che si trova circa dieci miglia a sud del fiume. Questi dati concordano con l'analisi filogenetica dei primi casi, che vede la circolazione contemporanea di due ceppi virali, denominati A e B. Al ceppo B, che è diventato dominante a livello globale, appartengono i primi casi legati al mercato di Huanan, mentre il ceppo A è stato riscontrato in altri mercati cittadini, nonché in casi successivi a Wuhan e in altre parti della Cina. Una ricerca filogenetica sui virus isolati in Cina e in altri paesi nelle prime settimane della pandemia ha messo in discussione l'ipotesi, sino ad oggi prevalente, che questi due ceppi discendano l'uno dall'altro, ipotizzando invece che potrebbero essere indipendenti ancorché simili. In altre parole, vi potrebbero essere stati due spillover di altrettanti virus, evolutisi da un comune antenato: una tesi che, se confermata da analisi più approfondite, toglierebbe ulteriore credito all'ipotesi dell'inci-

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

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

I quattro scenari possibili di inizio dell'epidemia



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

dente di laboratorio¹⁵.

Anche l'Intelligence USA, chiamata dal Presidente Biden a raccogliere tutte le evidenze disponibili sull'emersione del SARS-CoV-2, ha indicato come causa più probabile l'esposizione umana ad un animale infetto avvenuta in Cina nell'area di Wuhan intorno al mese di novembre 2019, mentre l'ipotesi di un incidente di laboratorio è considerata meno probabile. Il rapporto dell'Intelligence USA ritiene inoltre che il virus non sia stato sviluppato come arma biologica, né che sia stato geneticamente modificato¹⁶.

Sarebbe infatti teoricamente possibile creare nuovi virus con fini malevoli, ma non sembra questo il caso del SARS-CoV-2: è stato chia-

ramente dimostrato¹⁷ 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. L'emersione del SARS-CoV-2 potrebbe dunque essere dovuta ad uno o più contatti con animali o con chi li commerciava. Come per la grande maggioranza dei virus umani, la spiegazione più probabile per l'origine della SARS-CoV-2 è quindi un evento zoonotico, che mostra tra l'altro sorprendenti somiglianze con la diffusione iniziale del virus della SARS nel 2003 nei mercati di Guangdong. La situazione può essere rapidamente precipitata a causa del fatto che Wuhan è la più grande città della Cina centrale, con molteplici mercati di animali, ed è un importante snodo per i viaggi e il commercio, ben collegata sia con altre città cinesi che a livello internazionale¹⁸.

15 Jonathan Pekar, Edyth Parker, et al. *Evidence Against the Veracity of SARS-CoV-2 Genomes Intermediate between Lineages A and B*. *Virological.org*, sept. 2, 2021.

<https://bit.ly/3Am2bDV>

16 Office of the Director of National Intelligence, *Unclassified Summary of Assessment on COVID-19 Origins*, aug. 27, 2021. <https://bit.ly/3Bz8nbT>

17 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>

18 Holmes, Edward C, Goldstein, Stephen A, et al. (2021, July 7). *The Origins of*

Altro fattore che potrebbe aver contribuito all'insorgere dell'epidemia potrebbe essere stato l'aumento del consumo di fauna selvatica in molte aree del sud del paese (Guangdong, Guangxi, Fujian, Jiangxi, Hunan, e Hubei), per effetto di un'altra epidemia, quella di peste suina africana, malattia virale che colpisce i suini e che si è diffusa in Cina tra il 2018 e il 2019, portando all'abbattimento di milioni di capi ed al conseguente aumento dei prezzi della carne di maiale, che è alla base della dieta cinese¹⁹. Per circa venti anni il governo cinese aveva promosso, nelle zone più povere del sud della Cina, l'allevamento a scopo alimentare di animali selvatici come zibetti, istrici, pangolini, procioni e ratti dei bambù. Questa attività, che è arrivata a dare lavoro a oltre 14 milioni di persone con un fatturato di oltre 70 miliardi di dollari, il 24 febbraio 2020, improvvisamente, fu messa fuorilegge, imponendo la chiusura degli allevamenti e la soppressione degli animali: decisione che, secondo Peter Daszak, uno degli esperti della missione OMS, potrebbe essere stata motivata dalla consapevolezza del ruolo che potrebbe aver avuto la fauna selvatica nell'insorgere dell'epidemia da coronavirus²⁰. Tra il maggio 2017 e il novembre 2019 nei mercati di Wuhan sono stati venduti oltre 45.000 esemplari di animali selvatici di 38 specie, tra cui 31 specie protette, spesso tenuti in gabbie affollate ed in precarie condizioni di igiene. Tra queste specie non sono stati rilevati né i pangolini né i pipistrelli, ma c'erano altri mammiferi suscettibili di infezione da coronavirus, come la civetta delle palme (*Paguma larvata*) o il cane procione (*Nyctereutes procyonoides*), che potrebbero essere stati un ospite intermedio del virus nel suo tragitto dai pipistrelli all'uomo²¹.

ferro di cavallo viene da uno studio filogenetico di un virus. Uno studio filogenetico ha messo a confronto il SARS-CoV-2 con altri tre beta-coronavirus, il Sars-CoV, il MERS-CoV e il BAT-CoV, ed ha concluso che proprio quest'ultimo è il più vicino al SARS-CoV-2, rafforzando quindi l'ipotesi che il virus sia stato trasmesso all'uomo dai pipistrelli, direttamente o per il tramite di un ospite intermedio ancora non individuato²².

Una ulteriore prova a favore della tesi che il virus sia arrivato all'uomo dai pipistrelli ferro di cavallo viene fornita dai ricercatori dell'Institut Pasteur, i quali hanno individuato coronavirus assai simili al SARS-CoV-2 tra i pipistrelli che vivono nelle caverne del Laos settentrionale, in una zona carsica della penisola indocinese. L'area RBD (Receptor Binding Domain) della proteina spike di alcuni di questi virus è quasi identica a quella del SARS-CoV-2, ed ha la stessa capacità di legarsi efficacemente con il recettore umano ACE2 rispetto al SARS-CoV-2 isolato a Wuhan nei primi casi umani. La conclusione è che virus assai simili al SARS-CoV-2, potenzialmente infettivi per l'uomo, circolano tra i pipistrelli rinolofidi nella penisola indocinese²³.

SARS-CoV-2: A Critical Review (Version 1.0.2). Zenodo. <http://doi.org/10.5281/zenodo.5112546>

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

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

21 Xiao, X., Newman, C., Buesching, C.D. et al. *Animal sales from Wuhan wet markets immediately prior to the COVID-19 pandemic*. Sci Rep 11, 11898 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91470-2>

22 Rehman, H.A., Ramzan, F., et al. *Comprehensive Comparative Genomic and Microsatellite Analysis of SARS, MERS, BAT-SARS and COVID-19 Coronaviruses*. J Med Virol. march 30, 2021. <https://doi.org/10.1002/jmv.26974>

23 Sarah Temmam, Khamsing Vongphayloth, et al. *Coronaviruses with a SARS-CoV-2-like receptor-binding domain allowing ACE2-mediated entry into human cells isolated from bats of Indochinese peninsula*. Research Square, sept. 17, 2021. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-871965/v1>

Il virus può mutare?

Durante il processo di replicazione, i virus possono “mutare”, possono cioè verificarsi errori nella trascrizione del genoma virale che avvengono dentro la cellula umana. Questo processo avviene continuamente, ed il virus SARS-CoV-2 non fa eccezione. Ci sono virus più o meno soggetti a mutare, e il SARS-CoV-2 sembra nel complesso abbastanza stabile. La maggior parte delle mutazioni non ha un impatto significativo sulla diffusione del virus, ma alcune mutazioni o combinazioni di mutazioni possono fornire al patogeno un vantaggio selettivo, come una maggiore trasmissibilità o la capacità di eludere la risposta immunitaria dell'ospite. In questi casi, queste varianti possono costituire un rischio per la salute umana, e per questo motivo è necessario effettuare il maggior numero possibile di sequenziamenti del genoma degli isolati virali. Attraverso questa attività è stato possibile, all'inizio dell'epidemia, identificare rapidamente il virus, sviluppare test diagnostici e avviare la ricerca sui vaccini. Ma continuare a fare sequenziamenti è fondamentale perché la sorveglianza genomica permette di monitorare la diffusione della malattia e l'evoluzione del virus. L'OMS ha pubblicato²⁴ una guida all'utilizzo del sequenziamento come strumento di salute pubblica, e l'ECDC ha raccolto in un report²⁵ le best practice da utilizzare per individuare le varianti, dalla raccolta dei campioni all'uso di sistemi PCR sino al sequenziamento del genoma.

Oltre al sequenziamento a partire dai campioni positivi, si stanno sperimentando sistemi complementari, come l'analisi delle acque reflue: nella città di Nizza, per esempio, tra i mesi di ottobre 2020 e marzo 2021 è stato organizzato un sistema di sequenziamento che ogni mese analizzava 113 campioni di acque di scarico raccolte nell'impianto principale della città e in 20 sobborghi. In questo modo sono state individuate le varianti prevalenti in Europa nel periodo di prelievo, e la concordanza tra i ceppi prevalenti nelle acque di scarico e quelli che emergevano dalle attività tradizionali di sequenziamento dei campioni ha dimostrato l'affidabilità di questa strategia di sorveglianza genomica²⁶.

I ricercatori della National Library of Medicine e del MIT di Boston, analizzando le sequenze virali, hanno individuato quattro momenti di evoluzione del virus: un periodo iniziale di rapida diversificazione dei ceppi per area geografica, seguito da un processo di estinzione e di omogeneizzazione globale, caratterizzato dall'affermarsi della mutazione D614G nella proteina spike, conclusosi nel marzo 2020. Tra marzo e luglio 2020 iniziano ad emergere alcune varianti caratterizzate da mutazioni nell'area della proteina N e infine, a partire da luglio 2020, emergono multiple mutazioni specifiche per varie aree geografiche, alcune delle quali hanno mostrato di avere un vantaggio selettivo, che permette cioè ad una variante di affermarsi sui ceppi virali precedenti²⁷. Tra questi vantaggi può esservi anche un miglior adattamento del patogeno all'ospite, quindi una migliore “convivenza” con l'uomo, con manifestazioni cliniche più lievi. Una ricerca realizzata

[org/10.21203/rs.3.rs-871965/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-871965/v1)

24 *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>

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

26 Géraldine Rios, Caroline Lacoux, et al. *Monitoring SARS-CoV-2 variants alterations in Nice neighborhoods by wastewater nanopore sequencing*. The Lancet Reg. Health Europe, aug. 17, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100202>

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

Riepilogo delle principali varianti virali				
	Alfa - B.1.1.7	Beta - B.1.351	Gamma - P.1	Delta - B.1.617.2
primo isolamento	Gran Bretagna	Sudafrica	Brasile	India
paesi in cui è segnalata	196	145	99	192
segnalata in Italia	si	si	si	si
maggior trasmissibilità	si	si	si	si
maggior severità/letalità	probabile, non confermata	possibile, non confermata	possibile, non confermata	in fase di valutazione
mutazioni nella proteina spike	del 69-70 HV, del 144 Y, N501Y, A570D, P681H, T716I, S982A, D1118H	L18F, D80A, D215G, del 242-244, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V	L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, H655Y, T1027I	T19R, L452R, T478K, P681R, D950N

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

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

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

Kai Kupferschmidt., *Evolving threat - New SARS-CoV-2 variants have changed the pandemic. What will the virus do next?* Science, aug 19, 2021. <https://bit.ly/3znEnPP>

Fonti: WHO, COVID-19 Weekly Epidemiological Update - <https://bit.ly/38f6ogg>. Galloway SE, Paul P, MacCannell DR, et al. *Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage — United States, December 29, 2020–January 12, 2021*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 15 January 2021. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7003e2>.

A. Rambaut, Nick Loman, et al. *Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations*, Dec 20, 2020, virological.org, <https://bit.ly/3nWgQ1A>.

H. Tegally, E. Wilkinson, et al. *Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa*, MedRxiv, Dec 22, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.12.21.20248640>.

F. Naveca, V. Nascimento, et al. *Phylogenetic relationship of SARS-CoV-2 sequences from Amazonas with emerging Brazilian variants harboring mutations E484K and N501Y in the Spike protein*, Jan 11, 2021, virological.org, <https://bit.ly/35NRwVC>.

N. R. Faria, I. Moraes Claro, et al. *Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings*, Jan 13, 2021, virological.org, <https://bit.ly/3oXqhPL>. Stanford University, *Coronavirus Antiviral & Resistance Database*, <https://covdb.stanford.edu/>

sequenziando 302 campioni virali di pazienti ricoverati alla Cleveland Clinic, nello stato americano dell'Ohio, ha "fotografato" l'evoluzione della pandemia durante la primavera 2020, quando il ceppo caratterizzato dalla mutazione D614G stava diventando dominante. L'incrocio tra i dati filogenetici e i dati clinici dei pazienti ha messo in evidenza come questo nuovo ceppo fosse caratterizzato da manifestazioni cliniche meno gravi e da un ridotto tasso di letalità rispetto ai ceppi originali sui quali aveva preso il sopravvento²⁸.

L'OMS distingue tra le varianti virali "of interest" o "under investigation", e le "variants of concern", delle quali è stata accertata la maggiore pericolosità in termini di trasmissibilità/letalità o capacità di eludere la risposta immunitaria conferita dai vaccini o da una precedente infezione. Per semplificare la nomenclatura delle principali varianti e per evitare che si associ ad esse lo stigma nei confronti dell'area geografica nella quale sono state isolate (variante "inglese", "sudafricana", "brasileana", "indiana") l'OMS ha adottato un sistema di nomenclatura basato sulle lettere dell'alfabeto greco²⁹. Attualmente quindi le "variants of concern" sono:

- Alfa o B.1.1.7, diffusasi a partire dalla fine dell'estate 2020 dalla Gran Bretagna e presente in numerosi altri paesi, tra cui l'Italia, già dalla seconda metà di ottobre³⁰, caratterizzata da una maggiore trasmissibilità nell'ordine del 50% e da una maggiore letalità rispetto al ceppo originario³¹.

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

29 WHO announces simple, easy-to-say labels for SARS-CoV-2 Variants of Interest and Concern, may 31, 2021. <https://bit.ly/3g19hVA>. WHO, *Tracking SARS-CoV-2 variants*, <https://bit.ly/3uPIG34>

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

31 Erik Volz1, Swapnil Mishra, et al. Report 42 - *Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: insights from linking epidemiological and genetic data*. Imperial College London Report 42, 31 dicembre 2020. <https://bit.ly/3pFVVBb>

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

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

- Beta o B.1.351, osservata per la prima volta in campioni prelevati nel mese di ottobre 2020 in Sudafrica. Questa variante appare caratterizzata da una maggiore capacità di "evadere" dal sistema immunitario³².
- Gamma o P.1, individuata in Brasile a fine 2020; essa condivide alcune mutazioni con la variante Beta e si ritiene possa essere caratterizzata anch'essa da una capacità di "evasione" dalla risposta immunitaria data dall'infezione naturale o dai vaccini³³. Una ricerca epidemiologica³⁴ ha messo in correlazione l'incremento del tasso di letalità a partire dal mese di febbraio 2021 nello stato brasiliano del Paraná con il contemporaneo aumento di prevalenza della variante Gamma.
- Delta o B.1.617.2, isolata nel mese di aprile 2021 in India, in coincidenza con l'aumento esponenziale dei contagi e dei decessi³⁵. Questa variante ha una trasmissibilità significativamente maggiore rispetto alla variante Alfa³⁶, dovuta anche al fatto che la

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

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

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

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

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

35 Sarah Cherian, Varsha Potdar, et al. *SARS-CoV-2 Spike Mutations, L452R, T478K, E484Q and P681R, in the Second Wave of COVID-19 in Maharashtra, India*. Microorganisms 2021, 9(7), 1542; <https://doi.org/10.3390/microorganisms9071542>

36 Hannah W. Despres, Margaret G. Mills, et al. *Quantitative measurement of infectious virus in SARS-CoV-2 Alpha, Delta and Epsilon variants reveals higher infectivity (viral titer:RNA ratio) in clinical samples containing the Delta and Epsilon variants*. medRxiv, sept. 20, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.09.07.21263229>

Jun Zhang, Tianshu Xiao, et al. *Membrane fusion and immune evasion by the spike protein of SARS-CoV-2 Delta variant*. bioRxiv, aug 17, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.08.17.456689>

Min Kang, Hualei Xin, et al. *Transmission dynamics and epidemiological characteristics*

carica virale delle persone infettate con questa variante può essere anche mille volte superiore rispetto al ceppo originario³⁷. Un grande studio di popolazione realizzato in Inghilterra ha dimostrato un maggior rischio di ricorso al pronto soccorso o di ospedalizzazione per gli infettati con la variante Delta rispetto alla Alfa³⁸. La validità dei vaccini nei confronti di questa variante sembra invece confermata (vedi più avanti).

Tra le varianti di interesse (VOI) censite dall'OMS, quella che sta attualmente ricevendo la maggiore attenzione è la variante Mu (B.1.621), isolata per la prima volta in Colombia a gennaio 2021 e presente con limitata prevalenza nel continente americano ed in Europa, e che è caratterizzata da una serie di mutazioni nella proteina spike (P681H, N501Y, E484K, e altre) potenzialmente indicatrici di una capacità di evasione immunitaria. Una prima ricerca realizzata dall'Università di Tokyo conferma che questa variante è altamente resistente sia ai sieri dei convalescenti che a quelli dei vaccinati con Comirnaty³⁹.

Nuove evidenze di varianti virali emergono continuamente: un gruppo di esperti di genomica virale ha creato un sito web⁴⁰ 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.

L'emersione di varianti virali è un fenomeno naturale che avviene in continuazione, ed è ovviamente più frequente nelle aree a maggiore circolazione del virus, dove aumentano le probabilità di errori di replicazione. Il gruppo di virologi dell'Università di Edimburgo guidata da Andrew Rambaut ha individuato, nelle sequenze virali realizzate in Gran Bretagna tra la fine del 2020 e l'inizio del 2021, nei mesi in cui la variante Alfa era dominante, otto casi di ricombinazione virale, ovvero di infezione simultanea ad opera di due ceppi diversi del virus i cui genomi si sono "mescolati" all'interno delle cellule dell'ospite, dando vita ad una "versione" del virus con caratteristiche genetiche ereditate da entrambi. In quattro di questi casi il virus ricombinato è stato trasmesso ad altre persone, mantenendo le caratteristiche più "vantaggiose" dei ceppi da cui discendeva: la maggiore trasmissi-

of Delta variant infections in China. medRxiv, aug. 13, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.08.12.21261991>

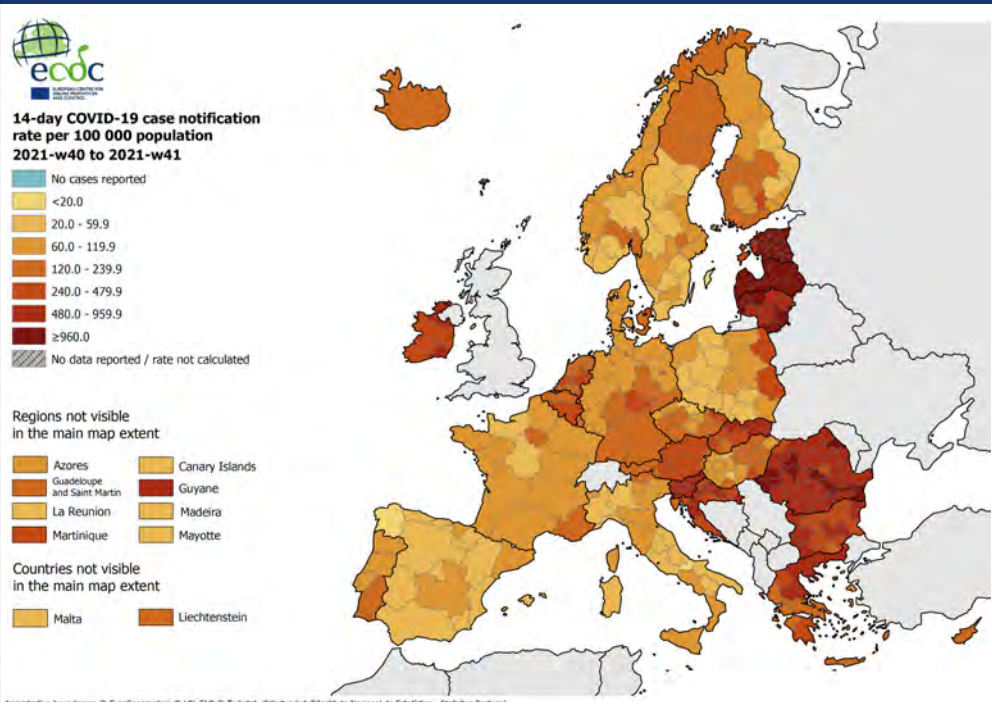
37 Baisheng Li, Aiping Deng, et al. *Viral infection and transmission in a large well-traced outbreak caused by the Delta SARS-CoV-2 variant*. virological.org, July 7, 2021. <https://bit.ly/3kuLjWE>

38 Katherine A Twohig, Tommy Nyberg, et al. *Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study*. The Lancet Infectious Diseases, Aug. 27, 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00475-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00475-8)

39 Keiya Uriu, Izumi Kimura, et al. *Ineffective neutralization of the SARS-CoV-2 Mu variant by convalescent and vaccine sera*. bioRxiv, Sept. 7, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.09.06.459005>

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

Incidenza del Covid-19 in Europa, casi per 100.000 abitanti, settimane 40-41 (4 - 17 ottobre)



Fonte: ECDC

bilità della variante Alfa⁴¹.

È possibile che molte varianti virali possano essersi originate da pazienti immunocompromessi con un'infezione di lunga durata⁴², che permetterebbero al virus di evolversi più a lungo all'interno dell'ospite umano. In letteratura sono stati descritti molteplici casi, perlopiù di tra pazienti oncologici o immunocompromessi⁴³. Lo stesso rischio (potenziale generazione di varianti) si riscontra anche per alcuni anticorpi monoclonali: sull'argomento, maggiori dettagli sono disponibili più avanti, nel paragrafo dedicato alle terapie. Sembra invece che i vaccini non costituiscano un rischio in questo senso: uno studio realizzato dall'Università del Maryland su 20 paesi, tra i quali l'Italia, ha infatti dimostrato che il tasso di copertura vaccinale di questi paesi è inversamente correlato alla frequenza di mutazioni della variante Delta del SARS-CoV-2 riscontrate nei rispettivi sequenziamenti⁴⁴.

Le mutazioni, soprattutto quelle che riguardano la proteina spike, possono avere un impatto anche sulla capacità degli anticorpi mono-

41 Ben Jackson, Maciej F. Boni, et al. *Generation and transmission of interlineage recombinants in the SARS-CoV-2 pandemic*. Cell, Vol. 184, Is. 20, P5179-5188.e8, September 30, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.08.014>

42 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>

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

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>

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>

44 Ting-Yu Yeh, Gregory P. Contreras, et al. *Full vaccination is imperative to suppress SARS-CoV-2 delta variant mutation frequency*. medRxiv, Aug 10, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.08.08.21261768>

clonali e dei vaccini di neutralizzare il virus. Essi infatti sono stati costruiti prendendo come bersaglio la proteina spike del virus originario, sequenziato in Cina all'inizio del 2020, e la loro efficacia potrebbe essere ridotta nei confronti delle varianti virali che contengono mutazioni in questa proteina. Uno studio dell'Università di Seattle ha rilevato che le mutazioni che influiscono maggiormente sulla capacità legante degli anticorpi contenuti nel siero dei convalescenti sono quelle che si verificano in alcune posizioni specifiche di un'area della proteina spike detta RBD (Receptor Binding Domain)⁴⁵. Numerosi sono gli studi sulla capacità delle varianti virali più studiate, Alfa, Beta, Gamma e Delta, di eludere in tutto o in parte l'attacco degli anticorpi neutralizzanti contenuti nel plasma di chi ha superato l'infezione o ha ricevuto il vaccino, e di molti anticorpi monoclonali efficaci contro il ceppo selvaggio del virus⁴⁶. Soprattutto l'efficacia dei vaccini dovrà essere costantemente monitorata, se necessario aggiornandone la formulazione per renderli più efficaci nei confronti di queste varianti virali e delle prossime che emergeranno⁴⁷.

Al momento tuttavia l'efficacia di gran parte dei vaccini approvati o in fase di test avanzato sembra adeguata anche nei confronti delle varianti emergenti, come meglio dettagliato più avanti. I ricercatori della Duke University hanno immunizzato dei macachi con un vaccino contenente nanoparticelle proteiche dell'area RBD della proteina spike del SARS-CoV-2, ed hanno scoperto che, oltre che nei confronti del ceppo originario, gli anticorpi prodotti dagli animali neutralizzano le varianti Alfa, Gamma e Beta, il virus SARS-CoV-1 e i betacoronavirus dei pipistrelli (BAT-CoV)⁴⁸.

I vaccini a mRNA attualmente approvati, ovvero Comirnaty e Spikevax, mantengono l'efficacia nei confronti delle varianti virali, o comunque presentano una riduzione di efficacia che non pare sufficiente ad intaccare l'efficacia del vaccino⁴⁹. Va infatti tenuto in considerazione

da una parte il fatto che questi vaccini innescano livelli molto alti di anticorpi, che probabilmente compensano il calo di potenza, ma soprattutto il fatto che gli anticorpi sono solo una parte della risposta immunitaria, accanto alla risposta cellulare. Il gruppo di ricerca del La Jolla Institute for Immunology a San Diego ha eseguito un'analisi completa delle risposte delle cellule T CD4+ e CD8+ anti SARS-CoV-2 nei soggetti che hanno superato l'infezione dal ceppo originale del virus, e nei vaccinati con Spikevax o Comirnaty, rispetto alle varianti più diffuse, da cui emerge che la risposta cellulare non è stata granché influenzata dalle mutazioni presenti nelle varianti virali⁵⁰. Un altro studio⁵¹ realizzato dall'università di Oxford ha evidenziato che l'immunità indotta dal vaccino a RNA è assai maggiore rispetto a quella garantita dall'infezione naturale, non soltanto nei confronti delle varianti Alfa e Beta, ma anche nei confronti degli altri coronavirus umani: SARS-CoV-1, MERS e i quattro coronavirus umani endemici.

Una ricerca sulla variante Alfa aveva ipotizzato tra le cause della sua maggiore trasmissibilità anche l'iperproduzione di proteine in grado di inibire nelle prime ore dall'inizio dell'infezione la produzione di interferone, che costituisce la prima linea di difesa in caso di attacco esterno⁵². Anche le varianti Beta e Delta hanno evidenziato che queste varianti utilizzano meccanismi differenti ma che ottengono lo stesso risultato, cioè ridurre il livello di interferone prodotto dall'ospite umano. La variante Gamma sembra abbastanza simile alla Beta: da uno studio emerge che il plasma dei donatori di sangue che avevano superato una precedente infezione ha una capacità neutralizzante 6 volte inferiore contro la variante Gamma. Inoltre, cinque mesi dopo l'immunizzazione di richiamo con il vaccino cinese CoronaVac, che ha effettuato una parte dei trial di fase 3 in Brasile, dove questa variante è stata individuata, il plasma degli individui vaccinati non è riuscito a neutralizzare efficacemente gli isolati della variante Gamma⁵³. In

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

46 Marit J. van Gils, Aysha H.A. Lavell, et al. *Four SARS-CoV-2 vaccines induce quantitatively different antibody responses against SARS-CoV-2 variants*. medRxiv, sept. 28, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.09.27.21264163>

Planas, D., Veyer, D., Baidaliuk, A. et al. *Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization*. Nature (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03777-9>

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

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

Qianqian Li, Jianhui Nie, Jiajing Wu, et al. *No higher infectivity, cit. Daming Zhou, Wanwisa Dejnirattisai, Piyada Supasa, et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine induced sera*. Cell, 23 febbraio 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.037>

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

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

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

49 Jianying Liu, Yang Liu, et al. *BNT162b2-Elicited Neutralization of Delta Plus, Lambda, and Other Variants*. bioRxiv, sept 14, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.09.13.460163>

Liu, J., Liu, Y., Xia, H. et al. *BNT162b2-elicited neutralization of B.1.617 and other SARS-CoV-2 variants*. Nature (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03693-y>

Pieter Pannus, Kristof Y Neven, et al. *Poor antibody response to BioNTech/Pfizer*

COVID-19 vaccination in SARS-CoV-2 naïve residents of nursing home. medRxiv, June 9, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.06.08.21258366>

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

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

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

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

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

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

50 Alison Tarke, John Sidney, et al. *Impact of SARS-CoV-2 variants on the total CD4+ and CD8+ T cell reactivity in infected or vaccinated individuals*. Cell Reports Medicine, Volume 2, Issue 7, 20 July 2021, 100355. <https://doi.org/10.1016/j.xcrim.2021.100355>

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

52 Lucy G Thorne, Mehdi Bouhaddou, et al. *Evolution of enhanced innate immune evasion by the SARS-CoV-2 B.1.1.7 UK variant*. bioRxiv, June 7, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.06.06.446826>

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

Dagli studi stanno progressivamente emergendo informazioni su quali siano le mutazioni più significative in termini sia di maggiore “evasione immunitaria” che di aumento di trasmissibilità del virus⁶⁵. La mutazione E484K, presente nelle varianti Beta e Gamma, sembra ridurre la capacità di neutralizzazione da parte di anticorpi monoclonali e sieri di persone vaccinate o che hanno superato l’infezione: due ricerche condotte in Sudafrica hanno dimostrato che i sieri dei convalescenti della prima ondata epidemica della primavera-estate 2020⁶⁶. La mutazione nella posizione 681, presente nelle varianti Alfa (P681H) e Delta (P681R)

sembra invece conferire al virus una maggiore trasmissibilità⁶⁷. In un esperimento realizzato dall’Università del Texas i ricercatori hanno modificato il virus della variante Delta, riportando l’aminoacido pre-

with sera of COVID-19 recovered cases and vaccinees of BBV152. bioRxiv, June 7, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.06.05.447177>

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

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

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

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

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

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

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

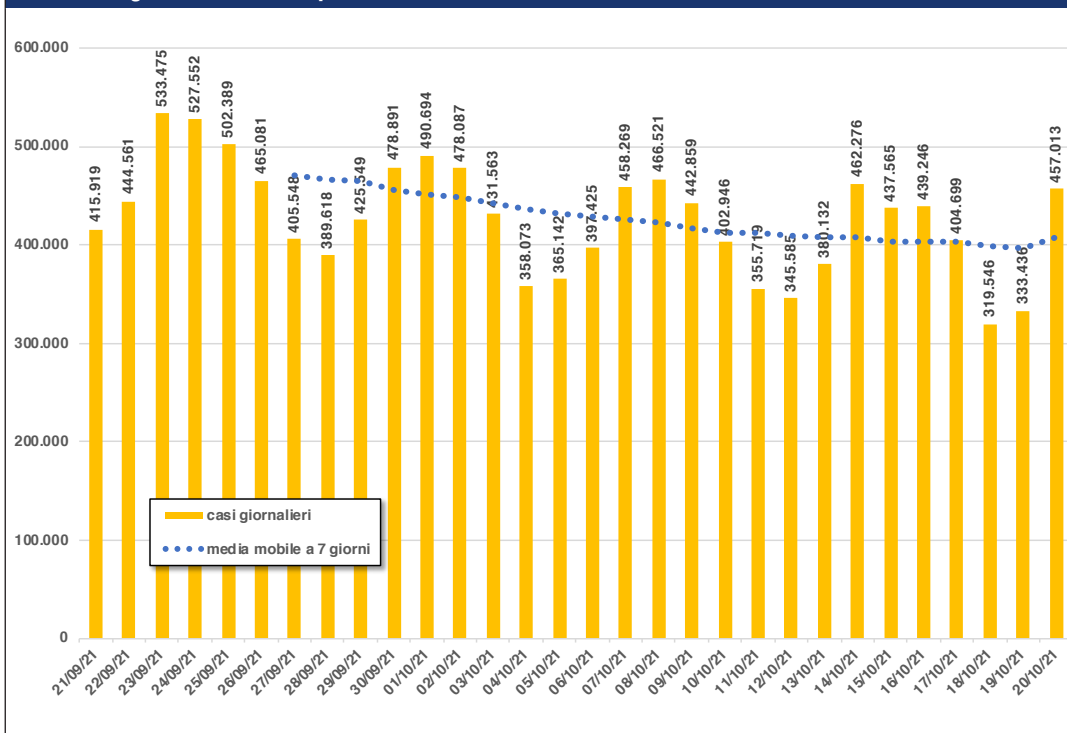
Edara VV, Hudson WH, Xie X, Ahmed R, Suthar MS. *Neutralizing Antibodies Against SARS-CoV-2 Variants After Infection and Vaccination*. JAMA. Published online March 19, 2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4388>

66 Moyo-Gwete T., Madzivhandila M., et al. *Cross-Reactive Neutralizing Antibody Responses Elicited by SARS-CoV-2 501Y.V2 (B.1.351)*. NEJM, N Engl J Med 2021; 384:2161-2163. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2104192>

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

67 Akatsuki Saito, Hesham Nasser, et al. *SARS-CoV-2 spike P681R mutation enhances and accelerates viral fusion*. bioRxiv, June 17, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.06.17.448820>

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

sente nella posizione 681 al valore che aveva nel ceppo originario del virus, e hanno riscontrato una significativa riduzione della capacità di replicazione del virus mutato, a livelli inferiori rispetto anche alla variante Alfa⁶⁸.

Un gruppo di ricercatori della Pennsylvania State University ha creato un modello computazionale in grado di misurare la forza del legame tra l’area RBD della proteina Spike e il recettore ACE2 a seguito della creazione artificiale di modifiche agli aminoacidi della proteina virale, riuscendo così a fornire una previsione sull’eventuale incremento di infettività legato a quelle modifiche⁶⁹.

Come si trasmette l'infezione?

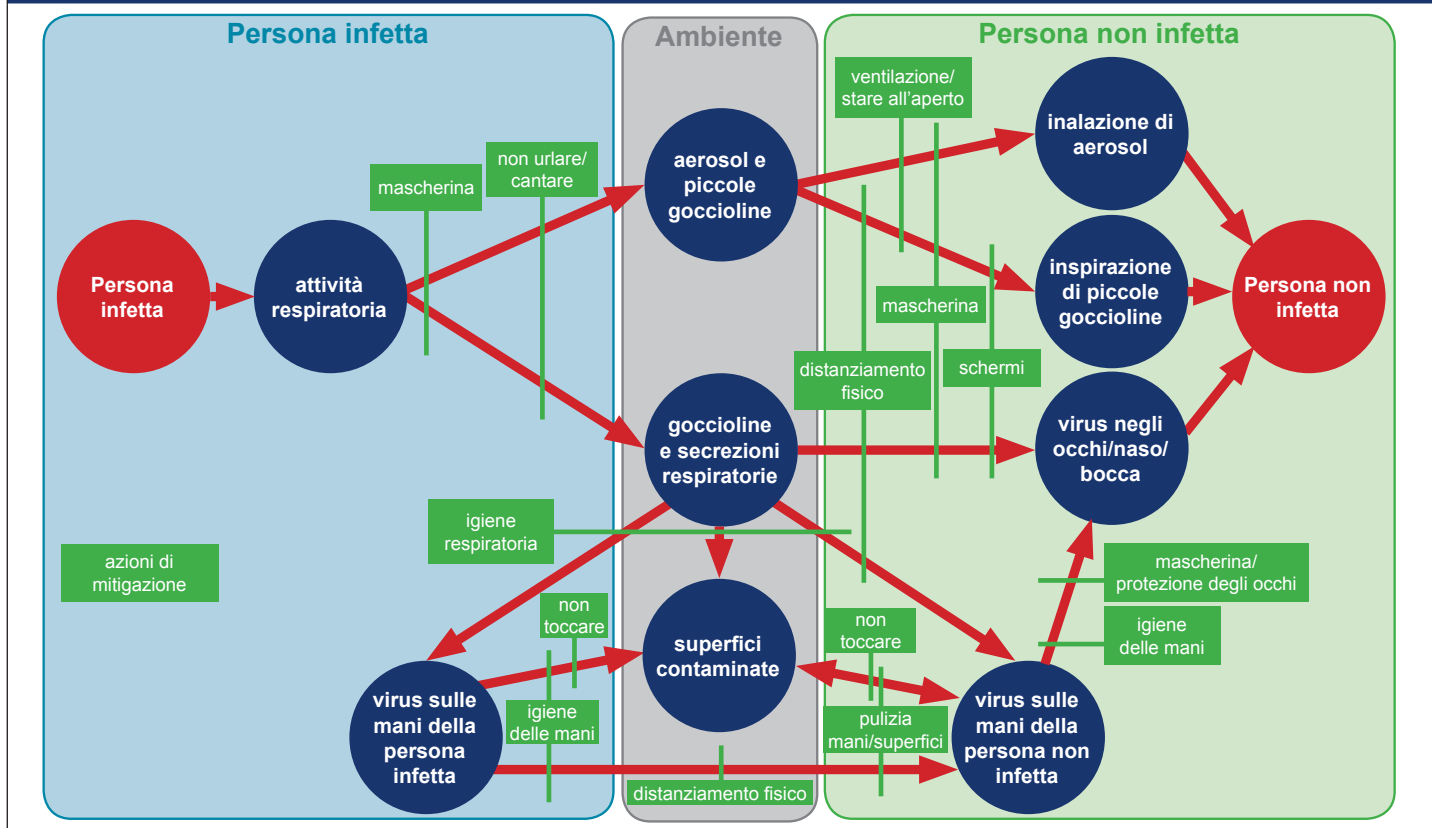
I virus respiratori differiscono tra loro sia per la facilità di diffusione che per le modalità di trasmissione. La trasmissibilità, misurata dal numero di riproduzione di base (R0) o dal tasso di attacco secondario, che misura l’incidenza della trasmissione dal caso indice ai suoi contatti, può essere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

- contatto diretto (fisico) tra una persona infetta e una non infetta: abbracci, baci, strette di mano e successivo contatto delle mani con occhi, naso o bocca;
- contatto indiretto (fomite), ovvero per il tramite di oggetti o superfici inanimate contaminate da secrezioni di persone infette;
- goccioline grandi o droplets, che vengono espulse con la tosse, gli

68 Yang Liu, Jianying Liu, et al. *Delta spike P681R mutation enhances SARS-CoV-2 fitness over Alpha variant*. bioRxiv, Aug 13, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.08.12.456173>

69 Chen Chen, Veda Sheersh Boorla, et al. *Computational prediction of the effect of amino acid changes on the binding affinity between SARS-CoV-2 spike RBD and human ACE2*. Proceedings of the National Academy of Sciences Oct 2021, 118 (42) e2106480118; <https://doi.org/10.1073/pnas.2106480118>

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

starnuti o parlando ad alta voce, e che di solito si depositano entro breve distanza (circa 1-2 metri) da chi le emette;

- goccioline fini o aerosol, che vengono emesse con la normale respirazione, che rimangono sospese nell'aria per lunghi periodi e possono quindi diffondersi a maggiore distanza, specialmente negli spazi chiusi e non adeguatamente ventilati⁷⁰.

Tra queste modalità, gli US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), nelle loro linee guida⁷¹ indicano oggi come le più probabili, nell'ordine, l'aerosol, l'inalazione di droplets e il contatto delle mani infette con bocca, naso, occhi. Secondo un numero sempre maggiore di scienziati, infatti, la trasmissione via aerosol sarebbe il veicolo principale di trasmissione: un editoriale pubblicato ad aprile 2021 su *Lancet*⁷² elenca dieci argomenti scientifici a supporto di questa tesi, tra cui i numerosi casi documentati di "superdiffusione" del virus in contesti come navi da crociera, mattatoi, carceri, case di riposo, e il fatto che vi sia una elevata percentuale di contagi diffusi da persone asintomatiche, che non tossiscono o starnutiscono e pertanto non producono droplets. La diffusione tramite aerosol sarebbe il principale veicolo di trasmissione non soltanto per il SARS-CoV-2, ma per la maggior parte dei virus respiratori⁷³.

Nel corso di un esperimento realizzato a Singapore è stata misurata la

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

71 Centers for Disease Control and Prevention, *How Covid-19 spreads - Updated may 13, 2021*. <https://bit.ly/34sLwQt>

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

73 Chia C. Wang, Kimberly A. Prather, et al. *Airborne transmission of respiratory viruses*. Science 27 Aug 2021:Vol. 373, Issue 6558, eabd9149. <https://doi.org/10.1126/science.abd9149>

quantità di virus emessa nei droplet e negli aerosol da 19 pazienti Covid-19 durante sessioni di 30 minuti di respirazione normale, 15 di parlato e 15 di canto. Dall'indagine è emerso che 13 pazienti emettevano RNA virale e due di essi oltre il 50% del totale rilevato. Coloro che si trovavano negli stadi iniziali della malattia emettevano più virus, e la quasi totalità (94%) delle emissioni virali avvenivano parlando o cantando. La ricerca ha infine dimostrato che l'85% del virus emesso si trovava in goccioline di aerosol di diametro inferiore ai 5 micron (Milionesimi di metro)⁷⁴.

Vi è invece generale consenso sul periodo di incubazione, che è in media di 5-6 giorni, con un range massimo che va da 1 a 14 giorni⁷⁵. In uno studio effettuato in Cina su una coorte di 730 pazienti indice con una diagnosi di Covid-19 e 8.852 contatti stretti, si è riscontrato un maggiore potenziale di trasmissione nei due giorni precedenti e nei tre successivi alla comparsa dei sintomi nel paziente indice. Inoltre i contatti dei casi indice, se si infettavano, avevano maggiori probabilità di essere asintomatici se il caso indice era a sua volta asintomatico⁷⁶. Una ricerca realizzata in Olanda⁷⁷ su pazienti ricoverati in condizioni severe o critiche ha riscontrato dispersione (shedding) di virus infet-

74 Kristen K Coleman, Douglas Jie Wen Tay, et al. *Viral Load of SARS-CoV-2 in Respiratory Aerosols Emitted by COVID-19 Patients while Breathing, Talking, and Singing*. Clinical Infectious Diseases, 2021;:, ciab691, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab691>

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

76 Ge Y, Martinez L, Sun S, et al. *COVID-19 Transmission Dynamics Among Close Contacts of Index Patients With COVID-19: A Population-Based Cohort Study in Zhejiang Province, China*. JAMA Intern Med. Published online August 23, 2021. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.4686>

77 van Kampen, J.J.A., van de Vijver, D.A.M.C., Fraaij, P.L.A. et al. *Duration and*

tante in media sino a 8 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi, mentre a 15 giorni dall'insorgenza dei sintomi è stata riscontrata presenza di virus infettivo in meno del 5% dei pazienti. Lo studio ha inoltre evidenziato che l'infettività è direttamente proporzionale alla carica virale del paziente, ed inversamente proporzionale alla quantità di anticorpi specifici. Un'altra ricerca effettuata in Catalogna su 314 persone positive al Covid-19, per un totale di 282 cluster di cui 90 con almeno un caso di trasmissione, ha messo in evidenza una correlazione diretta tra la carica virale dei casi indice e il rischio di trasmissione, nonché con la percentuale di casi secondari sintomatici⁷⁸.

Alcuni sintomi dell'infezione, come la perdita del gusto o la secchezza delle fauci, chiamano in causa anche la cavità orale come sito di sviluppo e di diffusione dell'infezione, e la saliva come potenziale via di trasmissione del virus. L'infezione nel cavo orale e nel cavo rino-faringeo possono seguire dinamiche differenti, la cui comprensione potrebbe aiutarci a spiegare i meccanismi di diffusione asintomatica del virus, e sollevano nuove ipotesi sulla patogenesi della malattia Covid-19: si tratta di un'infezione "nasale" che può diffondersi alla cavità orale, o è possibile un'infezione soltanto "orale", tramite inoculazione di goccioline/aerosol in bocca o per il tramite di fomit? E infine, il tipo di infezione (nasale piuttosto che orale) può influenzare la gravità della malattia e la risposta immunitaria?⁷⁹

Un esperimento ha messo in evidenza le differenze tra il SARS-CoV-2 con il SARS-CoV, con particolare riferimento al meccanismo di ingresso del virus nella cellula umana, che avviene attraverso l'interazione tra la proteina spike del SARS-CoV-2 e la proteina ACE2 presente sulla superficie delle cellule umane. Dall'esperimento è emerso che il legame spike-ACE2 nel caso del SARS-CoV-2 è mediamente più forte del 30-40% rispetto al SARS-CoV. Questo legame più stretto, che potrebbe spiegare la maggiore trasmissibilità del nuovo virus, sembra dovuto all'interazione della proteina spike del virus con un particolare tipo di glicani (polisaccaridi o carboidrati complessi) che si trovano sulla superficie della membrana cellulare umana, interazione che è invece assente nel caso del SARS-CoV⁸⁰. E sarebbero proprio i glicani che si trovano sulla superficie della proteina Spike, secondo uno studio realizzato dall'Università della California - San Diego, ad agire da "interruttori" dell'area RBD che si trova sulla sommità della proteina e che forza l'apertura del recettore ACE2⁸¹.

Una delle modalità principali di trasmissione dell'infezione, secondo quanto emerge dalle ricerche epidemiologiche, è la cosiddetta "superdiffusione" (superspreading), ovvero la trasmissione del virus a molte persone da parte di pochi individui, che sono predisposti e/o impegnati in attività o contesti che facilitano la trasmissione⁸². Nell'autunno 2020 nell'Università del Colorado sono stati raccolti oltre 72.000 campioni salivari di persone asintomatiche, dai quali sono emersi

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>

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

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

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

81 Sztain, T., Ahn, S.H., Bogetti, A.T. et al. *A glycan gate controls opening of the SARS-CoV-2 spike protein*. *Nat. Chem.* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41557-021-00758-3>

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

1.405 casi positivi, la cui carica virale è stata messa a confronto con quella dei casi sintomatici. La distribuzione della carica virale era simile nei due gruppi di pazienti, ed in ambedue i gruppi appena il 2% degli individui ospitava il 90% dei virioni (cioè dei virus nella loro forma attiva e infettiva); il 99% dei virioni si concentrava nel 10% degli asintomatici e nel 14% dei sintomatici. Vi è dunque un numero limitato di individui che, per ragioni non del tutto chiare, agiscono da "super-trasportatori" e da "super-diffusori" del virus⁸³. A conclusioni analoghe è giunta una ricerca realizzata in Germania su oltre 25.000 casi positivi accertati, dei quali è stata misurata la carica virale, ritenuta un affidabile indicatore di infettività. Dallo studio è emerso che solo l'8% dei casi presentava elevate cariche virali, e di questi un terzo erano casi asintomatici, pre-sintomatici o lievemente sintomatici. Le cariche virali di questi pazienti erano mediamente più elevate rispetto a quelle dei pazienti ospedalizzati per tutte le fasce di età fino a 70 anni, aumentavano con l'età e raggiungevano il livello più elevato da uno a tre giorni prima della manifestazione dei sintomi. I pazienti infettati dalla variante Alfa, infine, hanno evidenziato una carica virale mediamente più elevata del 5% rispetto ai pazienti infettati da altri ceppi virali⁸⁴.

Vi è un limitato numero di casi nei quali i pazienti Covid-19 rimangono positivi per l'RNA virale rilevato dai tamponi molecolari molte settimane dopo l'infezione iniziale, in assenza di prove di replicazione virale, quindi di contagiosità effettiva. Una ipotesi molto dibattuta è che l'RNA del virus SARS-CoV-2 possa essere retro-trascritto e integrato nel genoma della cellula umana infettata dando vita ad una cosiddetta "trascrizione chimerica" dove si fondono sequenze virali e cellulari. Ciò potrebbe aiutare a spiegare perché alcuni pazienti possono continuare a produrre RNA virale dopo il recupero⁸⁵.

Tra le attività che possono innescare la diffusione del virus tramite aerosol, specialmente in ambienti chiusi e senza un adeguato ricambio d'aria, vi è il canto. In un caso descritto in Australia, un corista ha infettato 12 persone nel corso di funzioni religiose. Le registrazioni video hanno evidenziato che alcune persone infettate erano sedute anche a 15 metri di distanza dal corista, senza che fosse mai avvenuto alcun contatto ravvicinato⁸⁶.

I mezzi di trasporto sono uno dei contesti nei quali è più facile la diffusione del contagio, specialmente se affollati e senza un adeguato ricambio d'aria. Un gruppo di ricercatori cinesi ha descritto il caso di un giovane infetto di 24 anni, che ha preso in sequenza due autobus, B1 e B2, nello stesso pomeriggio, infettando nel complesso dieci persone: sette su B1, due su B2, e un ulteriore passeggero salito su B1 dopo che il caso indice era sceso. Dopo aver analizzato le modalità di trasmissione per via aerea, la durata dei tragitti, le condizioni di ventilazione sugli autobus, ed aver misurato la diffusione delle droplet cariche di virus esalate dal caso indice, i ricercatori hanno concluso che il più elevato tasso di attacco in B1 è dipeso principalmente dal tasso

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

84 Terry C. Jones, Guido Biele, et al. *Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course*. *Science* 25 May 2021:eabi5273. <https://doi.org/10.1126/science.abi5273>

85 Liguó Zhang, Alexsia Richards, et al. *Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues*. *PNAS*, May 2021, 118 (21) e2105968118; <https://doi.org/10.1073/pnas.2105968118>

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

di ventilazione medio (1,7 litri al secondo per B1, 3,2 per B2) e dal tempo di esposizione, più elevato in B1⁸⁷.

L'utilizzo congiunto di strumenti di indagine epidemiologica e genomica permette di rendere più efficienti e rapidi il tracciamento dei casi e le misure di contenimento. In Nuova Zelanda è stato descritto un caso, dove queste tecniche hanno permesso di ricostruire una catena di contagio iniziata con alcuni passeggeri infetti in arrivo su un volo internazionale dall'India e proseguita con la diffusione tramite aerosol all'interno dell'albergo dove si svolgeva la quarantena, e con un altro volo interno al paese⁸⁸.

A fine gennaio 2020 a bordo della nave da crociera Diamond Princess, su 3.711 persone imbarcate circa 770 si infettarono. Utilizzando un modello matematico che teneva conto di diversi scenari di trasmissione virale attraverso una combinazione di droplet, inalazione di aerosol e contatto con superfici contaminate, i ricercatori sono giunti alla conclusione che oltre la metà dei contagi furono causati dalla trasmissione tramite aerosol, a seguito sia di contatti ravvicinati che a distanza, come per esempio attraverso i sistemi di aerazione⁸⁹.

Uno studio⁹⁰ realizzato in Olanda ha documentato un focolaio di Covid-19 che ha coinvolto soltanto i 17 residenti e i 17 sanitari in un reparto di una casa di cura per persone con disturbi psichiatrici o comportamentali, mentre nessuno degli oltre 200 tra residenti e personale sanitario degli altri reparti è risultato positivo. I ricercatori hanno scoperto che, mentre gli altri padiglioni venivano arieggiati, nel padiglione dove è scoppiata l'epidemia era stato installato un sistema di climatizzazione ad alta efficienza energetica con ricircolo dell'aria, ed hanno individuato l'RNA virale nei filtri antipolvere di alcuni condizionatori.

Nella prospettiva di una graduale ripresa delle attività che comportano rischi di trasmissione del virus, il 12 dicembre 2020 è stato realizzato a Barcellona, in Spagna, un esperimento che ha coinvolto circa 1.000 persone, tutte risultate negative ad un test rapido antigenico effettuato in mattinata e suddivise in due gruppi: la metà ammessa a partecipare ad un concerto musicale al chiuso in programma la sera stessa, e gli altri, utilizzati come gruppo di controllo, rimandati alle loro abituali attività. Dopo otto giorni, le stesse persone sono state sottoposte a tampone, questa volta molecolare, dal quale è emersa la positività di due persone nel gruppo di controllo e di nessuna del gruppo del concerto⁹¹. Sempre a Barcellona, il 27 marzo 2021 si è svolto un concerto rock al chiuso, con la partecipazione di circa 5.000 spettatori, tutti non vaccinati e risultati negativi ad un test antigenico effettuato in mattinata e tenuti durante il concerto ad indossare una mascherina ma senza alcun obbligo di distanziamento, e con un si-

87 Cuiyun Ou, Shixiong Hu, et al. *Insufficient ventilation led to a probable long-range airborne transmission of SARS-CoV-2 on two buses*, Building and Environment, Vol. 207, Part A, 2022, 108414, ISSN 0360-1323, <https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2021.108414>

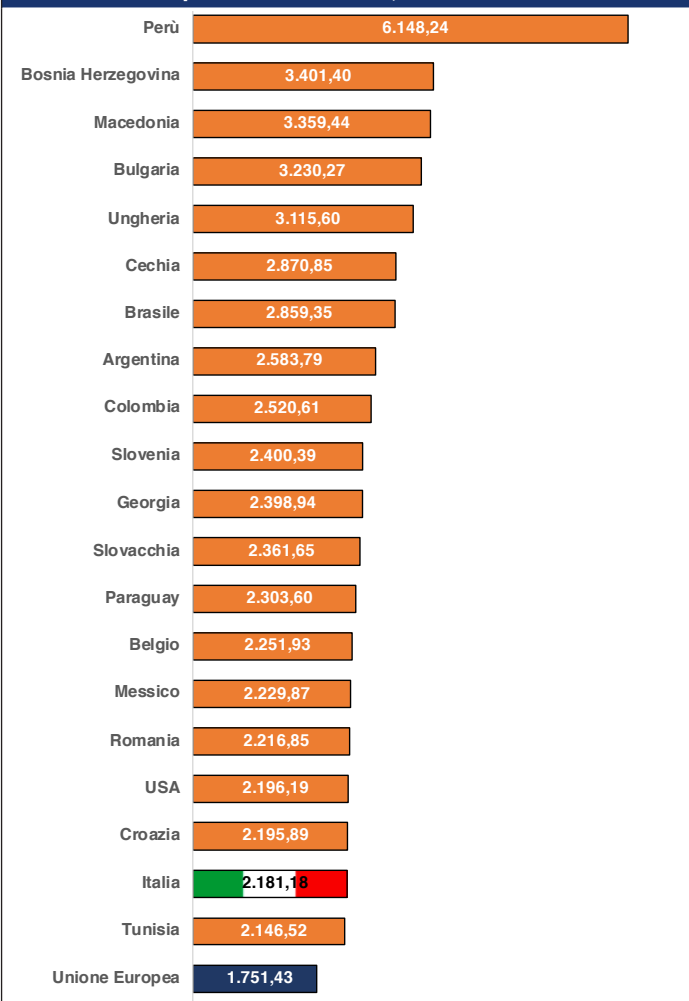
88 Eichler N, Thornley C, Swadi T, Devine T, McElnay C, Sherwood J, et al. *Transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 during border quarantine and air travel, New Zealand (Aotearoa)*. Emerg Infect Dis. 2021 May [publ. march 18]. <https://doi.org/10.3201/eid2705.210514>

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

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

91 Boris Revollo, Ignacio Blanco, et al. *Same-day SARS-CoV-2 antigen test screening in an indoor mass-gathering live music event: a randomised controlled trial*. The Lancet Inf. Dis., may 27, 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00268-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00268-1)

Decessi Covid-19 per milione di abitanti, 21 ottobre 2021



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

stema di ventilazione in funzione che garantiva sei ricambi completi d'aria ogni ora. Nelle due settimane seguenti il concerto sono stati riscontrati sei casi di positività, tutti con sintomi lievi, per quattro dei quali l'indagine epidemiologica ha escluso l'infezione durante il concerto. Nel complesso, l'incidenza dei casi positivi tra i partecipanti al concerto è stata di 130,9 casi per 100.000 persone, in un periodo nel quale l'incidenza a Barcellona era di 259,5 casi per 100.000 persone, con appena il 6,3% della popolazione vaccinato. La combinazione tra test antigenici, uso delle mascherine e adeguata ventilazione può quindi contenere adeguatamente la trasmissione del virus anche in contesti ad elevata circolazione virale, consentendo lo svolgimento di eventi con elevata presenza di pubblico⁹².

Il trasporto aereo è un altro settore sul quale si è concentrata grande attenzione come veicolo di potenziale trasmissione dell'infezione. Una ricerca condotta in Cina su 177 voli di durata inferiore alle 4 ore, per un totale di quasi 5.800 passeggeri, in partenza nel gennaio 2020 da Wuhan, in un periodo nel quale non vi erano misure di contenimento come distanziamento o utilizzo delle mascherine, ha individuato 175 pazienti indice e 34 casi secondari, con un tasso di attacco secondario variabile tra 0,3% e 0,6%, che saliva al 9,2% per le perso-

92 Josep M. Llibre, Sebastià Videla, et al. *Screening for SARS-CoV-2 Antigen Before a Live Indoor Music Concert: An Observational Study*. Ann Intern Med. [Epub ahead of print 20 July 2021]. <https://doi.org/10.7326/M21-2278>

ne sedute nei posti a fianco del caso indice⁹³.

Per quanto riguarda il contagio da fomite, esso è teoricamente possibile: sono stati condotti al proposito molteplici esperimenti di laboratorio circa la durata della persistenza del virus su diversi tipi di superficie e in diverse temperature e condizioni di umidità⁹⁴. Nelle condizioni reali, tuttavia, il contributo del contagio da fomite alla diffusione dell'infezione appare del tutto marginale. I CDC stimano che il contatto con un oggetto contaminato abbia meno di una probabilità su 10.000 di causare una infezione⁹⁵. I ricercatori della Universidade Federal do Oeste da Bahia, in Brasile, hanno cercato tracce del SARS-CoV-2 nei fomite, nell'aria e nelle acque di scarico della città di Barreiras, circa 150.000 abitanti nello stato brasiliano di Bahia. Dopo aver raccolto e analizzato centinaia di campioni provenienti da mascherine, telefoni cellulari, banconote, bancomat, acque reflue, aria e biancheria tra il 1 giugno 2020 e il 13 maggio 2021, sono state individuate cellule umane o loro frammenti in gran parte dei campioni analizzati, ma in nessuno di essi sono state trovate tracce del virus⁹⁶. Anche le lacrime possono diffondere il contagio: i ricercatori dell'Istituto Nazionale Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" hanno isolato il virus nei tamponi oculari della prima paziente ricoverata nell'ospedale romano alla fine di gennaio 2020⁹⁷.

È stata dimostrata⁹⁸ la presenza di virus attivo nelle feci dei pazienti Covid-19, suggerendo così la possibilità di una trasmissione oro-fecale o respiratorio-fecale del virus. Uno studio⁹⁹ realizzato in Cina ha attribuito il contagio dei componenti di due famiglie con la diffusione verticale di aerosol carichi di virus emessi dai componenti di una 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 studio¹⁰⁰ ha passato in rassegna i parti avvenuti nei tre ospedali presbiteriani di New York tra il 22 marzo e il 17 maggio 2020: 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 fosse stato consentito, previa ado-

zione di misure igieniche e indossando la mascherina, l'allattamento al seno e il contatto pelle a pelle. Alle stesse conclusioni sono giunti diversi altri studi:

- su 62 bambini partoriti da 61 madri positive al Covid-19 in sei ospedali lombardi tra il 19 marzo e il 2 maggio 2020, tutti negativi al virus alla nascita, ospitati in camera con la madre, il 95% allattati al seno, soltanto uno a tre settimane di vita è risultato positivo al SARS-CoV-2¹⁰¹;
- su 55 bambini partoriti in Israele da madri positive tra il 5 marzo e il 31 maggio 2020, separati alla nascita dalle madri per 48 ore, nutriti con il latte materno raccolto col tiralatte, nessuno è risultato positivo né alla nascita, né durante le 48 ore successive, né dopo il ricongiungimento con le madri e il ritorno a casa, nonostante alcuni casi di convivenza con altri casi positivi¹⁰²;
- in tre ospedali dell'area di Boston, su 127 donne in gravidanza, 68 delle quali positive, seguite lungo gli ultimi tre mesi di gravidanza, l'analisi del cordone ombelicale e della placenta 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 virus¹⁰³.

Sulla trasmissione degli anticorpi attraverso il cordone ombelicale e la placenta è stato realizzato uno studio¹⁰⁴ 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 sieropositivi; 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 in correlazione diretta con la concentrazione di anticorpi nel sangue materno, e i titoli anticorpali sono risultati 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.

Un tema assai dibattuto è l'interazione tra il SARS-CoV-2 ed altri virus respiratori, come i virus influenzali (IAVs) o il rinovirus (HRV), il più diffuso tra i virus che causano il raffreddore. Queste interazioni tra virus possono influenzare l'andamento delle infezioni in un senso o nell'altro, con un effetto protettivo o di potenziamento. Partendo da altri studi fatti sull'interazione tra virus respiratori, i ricercatori dell'Università di Glasgow hanno esaminato la dinamica di replicazione del SARS-CoV-2 nell'epitelio respiratorio umano in presenza o in assenza di rinovirus, scoprendo che questo virus innesca una produzione di interferone che blocca la replicazione del SARS-CoV-2. Le

101 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>

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

103 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>

104 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>

93 Maogui Hu, Jinfeng Wang, et al. *Risk of SARS-CoV-2 Transmission among Air Passengers in China*, Clinical Infectious Diseases, 2021,; ciab836, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab836>

94 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>

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>

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

96 Rocha, A.L.S., Pinheiro, J.R., Nakamura, T.C. et al. *Fomites and the environment did not have an important role in COVID-19 transmission in a Brazilian mid-sized city*. Sci Rep 11, 15960 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95479-5>

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

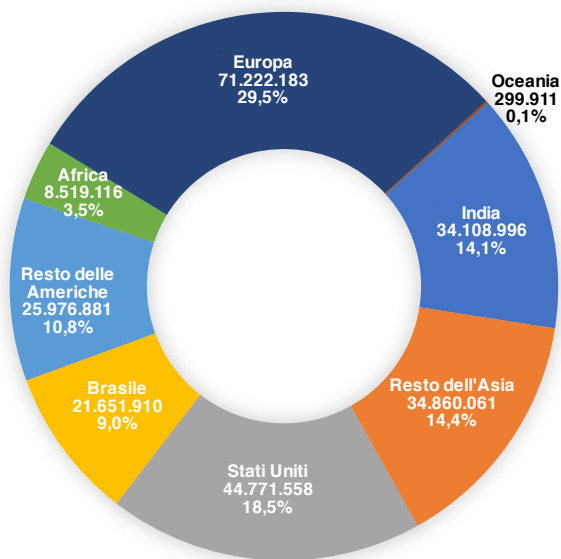
98 Xiao F, Sun J, Xu Y, Li F, Huang X, Li H, et al. *Infectious SARS-CoV-2 in feces of patient with severe Covid-19*. Emerg Infect Dis. 2020;26(8):1920-1922. <https://doi.org/10.3201/eid2608.200681>

99 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>

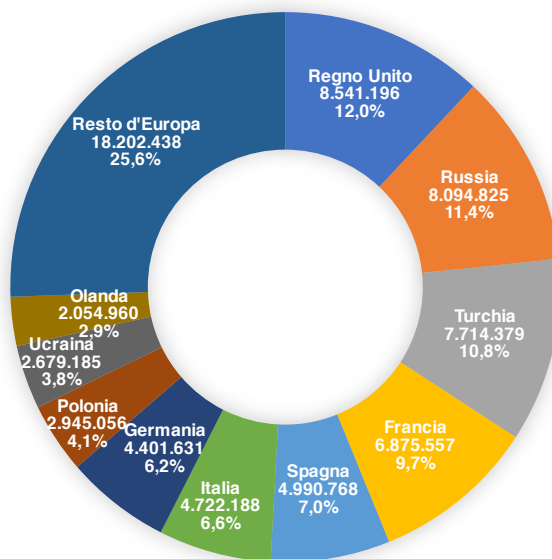
100 Christine M Salvatore, Jin-Young Han, K, et al. *Neonatal management and outcomes during the Covid-19 pandemic: an observation cohort study*. The Lancet, 23 luglio 2020. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30235-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30235-2)

Distribuzione dei casi nel mondo e in Europa, 21 ottobre 2021

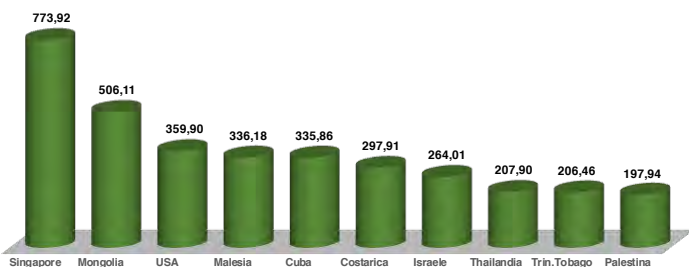
Totale casi positivi Mondo: 241.411.380



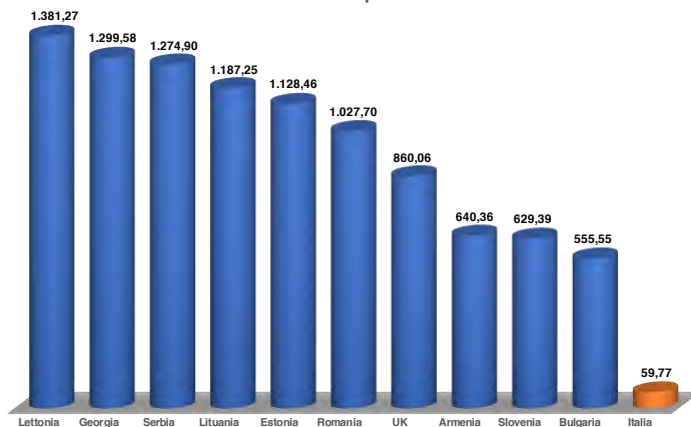
Totale casi positivi Europa: 71.222.183



incidenza casi/100.000 abitanti negli ultimi 14 giorni paesi extraeuropei



incidenza casi/100.000 abitanti negli ultimi 14 giorni Europa



Dati OMS. Sono considerate soltanto le nazioni con oltre un milione di abitanti

simulazioni matematiche hanno mostrato che questa interazione virus-virus potrebbe probabilmente avere un effetto a livello di popolazione, e che un aumento della prevalenza del rinovirus ridurrebbe il numero di nuovi casi di Covid-19¹⁰⁵.

I bambini sono più soggetti all'infezione?

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

per Covid-19 nella fascia 0-19 anni è complessivamente dello 0,00019%¹⁰⁶.

Una rassegna¹⁰⁷ 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 (ACE2) e dell'enzima transmembrana proteasi, serina 2 (TMPRSS2);

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

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

105 Kieran Dee, Daniel M Goldfarb, et al. *Human rhinovirus infection blocks SARS-CoV-2 replication within the respiratory epithelium: implications for COVID-19 epidemiology*, The Journal of Infectious Diseases, 2021; jia147, <https://doi.org/10.1093/infdis/jia147>

- 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 (vedi più avanti nel paragrafo "Esiste un vaccino?");
- minore intensità dell'esposizione al SARS-CoV-2.

Una ricerca condotta in Germania indica inoltre che le cellule immunitarie delle alte vie aeree dei bambini rilevano il virus in maniera più efficiente, con una conseguente risposta antivirale innata all'infezione da SARS-CoV-2 più rapida e consistente rispetto agli adulti¹⁰⁸.

Un altro fattore che potrebbe aiutare a spiegare la minore gravità delle infezioni nei bambini potrebbe essere la risposta anticorpale. I ricercatori dell'ospedale presbiteriano Weill Cornell di New York hanno esaminato quasi 32.000 sierologie effettuate tra aprile e agosto 2020, trovando tassi di sieroprevalenza abbastanza simili tra bambini ed adulti (rispettivamente del 17% e del 19%). Quando sono andati ad esaminare i sieri, i ricercatori si sono accorti che i livelli degli anticorpi nelle persone in età pediatrica era negativamente correlato con l'età: nei bambini di età inferiore ai 10 anni il livello medio delle IgG era infatti doppio rispetto a quello degli adolescenti (11-19 anni), i quali a loro volta avevano un livello di IgG più che doppio rispetto ai giovani adulti di età compresa tra 19 e 24 anni¹⁰⁹.

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

Negli Stati Uniti sono stati realizzati due studi di grandi dimensioni su questa sindrome. Il primo¹¹⁰ ha analizzato 1.116 casi pediatrici trattati in 66 ospedali di 31 stati: poco più della metà di essi con Covid-19 acuta e gli stessi sintomi, perlopiù polmonari, che interessano la maggior parte degli adulti che si infettano; gli altri invece, dopo un decorso della malattia generalmente più lieve, avevano sviluppato la MIS-C. I ricercatori hanno trovato alcune somiglianze, ma anche no-

108 Loske, J., Röhmel, J., Lukassen, S. et al. *Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children*. Nat Biotechnol (2021). <https://doi.org/10.1038/s41587-021-01037-9>

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

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

tevoli differenze nei sintomi e nelle caratteristiche dei pazienti dei due gruppi. Le probabilità di sviluppare la MIS-C appaiono notevolmente più elevate nella fascia di età tra i 6 e i 12 anni, mentre più dell'80 per cento dei pazienti con Covid-19 acuto aveva meno di 6 o più di 12 anni. Più di due terzi dei pazienti con una delle due condizioni sono risultati neri o ispanici, per ragioni che secondo gli esperti dipendono da fattori socioeconomici che hanno esposto alcune comunità al virus in misura maggiore di altre. Tuttavia, per ragioni che non sono ancora chiare, mentre per i giovani ispanici si è riscontrata uguale probabilità di sviluppare l'una o l'altra condizione, i bambini neri hanno evidenziato una maggiore probabilità statistica di sviluppare la sindrome infiammatoria piuttosto che la malattia acuta.

Il secondo studio¹¹¹, coordinato dai CDC, ha passato in rassegna le cartelle cliniche di oltre 1.700 pazienti di MIS-C tra marzo 2020 e gennaio 2021: il 58% maschi, oltre il 70% neri o ispanici. Le manifestazioni più severe sono state riscontrate nei pazienti di età compresa tra i 18 e i 20 anni. L'incidenza cumulativa della MIS-C è risultata di 2,1 casi per 100.000 abitanti di età inferiore ai 21 anni. Il tasso di mortalità è risultato dell'1,4%.

Uno studio di dimensioni più piccole ha effettuato un confronto dettagliato delle risposte immunitarie all'infezione in 42 bambini, 17 con MIS-C e 25 con Covid-19 lieve. Dallo studio è emerso che i bambini con MIS-C hanno alti livelli di anticorpi IgG, che interagiscono con un tipo di cellule immunitarie, chiamate macrofagi, che vivono in vari tessuti del corpo e si attivano in seguito ai processi di infezione. La MIS-C potrebbe quindi essere causata da un eccesso di anticorpi IgG che attivano i macrofagi che a loro volta alimentano l'infiammazione in vari organi¹¹². In un altro studio i ricercatori hanno realizzato il profilo immunologico di 16 bambini con Covid-19 e di 14 con MIS-C, scoprendo nei bambini con la sindrome una risposta dei linfociti T simile a quella degli adulti nelle forme medie e severe della malattia¹¹³.

Quanto tempo dura la MIS-C? Una analisi retrospettiva della convalescenza di 46 bambini ricoverati in un ospedale di Londra tra aprile e settembre 2020, seguiti per sei mesi dopo il ricovero, fornisce risposte confortanti: dopo sei mesi solo un bambino non aveva ancora risolto l'infiammazione multi-organo, il 96% aveva l'elettrocardiogramma nella norma e il 13% continuava ad avere problemi gastrointestinali, che al ricovero erano presenti nel 98% dei ricoverati. I problemi renali, ematologici e otorinolaringoiatrici erano rientrati, così come le funzioni neurologiche. Tutti i bambini tranne uno erano tornati regolarmente alle attività scolastiche. Circa il 20% dei bambini tuttavia manifestava ancora, a sei mesi dall'infezione, serie difficoltà di tipo emotivo¹¹⁴. Un secondo studio realizzato in Gran Bretagna su una settantina di pazienti che erano stati ricoverati prima di maggio 2020, rivalutati ad aprile 2021, ha dato anch'esso risultati rassicuranti: nella

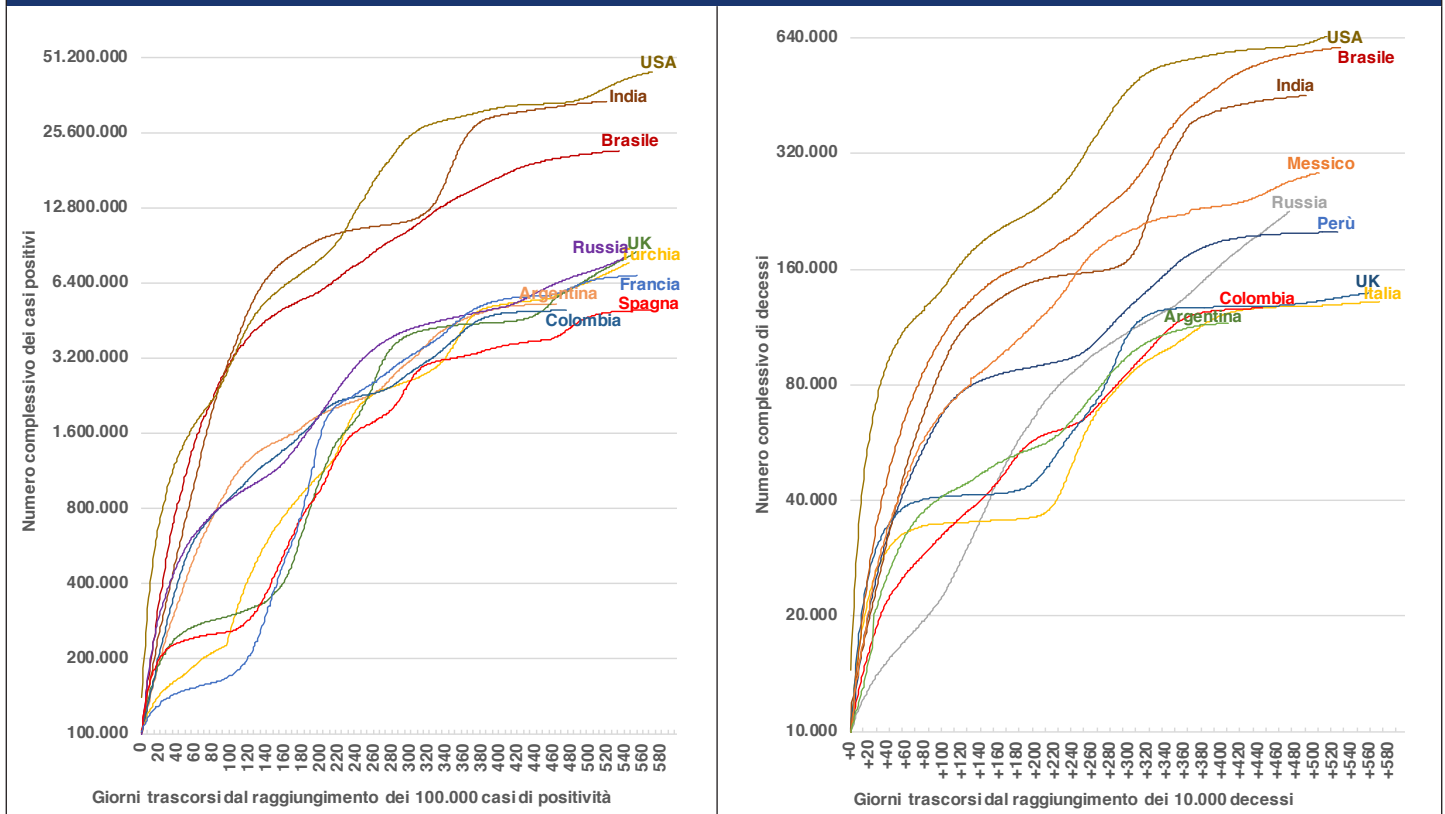
111 Belay ED, Abrams J, Oster ME, et al. *Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic*. JAMA Pediatr. Published online April 06, 2021. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0630>

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

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

114 Justin Penner, Omar Abdel-Mannan, et al. *6-month multidisciplinary follow-up and outcomes of patients with paediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMST) at a UK tertiary paediatric hospital: a retrospective cohort study*. The Lancet, may 24, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00138-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00138-3)

Le dieci nazioni con più casi e decessi, 21 ottobre 2021



Elaborazione su Dati OMS

maggioranza dei pazienti la malattia si è risolta positivamente, senza significativi strascichi a medio o lungo termine¹¹⁵.

Per quanto riguarda il trattamento della MIS-C, due recenti studi realizzati negli USA e in Gran Bretagna, hanno verificato l'effetto della somministrazione ai pazienti di questa sindrome post-COVID di immunoglobuline per via endovenosa, da sole o accompagnate da glucocorticoidi. Le prime evidenze indicano che la teoria combinata ridurrebbe il rischio di disfunzioni ventricolari, ma non sono state riscontrate significative differenze nell'accelerare il recupero dalla MIS-C collegate all'utilizzo di immunoglobuline o di glucocorticoidi in monoterapia piuttosto che in combinazione tra loro¹¹⁶.

Se i bambini si ammalano meno, rimane però ancora oggetto di discussione il loro ruolo nella diffusione del virus. Un gruppo di ricercatori canadesi ha analizzato la carica virale di oltre 300 tamponi, di cui oltre 170 di età pediatrica, ed ha trovato una carica media più bassa nei tamponi dei bambini, nei quali inoltre è risultato molto più difficile (21% contro 44%) isolare il virus vivo, il che sembra suggerire che i bambini siano meno infettivi degli adulti¹¹⁷. Queste evidenze di laboratorio trovano conferme negli studi epidemiologici: una ricerca

realizzata in Corea del Sud su oltre 4.000 cluster familiari ha dimostrato che la trasmissione dell'infezione da adulto a bambino è molto più frequente di quella da bambino ad adulto¹¹⁸. Una grande indagine epidemiologica condotta in Gran Bretagna su oltre 9,3 milioni di adulti che vivono in casa con persone di età inferiore ai 18 anni ha evidenziato, durante la prima ondata epidemica della primavera 2020, l'assenza di rischio aggiuntivo di contrarre l'infezione. Al contrario, nella seconda ondata la convivenza con bambini è stata associata ad un incremento del rischio di infettarsi (+6% per le convivenze con 0-11enni, +22% per le convivenze con 12-18enni), di ricovero in ospedale (rispettivamente +18% e +26%), ma questi incrementi non si sono tradotti in un incremento dei decessi tra le persone che convivono con persone in età pediatrica¹¹⁹.

Una indagine promossa dai CDC ha passato in rassegna circa 300 nuclei familiari nei quali era presente almeno un bambino, per un totale di oltre 1.200 persone che tutte le settimane tra il settembre 2020 e l'aprile 2021 si sono sottoposte a tampone ed hanno compilato un questionario. Dall'analisi dei dati sono emersi livelli di contagio simili tra i vari gruppi di età: 6,3 casi per 1.000 persone/settimana per i bambini da 0 a 4 anni, 4,4 tra 5 e 11 anni, 6 tra 12 e 17 anni, e 5,1 per gli adulti. Da sottolineare come i casi asintomatici siano risultati il 12% per gli adulti e oltre il 50% per i bambini, e come tra i vaccinati non si siano riscontrati casi di positività¹²⁰.

115 Davies P, du Pré P, Lillie J, Kanthimathinathan HK. *One-Year Outcomes of Critical Care Patients Post-COVID-19 Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*. JAMA Pediatr. Published online August 30, 2021. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.2993>

116 Andrew J. McArdle, Ortensia Vito, et al. *Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*. NEJM, June 16, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102968>

Mary Beth F. Son, Nancy Murray, et al. *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — Initial Therapy and Outcomes*. NEJM, June 16, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa210260>

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

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

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

120 Dawood FS, Porucznik CA, Veguilla V, et al. *Incidence Rates, Household*

Il possibile ruolo delle attività scolastiche nella diffusione del virus è stato oggetto di numerose ricerche. Una analisi condotta in Florida su 2,8 milioni di studenti di 6.800 scuole pubbliche e private, dagli asili nido alle superiori, nel periodo compreso tra agosto e dicembre 2020, ha dimostrato che l'incidenza nelle scuole è correlata con l'incidenza generale nelle aree dove si trovavano le scuole, con il maggiore o minore utilizzo dei dispositivi di protezione, con la maggiore o minore percentuale di studenti che effettuavano attività in presenza. Nel complesso, meno dell'1% degli studenti ha avuto una infezione collegata alle attività scolastiche¹²¹. Evidenze simili emergono da ricerche condotte in Europa. 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 erano correttamente implementate misure di protezione¹²². Una indagine condotta in Francia su 327 bambini di 22 asili nido, 197 persone di staff che avevano contatti con i bambini e 164 che non avevano contatti, utilizzati come gruppo di controllo, è emerso che il 3,7% dei bambini avevano avuto l'infezione, contro il 6,7% dello staff e il 5,5% del gruppo di controllo¹²³.

Per contenere il rischio di contagio e di trasmissione del virus negli ambienti scolastici è fondamentale adottare un insieme di misure di contenimento e di sorveglianza che permettano di isolare tempestivamente i focolai. Nel corso di un progetto pilota realizzato in tre scuole pubbliche dei Omaha, in Nebraska, tra il 9 novembre e l'11 dicembre 2020, gli studenti e lo staff delle scuole sono stati sottoposti ogni settimana a test salivari molecolari e, in aggiunta, sono state analizzate le acque di scarico, prelevati campioni di aria nelle stanze più a rischio (mense, corridoi, bagni, sale di prova per i cori musicali) e campioni di superficie prelevati dalle maniglie delle porte. L'analisi filogenetica degli isolati virali ha permesso di correlare i casi positivi con potenziali cluster all'interno e all'esterno dell'ambiente scolastico. L'utilizzo di questo insieme di strumenti ha permesso di migliorare il tasso di individuazione dei casi positivi tra l'1,2% e il 7% per gli studenti, e tra il 2,1% e il 5,3% per lo staff rispetto al tradizionale sistema di sorveglianza¹²⁴.

Per quanto riguarda infine l'Italia, una ricerca ha analizzato i dati del Ministero della Pubblica Istruzione tra settembre e novembre 2020 - oltre 7,3 milioni di studenti, pari al 97% della popolazione scolastica complessiva - per concludere che la riapertura delle scuole non ha contribuito all'innesco della seconda ondata pandemica in Italia. L'incidenza tra gli studenti è stata infatti inferiore rispetto a quella osser-

vata nella popolazione generale, mentre l'incidenza tra i docenti è stata superiore alla media, ma le infezioni secondarie tra i docenti sono state molto più frequenti quando il caso indice era un altro docente piuttosto che quando era un alunno¹²⁵.

La malattia può essere trasmessa da una persona senza sintomi?

Il SARS-CoV-2 ha un periodo di incubazione abbastanza lungo e può essere diffuso da persone che non hanno sintomi e non sanno quindi di essere infette: casi asintomatici, nei quali non si sviluppano sintomi per tutta la durata dell'infezione, o casi pre-sintomatici, che iniziano a diffondere il virus qualche giorno prima di avvertire i sintomi. Entrambi sono fattori cruciali di trasmissione: secondo un modello matematico elaborato dall'Università di Oxford¹²⁶ il 50% delle infezioni sarebbe causato dagli asintomatici (5%) dai pre-sintomatici (45%). Questa specificità del virus pone sfide specifiche per il tracciamento dei casi ed il contenimento dell'infezione: le persone contagiose senza segni osservabili di malattia rendono infatti spesso vani gli sforzi di prevenzione, a meno che non vengano implementati screening di sorveglianza continua delle comunità, che a oggi sono stati eseguiti prevalentemente in popolazioni specifiche come le strutture di assistenza a lungo termine, o in contesti particolari, come gli sport professionali e l'industria dell'intrattenimento. Finché non ci sarà un'implementazione diffusa di una sorveglianza robusta e di misure epidemiologiche che permettano di individuare e sopprimere sul nascere questi focolai invisibili, la pandemia di Covid-19 ben difficilmente potrà essere contenuta¹²⁷.

Uno tra i primi studi sull'argomento è stato realizzato dall'Università di Padova e dall'Imperial College di Londra¹²⁸, e riporta i risultati di una indagine condotta sulla popolazione di Vo' Euganeo, il paese in provincia di Padova dove il 21 febbraio 2020, 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 tutta la popolazione è stata sottoposta 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, senza significative differenze nella carica virale tra infezioni sintomatiche ed asintomatiche. A distanza di alcuni mesi, a maggio 2020, il test sierologico sull'86% della popolazione ha fatto emergere una sieroprevalenza del 3,5% della popolazione. La quasi totalità (98,8%) delle persone risultate sieropositive a maggio ha evidenziato livelli anticorpali individuabili a novembre, senza differenze significative tra chi aveva avuto l'infezione in forma sintomatica o asintomatica. Dall'indagine su oltre 1.100 nuclei familiari della cittadina è infine emerso che le persone infettate avevano una probabilità su quattro di trasmettere il virus ad un membro della famiglia, e che il 79% della trasmissione virale era attribuibile al 20% degli infetti¹²⁹.

Infection Risk, and Clinical Characteristics of SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adults in Utah and New York City, New York. JAMA Pediatr. Published online October 08, 2021. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.4217>

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

122 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>

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

124 Crowe J, Schnaubelt AT, SchmidtBonne S, et al. *Assessment of a Program for SARS-CoV-2 Screening and Environmental Monitoring in an Urban Public School District.* JAMA Netw Open. 2021;4(9):e2126447. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.26447>

125 Sara Gandini, Maurizio Rainisio, et al. *A cross-sectional and prospective cohort study of the role of schools in the SARS-CoV-2 second wave in Italy.* The Lancet Regional Health-Europe, Volume 5, June 2021, 100092. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100092>

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

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

128 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>

129 Dorigatti, I., Lavezzo, E., Manuto, L. et al. *SARS-CoV-2 antibody dynamics and*

Da una analisi retrospettiva sulle infezioni sintomatiche e asintomatiche di SARS-CoV-2 confermate in laboratorio (casi indice) e sui rispettivi contatti stretti in quattro province e una municipalità della Cina nel periodo 5 gennaio-7 aprile 2020 è emerso che l'infezione trasmessa da un asintomatico ha più probabilità di essere a sua volta asintomatica e comunque meno grave. Il SAR infatti è risultato del 4,1% tra i contatti dei casi sintomatici e soltanto dell'1,1% tra i contatti degli asintomatici. Tra i contatti stretti dei casi sintomatici che si sono infettati, solo il 25% sono risultati asintomatici, contro il 50% delle infezioni causate da casi indice asintomatici. Quasi il 40% delle infezioni tra i contatti stretti di casi sintomatici, infine, sono state causate dall'esposizione ai casi indice in fase pre-sintomatica¹³⁰.

Il più completo studio epidemiologico sinora realizzato sulla trasmissione dell'infezione in ambito familiare¹³¹ ha analizzato tutti i casi confermati di infezione da SARS-CoV-2, sintomatici o asintomatici, verificatisi a Wuhan tra il 2 dicembre 2019 e il 18 aprile 2020, per un totale di 27.101 nuclei familiari con 29.578 casi primari e 57.581 contatti familiari. Dai dati è emerso che i bambini e gli adolescenti erano meno soggetti all'infezione da SARS-CoV-2, ma erano più contagiosi rispetto agli individui più anziani. I casi presintomatici e sintomatici erano più contagiosi rispetto ai casi asintomatici.

Un gruppo di ricercatori dell'Università di Berna ha condotto una revisione sistematica e una meta-analisi della letteratura Covid-19 da marzo a giugno 2020¹³², 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. Altre evidenze sul ruolo della "trasmissione silenziosa", ovvero da parte di persone asintomatiche o pre-sintomatiche, sono emerse da una indagine epidemiologica condotta dall'Università di Berkeley¹³³, che ha evidenziato come oltre la metà delle infezioni può essere attribuita a persone che non manifestano sintomi: il 48% a presintomatici, il 3,4% ad asintomatici. Sulla base di numerosi studi effettuati sull'argomento, i CDC hanno costruito un modello¹³⁴ 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, gli asintomatici possono rappresentare circa il 24% di tutta la trasmissione virale, e i pre-sintomatici un ulteriore 35%, per un totale di quasi sei infezioni su dieci causate da chi non manifesta ancora sintomi o da chi non li manifesterà mai.

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

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

I primi casi di cani infettati dai padroni positivi sono stati descritti a Hong Kong nei primi mesi del 2020¹³⁵. E sempre a Hong Kong, tra febbraio ed agosto 2020¹³⁶, sono stati descritti sei casi positivi di gatti domestici, per i quali tramite il sequenziamento genomico è stata dimostrata la trasmissione del virus dall'uomo al felino. Sono segnalati inoltre numerosi casi confermati tra grandi felini tenuti in cattività: tra gli altri, quattro tigri e tre leoni ad aprile 2020 nello zoo del Bronx a New York, un puma ad agosto 2020 nello zoo di Johannesburg in Sudafrica, una tigre allo zoo di Knoxville (Tennessee) a ottobre 2020, quattro leoni nello zoo di Barcellona in Spagna, un leopardo delle nevi nello zoo di Louisville (Kentucky) a dicembre 2020, una tigre e due leoni in uno zoo svedese a gennaio 2021.

Una ricerca condotta in Olanda¹³⁷ ha testato 156 cani e 154 gatti di 196 nuclei familiari nei quali si erano registrati casi di infezione, riscontrando anticorpi contro il Covid-19 in 31 gatti (20%) e 23 cani (15%), segno di una precedente infezione. Sei cani e sette gatti sono risultati positivi al tampone molecolare, quindi avevano una infezione in corso al momento dello studio. Nessuno degli animali ha avuto manifestazioni cliniche particolarmente serie, e non sono registrati casi di ri-trasmissione dell'infezione dall'animale all'uomo o a un altro animale.

Tra i mustelidi, un animale che particolarmente suscettibile di infezione da SARS-CoV-2 è il visone americano (*neovison vison*), che viene allevato in tutto il mondo per la pelliccia. Uno studio¹³⁸ condotto in Cina ha evidenziato che in questo animale il virus si replica in modo efficiente nelle vie respiratorie sia superiori che inferiori, e le lesioni polmonari causate dal SARS-CoV-2 nei visoni sono simili a quelle osservate negli uomini. Nel mese di aprile 2020 in alcuni allevamenti olandesi alcuni visoni contrassero l'infezione dai dipendenti degli allevamenti; successivamente gli animali infettarono 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'uomo¹³⁹. A novembre 2020 nello Jutland, regione settentrionale della Danimar-

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

136 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>

137 E.M. Broens, M. Kannekens-Jager, et al. *High prevalence of SARS-CoV-2 in dogs and cats living in COVID-19 positive households*. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), July 9-12, 2021. Not yet published, <https://www.eccmid.org/>

138 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>

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

transmission from community-wide serological testing in the Italian municipality of Vo'. Nat Commun 12, 4383 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24622-7>

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

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

132 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>

133 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>

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

ca dove c'è la maggior concentrazione di allevamenti di visoni del paese, fu riscontrato in 12 persone infettate dai visoni un ceppo mutato di SARS-CoV-2, il che causò preoccupazione per il rischio che le varianti genetiche del virus individuate, alcune delle quali riguardano la proteina spike¹⁴⁰, potessero compromettere la risposta immunitaria umana. Facendo seguito all'emergere di queste evidenze, l'OMS, la FAO e l'OIE (World Organisation for Animal Health) hanno realizzato una valutazione globale del rischio collegato alla introduzione e diffusione del virus all'interno degli allevamenti di animali da pelliccia, alla ritrasmissione dagli animali da allevamento agli esseri umani ed alla fauna selvatica suscettibile di infezione¹⁴¹.

Ricercatori canadesi e statunitensi hanno scoperto¹⁴² che anche i maiali da allevamento sono suscettibili al SARS-CoV-2. Su 19 suini di 8 settimane di vita che sono stati infettati, cinque hanno mostrato un certo livello di esposizione o una risposta immunitaria al virus. Solo un animale ha sviluppato un virus vivo rilevato nel campione di un linfonodo, due hanno evidenziato RNA virale in un campione di lavaggio nasale, altri due hanno sviluppato anticorpi. Due animali non infettati, inseriti per controllo tra i suini infetti per valutare la potenziale trasmissione da animale a animale, non si sono infettati.

Altro animale che sembrerebbe suscettibile di infezione è il cervo dalla coda bianca o cervo della Virginia (*Odocoileus virginianus*), diffuso in America settentrionale e centrale e che dispone di un recettore ACE2 molto simile a quello umano. Un gruppo di ricercatori statunitensi, dopo aver inoculato alcuni esemplari con il virus tramite le mucose nasali, ha osservato che gli animali sviluppavano una infezione e, pur non avendo manifestazioni cliniche, erano in grado di infettare altri esemplari che non erano stati inoculati. Tutti gli animali, sia quelli inoculati artificialmente che quelli infettatisi per contatto, hanno sviluppato anticorpi neutralizzanti già al settimo giorno dopo l'infezione¹⁴³.

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

Alla fine del mese di marzo 2021 il Rosselkhozadzor, l'agenzia federale russo per la sorveglianza veterinaria e fitosanitaria, ha approvato il primo vaccino contro il Covid-19 destinato agli animali, denominato Carnivac-CoV. Le sperimentazioni cliniche del vaccino, iniziate nell'ottobre del 2020, hanno coinvolto cani, gatti, volpi artiche, visoni, volpi e altri animali. Secondo le dichiarazioni dei funzionari russi, il vaccino è sicuro ed ha una elevata attività immunogenica, dal

momento che tutti gli animali vaccinati testati hanno sviluppato nel 100% dei casi anticorpi contro il coronavirus¹⁴⁴.

Come è possibile limitare la diffusione del virus?

Tutti i paesi hanno adottato misure atte a contenere la diffusione del virus, da semplici raccomandazioni di evitare gli assembramenti sino a lockdown generalizzati. Una ricerca¹⁴⁵ condotta su 131 paesi ha misurato l'impatto delle misure non farmacologiche, e della loro successiva rimozione, sulla diffusione del contagio nel corso della prima ondata epidemica, misurato tramite il numero di riproduzione Rt, che indica il numero di persone mediamente contagiate da ciascun caso positivo nell'unità di tempo considerata. A seconda degli interventi adottati, il numero Rt è diminuito tra il 3% e il 24% dopo 28 giorni dalla rispettiva introduzione, con una riduzione particolarmente significativa per il divieto di eventi pubblici. Viceversa, la rimozione delle misure ha portato ad un aumento del numero Rt compreso tra l'11% e il 25% dopo 28 giorni dalla fine delle restrizioni, con incrementi più significativi dopo la riapertura della scuola e la revoca del divieto di assembramento di oltre dieci persone. Lo studio ha infine dimostrato che vi è un ritardo variabile tra una e tre settimane tra l'introduzione di misure e l'effetto sul numero Rt, ed un intervallo temporale ancora più ampio per l'aumento del valore Rt dopo l'abolizione delle restrizioni.

Uno studio realizzato da INAIL, Istituto Superiore di Sanità e Fondazione Bruno Kessler ha stimato che le misure adottate in Italia nel corso della seconda ondata epidemica dell'autunno 2020, basate sulla suddivisione del territorio in fasce di colore diverso a seconda degli indicatori epidemiologici, abbiano ridotto di oltre un terzo le ospedalizzazioni nel periodo compreso tra il 6 e il 25 novembre, periodo durante il quale il numero complessivo dei ricoverati per Covid nelle aree mediche salì da circa 23.000 a oltre 34.000, e quello dei ricoverati in terapia intensiva da circa 2.400 a oltre 3.800¹⁴⁶.

Per contenere il contagio da Covid-19 la normativa italiana¹⁴⁷ raccomanda l'applicazione di alcune regole basilari:

1. lavarsi spesso le mani con acqua e sapone o soluzioni idro-alcoliche;
2. evitare il contatto ravvicinato con persone che soffrono di infezioni respiratorie acute;
3. evitare abbracci e strette di mano;
4. mantenere, nei contatti sociali, una distanza interpersonale di almeno un metro;
5. praticare l'igiene respiratoria (starnutire o tossire in un fazzoletto evitando il contatto delle mani con le secrezioni respiratorie);
6. evitare l'uso promiscuo di bottiglie e bicchieri, in particolare durante l'attività sportiva;
7. non toccarsi occhi, naso e bocca con le mani;
8. coprirsi bocca e naso se si starnutisce o tossisce;

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

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

142 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>.

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

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

145 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)

146 Manica, M., Guzzetta, G., Riccardo, F. et al. *Impact of tiered restrictions on human activities and the epidemiology of the second wave of COVID-19 in Italy*. Nat Commun 12, 4570 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24832-z>

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

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.

Le regole in vigore in Italia¹⁴⁸ prevedono:

- per i casi positivi confermati: isolamento di almeno dieci giorni, di cui almeno gli ultimi tre in assenza di sintomi, seguito da test molecolare o antigenico negativo. In caso di perdurante positività oltre i dieci giorni, è possibile uscire dall'isolamento a 21 giorni dalla diagnosi, di cui almeno gli ultimi sette senza sintomi, senza che sia necessario un tampone negativo finale. Il tampone finale è in ogni caso necessario nel caso in cui l'infezione sia stata causata (o si sospetti sia stata causata) dalla variante Beta;
- per i contatti stretti¹⁴⁹ dei casi positivi: quarantena di sette giorni (dieci giorni per chi non è vaccinato o non ha completato il ciclo vaccinale) seguita da un test molecolare o antigenico negativo; in alternativa, quarantena di 14 giorni senza tampone negativo finale. Il tampone finale negativo è in ogni caso necessario per i non vaccinati nel caso in cui l'infezione sia stata causata (o si sospetti sia stata causata) dalla variante Beta;
- per i contatti a basso rischio dei casi positivi: nessuna quarantena; solo nel caso in cui l'infezione sia stata causata (o si sospetti sia stata causata) dalla variante Beta, e soltanto per chi non è vaccinato o non ha completato il ciclo vaccinale, quarantena di dieci giorni seguita da un test molecolare o antigenico negativo.

È utile indossare la mascherina?

Vi sono solide evidenze scientifiche¹⁵⁰ sull'utilità della mascherina nel contenimento dell'infezione. Il più grande studio sinora condotto sull'utilizzo delle mascherine, realizzato dalle Università di Yale e Stanford, ha fornito risultati inequivocabili. Allo studio hanno partecipato oltre 340.000 adulti di circa 600 villaggi rurali del Bangladesh, in metà dei quali sono stati avviati programmi nei quali veniva promosso l'utilizzo delle mascherine, attraverso la distribuzione gratuita e la diffusione di informazioni sulla loro importanza. Tra i circa 178.000 individui incoraggiati a utilizzarle, l'uso delle mascherine è aumentato di quasi il 30%, ed è stata riportata una riduzione dell'11,9 per cento dei sintomi di Covid-19 e del 9,3 per cento della sieroprevalenza rispetto ai villaggi nei quali l'utilizzo delle mascherine non era stato promosso¹⁵¹.

Le mascherine, sia di tipo medico quelle cosiddette "di comunità"¹⁵², non soltanto riducono il rischio di trasmettere l'infezione agli altri,

148 Ministero della Salute, DG Prevenzione, *Aggiornamento sulla definizione di caso COVID-19 sospetto per variante VOC 202012/01 e sulle misure di quarantena e di isolamento raccomandate alla luce della diffusione in Italia delle nuove varianti SARS-CoV-2*, Circolare del 21 maggio 2021. <https://bit.ly/3fOEDig>

Ministero della Salute, DG Prevenzione, *Aggiornamento sulle misure di quarantena e di isolamento raccomandate alla luce della circolazione delle nuove varianti SARS-CoV-2 in Italia ed in particolare della diffusione della variante Delta (lignaggio B.1.617.2)*, Circolare dell'11 agosto 2021. <https://bit.ly/3yQVHfS>

149 Per una definizione di contatto stretto vedi più avanti, al paragrafo *Cosa fare se si sospetta di aver contratto l'infezione?*

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

151 Jason Abaluck Laura H. Kwong, et al. *The Impact of Community Masking on COVID-19: A Cluster-Randomized Trial in Bangladesh*. Innovation for Poverty Action, sept. 01, 2021. <https://bit.ly/3BKajK0>

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

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 asintomatiche¹⁵³.

Una meta-analisi di 12 studi sull'efficacia delle mascherine nel combattere non solo il SARS-CoV-2, ma anche il SARS-CoV e virus influenzali e para-influenzali, ha dimostrato che l'utilizzo delle mascherine, in special modo quelle per uso medico, è efficace nel prevenire la trasmissione delle malattie dell'apparato respiratorio¹⁵⁴.

I dati pubblicati dai CDC dimostrano come l'utilizzo delle mascherine - sia di stoffa che chirurgiche - possa ridurre significativamente la trasmissione del virus, sino a oltre il 95%, se correttamente indossate. Secondo i CDC la soluzione ottimale è una maschera chirurgica (o medica) strettamente annodata intorno alle orecchie, o una doppia maschera, chirurgica e di stoffa¹⁵⁵.

L'OMS, che nei primi mesi della pandemia raccomandava l'uso delle mascherine solo per i malati di Covid-19 e per chi si prendeva cura di una persona infetta, oggi ne raccomanda¹⁵⁶ l'utilizzo come parte di un insieme di misure per limitare la diffusione del rischio, insieme all'igiene delle mani, al distanziamento fisico, all'astenersi dal toccarsi la faccia, all'etichetta respiratoria, all'adeguata ventilazione negli ambienti al chiuso, ed all'attività di test, tracciamento dei contatti, isolamento dei casi positivi e quarantena dei contatti stretti. Ed anche 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 evidenziato¹⁵⁷ 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 almeno sino a quando un numero sufficiente di persone venga vaccinata per creare una immunità di gregge su base demografica.

Attualmente in Italia è obbligatorio indossare la mascherina nei luoghi al chiuso diversi dalle abitazioni private e in tutti i luoghi all'aperto nei quali non 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 mascherina¹⁵⁸.

Quanto dura l'immunità data dall'infezione?

Il primo caso documentato di reinfezione da SARS-CoV-2 è avvenuto a Hong Kong, dove un 33enne di Hong Kong si è reinfettato nell'a-

153 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>

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

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

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

157 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>

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

gosto 2020 a distanza di 142 giorni dalla prima infezione ad opera di un ceppo virale diverso da quello che aveva innescato la prima infezione¹⁵⁹. Il primo caso di reinfezione con esito fatale si è verificato in Olanda, dove una donna immunocompromessa di 89 anni, sottoposta a chemioterapia, a due mesi dalla prima infezione, dopo aver effettuato un nuovo ciclo di chemioterapia, ha nuovamente manifestato sintomi severi, è risultata positiva al Covid-19, e dopo tre settimane di ricovero è deceduta¹⁶⁰.

In Danimarca è stato realizzato uno studio di popolazione su oltre mezzo milione di persone testate sia durante la prima ondata pandemica (1 marzo-31 maggio) che durante la seconda (1 settembre - 31 dicembre 2020). Tra le circa 11.000 persone che erano risultate positive durante la prima ondata, sono stati riscontrati 72 casi positivi durante la seconda ondata, pari allo 0,65%. La protezione garantita dalla precedente infezione è risultata pari all'80%; non sono state riscontrate differenze significative legate al sesso né al tempo trascorso tra la prima e la seconda infezione, mentre per le persone di età superiore ai 65 anni il livello di protezione è sceso al 47%¹⁶¹. A conclusioni simili è giunto uno studio su circa 3.000 militari del corpo dei marines USA, sottoposti in fase di arruolamento a ripetuti screening con test molecolari e analisi sierologiche e controllati periodicamente. Dall'analisi dei dati è emerso che i sieropositivi, ovvero quelli che evidenziavano la presenza nel sangue di anticorpi contro il virus, avevano un quinto delle probabilità di infettarsi nuovamente rispetto ai sieronegativi¹⁶². A seguito della comparsa delle varianti virali, tra la fine del 2020 e l'inizio del 2021 sono state documentate reinfezioni ad opera delle principali VOC (variants of concern): Alfa, Beta, Gamma¹⁶³. In Brasile è stata documentata anche la co-infezione ad opera di due differenti varianti del virus, una delle quali conteneva la mutazione E484K¹⁶⁴. La possibilità di reinfezione ad opera di una variante potrebbe essere una delle cause dell'incremento dei casi all'inizio del 2021 a Manaus, nella regione brasiliana delle Amazonas, dove si stimava che il 76% della popolazione si fosse infettata durante la prima ondata¹⁶⁵.

Per cercare di capire se un'infezione primaria è protettiva contro la

159 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, cial1275, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1275>

160 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, cial1538, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1538>

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

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

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

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

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

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

165 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)

reinfezione, e quanto tale protezione sia correlata con il livello di anticorpi presenti nel siero, un gruppo di ricercatori coreani ha condotto una ricerca sperimentale¹⁶⁶ su alcuni furetti che avevano già avuto una infezione da SARS-CoV-2, con diversi livelli di anticorpi neutralizzanti, e che sono stati reinfettati con un ceppo eterologo di SARS-CoV-2. Tutti i furetti hanno mostrato una replicazione attiva del virus nel tratto respiratorio superiore e nel tratto gastrointestinale, ma quelli che avevano un livello più elevato di anticorpi neutralizzanti hanno mostrato una replicazione virale attenuata e una più rapida eliminazione del virus. Inoltre, solo i furetti che avevano bassi livelli di anticorpi hanno trasmesso il virus a furetti sani, e l'istopatologia polmonare ha dimostrato nei furetti con alti titoli anticorpali la presenza di regioni infiammatorie limitate rispetto ai gruppi di controllo e con bassi titoli. Questo studio dimostra quindi, in un modello animale, una stretta correlazione tra bassi titoli di anticorpi neutralizzanti e la reinfezione da SARS-CoV-2.

In alcuni casi quella che appare come una reinfezione asintomatica può essere in realtà un effetto dell'elevata sensibilità dei test molecolari. In uno studio¹⁶⁷ 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 soggetti, ma soltanto in uno di essi l'RNA virale individuato era in grado di replicarsi, e soltanto in un altro paziente non erano presenti anticorpi contro il SARS-CoV-2. Dallo studio emerge dunque come nella grande maggioranza dei casi la presenza di RNA virale tra i pazienti che hanno superato l'infezione non è indicatore di contagiosità né tanto meno di una nuova infezione.

Quanto dura dell'immunità garantita dall'infezione? A questa domanda non esistono ancora risposte definitive, ma saperlo è di fondamentale importanza anche per definire le strategie di somministrazione dei vaccini e dei futuri richiami. I ricercatori del laboratorio di virologia dell'Istituto Nazionale Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" di Roma hanno evidenziato che gli anticorpi neutralizzanti contro il SARS-CoV-2 sono ancora presenti a livelli consistenti anche a distanza di undici mesi dall'infezione: 763 campioni di siero di 662 pazienti Covid-19, prelevati durante il ricovero o nel corso dei controlli di follow-up o degli screening per potenziali donazioni di plasma immune, sono stati sottoposti a sieroneutralizzazione, tecnica con la quale si verifica la capacità dei campioni ematici di neutralizzare il virus vivo. Dalla ricerca sono emersi livelli di anticorpi neutralizzanti più elevati nelle persone di età superiore ai 60 anni, e tanto più elevati quanto più severi sono stati i sintomi respiratori manifestati. Nel 60% circa dei pazienti, seguiti per almeno sei mesi e per un massimo di undici, il livello degli anticorpi neutralizzanti ha raggiunto il picco tra uno e due mesi dopo l'infezione, ha subito un lieve calo tra i due e i tre mesi, e successivamente è rimasto stabile sino a undici mesi dopo l'infezione. Nel 24% dei casi gli anticorpi hanno manifestato un trend di discesa continua, pur rimanendo sempre rilevabili. Nel 15% circa dei casi, infine, gli anticorpi neutralizzanti hanno evidenziato un trend opposto, di incremento nel corso del periodo osservato¹⁶⁸.

166 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>

167 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>

168 Matusali, G.; Colavita, F., et al. *SARS-CoV-2 Serum Neutralization Assay:*

Anche la severità dell'infezione può influire sulla risposta immunitaria dopo il superamento della malattia. In uno studio¹⁶⁹ condotto in Catalogna su oltre 200 pazienti seguiti per 240 giorni dopo l'infezione, è emerso che gli individui ospedalizzati mostravano titoli neutralizzanti più alti, che sono diminuiti seguendo un modello a due fasi: un declino iniziale rapido, ed un rallentamento della riduzione dopo circa 80 giorni. Nonostante questo decadimento iniziale, l'attività neutralizzante a sei mesi è rimasta più elevata tra gli individui ospedalizzati rispetto ai sintomatici lievi.

Nel corso di una ricerca realizzata congiuntamente dal Karolinska Institute di Stoccolma e dal Policlinico San Matteo di Pavia è stata monitorata la risposta immunitaria sia umorale che cellulare in pazienti convalescenti fino a 15 mesi dopo l'insorgenza dei sintomi. Dallo studio è emerso come, dopo un picco al giorno 15-28 dopo l'infezione, gli anticorpi IgG e i titoli neutralizzanti sono gradualmente diminuiti nel tempo, ma si sono stabilizzati dopo 6 mesi, e l'attività neutralizzante contro il ceppo D614G è stata ancora rilevata nell'87% dei pazienti a 6-15 mesi, mentre i titoli neutralizzanti contro le varianti Beta, Gamma e Delta sono risultati considerevolmente inferiori. Le cellule B e T invece hanno raggiunto il picco a 3-6 mesi e sono rimaste nella maggior parte dei pazienti fino a 15 mesi, sebbene sia stata osservata una diminuzione significativa delle cellule T tra i 6 e i 15 mesi. Nel complesso la ricerca dimostra che l'immunità specifica antivirale nei pazienti convalescenti è di lunga durata, in particolare le cellule B, ma alcune varianti virali, compresa la Delta, possono almeno parzialmente sfuggire all'attività neutralizzante degli anticorpi¹⁷⁰. Molteplici studi concordano ormai sul fatto che con il passare dei mesi, anche se la quantità di anticorpi nei sopravvissuti all'infezione tende a diminuire, migliora la loro qualità, ovvero la potenza neutralizzante e lo spettro di azione. I ricercatori dell'Istituto nazionale di malattie infettive di Tokyo hanno evidenziato nel plasma dei convalescenti prelevato da uno a dieci mesi dopo l'infezione da SARS-CoV-2 una progressiva diminuzione della quantità di anticorpi IgG specifici contro l'area RBD della proteina spike, ma un aumento della loro potenza di neutralizzazione anche nei confronti delle varianti.¹⁷¹ A risultati simili giunge uno studio realizzato negli USA, che ha seguito 254 pazienti per 8 mesi dopo l'infezione, riscontrando una risposta immunitaria durevole e ad ampio spettro: l'infezione da SARS-CoV-2 infatti ha fatto aumentare anche i titoli anticorpali contro SARS-CoV-1 e i comuni betacoronavirus. Inoltre, è stata osservata la persistenza di un quantitativo consistente di cellule B, il che suggerisce una rapida risposta anticorpale alla riesposizione al virus o alla vaccinazione, nonché di cellule T CD4+ e CD8+ specifiche per il SARS-CoV-2, le quali sono attive sia nei confronti della proteina spike che di altre proteine del virus, in particolare la proteina N (Nucleocapside), che potrebbe quindi essere considerata come bersaglio per i futuri vaccini¹⁷². Una terza indagine ha seguito per alcuni mesi dopo la guarigio-

ne cinque pazienti che avevano avuto il Covid-19 in forma severa, ed anche in questo caso è emerso che, col passare del tempo, gli anticorpi si sono affinati, hanno ampliato il loro raggio d'azione e si sono dimostrati in grado di neutralizzare efficacemente non soltanto le varianti virali, limitando le possibilità di escape virale, ma anche gli altri betacoronavirus¹⁷³.

L'immunità innescata dall'infezione da SARS-CoV-2, ma anche dai vaccini, potrebbe dunque essere assai più lunga di quanto non si pensi. Il laboratorio di immunologia della Rockefeller University ha seguito per oltre un anno una coorte di 63 persone sopravvissute all'infezione, 26 delle quali vaccinate, ed ha riscontrato nei non vaccinati una reattività ed una capacità neutralizzante nei confronti dell'area RBD della proteina spike, nonché la persistenza di cellule B specifiche, di durata variabile tra sei e 12 mesi. Nei vaccinati questa risposta è risultata ulteriormente potenziata, con una capacità neutralizzante nei confronti delle varianti più diffuse comparabile o maggiore rispetto alla risposta dei vaccinati non precedentemente infettati¹⁷⁴. Un altro studio, che ha analizzato i linfonodi ascellari di un gruppo di persone sottoposte al ciclo completo di vaccinazione con Comirnaty, ha evidenziato che per molte settimane dopo l'immunizzazione i linfonodi hanno continuato a produrre cellule B in grado di neutralizzare l'area RBD della proteina S del SARS-CoV-2, ma anche la proteina N e altre proteine condivise con altri coronavirus umani endemici, indicando quindi che la vaccinazione, oltre a fornire una protezione diretta contro il virus, "risveglia" la risposta immunitaria acquisita in precedenti infezioni, favorendo in questo modo una protezione più ampia¹⁷⁵.

Ma la durata della protezione potrebbe essere ancora maggiore, stando ai ricercatori della Washington University di St. Louis, i quali, oltre ad individuare anticorpi anti-S nel siero dei convalescenti a più di undici mesi dall'infezione, hanno identificato nel loro midollo osseo cellule che sono in grado di produrre questi anticorpi per decenni. I ricercatori della Columbia University, a seguito dell'analisi di alcuni donatori di organi sieropositivi al SARS-CoV-2, hanno evidenziato che le cellule T CD4+, T CD8+ e B prodotte in risposta all'infezione sono presenti nel midollo osseo, nella milza, nei polmoni e in diversi linfonodi per almeno sei mesi dopo l'infezione¹⁷⁶.

Oltre alla risposta anticorpale, è fondamentale il ruolo del sistema immunitario adattativo, i cui componenti fondamentali sono le cellule B (che producono gli anticorpi), le cellule T CD4+ e le cellule T CD8+. Questi tipi di cellule svolgono ruoli diversi, che è fondamentale studiare per capire l'immunità adattativa al SARS-CoV-2: le funzioni specifiche e la cinetica di queste risposte immunitarie adattative hanno infatti importanti implicazioni nella messa a punto dei vaccini

durable and broad immune memory after SARS-CoV-2 infection with persisting antibody responses and memory B and T cells. Cell Reports Medicine, July 14, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100354>

173 Frauke Muecksch, Yiska Weisblum, et al. *Affinity maturation of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies confers potency, breadth, and resilience to viral escape mutations.* Immunity, July 30, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.07.008>

174 Wang, Z., Muecksch, F., Schaefer-Babajew, D. et al. *Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection.* Nature (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03696-9>

Andreas Radbruch & Hyun-Dong Chang. *A long-term perspective on immunity to COVID.* Nature, June 14, 2021. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01557-z>

175 Turner, J.S., O'Halloran, J.A., Kalaidina, E. et al. *SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre responses.* Nature (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03738-2>

176 Maya M.L. Poon, Ksenia Rybkina, et al. *SARS-CoV-2 infection generates tissue-localized immunological memory in humans.* Science Immunology, Oct. 7, 2021. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abl9105>

A Traditional Tool for a Brand-New Virus. Viruses 2021, 13, 655. <https://doi.org/10.3390/v13040655>

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

170 Harold Marcotte, Antonio Piralla, et al. *Immunity to SARS-CoV-2 up to 15 months after infection.* medRxiv, Oct. 11, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.10.08.463699>

171 Saya Moriyama, Yu Adachi, et al. *Temporal Maturation of Neutralizing Antibodies in COVID-19 Convalescent Individuals Improves Potency and Breadth to Circulating SARS-CoV-2 Variants.* Cell, July 2, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.06.015>

172 Kristen W. Cohen, Susanne L. Linderman, et al. *Longitudinal analysis shows*

contro il Covid-19 e nel verificare la memoria immunitaria contro la reinfezione¹⁷⁷. Da uno studio condotto negli Stati Uniti su 87 pazienti seguiti sino a sei mesi dopo l'infezione è emerso che, mentre il livello degli anticorpi IgM e IgG specifici diminuisce significativamente col passare dei mesi, il numero di linfociti B rimane invariato. Queste cellule hanno continuato a riprodursi sino alla fine del periodo di osservazione dei pazienti, e gli anticorpi espressi hanno mostrato una maggiore potenza e resistenza alle mutazioni dell'area RBD della proteina spike, indice di una continua evoluzione della risposta umorale¹⁷⁸. Un altro studio realizzato in Israele ha dimostrato che la capacità delle cellule B di produrre anticorpi altamente efficienti nel neutralizzare il virus dopo il superamento dell'infezione sembra maggiore nei pazienti che hanno avuto l'infezione in forma severa¹⁷⁹.

Una ricerca sulle risposte degli anticorpi e delle cellule T specifici SARS-CoV-2 in campioni di individui che hanno superato il Covid-19, seguiti fino a sei mesi dopo l'infezione, ha evidenziato risposte anticorpali decrescenti per la proteina S e stabili per la proteina N, mentre la risposta delle cellule T è rimasta robusta ed è persino aumentata sia in frequenza che in intensità¹⁸⁰. Tre ricerche, realizzate negli Stati Uniti, in Australia e in Italia¹⁸¹, hanno riscontrato la presenza di anticorpi, cellule B e cellule T specifiche in gran parte dei sieri anche 6-8 mesi dopo l'infezione: i dati sembrano quindi indicare che nella maggior parte degli individui l'immunità contro il Covid-19 potrebbe essere di lunga durata.

Un ruolo nella risposta all'infezione potrebbe essere svolto anche dalla cosiddetta cross-reattività, ovvero dalla capacità delle cellule immunitarie generate in occasione di precedenti infezioni da coronavirus di attivarsi prontamente anche contro il SARS-CoV-2. Una ricerca condotta in Germania ha individuato sia nei coronavirus umani che nel SARS-CoV-2 un peptide immunodominante, che genera cioè una risposta da parte del sistema immunitario umano. Questo peptide è stato "riconosciuto" dalle cellule T nel 50-60% dei convalescenti, nel 97% dei vaccinati, ma anche nel 20% degli individui non vaccinati e mai infettati dal SARS-CoV-2. Già nella fase iniziale della risposta all'infezione, la maggiore o minore presenza di queste cellule T cross-reattive, generate a seguito di una infezione da SARS-CoV-2 o da vaccinazione, ma che può risalire ad una precedente infezione di un altro coronavirus umano, si è rivelata correlata con la produzione più o meno rapida di anticorpi IgG contro la proteina spike del virus,

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

178 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>

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

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

181 Jennifer M. Dan, Jose Mateus, Alessandro Sette, et al. *Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection*. Science, 5 febbraio 2021: Vol. 371, Issue 6529, eabf4063. <https://www.doi.org/10.1126/science.abf4063>
Gemma E. Hartley, Emily S.J. Edwards, et al. *Rapid generation of durable B cell memory to SARS-CoV-2 spike and nucleocapsid proteins in COVID-19 and convalescence*. Science Immunology, 22 Dec 2020: Vol. 5, Issue 54, eabf8891. <https://www.doi.org/10.1126/sciimmunol.abf8891>

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

accelerando la risposta immunitaria all'infezione da SARS-CoV-2¹⁸². Come esistono sensibili differenze nella risposta individuale all'infezione, così anche la durata e la forza della protezione garantita dal sistema immunitario a chi ha superato l'infezione sono estremamente variabili. I ricercatori dell'Università Duke-NUS di Singapore hanno seguito per sei mesi dei pazienti che avevano superato l'infezione, concentrando l'attenzione sugli anticorpi neutralizzanti, che nel 40% circa dei casi non hanno mai raggiunto il livello considerato minimo per poter inibire la replicazione virale oppure sono decaduti rapidamente, mentre nel restante 60% invece sono decaduti molto lentamente o non sono decaduti affatto, ed in pochi casi (circa il 2%) sono continuati ad aumentare anche a distanza di tre mesi e più dall'infezione. Oltre alla quantità, i ricercatori hanno misurato anche la cosiddetta "avidità" degli anticorpi neutralizzanti, ovvero la forza con la quale si legano alle proteine virali, e che gioca un ruolo importante nel determinare non solo il livello, ma anche il tasso di declino degli anticorpi neutralizzanti. Livello e avidità degli anticorpi sono stati ulteriormente correlati con altri marcatori immunitari, come le citochine e le cellule T, ed utilizzando algoritmi di machine learning è stato possibile definire modelli di previsione della durata dell'immunità per i pazienti con Covid-19, variabile da poche settimane a decenni¹⁸³.

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 Salute¹⁸⁴.

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'ECDC¹⁸⁵, recepite in Italia dal Ministero della Salute¹⁸⁶, si distingue tra:

- caso possibile, quando una persona manifesta sintomi clinici (febbre, tosse, difficoltà respiratorie, perdita del gusto o dell'olfatto);
- caso probabile, quando ai sintomi clinici si unisce un link epidemiologico nei 14 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi (per esempio contatto stretto¹⁸⁷ con un caso confermato, oppure aver

182 Lucie Loyal, Julian Braun, et al. *Cross-reactive CD4+ T cells enhance SARS-CoV-2 immune responses upon infection and vaccination*. Science, aug. 31, 2021. <https://doi.org/10.1126/science.abh1823>

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

184 Ministero della Salute, *Nuovo coronavirus*. <https://bit.ly/2RmumkZ>

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

186 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>

187 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

vissuto o lavorato in un istituto residenziale per persone vulnerabili nel quale è confermata la trasmissione di Covid-19, oppure una radiografia evidenzia lesioni compatibili con il Covid-19;

- Caso confermato: qualunque persona che è risultata positiva al test per la ricerca dell'acido nucleico del virus SARS-CoV-2 (test molecolare) oppure ad un test per il rilevamento delle proteine virali (test antigenico) effettuato entro cinque giorni dalla comparsa dei sintomi o entro sette giorni dall'esposizione al virus.

Come viene diagnosticata la malattia Covid-19?

Il SARS-CoV-2 è stato sequenziato per la prima volta il 7 gennaio 2020 a partire da un campione di liquido polmonare di un paziente di Wuhan. Il 10 gennaio 2020 è stato pubblicato il genoma di questo nuovo coronavirus, ed entro due settimane erano disponibili i primi test diagnostici per individuare il virus. Ad oggi, centinaia di milioni di individui sono stati testati, e le tecnologie sono andate progressivamente affinandosi. Man mano che la pandemia è avanzata, è cambiato e si è evoluto anche il ruolo dei test diagnostici in rapporto al loro utilizzo: il monitoraggio dei ceppi virali piuttosto che il contenimento dei focolai di malattia tramite il tracciamento la ricerca dei contatti, la quantificazione della carica virale nei sintomatici piuttosto che i programmi di screening di massa per l'individuazione degli asintomatici, e così via¹⁸⁸. Il panorama dei test utilizzabili per la diagnosi dell'infezione è in continua evoluzione¹⁸⁹: 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 aggiornato¹⁹⁰ di tutte le soluzioni diagnostiche disponibili, con valutazioni di performance indipendenti, letteratura disponibile e risorse per il training.

Al momento lo standard per la conferma delle infezioni da SARS-CoV-2 è il test cosiddetto "molecolare", che si basa sull'individuazione delle sequenze virali specifiche del virus attraverso l'amplificazione dell'acido nucleico (NAAT), utilizzando un sistema detto "Real-Time Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction" (RT-PCR). 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 attualmente una capacità di processare i campioni più limitata.

Oltre ai test RT-PCR, vengono utilizzati test basati sul rilevamento, nei campioni del paziente, delle proteine virali (antigeni). Questi test, che utilizzano modalità di raccolta del campione del tutto analoghe a quelle dei test molecolari (tampone naso-faringeo) abbattano notevolmente i tempi di risposta, ma sulla base delle indicazioni

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.

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

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

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

dell'OMS¹⁹¹ 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 sottolineato¹⁹² come il loro utilizzo possa essere utile 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 circolare dell'inizio del 2021¹⁹³ 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 autorizzato¹⁹⁴ diversi test per l'utilizzo senza prescrizione medica, che possono essere utilizzati senza il ricorso ad operatori specializzati per il prelievo dei campioni per lo screening in luoghi di lavoro, scuole, comunità per il rilevamento dei casi asintomatici. Sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità è disponibile un documento¹⁹⁵ che fornisce le indicazioni più aggiornate per la diagnostica e i criteri di scelta dei test disponibili a seconda dei diversi contesti per un loro uso razionale e sostenibile in termini di risorse.

Una ulteriore semplificazione dell'esecuzione dei test e riduzione nei tempi di risposta potrebbe venire dai test rapidi salivari. Rispetto ai tamponi naso-faringei la saliva presenta vantaggi in termini di minore invasività nel prelievo; rispetto al tampone, tuttavia, esiste ancora una grande variabilità nei metodi di raccolta e di trattamento dei campioni, che può influire sull'affidabilità dei risultati e sulla loro concordanza con i tamponi naso-faringei¹⁹⁶. Una ricerca longitudinale condotta negli USA ha messo a confronto circa 900 coppie di tamponi molecolari, nasali e salivari, di circa 400 persone, evidenziando che la sensibilità del test salivare è ottimale nella prima settimana di infezione, poi diminuisce progressivamente, in media di un 6% al giorno. Per le infezioni asintomatiche la sensibilità del test salivare non è mai andata oltre il 60%¹⁹⁷.

Le sperimentazioni effettuate in Italia hanno mostrato l'affidabilità

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

192 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>

193 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>

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

195 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>

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

197 Congrave-Wilson Z, Lee Y, Jumarang J, et al. *Change in Saliva RT-PCR Sensitivity Over the Course of SARS-CoV-2 Infection*. JAMA. Published online August 13, 2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.13967>

dei campioni salivari se utilizzati nei test molecolari e nei test antigenici di laboratorio¹⁹⁸, mentre nei test antigenici rapidi (cosiddetti POC, “point of care”) hanno dato risultati non adeguati¹⁹⁹. Attualmente il Ministero della Salute, pur ribadendo che il test molecolare su tampone orofaringeo o nasofaringeo resta il gold standard per la diagnosi di positività, sottolinea che i test salivari molecolari hanno un elevato grado di affidabilità, e possono quindi essere utilizzati per la diagnosi senza la necessità di conferma con un test molecolare classico. In considerazione del fatto che l'utilizzo del campione salivare richiede un numero maggiore di passaggi, il Ministero raccomanda tuttavia che il test molecolare salivare venga utilizzato in situazioni specifiche, come ad esempio per gli individui con scarsa capacità di collaborazione (anziani delle RSA, disabili, persone con disturbi autistici) o per lo screening dei bambini. Il Ministero esclude per il momento l'utilizzo dei test antigenici rapidi salivari, che sulla base delle evidenze sinora disponibili non raggiungono i livelli minimi accettabili di sensibilità e specificità²⁰⁰.

Accanto ai sistemi diagnostici classici, si stanno sperimentando anche strade più innovative, come l'analisi dei Composti Organici Volatili (VOC), che vengono prodotti a seguito delle reazioni biochimiche nelle cellule umane ed emessi col respiro. La società Breathonix, una spin-off della NUS, l'Università Nazionale di Singapore, ha sviluppato un test che rileva i composti organici volatili (COV) nel respiro di una persona. Per effettuare questo test, secondo le informazioni fornite dai ricercatori²⁰¹, basta semplicemente soffiare in un bocchaglio usa e getta collegato a un “campionatore di respiro ad alta precisione”, che utilizzando algoritmi di machine learning restituisce il risultato in meno di un minuto. Alcuni ricercatori del Massachusetts Institute of Technology hanno realizzato una ricerca²⁰², 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 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. Sono ormai disponibili diversi studi che attestano la capacità dei cani di individuare i casi positivi SARS-CoV-2 con sufficiente sensibilità e specificità²⁰³. Secondo i risultati di una ri-

cerca degli Higher Colleges of Technology di Abu Dhabi, nel corso della quale alcuni cani da esplosivo sono stati addestrati a riconoscere la presenza del virus nel sudore delle persone, la sensibilità del test olfattivo sarebbe addirittura superiore a quello del tampone molecolare²⁰⁴, tanto che una quarantina di questi cani vengono regolarmente utilizzati dalle autorità doganali dell'emirato²⁰⁵.

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 rimangono nell'organismo del paziente anche dopo che l'infezione è stata superata.

Questi test sono molto importanti per gli studi di sieroprevalenza, ovvero per capire lo stato di diffusione del virus in specifici gruppi a rischio (es. operatori sanitari, residenze assistite, comunità, carceri, etc.), oppure per valutare lo stato di immunizzazione della popolazione in previsione della riapertura delle attività lavorative e sociali; e infine sono indispensabili 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 “sieronneutralizzazione”, 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, rilevano soltanto la presenza degli anticorpi, ma non forniscono informazioni sulla loro quantità e capacità protettiva.

Sul mercato sono presenti numerosi test sierologici sia classici che rapidi. 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.

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

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

200 Ministero della Salute, DG Prevenzione Sanitaria, *Aggiornamento delle indicazioni sull'impiego dei test salivari per il rilevamento dell'infezione da SARS-CoV-2, con particolare riferimento al monitoraggio della circolazione virale in ambito scolastico*, 24 settembre 2021. <https://bit.ly/3oeUjRo>

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

202 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>.

203 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>

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>

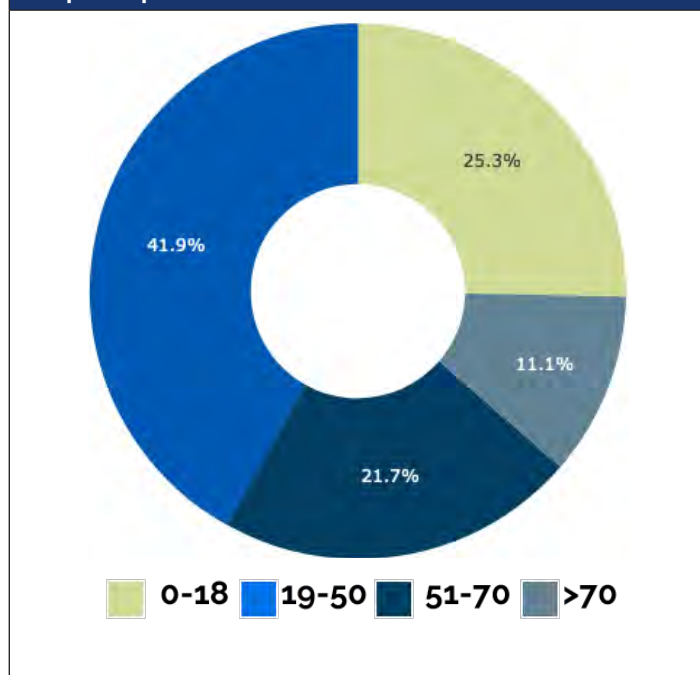
Robert T Jones, Claire Guest, et al. *Could bio-detection dogs be used to limit the spread of Covid-19 by travellers?*. *Journal of travel medicine*, 12 agosto 2020. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa131>

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

204 Hag-Ali, M., AlShamsi, A.S., Boeijen, L. et al. *The detection dogs test is more sensitive than real-time PCR in screening for SARS-CoV-2*. *Commun Biol* 4, 686 (2021). <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02232-9>

205 Abdelhadi Ramahi, *Led by the nose: Meet the UAE's COVID-19 sniffer dogs*. Reuters, sept. 19, 2021. <https://reut.rs/3lB7nXl>

Casi positivi per fasce di età in Italia 21 settembre - 20 ottobre



Elaborazioni Istituto Superiore di Sanità su 77.887 casi

L'OMS raccomanda²⁰⁶ 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-19²⁰⁷ registra al 20 ottobre 2021 4.728.403 casi positivi, con una età mediana di 45 anni, per il 50,9% di sesso femminile, con 144.664 casi positivi (3,1%) tra gli operatori sanitari. I casi registrati nei 30 giorni precedenti il 20 ottobre sono 77.887, con una età mediana di 40 anni, il 47,9% di uomini e 1.435 casi (1,8%) tra gli operatori sanitari. Il 25,3% dei casi dell'ultimo mese riguarda persone di età sino a 18 anni, il 41,9% tra i 19 e i 50 anni, il 21,7% tra i 51 e i 70 anni, e l'11,1% oltre i 70 anni. Nei trenta giorni precedenti il 20 ottobre si sono verificati 955 decessi per Covid-19.

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

Il primo fattore di rischio che può rendere severi, critici o fatali gli effetti dell'infezione è quello dell'età. Al 20 ottobre il tasso medio di letalità in Italia è del 2,8%: dello 0,01% tra 0 a 9 anni e tra 20 e 29, 0,05% tra 30 e 39, 0,16% tra 40 e 49, 0,6% tra 50 e 59, 2,72% tra 60 e 69, 9,11% tra 70 e 79, 19,62% tra 80 e 89, e 27,59% per gli ultranovantenni. L'ultimo report dell'Istituto Superiore di Sanità su 130.824 pazienti deceduti in Italia dall'inizio della pandemia al 13 ottobre 2021 evidenzia come i decessi tra le persone con meno di 50 anni rappresentino nel complesso l'1,2% del totale, contro il 3,7% della fascia 50-59 anni, il 10,4% della fascia 60-69 anni, il 25,2% della fascia 70-79 anni, il 40,2% della fascia 80-89 anni, e il 19,3% della

fascia degli ultranovantenni²⁰⁸.

Le manifestazioni respiratorie acute sono la caratteristica più comune dell'infezione da SARS-CoV-2, ma la malattia appare molto complessa e difficile da affrontare: da un lato dà manifestazioni molto diverse, dall'infezione asintomatica sino alla polmonite grave ed alla morte; dall'altra vi sono effetti non respiratori riportati nella fase acuta della malattia, ed emergono progressivamente varie complicazioni di lunga durata dopo l'infezione. Un quadro clinico così complesso sembra indicare che il virus generi una risposta disregolata dell'ospite all'infezione, compresi disordini immuno-infiammatori ad ampio raggio. La comprensione della fisiopatologia e delle manifestazioni (o fenotipi) del Covid-19, compresa la risposta dell'ospite, sarà fondamentale per sviluppare strategie di gestione personalizzate per i pazienti²⁰⁹.

Una evidenza ampiamente dimostrata è l'impatto della malattia sulle persone di età più avanzata. Dalle cartelle cliniche di oltre 3.000 casi di pazienti deceduti in ospedale in Italia, analizzate dall'Istituto Superiore di Sanità²¹⁰, è emerso che il numero di sintomi avvertiti decresce con l'età, soprattutto febbre, tosse e diarrea, e molti pazienti di età avanzata sono paucisintomatici sino all'aggravamento improvviso delle condizioni. Questa atipicità della sintomatologia nelle persone di età avanzata costituisce un rischio ulteriore, perché può influire negativamente sulla tempestività delle cure. Una ricerca condotta presso l'Istituto Spallanzani di Roma su 536 pazienti ricoverati per Covid-19 ha dimostrato la correlazione tra la durata del periodo di diffusione del virus e la maggiore severità della malattia e, viceversa, tra la fine della diffusione ed il miglioramento delle condizioni cliniche. Dalla ricerca sono emersi inoltre come fattori decisivi di predizione del decorso clinico il ritardato ricovero in ospedale dopo la comparsa di sintomi e la presenza di marcatori infiammatori²¹¹.

Oltre alle persone anziane, l'infezione colpisce con maggiore severità i pazienti che presentano qualche comorbidità: l'analisi delle cartelle cliniche di un campione di 7.910 persone decedute in Italia al 5 ottobre 2021 evidenzia che solo il 2,9% non aveva, al momento della diagnosi di positività, alcuna patologia preesistente; l'11,4% aveva una patologia, il 18% due patologie, il 67,7% tre o più patologie. Tra le patologie più frequentemente osservate nei pazienti deceduti, il 65,8% soffriva di ipertensione, il 29,3% di diabete mellito di tipo 2, il 28% di cardiopatia ischemica, il 24,8% di fibrillazione atriale, il 23,5% di demenza.

Il 50% circa dei pazienti deceduti per Covid-19 presentano disturbi metabolici e vascolari. Non soltanto i pazienti con disfunzioni metaboliche (ad esempio, obesità, ipertensione, disturbi epatici, diabete) sono a maggior rischio di sviluppare forme gravi della malattia, ma l'infezione da SARS-CoV-2 potrebbe aggravare i disturbi metabolici preesistenti o causarne di nuovi, ad esempio il diabete. Un gruppo di ricerca al quale ha partecipato anche il Policlinico Gemelli di Roma ha realizzato una revisione sistematica aggiornata sui meccanismi tramite i quali i disturbi metabolici ed endocrini predispongano i pazienti allo sviluppo di forme severe di Covid-19 grave, ed ha

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

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

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

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

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

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

aggiornato le raccomandazioni pratiche per la gestione dei pazienti, comprese le nuove opzioni di trattamento per i pazienti con Covid-19 e diabete²¹². Un'altra ricerca realizzata dall'Università Weill Cornell di New York, partendo dalla constatazione che spesso i pazienti Covid-19 con iperglicemia hanno degenze ospedaliere più lunghe, un rischio maggiore di sviluppare la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), e una maggiore mortalità, ha evidenziato nei pazienti con Covid-19 livelli più bassi di adiponectina, un ormone secreto dal tessuto adiposo che regola la quantità di glucosio e di acidi grassi. L'infezione da SARS-CoV-2 può dunque innescare la disfunzione del tessuto adiposo, causare insulino-resistenza e favorire esiti avversi nella malattia acuta²¹³.

Per quanto riguarda il diabete di tipo 1, da una ricerca condotta tra aprile 2020 e maggio 2021 in 56 centri clinici degli USA, che ha coinvolto quasi 800 pazienti, è emerso che, mentre i pazienti di età inferiore ai 40 anni hanno sintomi più leggeri e un decorso generalmente favorevole, le persone di età superiore ai 40 anni che soffrono di questa malattia hanno un rischio di ospedalizzazione maggiore di 4,2 volte rispetto al gruppo di età che va da 0 a 18 anni²¹⁴.

Le comorbidità costituiscono un fattore di rischio anche per bambini ed adolescenti, che pure sono in generale meno soggetti a contrarre l'infezione soprattutto in forma severa ma non sono immuni dalla malattia. Una indagine condotta negli Stati Uniti su oltre 43.000 pazienti Covid-19 di età inferiore ai 18 anni visitati al pronto soccorso o ricoverati in 872 ospedali tra marzo 2020 e gennaio 2021 ha riscontrato che quasi il 30% avevano una condizione cronica sottostante. I fattori di maggior rischio per il ricovero o per la malattia severa sono risultati essere il diabete di tipo 1, l'obesità, anomalie cardio-circolatorie congenite, epilessia²¹⁵.

Una analisi condotta dai CDC su oltre 1,3 milioni di casi positivi accertati negli Stati Uniti tra il 22 gennaio e il 31 maggio 2020²¹⁶ 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 gruppi etnici: sui quasi 600.000 pazienti positivi per i quali erano disponibili queste informazioni, il 33% erano latino-americani e il 22% neri. Questa sproporzione è stata confermata da un altro studio²¹⁷ condotto negli Stati Uniti, dal quale è emerso che tra le contee

212 Charlotte Steenblock, Peter E H Schwarz, et al. *COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management*. The Lancet Diabetes & Endocrinology, oct. 4, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00244-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00244-8)

213 Moritz Reiterer, Mangala Rajan, et al. *Hyperglycemia in acute COVID-19 is characterized by insulin resistance and adipose tissue infectivity by SARS-CoV-2*. Cell metabolism, sept. 15, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.09.009>

214 Carla Demeterco-Berggren, Osagie Ebeozien, et al. *Age and Hospitalization Risk in People with Type 1 Diabetes and COVID-19: Data from the T1D Exchange Surveillance Study*, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2021; dgab668, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab668>

215 Kompaniyets L, Agathis NT, Nelson JM, et al. *Underlying Medical Conditions Associated With Severe COVID-19 Illness Among Children*. JAMA Netw Open. 2021;4(6):e2111182. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.11182>

216 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>

217 Samrachana Adhikari, Nicholas P. Pantaleo, Justin M. Feldman, et al. *Assessment of Community-Level Disparities in Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Infections*

più povere, quelle con una popolazione prevalentemente non bianca avevano un tasso di infezione circa otto volte superiore rispetto a quelle abitate prevalentemente da bianchi, e un tasso di fatalità maggiore di oltre nove volte.

Ulteriori conferme a questa maggiore incidenza della malattia tra le persone di colore giunge da tre indagini condotte su grandi coorti di pazienti. La prima²¹⁸, realizzata su centinaia di migliaia di cartelle cliniche elettroniche del Veterans Affairs Department, l'Agenzia federale USA che si occupa dei militari in congedo, ha mostrato che nel periodo compreso tra l'8 febbraio e il 22 luglio 2020 i pazienti neri e ispanici avevano rispettivamente 1,9 e 1,8 volte più probabilità dei bianchi di risultare positivi. Dalla seconda indagine²¹⁹, che ha passato in rassegna 13.312 residenze per anziani negli USA nel periodo compreso tra il 1 gennaio/24 maggio e il 13 settembre 2020, è emerso un numero medio di decessi nelle residenze con oltre il 40% dei residenti non bianchi tre volte superiore rispetto alle residenze prevalentemente (>97%) abitate da bianchi. La terza indagine ha analizzato le cartelle cliniche elettroniche di oltre 17 milioni di abitanti della Gran Bretagna sia durante la prima ondata (1 febbraio - 3 agosto 2020) che durante la seconda (1 settembre - 31 dicembre 2020). Dai dati è emerso per le persone di colore un rischio maggiore di risultare positive al Covid-19: del 99% per gli asiatici, del 69% per i neri, e un incremento del rischio di ammissione in terapia intensiva rispettivamente del 118% e del 212%, mentre il rischio di morte è risultato superiore del 26% per gli asiatici e del 51% per i neri²²⁰.

Una ricerca condotta in Gran Bretagna²²¹ sulla stessa base di dati (il 40% della popolazione totale) ha riscontrato come maggiori fattori di rischio di decesso il sesso maschile, l'età avanzata, deprivazione, e condizioni mediche come diabete o asma grave.

Secondo uno studio condotto dai ricercatori della Stanford University, il background etnico potrebbe costituire un fattore nel determinare la maggiore o minore severità dell'infezione. I ricercatori hanno infatti dimostrato che le varianti genetiche del recettore ACE2 presenti nelle differenti etnie considerate possono determinare una maggiore o minore affinità di questi recettori con la proteina spike del coronavirus, determinando così un differente livello di rischio dei pazienti Covid-19 che potrebbe parzialmente spiegare la variabilità nella suscettibilità e gravità della malattia tra i diversi gruppi etnici²²².

Altro fattore di rischio considerevole è l'obesità. Secondo i dati della World Obesity Federation²²³, nei paesi in cui meno della metà della

and Deaths in Large US Metropolitan Areas. JAMA Network Open, 28 luglio 2020. <https://www.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.16938>

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

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

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

221 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>

222 Nirmal Vadgama, Alexander Kreymerman, et al. *SARS-CoV-2 susceptibility and ACE2 gene variations within diverse ethnic backgrounds*. medRxiv, aug. 25, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.08.18.21261804>

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

popolazione adulta è sovrappeso la probabilità di morte per Covid-19 è pari a circa il 10% del livello dei paesi in cui più della metà della popolazione è classificata come sovrappeso. Uno studio realizzato tra gli iscritti al sistema di assistenza sanitaria dei militari USA ha evidenziato come l'obesità sia strettamente correlata al grado di severità del Covid-19. Rispetto alle persone normopeso infatti per le persone obese è stato calcolato un rischio maggiore del 91% di ospedalizzazione, e addirittura del 239% di essere sottoposti a ossigenoterapia²²⁴.

Da una analisi dei CDC è emersa una relazione tra IMC²²⁵ e severità della malattia, con i rischi più bassi osservati nei pazienti normopeso (IMC da 18,5 a 24,9) e sovrappeso (da 25 a 29,9), e rischi crescenti negli individui con IMC superiori a 30: per i ricoveri, si va da un +7% per i pazienti con IMC tra 30 e 35, sino a un +33% per IMC superiore a 45. Il rischio di decesso invece è maggiore dell'8% per i pazienti con IMC tra 30 e 35, e di oltre il 60% per i pazienti con i valori più alti²²⁶.

In uno studio effettuato in Gran Bretagna su un database di quasi sette milioni di assistiti dai medici di medicina generale, è emerso, rispetto ad un IMC di 23 preso come base di riferimento, un aumento lineare del rischio di Covid-19 grave, di ricovero in ospedale, e di decesso sia per i valori di IMC più bassi (sottopeso) che per quelli più alti (sovrappeso-obesità), mentre il rischio di ammissione in terapia intensiva è superiore per gli IMC maggiori di 23, ma inferiore per gli IMC al di sotto di questo valore. Il rischio relativo dovuto all'aumento dell'IMC è particolarmente significativo nelle persone di colore e in quelle più giovani di 40 anni²²⁷.

L'assenza di una regolare attività fisica costituisce un fattore di maggior rischio di contrarre forme severe di Covid-19: una analisi condotta in California su poco meno di 50.000 casi positivi di Covid-19 ha evidenziato tra gli inattivi un rischio di ospedalizzazione, di ammissione in terapia intensiva e di decesso significativamente più elevati rispetto a coloro che svolgono almeno 150 minuti di attività fisica alla settimana²²⁸.

Anche la gravidanza può costituire un fattore di rischio in caso di infezione. Da una analisi di circa 870.000 donne adulte che hanno partorito in 499 centri medici degli USA tra il 1 marzo 2020 e il 28 febbraio 2021 sono emersi circa 18.700 casi di positività al Covid-19 (2,2%). Tra le positive si è registrato un tasso di nascite premature del 16,4% contro l'11,5% delle non positive, un tasso di ricovero in terapia intensiva cinque volte maggiore, un ricorso all'intubazione o alla ventilazione meccanica quindici volte superiore, un tasso di mortalità

224 Nusrat J Epsi, Stephanie A Richard, et al. *Clinical, immunological and virological SARS-CoV-2 phenotypes in obese and non-obese military health system beneficiaries*. The Journal of Infectious Diseases, 2021,; jia396, <https://doi.org/10.1093/infdis/jia396>

225 L'indice di massa corporea (IMC o BMI, dall'inglese "body mass index") 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.

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

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

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

dieci volte superiore²²⁹.

La presenza di sintomi neurologici nei pazienti ospedalizzati sembra essere un predittore affidabile di un decorso più severo della malattia: da uno studio al quale ha partecipato anche l'Istituto Mario Negri di Milano è emerso che circa l'80% dei pazienti ospedalizzati con Covid-19 presentano sintomi neurologici, che sono inoltre associati ad un maggiore tasso di mortalità ospedaliera²³⁰. Una rassegna sistematica della letteratura disponibile in materia, per un totale di 215 studi e oltre 13.000 cartelle cliniche esaminate, ha evidenziato come sintomi più diffusi, nell'ordine, anosmia (assenza di olfatto), debolezza, affaticamento, disgeusia (assenza di gusto), mialgia, depressione, mal di testa, ansia e stato mentale alterato²³¹.

Il Covid-19 è un fattore di rischio per infarto e ischemia. Una indagine condotta in Svezia su quasi 90.000 pazienti Covid-19 ha evidenziato un rischio quasi triplo di infarto acuto del miocardio nella prima settimana di infezione, di due volte e mezzo nella seconda, e del 60% in più nella terza e quarta. Valori quasi sovrapponibili sono stati riscontrati per il rischio di ischemia²³². Nelle 50 maggiori aree urbane USA nel corso del 2020 si è verificato un marcato incremento del numero di arresti cardiaci fuori dagli ospedali rispetto alla media 2018-19; ancora più significativo il fatto che il numero degli infarti era più alto dove, come a New York, vi era maggiore prevalenza di Covid-19²³³.

L'infezione da HIV costituisce un significativo fattore di rischio di contrarre il Covid-19 in forma severa. Un rapporto dell'OMS pubblicato a luglio del 2021 e basato sui dati di sorveglianza clinica provenienti da 37 paesi rivela che per le persone che vivono con l'HIV il rischio di sviluppare forme gravi o fatali della malattia è superiore del 30% rispetto alle persone senza infezione da HIV. Inoltre il tasso di mortalità tra le persone che vivono con l'HIV ricoverate per Covid è del 23%²³⁴.

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

229 Chinn J, Sedighim S, Kirby KA, et al. *Characteristics and Outcomes of Women With COVID-19 Giving Birth at US Academic Centers During the COVID-19 Pandemic*. JAMA Netw Open. 2021;4(8):e2120456. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.20456>

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

231 Rogers JP, Watson CJ, Badenoch J, et al. *Neurology and neuropsychiatry of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of the early literature reveals frequent CNS manifestations and key emerging narratives*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, June 3, 2021. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-326405>

232 Ioannis Katsoularis, Osvaldo Fonseca-Rodríguez, et al. *Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study*. The Lancet, July 29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00896-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00896-5)

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

234 WHO Global clinical platform for COVID-19, *Clinical features and prognostic factors of COVID-19 in people living with HIV hospitalized with suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection*, July 15, 2021. WHO ref. WHO/2019-nCoV/Clinical/HIV/2021.1. <https://bit.ly/3euf3yU>

no dimostrato in un case report²³⁵ i ricercatori dello Spallanzani, che hanno analizzato il decorso clinico di due pazienti Covid-19 con sindrome di Down. Una indagine condotta in Gran Bretagna²³⁶ ha stimato per questi pazienti un rischio di ospedalizzazione per Covid-19 cinque volte superiore, ed un rischio di decesso dieci volte superiore. Un'altra ricerca, alla quale hanno collaborato la Fondazione Stella Maris di Pisa e l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, ha analizzato il decorso clinico di oltre 1.000 pazienti positivi al Covid-19 con sindrome di Down, rivelando che questi pazienti al momento del ricovero in ospedale possono presentare sintomi più gravi (ad esempio, stato confusionale), ed hanno alti tassi di complicazioni polmonari associati a una maggiore mortalità. I dati evidenziano inoltre un significativo incremento del rischio per gli individui con sindrome di Down di età superiore ai 40 anni, quindi di circa 20 anni più giovani del tipico gruppo a rischio nella popolazione generale²³⁷.

Prima della pandemia i tassi di mortalità nelle persone con gravi condizioni di salute mentale erano già più alti rispetto alla popolazione generale, ma con la pandemia esse sono diventate il più significativo predittore di morte dopo l'età avanzata. Uno studio realizzato dal King's College di Londra ha permesso di stimare che i decessi per COVID-19 durante la prima ondata della pandemia tra coloro che avevano disturbi dell'apprendimento sono stati nove volte più alti rispetto alla popolazione generale, e per quelli con disturbi alimentari quasi cinque volte più alti. Per le persone con disturbi della personalità e quelle con demenza, le morti da Covid-19 sono risultate circa quattro volte più alte rispetto alla popolazione generale, e più di tre volte più alte nelle persone con schizofrenia²³⁸.

Oltre all'età ed alle comorbilità, anche una predisposizione genetica può influire a rendere più grave l'infezione. Un gruppo di ricerca dell'Università Federico II di Napoli ha analizzato un grande dataset genetico con oltre 6.400 pazienti ospedalizzati Covid-19 e oltre 900.000 casi di controllo di ascendenza europea, ed ha riscontrato una elevata frequenza di alterazioni genetiche (cd. polimorfismi) nel cromosoma 21 delle persone che hanno sviluppato forme severe di Covid-19. La ricerca apre il campo a nuove possibilità di studio, sia allo scopo di individuare marcatori predittivi di un maggior rischio di contrarre forme severe della malattia, sia al fine di individuare nuovi bersagli terapeutici²³⁹.

Una spiegazione al diverso grado di severità con il quale si presenta

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

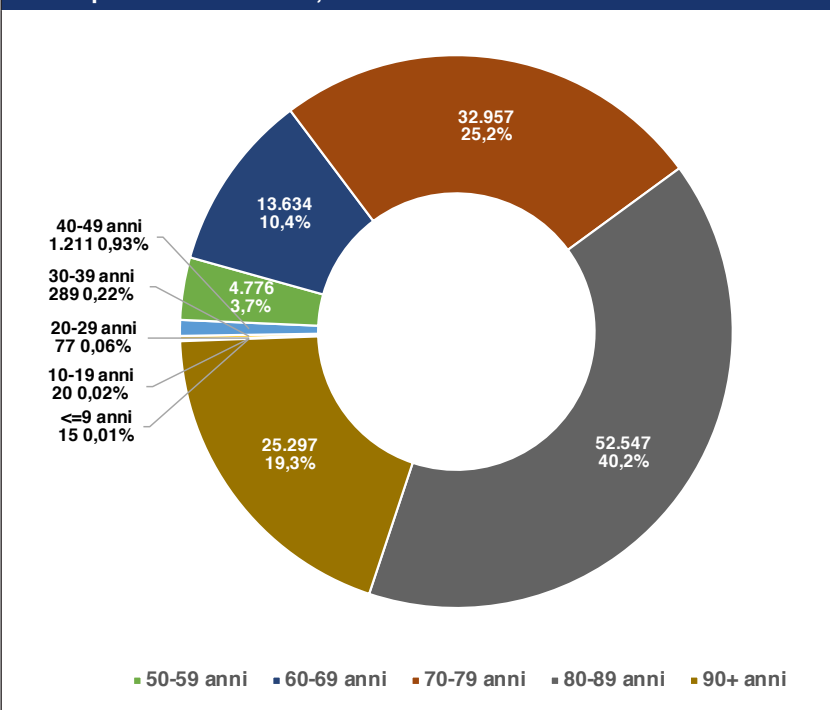
236 Ashley Kieran, Carol A.C. Coupland, Ruth H. Keogh, et al. *Covid-19 Mortality Risk in Down Syndrome: Results From a Cohort Study Of 8 Million Adults*. Annals of Internal Medicine, 21 ottobre 2020. <https://doi.org/10.7326/M20-4986>

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

238 Jayati Das-Munshi, Chin Kuo Chang, et al. *All-cause and cause-specific mortality in people with mental disorders and intellectual disabilities, before and during the COVID-19 pandemic: cohort study*. The Lancet Reg. Health Eur, Oct. 7, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2021.100228>

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

Decessi per fasce di età in Italia, 13 ottobre 2021



Dati Istituto Superiore di Sanità

la malattia in individui con condizioni di salute simili può venire anche dalla eterogeneità nella risposta immunitaria innata e adattativa. Le infezioni da SARS-CoV-2 mostrano un'enorme variabilità tra individuo e individuo, che va dalle infezioni asintomatiche sino alla polmonite con esito fatale. Fattori congeniti, come la risposta auto-anticorpale contro gli interferoni di tipo I, rappresentano circa il 20% dei casi critici di Covid-19. Per contro, sono ancora quasi del tutto sconosciuti i determinanti genetici e immunologici della resistenza all'infezione. Dopo le recenti scoperte che sono fattori genetici a determinare in alcuni individui la resistenza al plasmodio della malaria o all'HIV-1 e ai norovirus, un gruppo di ricerca multinazionale ha proposto una strategia per identificare e analizzare geneticamente gli individui che si rivelano naturalmente resistenti all'infezione da SARS-CoV-2²⁴⁰.

La rivista Cell ha pubblicato un'approfondita analisi sull'argomento²⁴¹, fornendo un quadro completo dell'interazione del sistema immunitario innato umano con il SARS-CoV-2 e collegando le osservazioni cliniche con i risultati sperimentali emersi durante il primo anno della pandemia, per concludere che la variabilità delle componenti del sistema immunitario innato umano è una delle determinanti principali dell'estrema variabilità degli esiti clinici della malattia Covid-19.

Un gruppo di ricerca olandese²⁴² ha realizzato un profilo immunologico dettagliato di 44 pazienti Covid-19, con differenti gradi di gravità, che ha rivelato tra l'altro una attivazione ritardata dei linfociti T CD4 e CD8 nei pazienti con le forme più gravi. I dati sembrano

240 Andreakos, E., Abel, L., Vinh, D.C. et al. *A global effort to dissect the human genetic basis of resistance to SARS-CoV-2 infection*. Nat Immunol (2021). <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01030-z>

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

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

quindi indicare che la maggiore o minore attivazione dell'immunità innata nei pazienti Covid-19 influisca sul decorso clinico e sulla maggiore o minore gravità della malattia.

Un gruppo di ricerca anglo-tedesco ha evidenziato come tra i fattori che potrebbero indebolire o ritardare la risposta immunitaria e favorire così la progressione della malattia verso forme gravi o critiche potrebbe esserci anche una proteina, CD47, di cui è nota la capacità di proteggere dall'attacco del sistema immunitario le cellule cancerose o infettate dai virus. Alti livelli di CD47 si riscontrano in persone di età avanzata o con il diabete, contribuendo all'insorgere di malattie vascolari, vasocostrizione e ipertensione. I ricercatori hanno scoperto che la CD47 è presente in quantità significative anche sulle superfici delle cellule infettate dal coronavirus, e che l'infezione fa aumentare anche i livelli di un'altra proteina, SIRPalpha, che potenzia l'azione della proteina CD47 nell'"ingannare" il sistema immunitario facendogli ignorare le cellule infette²⁴³.

Tra i fattori innati che determinano la gravità dell'infezione potrebbe esserci anche la maggiore produzione di anticorpi che, anziché neutralizzare il virus, ne potenziano l'azione. Un gruppo di ricercatori dell'università di Osaka ha scoperto che, accanto agli anticorpi che si legano all'area RBD della proteina spike, impedendo in questo modo l'ingresso del virus nelle cellule, il corpo umano ne produce altri che si legano ad altre aree della proteina ma, così facendo, aumentano la capacità della proteina spike di legarsi con i recettori ACE2 e quindi di penetrare nelle cellule umane. Questo tipo di anticorpi, hanno notato i ricercatori, sono presenti in maggiori concentrazioni nei pazienti con forme gravi di Covid-19²⁴⁴. Alle stesse conclusioni sono arrivati altri due studi: il primo, realizzato all'Università di Stanford, ha analizzato i campioni di sangue di 147 pazienti che avevano avuto forme gravi della malattia, trovando auto-anticorpi che non erano presenti al momento del ricovero in circa il 50% dei pazienti contro meno del 15% dei volontari sani usati come gruppo di controllo²⁴⁵.

Il secondo studio, coordinato dall'INSERM, l'istituto pubblico francese di ricerca medica e biomedica, ha evidenziato che nelle persone che hanno avuto forme critiche o fatali di Covid-19 sono presenti in maggior quantità auto-anticorpi, precedenti all'infezione, che neutralizzano l'interferone di tipo alfa e beta, che il sistema immunitario innato produce quando viene individuata la presenza di RNA virale²⁴⁶. A tal proposito, una ricerca coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità ha evidenziato il ruolo chiave svolto dall'interferone e dalle cellule che lo producono (cellule dendritiche plasmacitoidi, pCD) nelle fasi iniziali della malattia Covid-19, evidenziando una correlazione tra la maggiore o minore presenza di queste cellule e la maggiore o minore gravità della malattia²⁴⁷.

243 McLaughlin, Bojkova, D., et al. *A Potential Role of the CD47/SIRPalpha Axis in COVID-19 Pathogenesis*. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2021, 43, 1212–1225. <https://doi.org/10.3390/cimb43030086>

244 Yafei Liu, Wai Tuck Soh, *An infectivity-enhancing site on the SARS-CoV-2 spike protein targeted by antibodies*. *Cell*, may 24, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.05.032>

245 Chang, S.E., Feng, A., Meng, W. et al. *New-onset IgG autoantibodies in hospitalized patients with COVID-19*. *Nat Commun* 12, 5417 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25509-3>

246 Paul Bastard, Adrian Gervais, et al. *Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths*. *Science Immunology*, Vol. 6, Issue 62, <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abl4340>

247 Martina Severa, Roberta A. Diotti, et al. *Differential plasmacytoid dendritic cell phenotype and type I Interferon response in asymptomatic and severe COVID-19 infection*. *PLoS Pathog* 17(9): e1009878. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009878>

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

Una percentuale consistente dei pazienti che hanno recuperato dall'infezione continua ad avvertire sintomi dopo 12 settimane e più: è quello che viene ormai definito come "Long Covid" o "Post Covid". L'OMS, dopo una indagine alla quale hanno preso parte medici e pazienti, ne ha fornito la seguente definizione clinica "La condizione Post Covid-19 si verifica in individui con una infezione da SARS-CoV-2 probabile o confermata, in genere dopo tre mesi dall'inizio dell'infezione, con sintomi che durano per almeno due mesi e non possono essere spiegati da una diagnosi alternativa. I sintomi più comuni includono affaticamento, mancanza di respiro, disfunzioni cognitive, ed altri, e generalmente hanno un impatto sulla vita di tutti i giorni. I sintomi possono essere di nuova insorgenza dopo il recupero iniziale da un episodio acuto di Covid-19, o persistere dopo la malattia iniziale. I sintomi possono anche essere intermittenti e con recidive"²⁴⁸.

Esiste ormai una consistente letteratura su questa condizione²⁴⁹, che visti i numeri della pandemia potrebbe portare a conseguenze socio-sanitarie rilevanti. L'Osservatorio Europeo sui sistemi e le politiche sanitarie, organizzazione supportata dall'OMS che monitora la risposta dei sistemi sanitari nazionali alle emergenze sanitarie, ha pubblicato delle linee-guida²⁵⁰ per una adeguata presa in carico di questi pazienti. Negli USA il 15 settembre 2021 il NIH (National Institute of Health) ha annunciato un finanziamento di 470 milioni di dollari per un progetto, denominato RECOVER e coordinato dalla New York University, finalizzato a studiare le cause che fanno sì che in alcune persone che hanno superato l'infezione persistano per molti mesi sintomi come dolore, mal di testa, affaticamento, "brain fog", mancanza di respiro, ansia, depressione, febbre, tosse cronica e problemi di sonno²⁵¹.

Uno studio condotto tra i pazienti Covid-19 dimessi dall'ospedale Jin Yin-tan di Wuhan tra il 7 gennaio e il 29 maggio 2020, seguiti con visite di controllo a sei e dodici mesi, ha verificato che la maggior parte aveva recuperato ed era tornata alle condizioni di vita e lavoro precedenti l'infezione, ma che il livello complessivo di salute dei convalescenti era inferiore rispetto alla popolazione di persone sane utilizzata come controllo. Circa la metà dei convalescenti avvertiva ancora qualche sintomo a distanza di dodici mesi: tra i più frequenti, affaticamento, disturbi del sonno, dolori articolari, ansia o depressione²⁵². Il dipartimento di psichiatria dell'Università di Oxford ha analizzato il decorso post-infezione sino a 180 giorni di oltre 270.000 sopravvissuti al Covid-19. Più di un paziente su tre ha manifestato uno o più sintomi di long Covid tra tre e sei mesi dopo la diagnosi, e due su cinque hanno avuto dopo il terzo mese sintomi che non avevano mai avuto prima. Infine, la probabilità di avere sintomi di long Covid è ri-

248 WHO, *A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus*, 6 october 2021. <https://bit.ly/3ag4eOJ>

249 Groff D, Sun A, Ssentongo AE, et al. *Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review*. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2128568. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.28568>

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

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

251 NIH News Release, *NIH builds large nationwide study population of tens of thousands to support research on long-term effects of COVID-19*. Sept. 15, 2021. <https://bit.ly/39oV4yF> - <https://recovercovid.org/>

252 Lixue Huang, Qun Yao, et al. *1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study*. *The Lancet*, Vol. 398, Is. 10302, P747-758, Aug 28, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01755-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01755-4)

sultata più alta nei pazienti che avevano una malattia più grave, e leggermente più elevata tra le donne e i giovani adulti²⁵³.

È possibile una correlazione tra la severità della fase acuta della malattia e la maggiore possibilità di sviluppare il Long Covid. I medici di un grande ospedale della banlieue parigina hanno seguito per quattro mesi quasi 500 pazienti ospedalizzati sopravvissuti al Covid-19. Oltre la metà di essi hanno evidenziato sintomi non presenti nella fase acuta della malattia, come affaticamento, disturbi cognitivi e dell'attenzione, dispnea.²⁵⁴

Un gruppo di ricercatori ha analizzato i dati sanitari di oltre 73.000 assistiti dal Department of Veteran Affairs degli Stati Uniti sopravvissuti al Covid-19, per identificare le conseguenze sino a 6 mesi dopo, riscontrando per i sopravvissuti al Covid-19 un rischio maggiore di morte e un tasso maggiore di utilizzo delle risorse sanitarie. Sono stati individuati sintomi a carico del sistema respiratorio e del sistema nervoso, disturbi neurocognitivi edella salute mentale, disturbi metabolici, cardiovascolari, gastrointestinali, malessere, affaticamento, dolore muscolo-scheletrico, anemia. È aumentato l'uso di farmaci per il dolore (oppioidi e non oppioidi), antidepressivi, ansiolitici, antipertensivi e ipoglicemizzanti orali²⁵⁵. A distanza di qualche mese, lo stesso gruppo di ricerca ha verificato, tra gli oltre 150.000 assistiti sopravvissuti al Covid-19 della medesima assicurazione, un rischio significativamente aumentato di disturbi cardiovascolari rispetto ai non infettati: infarto, ischemie, fibrillazioni atriali, tachicardia o bradicardia, aritmie ventricolari, pericarditi, miocarditi, disordini trombo-embolici²⁵⁶.

Uno studio britannico²⁵⁷ ha seguito per circa 5 mesi oltre 1.000 pazienti dimessi dall'ospedale: solo il 29% ha riferito di aver pienamente recuperato. Tra i fattori di rischio, il sesso femminile, la mezza età, l'aver due o più comorbilità precedenti, e la severità dell'infezione. Lo studio ha individuato quattro gruppi tra i pazienti che soffrono di Long Covid: molto gravi (17%), gravi (21%), moderati con difficoltà cognitive (17%), lievi (46%). Sempre in Gran Bretagna, uno studio su poco meno di 50.000 pazienti dimessi dall'ospedale ha evidenziato che nei 140 giorni successivi uno su cinque è stato nuovamente ricoverato, e uno su dieci è deceduto, con percentuali rispettivamente quattro e otto volte maggiore rispetto al rischio atteso in persone della stessa età e condizione medica che non avevano avuto l'infezione²⁵⁸. Tra i sintomi più frequenti associati al long Covid ci sono quelli neurologici. Una ricerca realizzata negli USA ipotizza addirittura che, nelle persone che hanno recuperato dalla malattia, il persistere di un deficit olfattivo cronico, ricorrente o permanente potrebbe essere as-

sociato con una maggiore probabilità di sequele neurologiche o disturbi neurodegenerativi a lungo termine²⁵⁹.

Nel corso delle autopsie di 41 pazienti deceduti per Covid-19, realizzate alla Columbia University di New York, sono state riscontrate nei tessuti cerebrali numerose anomalie, in particolare aree poco ossigenate, molte delle quali a seguito di emorragie probabilmente causate da coaguli di sangue che avevano temporaneamente bloccato il flusso di ossigeno. È stata inoltre riscontrata una attivazione anomala delle cellule della microglia, che forniscono la difesa immunitaria ai tessuti del cervello e del midollo spinale. Non essendo state trovate tracce del virus nei tessuti cerebrali, si ipotizza che le cellule della microglia siano state attivate dalle citochine infiammatorie, a loro volta causate dall'infezione. La carenza di ossigeno può aver indotto i neuroni ad esprimere segnali che le cellule della microglia hanno interpretato come un attacco di patogeni esterni. Questa alterazione del sistema immunitario cerebrale potrebbe spiegare lo stato di confusione e il delirio osservato in molti pazienti con coronavirus grave, e la "brain fog" tipica dei casi lievi e del long Covid²⁶⁰.

A ulteriore supporto di questa ipotesi, un gruppo di ricercatori dell'università di Oxford ha confrontato le risonanze magnetiche cerebrali di 785 persone, effettuate in epoca pre-covid, con le risonanze magnetiche delle stesse persone, 401 delle quali nel frattempo avevano avuto la malattia. Dal confronto sono emerse significative differenze nei sopravvissuti al Covid-19, tra le quali una riduzione dello spessore della sostanza grigia nella corteccia orbitofrontale laterale e nel paraippocampo, un danneggiamento dei tessuti nelle aree della corteccia piriforme, del bulbo olfattivo e del tubercolo olfattivo, e infine una riduzione delle dimensioni complessive del cervello e un aumento del volume del liquido cerebrospinale, che suggeriscono un'ulteriore atrofia tra i soggetti che avevano avuto l'infezione. Questi risultati, che devono essere confermati da studi più approfonditi, possono essere i segni di una diffusione degenerativa della malattia - o del virus stesso - attraverso la mucosa olfattiva, o di eventi neuroinfiammatori dovuti all'infezione, o della perdita di input sensoriale a causa di anosmia²⁶¹. Poco si sa ancora sui fattori di rischio specifico per il long Covid o addirittura sui marcatori che permetterebbero di prevederlo. Uno studio realizzato in Gran Bretagna ha elaborato i questionari compilati da oltre 4.000 pazienti Covid-19, tra cui il 13,3% ha avuto sintomi sino a oltre quattro settimane, il 4,5% oltre otto, e il 2,3% oltre dodici. L'età, il sesso femminile e l'indice di massa corporea sono risultati fattori specifici di rischio di sviluppare il long Covid, mentre la comparsa nella prima settimana di più di cinque sintomi si è rivelato un predittore affidabile di sviluppo di long Covid²⁶².

Tra le conseguenze della malattia Covid-19, specialmente delle sue forme più gravi, c'è la depressione. Una ricerca condotta dall'Università di Harvard e dal Massachusetts General Hospital su poco meno di 4.000 persone che avevano avuto l'infezione, ha rivelato che oltre il 52% mostrava i sintomi di un disordine depressivo. La probabilità di sviluppare stati depressivi è risultata maggiore negli uomini rispetto

259 Michael S Xydakis, Mark W Albers, *Post-viral effects of COVID-19 in the olfactory system and their implications*. *The Lancet Neurology*, July 30, 2021. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00182-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00182-4)

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

261 Gwenaëlle Douaud, Soojin Lee, et al. *Brain imaging before and after COVID-19 in UK Biobank*. medRxiv, Aug. 18, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.06.11.21258690>

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

253 Taquet M, Dercon Q, et al. (2021) *Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19*. *PLoS Med* 18(9): e1003773. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003773>

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

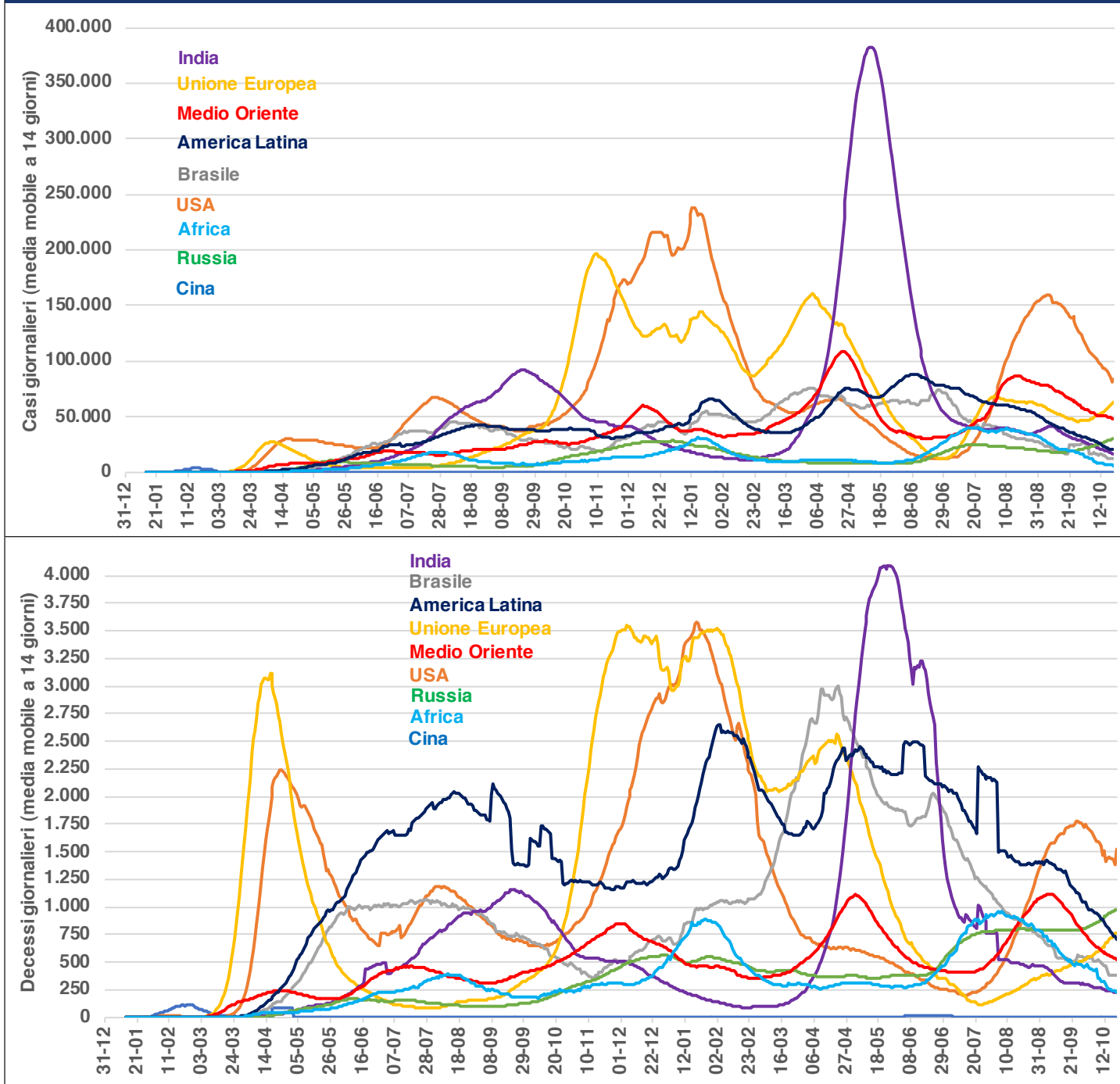
255 Al-Aly, Z., Xie, Y. & Bowe, B. *High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19*. *Nature* (2021), April 22, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>

256 Ziyad Al-Aly, Benjamin Bowe, Yan Xie, Evan Xu, *One-year Risks and Burdens of Incident Cardiovascular Disease in COVID-19: Cardiovascular Manifestations of Long COVID*. Research Square, Oct. 5, 2021. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-940278/v1>

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

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

Casi e decessi giornalieri nelle aree più colpite, 21 ottobre 2021



Elaborazione su dati OMS

alle donne e nelle persone che hanno sofferto di emicrania durante la malattia, ma soprattutto sembra correlata alla maggiore severità della malattia sofferta e diminuisce con l'aumento dell'età²⁶³.

Il long Covid colpisce in media un bambino su venti che hanno avuto l'infezione: è quanto emerge da uno studio condotto in Gran Bretagna su quasi 260.000 volontari che, per il tramite di una app gestita dai genitori, hanno fornito informazioni sul proprio stato di salute. Dai dati è emerso che il 4,4% dei bambini e adolescenti positivi Covid-19 avevano ancora manifestazioni sintomatiche dopo 4 settimane,

e quasi tutti erano tornati alla normalità dopo otto settimane²⁶⁴. Per i bambini che ne sono affetti il long Covid può avere un impatto pesante. Affaticamento, mal di testa, dolori muscolari e articolari, eruzioni cutanee e palpitazioni cardiache, difficoltà di concentrazione e buchi di memoria a breve termine sono tra i sintomi più diffusi: è quanto emerge da uno studio²⁶⁵ basato su un questionario online

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

264 Erika Molteni, Carole H Sudre, et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. The Lancet Child & adolescent health, aug. 3, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00198-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00198-X)
265 Buonsenso, D., Espuny Pujol, F, et al. Clinical Characteristics, Activity Levels and Mental Health Problems in Children with Long COVID: A Survey of 510 Children. Preprints 2021, 2021030271. <https://www.doi.org/10.20944/preprints202103.0271.v1>

compilato dai genitori, nel quale si rileva inoltre che solo il 10% dei bambini, al momento della compilazione del questionario, era tornato al livello di attività fisica precedente all'infezione. Più della metà dei bambini che hanno partecipato ad una ricerca realizzata al Policlinico Gemelli di Roma hanno riferito almeno un sintomo persistente anche dopo 120 giorni dalla risoluzione dell'infezione, che in 4 casi su 10 li limitava durante le attività quotidiane: stanchezza, dolori muscolari e articolari, mal di testa, insonnia, problemi respiratori e palpitazioni²⁶⁶.

In attesa di ulteriori studi e di adeguati approcci terapeutici al long Covid, la vaccinazione dei pazienti che ne soffrono sembra alleviare i sintomi di questa patologia. Uno studio dell'Università Sorbona di Parigi ha infatti analizzato l'effetto della vaccinazione su oltre 450 pazienti che registravano sintomi persistenti ad almeno 120 giorni dall'infezione, confrontandoli con altrettanti pazienti nella stessa condizione ma non vaccinati, e giungendo alla conclusione che la vaccinazione attenua i sintomi e migliora la qualità della vita nei pazienti long Covid²⁶⁷.

Il virus può diventare endemico?

È realistico prevedere che in tempi ragionevoli le campagne vaccinali in corso, anche se con velocità differente nelle varie aree del pianeta, permetteranno di mettere sotto controllo la pandemia. Ciò che tuttavia appare abbastanza improbabile, vista la grande diffusione del virus nelle aree più remote del globo, è che esso possa essere completamente eradicato. Il 90% del centinaio tra immunologi, virologi ed infettivologi intervistati dalla rivista Nature nel mese di gennaio 2021 ha risposto che con ogni probabilità il virus continuerà a circolare tra la popolazione umana²⁶⁸.

Ad oggi, oltre al SARS-CoV-2, altri sei coronavirus sono 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 del SARS-CoV-2 ma sono stati contenuti e non hanno mai avuto una diffusione sostenuta²⁶⁹. L'analisi dei dati immunologici ed epidemiologici dei quattro coronavirus endemici evidenzia che la prima infezione avviene di solito tra i tre e i cinque anni di vita, e prima dei quindici anni di età praticamente tutti siamo stati infettati. L'infezione lascia una immunità che, pur imperfetta e che non copre totalmente dalle successive reinfezioni, le rende meno gravi: comuni raffreddori. 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 del SARS-CoV-2 dalla fase pandemica alla fase endemica²⁷⁰.

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

267 Viet-Thi Tran, Elodie Perrodeau, et al. *Efficacy of COVID-19 Vaccination on the Symptoms of Patients With Long COVID: A Target Trial Emulation Using Data From the ComPaRe e-Cohort in France*. SSRN, 29 Sep 2021. <https://ssrn.com/abstract=3932953>

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

269 *Che cosa sono i coronavirus*. Epicentro - L'epidemiologia per la sanità pubblica, Istituto Superiore di Sanità. <https://bit.ly/3moRPgU>

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

Su molte delle variabili che possono influire su questa transizione abbiamo conoscenze insufficienti: ci sarà una stagionalità delle ondate infettive, come per l'influenza? Il virus continuerà a sviluppare varianti? Quanto potrà influire la trasmissione dall'uomo agli animali e viceversa? Quanto durerà l'immunità conferita dai vaccini e dalle precedenti infezioni? In un editoriale apparso a luglio 2021 sulla rivista Nature²⁷¹, un gruppo di studiosi hanno provato a disegnare la traiettoria futura del virus, ipotizzando tre possibili scenari

- il peggiore: non riusciremo nel breve periodo a controllare la pandemia, che continuerà a manifestarsi con un elevato numero di infezioni, manifestazioni cliniche severe e ulteriore evoluzione del virus. Per uscirne occorrerà una massiccia e coordinata campagna vaccinale mondiale ed un capillare sistema di sorveglianza basato su capacità diagnostiche tempestive e capillarmente diffuse;
- il migliore: il SARS-CoV-2 diventerà il quinto coronavirus endemico umano, la popolazione mondiale acquisirà con le infezioni e i vaccini una progressiva immunizzazione che renderà sempre meno gravi le sue manifestazioni cliniche, sino a rendere il Covid-19 irrilevante sotto il profilo della salute pubblica;
- il più probabile: grazie ai vaccini, all'immunità garantita dalle precedenti infezioni, ed allo sviluppo di terapie, la pandemia evolverà in epidemia stagionale, come l'influenza, con un impatto comunque considerevole sulla salute pubblica, se pensiamo che negli anni "normali", senza epidemie particolarmente severe, i decessi attribuibili all'influenza variano tra i 250.000 e i 500.000.

Un gruppo multidisciplinare dell'Università di Yale ha cercato di individuare quale potrebbe essere, nel momento in cui la presenza del SARS-CoV-2 dovesse diventare endemica, la durata dell'immunità conferita dall'infezione ed il tempo intercorrente tra una infezione e l'altra. A tal fine, è stata effettuata una analisi comparativa evolutiva del SARS-CoV-2 e di altri coronavirus umani: SARS-CoV, MERS-CoV, e tre dei quattro coronavirus endemici, ovvero HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63. Grazie alle analisi filogenetiche delle proteine S, M e ORF1b dei virus, è stato possibile valutare somiglianze e differenze e stimare il declino nel tempo del livello degli anticorpi e le probabilità di reinfezione. Da queste analisi è emersa una stima della probabilità di reinfezione da SARS-CoV-2 variabile tra tre mesi e cinque anni dopo il picco di risposta anticorpale, con un valore mediano di 16 mesi²⁷².

Esiste un vaccino?

"I vaccini non salvano vite. La vaccinazione sì"²⁷³. La realizzazione di un vaccino efficace è solo il primo passo di un processo complesso che investe molteplici aspetti. Dopo che il vaccino si è dimostrato efficace in uno studio clinico, deve essere approvato e avviato alla produzione secondo uno standard internazionale noto come CGMP, quindi distribuito rispettando la catena del freddo. Occorre tarare la dose ottimale e la tempistica dei richiami, e definire gli opportuni "corre-

<https://doi.org/10.1126/science.abe6522>

271 Telenti, A., Arvin, A., Corey, L. et al. *After the pandemic: perspectives on the future trajectory of COVID-19*. Nature (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03792-w>

272 T Jeffrey P Townsend, Hayley B Hassler, et al. *The durability of immunity against reinfection by SARS-CoV-2: a comparative evolutionary study*. The Lancet Microbe, Oct. 1, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00219-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00219-6)

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

lati di protezione” che consentano di valutare l’efficacia dei vaccini di seconda generazione, per i quali non sarà più possibile effettuare trial clinici con la somministrazione di placebo. Vanno definite le priorità nella vaccinazione, in modo tale da poter mettere al sicuro le persone che, per età o condizioni mediche necessitano di maggior protezione contro la malattia²⁷⁴. Occorre raccogliere dati sull’efficacia e sugli effetti protettivi indiretti della vaccinazione, in modo tale da definire i livelli minimi di vaccinazione per ottenere e mantenere l’immunità di gregge, e sorvegliare le mutazioni del virus e la loro sensibilità alle risposte immunitarie indotte dal vaccino. Su questo argomento, sia l’EMA, Agenzia europea del farmaco, che il consorzio ACCESS, che riunisce le autorità di Gran Bretagna, Australia, Canada, Singapore e Svizzera, hanno definito procedure semplificate per l’adeguamento delle formulazioni dei vaccini alle nuove varianti virali ed ai ceppi prevalenti²⁷⁵.

In meno di un anno si è passati dalla scoperta di un patogeno prima sconosciuto, il SARS-CoV-2, all’inizio delle vaccinazioni in molti paesi del mondo, tra cui l’Europa e l’Italia. Questo risultato eccezionale è stato possibile grazie all’enorme impegno 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, era nata in ambito oncologico. I progressi della tecnologia hanno giocato un ruolo importante: i sistemi bio-informatici che consentono il sequenziamento del virus oggi sono quasi una routine di laboratorio, e le tecniche di ingegneria genetica hanno aperto nuovi orizzonti. I produttori dei candidati vaccini hanno spesso svolto in contemporanea alcune fasi della sperimentazione, che prima si svolgevano in sequenza, e molte 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 ordinaria. Ma il fattore decisivo è stato di natura squisitamente economica: i governi di molte nazioni, come Cina, USA, Russia, Unione Europea, hanno investito sul vaccino ingenti risorse, finanziando a fondo perduto le società biotecnologiche che avevano i candidati più promettenti, e impegnandosi ad acquistare miliardi di dosi di vaccino prima ancora di sapere se le sperimentazioni sarebbero andate a buon fine e se quei vaccini sarebbero mai esistiti.

Il panorama complessivo

I candidati vaccini in fase di sviluppo utilizzano diverse tecnologie per indurre la risposta immunitaria. Alcune, più tradizionali, sono già state utilizzate per altri vaccini:

- Vaccini nei quali si utilizza direttamente il virus dopo averlo attenuato o inattivato (es. vaccini contro morbillo o 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. 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 tecnolo-

gia VLP;

Accanto a queste tecnologie più tradizionali, gli enormi progressi compiuti negli ultimi anni dalle tecnologie bioingegneristiche in campo medico hanno permesso nuovi approcci, attraverso i quali, 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 principali 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;
- 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 334: 27 basati su DNA, 41 su RNA, 64 su vettore virale, 25 su virus attenuato o inattivato, 111 su proteine, 25 su particelle simil-virus (VLP), e 41 che utilizzano altre piattaforme o per i quali non si hanno dettagli. Dalle informazioni pubbliche disponibili risultano attualmente in fase clinica²⁷⁶ 121 candidati vaccini, come evidenziato nella tabella. La grande maggioranza dei vaccini approvati o in sperimentazione clinica vengono somministrati tramite iniezione intramuscolare, ma vi sono alcune promettenti sperimentazioni di somministrazione per via intranasale, potenzialmente in grado di rendere più semplice la somministrazione e di rendere più efficace l’azione del vaccino nel bloccare l’infezione e non soltanto le forme sintomatiche della malattia²⁷⁷.

Obiettivo di tutti i tipi di vaccino è ottenere una risposta del sistema immunitario al fine di neutralizzare la proteina spike situata sulla superficie del virus e che “forza” i recettori delle cellule umane consentendo al virus di penetrare all’interno di esse, ed attivare la risposta cellulare, in particolare i linfociti T che hanno il compito di distruggere le cellule infettate dal virus²⁷⁸. Sul sito dell’AIFA è disponibile una sezione FAQ²⁷⁹, nella quale vengono fornite tutte le informazioni utili sui vaccini attualmente approvati in Italia per la somministrazione. La minore efficacia di alcuni vaccini, come Sputnik V e Vaxzevria, nei confronti di alcune varianti, come la Gamma o la Beta, potrebbe dipendere dal fatto che nella realizzazione di questi vaccini è stata utilizzata una codifica della proteina spike del virus diversa da quella in conformazione “prefusion”, che contiene due mutazioni inserite artificialmente per preservarne la stabilità, e che è utilizzata tra gli altri dai vaccini Spikevax, Comirnaty, Janssen e Novavax. Il team di ricerca che ha creato questa proteina stabilizzata, chiamata 2P, ne ha realizzato una versione ulteriormente perfezionata chiamata HexaPro, che

²⁷⁶ 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>

²⁷⁷ Frances E. Lund, Troy D. Randall, *Scout of a vaccine*. Science 23 Jul 2021:Vol. 373, Issue 6553, pp. 397-399 <https://doi.org/10.1126/science.abg9857>

Shipo Wu, Jianying Huang, et al. *Safety, tolerability, and immunogenicity of an aerosolised adenovirus type-5 vector-based COVID-19 vaccine (Ad5-nCoV) in adults: preliminary report of an open-label and randomised phase 1 clinical trial*. The Lancet Infectious Diseases, July 26, 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00396-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00396-0)

²⁷⁸ Dai, L., Gao, G.F. *Viral targets for vaccines against COVID-19*. Nat Rev Immunol 21, 73–82 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00480-0>

²⁷⁹ <https://www.aifa.gov.it/domande-e-risposte-su-vaccini-covid-19>

Candidati vaccini in fase clinica, 21 ottobre 2021				
produttore	nazione	nome	tipo	status/trial clinici/bibliografia
Inovio Pharmaceuticals	USA	INO-4800	DNA	Fase 1/2/3 - NCT04336410 - NCT04447781 - NCT04642638 - ChiCTR2000040146 Mammen P. Mammen et al. medRxiv, may 7, 2021. https://doi.org/10.1101/2021.05.07.21256652
Osaka University - AnGes - Takara Bio	Giappone	AG0302-Covid19	DNA	Fase 2/3 - NCT04463472 - NCT04527081 - NCT04655625 - NCT04993586
Zyodus Cadila	India	ZyCoV-D	DNA	Fase 1/2/3 - CTRI/2020/07/026352
Genexine	Corea del sud	GX-19	DNA	Fase 2/3 - NCT04445389 - NCT04715997 - NCT05067946
Moderna - NIAID	USA	mRNA-1273 Spikevax	RNA	Fase 3 - NCT04470427-NCT04405076-NCT04283461-NCT04649151-NCT04785144-NCT04813796-NCT04839315-NCT04847050-EUCTR2021-002327-38-NL-NCT04852861- NCT04860297-NCT04894435- NCT04889209-ISRCTN73765130-NCT04885907-NCT04900467-NCT04927936-NCT04930770-EUCTR2021-003388-90-NL-NCT04927065-NCT04952402-EUCTR2021-003618-37-NO - NCT04969250-NCT04969263-NCT05030974-NCT05022329-NCT05048940-NCT05047718-NCT05060991-NCT05069636 Sahly et al., NEJM, sept. 22, 2021. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2113017 Fase 3 - NCT04368728-NCT04380701-NCT04523571-NCT04537949-NCT04588480-NCT04649021-2020-001038-36-ChiCTR2000034825-EUCTR2020-003267-26-DE-NCT04816643-NCT04824638-NCT04844489-EUCTR2021-000893-27-BE-NCT04852861-NCT04842708-NCT04860739-NCT04862806-NCT04894435-NCT04889209-ISRCTN73765130-NCT04880174-NCT04895982-NCT04907331-EUCTR2021-002327-38-NL-NCT04900467-ACIRN12621000661875-NCT04927936-NCT04951323-EUCTR2021-003388-90-NL-NCT04936997-EUCTR2021-003618-37-NO-NCT04949490-NCT04961229-NCT04955626-NCT04952766-NCT04961502-NCT04969250-NCT04969263-NCT04969601-IRCT20210708051820N1-EUCTR2020-005442-42-PL-NCT05022329-NCT05049226-NCT05047640-NCT05047718-EUCTR2021-002348-57-AT-NCT05057169-NCT05057182-NCT05060991 Thomas et al. NEJM, sept 15 2021. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110345
BioNTech - Pfizer	Germania - USA	BNT162 - Comirnaty - tozinameran	RNA	Fase 3 - ChiCTR2000034112 - ChiCTR2000039212 - ChiCTR2100041855-NCT04847102
PLA Academy of Military Sciences - Walvax Biotechnology	Cina	ARCoV	RNA	Fase 2/3 - NCT04480957-NCT04668339-NCT05012943-NCT05037097-ISRCTN15779782
Arcturus Therapeutics - Duke-NUS	USA - Singapore - Vietnam	Arct-021 Arct-154 Arct-165	RNA	Low et al. medRxiv, July 2, 2021 https://doi.org/10.1101/2021.07.01.21259831 Fase 3 - NCT04617483-NCT04456595-NCT04508075-NCT04352608-NCT04551547-NCT04383574-NCT04582344-NCT04651790-NCT04884685-ChiCTR2100045109-NCT04894227- NCT04911790-NCT04953325-NCT04962308-NCT04979949-NCT04992182-NCT04992260-NCT04993365-NCT05057169
Sinovac	Cina	Coronavac	virus inatt.	Fadlyana et al. Vaccine., oct. 22, 2021. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.09.052 Fase 3 - NCT04560881-NCT04510207-NCT04612972-ChiCTR2000034780-ChiCTR2000032459-NCT04917523-ChiCTR2100048665-NCT04984408-NCT04998240-TCTR20210920005-NCT05065879
Beijing Institute of Biological Products - Sinopharm	Cina	BBIBP-CorV	virus inatt.	Guo et al. EclinMed, July 6, 2021. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101010 Fase 3 - NCT04510207-NCT04612972-ChiCTR2000034780-ChiCTR2000031809-ChiCTR2000039000-NCT04885764-IRCT20210113050024N3-NCT05065892
Wuhan Institute of Biological Products - Sinopharm	Cina	Inactivated Vaccine virus inatt.		Guo et al. EclinMed, July 6, 2021. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101010 Fase 3 - NCT04471519 - NCT04641481 - CTRI/2020/09/027674 - CTRI/2020/11/028976-NCT04918797
Bharat Biotech	India	COVAXIN/ BBV152	virus inatt.	Raches Ella et. al., medRxiv, July 2, 2021. https://doi.org/10.1101/2021.06.30.21259439 Fase 3 - NCT04412538-NCT04470609-NCT04659239-NCT04944381-NCT05033847
Institute of Medical Biology - Chinese Academy of Medical Sciences	Cina	Inactivated Vaccine virus inatt.		JingPu et al. NEJM, apr 9 2021. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.04.006 Fase 3 - NCT04530357
Research Institute for Biological Safety Problems	Kazakhstan	QazCovid-in	virus inatt.	Zakarya et al. Eclinical Medicine, aug. 13, 2021. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101078
Russian Academy of sciences - Chumacov Centre Shifa Pharmed	Russia	CoviVac	virus inatt.	Fase 3
Valneva	Iran	COVIran-Barekat	virus inatt.	Fase 3 - IRCT20201202049567N1 - IRCT20201202049567N3-NCT05046548
Shenzen Kangtai Biological Products Ltd.	Francia	VLA2001-2101	virus inatt.	Fase 3 - NCT04671017 - NCT04864561-ISRCTN73765130-NCT04956224 Lazarus et al. medRxiv, aug. 20, 2021. https://doi.org/10.1101/2021.08.13.21262021 Fase 3 - ChiCTR2000038804 - ChiCTR2000039462 - NCT04758273 - NCT04756323 - NCT04852705 - NCT05003479 - NCT05003466 Hongxing Pan et al. Chinese Medical Journal: April 28, 2021. https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001573
Erciyes University	Turchia	Turkovac	virus inatt.	Fase 3 - NCT04691947 - NCT04824391-NCT04942405
ReiThera	Italia	GRAd-COV2	vett. virale	Fase 2/3 - NCT04528641 - NCT04791423 - EUCTR2020-005915-39-IT Lanini et al. medRxiv, apr. 13, 2021, https://doi.org/10.1101/2021.04.10.21255202 Fase 3 - NCT04530396-NCT04564716-NCT04436471-NCT04640233-NCT04437875-NCT04587219-NCT04642339-NCT04656613-NCT04962906-NCT04983537-NCT04988048-NCT05027672
Gamaleya Research Institute	Russia	Gam-Covid-Vac - Sputnik V	vett. virale	Logunov et al. The Lancet, feb 2 2021. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8 Fase 2/3 - NCT04751682
Washington University-Bharat Biotech	USA-India	BBV154	vett. virale	Fase 3 - ChiCTR2000037782 - ChiCTR2000039715 - NCT04809389-
Beijing Wantai Biological Pharmacy - Xiamen University	Cina	DeNS1-2019-nCoV-Rbd-OPT1	vett. virale	ChiCTR2100051391

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

Candidati vaccini in fase clinica, 21 ottobre 2021				
produttore	nazione	nome	tipo	status/trial clinici/bibliografia
Università di Oxford - Astra Zeneca	UK - Svezia	AZD1222	vett. virale	Fase 3 - NCT04568031-NCT04516746-NCT04400838-NCT04536051-NCT04444674-ISRCTN89951424-NCT04324606-NCT04540393-PACTR202005681895696-PACTR202006922165132-2020-001072-15-EUCTR2020-001228-32-GB-2020-001228-32-NCT04816019-NCT04860739-NCT04864561-NCT04885764-NCT04894435-ISRCTN73765130-NCT04907331-EUCTR2021-002327-38-NL- NCT04914832-NCT05049226 ACTRN12621000661875-NCT04939402-NCT04973449-NCT04998240-NCT05054621-NCT05059106-NCT05057897-TCTR20211004005 Falsey, et al. NEJM, sept. 29, 2021 https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105290 Fase 3 - NCT04526990 - NCT04398147 - NCT04341389 - NCT04540419 - NCT04313127 - NCT04568811 - NCT04566770 - NCT04552366 - NCT04840992 - ChiCTR2000030906 - ChiCTR2000031781-NCT04892459-NCT04916886-NCT04954092-NCT04952727-NCT05005156-NCT05043259 Fengcai Zhu et al., Clin Inf. Dis, sept. 22, 2021. https://doi.org/10.1093/cid/ciab845 Fase 3 - NCT04505722-NCT04436276-NCT04509947-NCT04535453-NCT04614948-NCT04838795-NCT04889209-NCT04894305-NCT04894305-EUCTR2020-002584-63-DE-EUCTR2021-002327-38-NL-NCT04927936-NCT05030974-NCT05037266-NCT05048940-NCT05047640 Sadoff, et al. medRxiv, aug 26, 2021. https://doi.org/10.1101/2021.08.25.21262569 Fase 3 - NCT04527575 Ryzhikov et al. Infeksiya i immunitet, 2021. http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-ASB-1699
Cansino Biological - Accademia di Scienze Mediche Militari di Pechino	Cina	Ad5-nCoV	vett. virale	Fase 3 - RPCEC00000340 - RPCEC00000347 - RPCEC00000354
Johnson & Johnson - Janssen Vaccines and Prevention	USA - Olanda	Ad26.COVS.2	vett. virale	Fase 3 - RPCEC00000346 - RPCEC00000359
FBRI SRC VB VECTOR	Russia	EpiVacCorona	proteine	Fase 3 - EUCTR2020-004123-16-GB-NCT04533399-NCT04368988-NCT04583995-NCT04611802-ISRCTN73765130-NCT04961541-NCT05029856 Dunkle et al. medRxiv, oct. 10, 2021. https://doi.org/10.1101/2021.10.05.21264567 Fase 2/3 - NCT04545749 - NCT04683224 - NCT04967742 Fase 3 - NCT04466085 - NCT04445194 - NCT04550351 - NCT04646590 - ChiCTR2000035691 - ChiCTR2000040153-NCT04961359-ChiCTR2100050849 Shilong Yang et al. The Lancet Infectious Diseases, march 24, 2021. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00127-4 Fase 3 - CTRI/2020/11/029032-CTRI/2021/08/036074 Fase 3 - NCT04537208 - NCT04762680 - NCT04904549 Paul A Goepfert et al. The Lancet, apr. 19, 2021. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00147-X Fase 3 - NCT04530656 - NCT04640402 - ChiCTR2000037518 - ChiCTR2000039994-NCT04887207-NCT04904471-NCT04950751 Fan-Yue Meng et al., Nature STTT, july 15, 2021. https://doi.org/10.1038/s41392-021-00692-3 Fase 3 - NCT04683484 - NCT04922788 Thuy P. Nguyen et al. medRxiv, july 25, 2021. https://doi.org/10.1101/2021.07.22.21260942 Fase 2/3 - NCT04405908-NCT04672395-NCT04932824-NCT04954131 Peter Richmond et al. JID, sept 04, 2021. https://doi.org/10.1093/infdis/jiab447 Fase 3 - NCT04742738 - NCT04750343 - NCT04760743 - NCT05007951 Fase 3 - ChiCTR2100045107 - ChiCTR2100045108 - NCT05050474 Liao et al. Em.Inf.Dis., july 1, 2021. https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1951126 Fase 3 - IRCT20201214049709N1/N2/N3 Fase 3 - NCT04869592 - NCT05069129 Fase 3 - jRCT2051200092 Fase 1/2/3 - NCT05043311-NCT05043285 Fase 2/3 - NCT04450004 - NCT04636697 - NCT05040789-NCT05065619 Ward et al. Nat. Med., may 18, 2021. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01370-1 Gobeil et al. medRxiv, may 17, 2021. https://doi.org/10.1101/2021.05.14.21257248 Fase 2 - IRCT20210206050259N1 - IRCT20210206050259N2
Instituto Finlay de Vacunas Centro de Ingenieria Genética y Biotecnología	Cuba	SOBERANA 02	proteine	
	Cuba	CIGB-66 - ABDALA	proteine	
Novavax	USA	NVX-CoV2373	proteine	
Vaxxinity	USA	UB-612	proteine	
Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical - Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	Cina	ZF2001	proteine	
Baylor college - Biological E.	USA - India	BECOV	proteine	
Sanofi Pasteur - GSK	Francia - UK	CoV2 preS dTM	proteine	
Sichuan University - West China Hospital	Cina	vaccino ricombinante	proteine	
Nanogen	Vietnam	Nanocovax	proteine	
Clover Biopharmaceuticals - GSK - Dynavax	Cina - UK - USA	SCB-2019	proteine	
SK Biosciences	Corea del Sud	GBP510-NBP2001	proteine	
Livzon Mabpharm-Guangdong CDC	Cina	V-01	proteine	
Razi vaccine - Serum Research Institute	Iran	Razi Cov Pars	proteine	
National vaccine and serum institute	Cina	protein vaccine	proteine	
Shionogi	Giappone	S-268019	proteine	
Sinocelltech	Cina	SCTV01C	proteine	
Medicago - GSK - Dynavax	Canada - UK - USA	CoVLP	VLP	
Ministero della difesa dell'Iran	Iran	Fakhravac	virus inatt.	
Israel Institute for Biological Research - Weizmann Institute	Israele	Brilife	vett. virale	
City of Hope Medical Center - NCI	USA	COH04S1	vett. virale	
Mahidol University – Icahn school of medicine	Thailandia - USA	NDV-HXP-S	vett. virale	
Vaxart	USA	VXA-CoV2-1	vett. virale	
Medigen Vaccine Biologics - NIAID - Dynavax	Taiwan - USA	MVC-COV1901	proteine	
Zhongyianke Biotech	Cina	Covid-19 vaccine	proteine	
Vaxine Pty - Cinnagen	Australia -Iran	Spikogen	proteine	
Shanghai Zerun - Walvax	Cina	202-CoV	proteine	
Bagheiat-allah University	Iran	AmitisGen	proteine	
Scient. and Technol. Research Council	Turchia	VLP vaccine	VLP	
PREVENT-nCoV Consortium	DK - DE - NL	ABNCov2	VLP	
GeneOne	Corea del Sud	GLS-5310	DNA	

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

Candidati vaccini in fase clinica, 21 ottobre 2021					
produttore	nazione	nome	tipo	status/trial clinici/bibliografia	
Takis - Rottapharm	Italia	COVID-eVax	DNA	Fase 1/2 - EudraCT:2020-003734-20	
Entos Pharmaceuticals	Canada	Covigenix VAX-001	DNA	Fase 1/2 - NCT04591184	
Vaccibody	Norvegia	VB10COV2	DNA	Fase 1/2 - NCT05069623	
Chulalongkorn University	Thailandia	ChulaCov19	RNA	Fase 1/2 - NCT04566276	
Gennova - HDT Bio	India - USA	HGC019	RNA	Fase 1/2 - CTRI/2021/04/032688	
Daichi Sankyo - University of Tokyo	Giappone	DS-5670	RNA	Fase 1/2 - NCT04821674	
Elixirgen - Fujita Health University	USA - Giappone	EXG-5003	RNA	Fase 1/2 - NCT04863131	
Providence Therapeutics	Canada	PTX-COVID19-B	RNA	Fase 2 - NCT04765436	
EyeGene	Corea del Sud	EG-COVID	RNA	Fase 1/2	
KM Biologics	Giappone	KD-414	virus inatt.	Fase 1/2 - jRCT2071200106	
IVAC Institute of Vaccines and Medical Biologicals	Vietnam	COVIVAC	virus inatt.	Fase 1/2 - NCT04830800	
Cellid - LG Chem	Corea del Sud	AdCLD-CoV19	vett. virale	Fase 1/2 - NCT04666012 - NCT05047692	
Ludwig-Maximilian University of Munchen - DZIF - IDT Biologika	Germania	MVA-SARS-2-S	vett. virale	Fase 1/2 - NCT04569383-NCT04895449	
ImmunityBio - NantKwest	USA	hAd5-Covid-19	vett. virale	Fase 1/2 - NCT04591717-NCT04710303-NCT04732468-NCT04843722-NCT04845191 Peter Sieling et al. medRxiv, apr. 7, 2021. https://doi.org/10.1101/2021.04.05.21254940	
Instituto Butantan	Brasile	NDV-HXP-S	vett. virale	Fase 1/2 - NCT04993209	
Biocad	Russia	BCD-205	vett. virale	Fase 1/2 - NCT05037188	
Kentucky Bioprocessing	USA	KBP-Covid-19	proteine	Fase 1/2 - NCT04473690	
Instituto Finlay de Vacunas	Cuba	FINLAY-FR-1 SOBERANA01	proteine	Fase 1/2 - RPCEC00000338-RPCEC00000332-RPCEC00000366-RPCEC00000391 Chang-Montegudo et al. medRxiv, march 3 2021. https://doi.org/10.1101/2021.02.22.21252091	
Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología	Cuba	CIGB-669 - MAMBISA	proteine	Fase 1/2 - RPCEC00000345	
Akston Biosciences - University Medical Center Groningen	USA - Olanda	AKS-452	proteine	Fase 1/2 - NCT04681092	
University of Saskatchewan	Canada	COVAC-2	proteine	Fase 1/2 - NCT04702178	
Eubiologics	Corea del Sud	EuCorVac-19	proteine	Fase 1/2 - NCT04783311	
Sinopharm	Cina	protein vaccine	proteine	Fase 1/2	
Research Institute for Biological Safety Problems	Kazakhstan	QazCoVac-P	proteine	Fase 1/2 - NCT04930003	
St. Petersburg Research Institute	Russia	protein vaccine	proteine	Fase 1/2 NCT05007509	
Laboratorios Hipra	Spagna	protein vaccine	proteine	Fase 1/2 - NCT04546841-NCT04954469	
University Hospital Tübingen	Germania	CoVax-1	proteine	Fase 1/2 - NCT04546841-NCT04954469	
PT Bio Farma	Indonesia	protein vaccine	proteine	Fase 1/2 - NCT05067894	
The Institute of Human Stem Cells	Russia	Betuvax-CoV-2	proteine	Fase 1/2	
VBI Vaccines	USA - Canada	VBI-2902a	VLP	Fase 1/2 - NCT04773665 Fase 1/2 - ACTRN12620000817943	
SpyBiotech - Serum Institute of India	UK - India	RBD-HBsAg VLPs	VLP	Tiong Kit Tan et al. bioRxiv, aug 31 2020. https://doi.org/10.1101/2020.08.31.275701	
Icosavax	USA	IVX-411	VLP	Fase 1/2 -	
Aivita Biomedical	USA	AV-Covid-19	altro	Fase 1/2 - NCT04386252 - NCT05007496	
Takeda	Giappone	TAK-919	altro	Fase 1/2 - NCT04677660	
Takeda	Giappone	TAK-019	altro	Fase 1/2 - NCT04712110 Fase 1/2 - NCT04441047	
Immunovative Therapies - Mirror Biologics	USA - Israele	AlloStim	altro	Michael Har-Noy et al. J Transl Med. 2020 May 12;18(1):196. https://doi.org/10.1186/s12967-020-02363-3	
Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	Cina	LV-SMENP-DC	altro	Fase 1/2 - NCT04276896	
Symvivo	Canada	bacTRL-Spike	DNA	Fase 1 - NCT04334980	
Oncosec Immunotherapies	USA	CORVax12	DNA	Fase 1 - NCT04627675	
BioNet - University of Sidney	Thailandia - Australia	COVIGEN	DNA	Fase 1 - NCT04742842	
Scancell	UK	COVIDITY	DNA	Fase 1 - NCT05047445	
Stemirna - Tibet Rhodiola Pharma	Cina	mRNACOV19	RNA	Fase 1 - ChiCTR2100045984-NCT04944381	
GlaxoSmithKline	USA	CoV2 SAM (LNP)	RNA	Fase 1 - NCT04758962	
HDT Bio - Univ. of Washington	USA	HDT-301	RNA	Fase 1 - NCT04844268	
MRC/UVRI - LSHTM	Uganda-UK	LNP-nCoV saRNA-02	RNA	Fase 1 - NCT04934111	
Koçak farma	Turchia	Koçak-19	virus inatt.	Fase 1 - NCT04838080 - NCT05035238	
Scient. and Technol. Research Council	Turchia	inactivated vaccine	virus inatt.	Fase 1 - NCT04866069	
Codagenix - Serum Institute of India	USA - India	COVI-VAC	virus atten.	Fase 1 - NCT04619628-ISRCTN15779782	
PLA Academy of Military Sciences	Cina	Ad5-nCoV	vett. virale	Fase 1 - NCT04552366	
Meissa Vaccines	USA	MV-014-212	vett. virale	Fase 1 - NCT04798001	
Tetherex Pharmaceuticals	USA	SC-Ad6-1	vett. virale	Fase 1 - NCT04839042	
Avi-Mex	Messico	Patria	vett. virale	Fase 1 - NCT04871737	
CyanVac	USA	CVXGA1	vett. virale	Fase 1 - NCT04954287	
Gritstone Oncology - NIAID	USA	ChAdV68-SAM-LNP	virale-RNA	Fase 1 - NCT04776317	
Adimmune	Taiwan	AdimirSC-2f	proteine	Fase 1 - NCT04522089	
Walter Reed Army Institute of Research	USA	SpFN	proteine	Fase 1 - NCT04784767	
Jiangsu Rec-Biotechnology	Cina	ReCOV	proteine	Fase 1 - NCT04818801	
OSE Immunotherapeutics	Francia	CoVepIT	proteine	Fase 1 - NCT04885361	
Baiya Phytopharm	Thailandia	SARS-CoV-2 Vax1	proteine	Fase 1 - NCT04953078	
Yisheng Biopharma	Cina	YS-SC2-010	proteine	Fase 1 - ACTRN12621001009808	
Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	Cina	aAPC	altro	Fase 1 - NCT04299724	
Syneos Health - Vaxform	USA	CoV2-OGEN1	altro	Fase 1 - NCT04893512	
EnGeneIC	Australia	COVID-19-EDV	altro	Fase 1	
Dream Tec Research Limited	Cina	Oral Bact.vectored	altro	Fase 1 - NCT05057923	

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

contiene sei mutazioni anziché due, che ne aumentano stabilità e resistenza alle temperature elevate, e che potrebbe rendere i vaccini che la utilizzeranno più efficaci e facili da gestire²⁸⁰.

Le varianti virali sono potenzialmente in grado di ridurre l'efficacia dei vaccini, dal momento che essi sono stati sviluppati a partire dalla proteina spike del virus isolato a Wuhan nel gennaio 2020, e gli anticorpi prodotti dal corpo umano in risposta al vaccino possono non legarsi perfettamente con le mutazioni intervenute²⁸¹. Nell'ottica dello sviluppo di futuri vaccini contro le varianti, diventa così essenziale studiare il secondo "braccio" della risposta immunitaria umana, quella determinata dalle cellule T. Una ricerca dell'Università della Svizzera italiana, alla quale hanno collaborato il Policlinico S. Matteo di Pavia e l'Istituto Nazionale di genetica molecolare di Milano, ha individuato nei campioni di 34 pazienti convalescenti alcune tipologie di cellule T cross-reattive, in grado cioè di attivarsi nei confronti di molteplici aree della proteina spike del virus e quindi meno soggette ad essere "ingannate" dalle varianti virali²⁸².

Ancora più ambiziosi sono i tentativi di individuare vaccini "pan-coronavirus", in grado di neutralizzare cioè non soltanto il SARS-CoV-2 con tutte le sue varianti, ma anche i nuovi coronavirus che dovesse emergere in futuro. Sotto questo aspetto, la ricerca sta verificando se il mix tra uno dei vaccini attualmente utilizzati contro il SARS-CoV-2, ed un vaccino tarato contro un altro coronavirus, per esempio il SARS-CoV-1, oppure una vaccinazione successiva ad una infezione, possano generare una risposta immunitaria potente ed a più ampio spettro, in grado di difendere l'organismo contro tutti i betacoronavirus che utilizzano il legame tra proteina spike e recettori ACE2 per penetrare nelle cellule umane. Va in questa direzione una ricerca dell'Università nazionale di Singapore, che ha isolato, in alcuni pazienti sopravvissuti al virus della SARS nel 2002-2003 e recentemente vaccinati contro il SARS-CoV-2, anticorpi di elevata potenza e ad ampio spettro, in grado di neutralizzare tutte le attuali varianti del virus ed anche altri coronavirus dei pipistrelli e dei pangolini in grado di infettare l'uomo²⁸³. Un esperimento simile è stato realizzato dalla Rockefeller University di New York, i cui ricercatori hanno realizzato pseudovirus con una proteina spike "polimutante", contenente cioè 20 mutazioni tra quelle osservate nelle varianti, in grado di eludere quasi completamente la capacità neutralizzante del plasma dei convalescenti e dei vaccinati a mRNA. Il plasma degli individui che dopo l'infezione naturale erano stati sottoposti a vaccinazione a mRNA ha invece neutralizzato efficacemente non solo la proteina spike di questi pseudovirus, ma anche quella di altri coronavirus respiratori²⁸⁴.

Durante i primi mesi della pandemia, in assenza di vaccini specifici, sono stati testati anche vaccini vecchi di decenni, come il BCG (Bacillus Calmette-Guérin), che da oltre un secolo è il vaccino base contro

280 Ching-Lin Hsieh, Jory A. Goldsmith, et al. *Structure-based design of prefusion-stabilized SARS-CoV-2 spikes*. Science 18 Sep 2020: Vol. 369, Issue 6510, pp. 1501-1505. <https://doi.org/10.1126/science.abd0826>

281 Per una utile sintesi dei livelli di protezione garantiti dai vaccini contro il Covid-19 nel corso dei trial clinici, cfr. Julia Shapiro, Natalie E. Dean, et al. *Efficacy Estimates for Various COVID-19 Vaccines: What we Know from the Literature and Reports*. medRxiv, may 20, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.05.20.21257461>

282 Jun Siong Low, Daniela Vaqueirinho, et al. *Clonal analysis of immunodominance and cross-reactivity of the CD4 T cell response to SARS-CoV-2*. Science 18 May 2021:eabg8985. <https://doi.org/10.1126/science.abg8985>

283 Chee-Wah Tan, Wan-Ni Chia, et al. *Pan-Sarbecovirus Neutralizing Antibodies in BNT162b2-Immunized SARS-CoV-1 Survivors*. NEJM, aug. 18, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108453>

284 Schmidt, F., Weisblum, Y., Rutkowska, M. et al. *High genetic barrier to SARS-CoV-2 polyclonal neutralizing antibody escape*. Nature (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04005-0>

la tubercolosi, o il vaccino orale antipolio messo a punto da Albert Sabin negli anni Cinquanta del secolo scorso, sulla base dell'ipotesi che molti dei vaccini utilizzati in età pediatrica 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. Un gruppo di ricercatori europei, ha incrociato i dati dei test Covid-19 di oltre 100.000 persone con le vaccinazioni effettuate negli ultimi dieci anni, rilevando che le persone che avevano effettuato la vaccinazione DTP (Difterite, Tetano, Pertosse) avevano una probabilità significativamente più bassa di sviluppare forme severe di Covid-19²⁸⁵. Una ricerca realizzata dall'Università di Harvard ha dimostrato che le cellule T prodotte in seguito alla vaccinazione contro il SARS-CoV-2 sono strettamente correlate con quelle relative ai vaccini trivalenti contro Diffterite-Tetano-Pertosse (DTP) e Morbillo-Parotite-Rosolia (MPR), e condividono i medesimi recettori contro le proteine virali. Dalla ricerca è emerso inoltre che la precedente vaccinazione DTP conferisce una protezione del 20-23% contro le forme gravi di Covid-19, che sale al 32-38% per chi ha effettuato la vaccinazione MPR²⁸⁶.

Anche il vaccino stagionale contro l'influenza sembra conferire un certo grado di protezione: una ricerca condotta su oltre 70 milioni di cartelle cliniche ha identificato quasi 75.000 pazienti positivi al Covid, la metà dei quali aveva ricevuto il vaccino anti-influenzale da sei mesi a due settimane prima della diagnosi di positività. Tra le persone non vaccinate sono state riscontrate percentuali significativamente superiori di sepsi, infarto, trombosi venosa profonda, nonché maggiori probabilità di ammissione in terapia intensiva²⁸⁷.

Immunità ibrida, vaccinazione eterologa, distanza tra le dosi

Dagli studi sino ad oggi condotti sembra emergere che la cosiddetta "immunità ibrida", fornita cioè in parte dall'infezione e in parte dalla vaccinazione, possa innescare una risposta immunitaria umorale e cellulare estremamente potente, superiore a quella fornita dalla sola infezione naturale²⁸⁸. Sotto questo aspetto, sono ormai numerose le ricerche che concordano sull'evidenza che la risposta anticorpale alla prima dose di vaccino in individui con immunità preesistente è uguale o addirittura superiore a quella che si ottiene in individui non precedentemente infettati dopo le due dosi vaccinali. In aggiunta a ciò, negli individui che sono già stati infettati in passato la reattogenicità al vaccino è significativamente più alta²⁸⁹. Una ricerca promossa dall'Impe-

285 Jennifer Monereo-Sánchez, Jurjen J. Luykx, *Vaccination history for diphtheria and tetanus is associated with less severe COVID-19*. medRxiv, June 12, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.06.09.21257809>

286 Mysore V., Cullere X., et al. *Protective heterologous T cell immunity in COVID-19 induced by the trivalent Measles-Mumps-Rubella and Tetanus-Diphtheria-Pertussis vaccine antigens*. Med, Aug. 13, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.08.004>

287 Susan M. Taghioff, Benjamin R. Slavin, et al. *Examining the potential benefits of the influenza vaccine against SARS-CoV-2: A retrospective cohort analysis of 74,754 patients*. PLOS ONE, Aug. 3, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255541>

288 Shane Crotty, *Hybrid immunity*. Science, 25 Jun 2021 : 1392-1393. <https://doi.org/10.1126/science.abj2258>

289 Mark M. Painter, Divij Mathew, et al. *Rapid induction of antigen-specific CD4+ T cells is associated with coordinated humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 mRNA vaccination*. Immunity, Aug 12, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.08.001>

Anderson M, Stec M, et al. *SARS-CoV-2 Antibody Responses in Infection-Naive or Previously Infected Individuals After 1 and 2 Doses of the BNT162b2 Vaccine*. JAMA Netw Open. 2021;4(8):e2119741. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.19741>

Matthew Frieman, Anthony D. Harris, Ramin Sedaghat Herati, Florian Krammer, Alberto Mantovani, Maria Rescigno, Mohammad M. Sajadi, Viviana Simon, *SARS-CoV-2 vaccines for all but a single dose for COVID-19 survivors*, EBioMedicine,

Vaccini approvati per l'utilizzo, 14 ottobre 2021				
vaccino	OMS	USA	UE	altre nazioni
Comirnaty Pfizer/BioNTech	31 dicembre 2020 https://bit.ly/2JyTDOA	11 dicembre 2020 https://bit.ly/3nd3Yod 23 agosto 2021 https://bit.ly/2WnaTmg	21 dicembre 2020 https://bit.ly/2WEaybO	UK, Bahrain, Canada, Arabia Saudita, Messico, Singapore, Costa Rica, Cile, Svizzera, Serbia, Argentina, Colombia, Filippine, Hong Kong, Australia, Perù, Nuova Zelanda, Giappone, Brasile, Corea del Sud, Sudafrica, Vietnam, Thailandia, Indonesia
BBIBP-CorV Sinopharm - Beijing	7 maggio 2021 https://bit.ly/3vWWvxvB			Emirati Arabi Uniti, Bahrain, Cina, Egitto, Pakistan, Perù, Ungheria, Nepal, Argentina, Venezuela, Zimbabwe, Bangladesh, Indonesia, Thailandia, Vietnam, Malesia, Filippine, Nigeria, Messico
mRNA-1273 - Spikevax Moderna Sputnik V (2 dosi) Sputnik light (1 dose) Gamaleya Institute	30 aprile 2021 https://bit.ly/3e8er2v	18 dicembre 2020 https://bit.ly/38hDFau	6 gennaio 2021 https://bit.ly/3ngox2B	Canada, Israele, UK, Svizzera, Singapore, Qatar, Vietnam, Filippine, Thailandia, Giappone, Corea del Sud, India, Emirati Arabi Uniti, Arabia Saudita, Malesia, Australia, Messico
Vaxzevria AstraZeneca	15 febbraio 2021 https://bit.ly/3dcoTpv		29 gennaio 2021 https://bit.ly/2YnmGPK	Russia, Bielorussia, Argentina, Bolivia, Serbia, Algeria, Palestina, Venezuela, Paraguay, Turkmenistan, Ungheria, Emirati Arabi, Iran, Guinea, Tunisia, Armenia, Messico, Nicaragua, Bosnia Herzegovina, Libano, Myanmar, Pakistan, Mongolia, Bahrain, Montenegro, Saint Vincent e Grenadine, Kazakistan, Uzbekistan, Gabon, San Marino, Ghana, Siria, Kirgizstan, Guyana, Egitto, Honduras, Guatemala, Vietnam, Moldavia, Slovacchia, Angola, Repubblica del Congo, Gibuti, Sri Lanka, Laos, Iraq, Macedonia, Zimbabwe, Kenya, Marocco, Giordania, Namibia, Azerbaijan, Filippine, Camerun, Seychelles, Mauritius, Antigua e Barbuda, Mali, Panama, India, Nepal, Bangladesh, Albania, Maldive, Ecuador, Brasile, Cile, Indonesia
COVAXIN Bharat Biotech				UK, Argentina, El Salvador, Rep. Dominicana, India, Messico, Marocco, Nepal, Pakistan, Brasile, Ungheria, Thailandia, Bahrain, Ecuador, Filippine, Cile, Sudafrica, Kuwait, Vietnam, Corea del Sud, Australia, Nigeria, Arabia Saudita, Taiwan, Colombia, Canada, Malesia, Indonesia, Giappone, Nuova Zelanda
Coronavac Sinovac Ad5-nCoV Cansino Biological EpiVacCorona Vector Institute CoviVac Chumacov Centre	1 giugno 2021 https://bit.ly/3iaEb0l			India, Zimbabwe, Filippine, Brasile
Ad26.COV2.S Johnson & Johnson - Janssen	12 marzo 2021 https://bit.ly/3rHIgeq	27 febbraio 2021 https://bit.ly/3sxZUBo	11 marzo 2021 https://bit.ly/3cmAPCX	Indonesia, Brasile, Cile, Cina, Messico, Filippine, Thailandia, Malesia, Ucraina, Zimbabwe, Panama, Egitto, Sudafrica
Inactivated vaccine Sinopharm - Wuhan ZF2001				Messico, Pakistan, Cina, Ungheria, Cile, Argentina, Malesia, Ecuador, Indonesia
Anhui Zhifei QazCovid-in Res. Institute for Biol. Safety Problems KCONVAC				Russia
Shenzen Kangtai Biological Products COVIran-Barekat Shifa Pharmed Soberana 02 Instituto Finlay de Vacunas ABDALA CIGB MVC-COV1901 Medigen ZyCoV-D Zyudus Cadila Vaxine Pty - Cinnagen Spikogen				Russia
				Bahrain, Canada, Svizzera, Thailandia, Sudafrica, Corea del Sud, Tunisia, Filippine, Gran Bretagna, Kuwait, Malesia, Ucraina, Nuova Zelanda, Vietnam, Zimbabwe, India, Indonesia
				Cina
				Cina
				Iran
				Iran, Cuba, Nicaragua
				Cuba, Vietnam, Nicaragua
				Taiwan
				India
				Iran

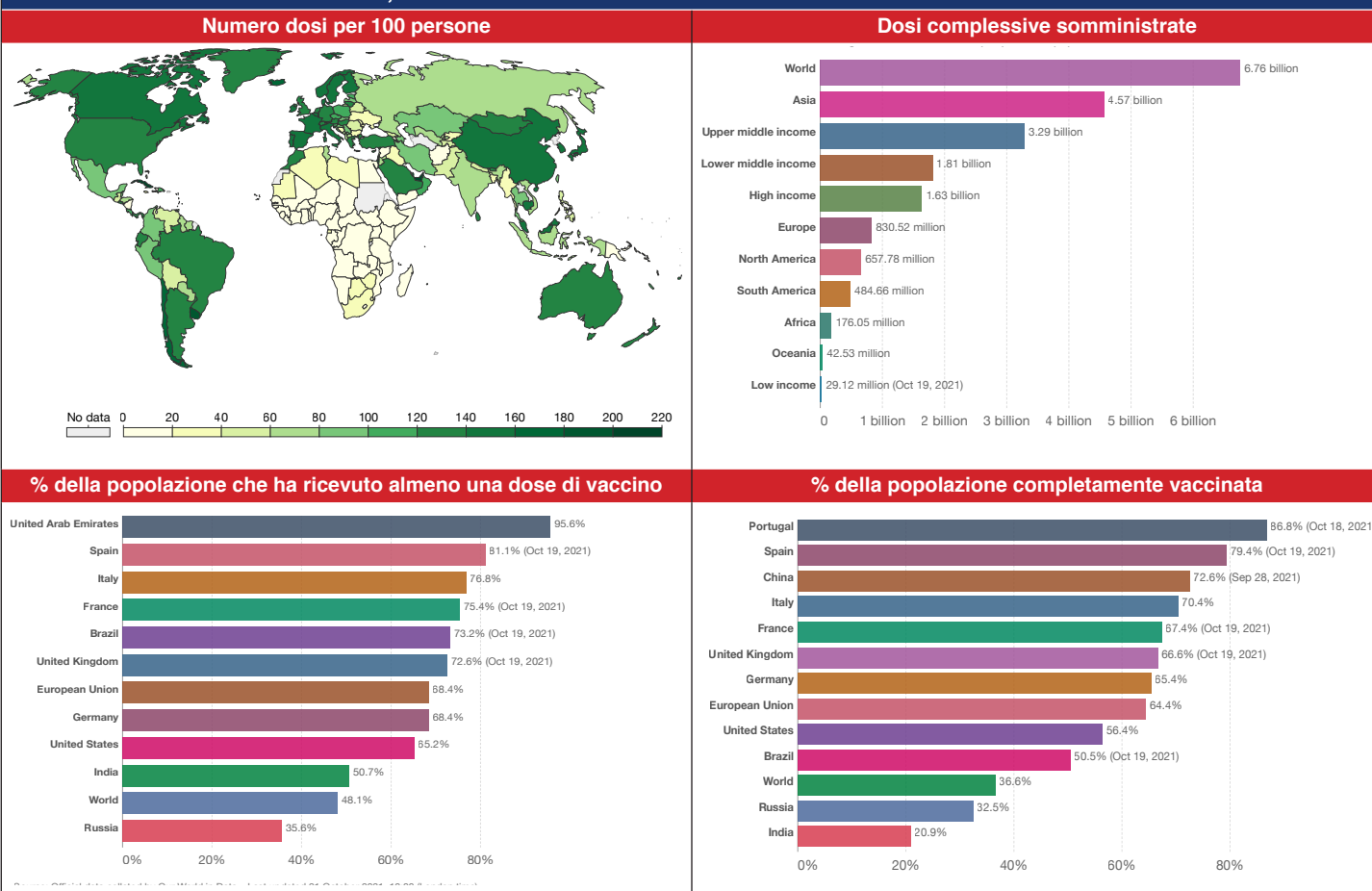
Agenzie regolatorie e fonti giornalistiche

Volume 68, 2021, 103401, <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103401>.
Leonidas Stamatatos, Julie Czartoski, et al. *Antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection and boosted by vaccination neutralize an emerging variant and SARS-CoV-1*. MedRxiv, 8 febbraio 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.02.05.21251182>
Charlotte Manisty, Ashley D Otter, et al. *Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals*. The Lancet, 25 febbraio 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00501-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00501-8)
Maria Prendecki, Candice Clarke, et al. *Effect of previous SARS-CoV-2 infection on humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine*. The Lancet, feb 25, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00502-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00502-X)
Saadat S, Tehrani ZR, Logue J, et al. *Binding and Neutralization Antibody Titers*

rial College di Londra ha analizzato la risposta delle cellule B e T alla prima dose di vaccino Comirnaty in una coorte di operatori sanitari degli ospedali londinesi. Dalla ricerca è emerso che gli operatori con un'infezione precedente hanno un'immunità potenziata delle cellule

After a Single Vaccine Dose in Health Care Workers Previously Infected With SARS-CoV-2. JAMA. Published online March 01, 2021. <https://www.doi.org/10.1001/jama.2021.3341>
Florian Krammer, Komal Srivastava, et al. *Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine*. NEJM, 10 marzo 2021. <https://www.doi.org/10.1056/NEJMc2101667>

Andamento delle vaccinazioni nel mondo, 21 ottobre 2021



Fonte: Ourworldindata.org

Mathieu, E., Ritchie, H., et al. A global database of COVID-19 vaccinations. *Nat Hum Behav* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41562-021-01122-8>

T, e le loro cellule B producono anticorpi in grado di neutralizzare efficacemente le varianti Alfa e Beta. Per contro, la prima dose di vaccino ha conferito un'immunità molto meno significativa contro queste varianti agli operatori che non avevano avuto una infezione precedente²⁹⁰. Una analoga ricerca è stata condotta dall'Università di Yale, che ha prelevato 198 sieri da 40 operatori sanitari dell'ospedale universitario immunizzati con vaccini a mRNA, suddivisi tra chi aveva avuto precedentemente una infezione e chi no. I sieri sono stati quindi sottoposti a test di neutralizzazione nei confronti delle quattro varianti virali "of concern", Alfa, Beta, Gamma, Delta, ma anche di molte varianti "di interesse", come Epsilon (B.1.427/B.1.429), Eta (B.1.525), Iota (B.1.526) e Kappa (B.1.617.1). Entrambi i gruppi hanno neutralizzato tutte le varianti, ma il plasma dei vaccinati precedentemente infettati ha mostrato una migliore capacità di neutralizzazione rispetto al plasma dei vaccinati non precedentemente infettati²⁹¹.

Una possibile spiegazione a questo meccanismo viene da una ricerca condotta dalla Rockefeller University, che ha osservato che, mentre gli anticorpi indotti dall'infezione naturale e dai vaccini decadono in maniera analoga, le cellule B prodotte a seguito dell'infezione naturale evolvono per almeno un anno, ed in questo periodo riescono ad esprimere anticorpi con una capacità di neutralizzazione del virus sempre

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

291 Lucas, C., Vogels, C.B.F., Yildirim, I. et al. *Impact of circulating SARS-CoV-2 variants on mRNA vaccine-induced immunity*. *Nature* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04085-y>

più ampia e potente, anche nei confronti delle varianti. Viceversa l'analisi delle cellule B prodotte a seguito della vaccinazione a mRNA di individui che non avevano avuto una infezione precedente mostra che dopo la seconda dose gli anticorpi prodotti non evolvono più, né in potenza né in capacità di neutralizzazione delle varianti, e dopo cinque mesi le cellule B continuano a produrre lo stesso tipo di anticorpi che producevano subito dopo la vaccinazione²⁹².

La vaccinazione successiva all'infezione naturale sembra inoltre allungare anche la durata della risposta immunitaria. Uno studio del Karolinska Institute di Stoccolma ha seguito per oltre sette mesi oltre 400 operatori sanitari vaccinati, un centinaio dei quali aveva avuto l'infezione prima della vaccinazione. Il livello degli anticorpi neutralizzanti nei pre-infettati è risultato mediamente superiore da due a tre volte, in tutti i periodi temporali di controllo, sia nei confronti del ceppo originario sia nei confronti di dieci varianti virali testate²⁹³.

Lo stesso meccanismo, ovvero un potenziamento della risposta immunitaria, potrebbe essere innescato dal cosiddetto "Mix and match", detto anche "heterologous prime boost", ovvero la somministrazione di una seconda dose di vaccino diversa rispetto alla prima dose. Lo studio spagnolo CombiVacs²⁹⁴, nel corso del quale è stata sommi-

292 Cho, A., Muecksch, E., Schaefer-Babajew, D. et al. *Anti-SARS-CoV-2 receptor binding domain antibody evolution after mRNA vaccination*. *Nature* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04060-7>

293 Sebastian Havervall, Ulrika Marking, et al. *Impact of SARS-CoV-2 infection on longitudinal vaccine immune responses*. medRxiv, Oct. 19, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.10.16.21264948>

294 Borobia, Alberto M, Carcas, Antonio J, et al. CombiVacs Study, *Immunogenicity*

nistrata una seconda dose Comirnaty a circa 700 persone che avevano ricevuto una prima dose Vaxzevria, ha evidenziato una robusta risposta immunogenica a fronte di una accettabile reattogenicità. Anche lo studio Com-COV promosso dall'Università di Oxford per studiare gli effetti di una somministrazione vaccinale in due dosi, con vaccini differenti e con diversi intervalli di tempo tra prima e seconda dose, ha segnalato un moderato aumento degli effetti collaterali, in particolar modo la febbre, dopo una seconda dose effettuata con un vaccino diverso rispetto a chi riceve entrambe le dosi con lo stesso vaccino²⁹⁵. Quattro differenti ricerche condotte in Germania sono giunte alle medesime conclusioni: la vaccinazione eterologa è sicura e immunogenica²⁹⁶.

Più specificamente, dalle sperimentazioni sinora condotte emerge che l'utilizzo di vaccini a mRNA per la seconda dose induce in chi ha ricevuto una prima dose di vaccino Vaxzevria una risposta immunitaria più robusta rispetto a chi completa il ciclo vaccinale con due dosi di Vaxzevria²⁹⁷. Un'altra ricerca condotta in Germania ha evidenziato che i sieri dei vaccinati con il mix Vaxzevria/Comirnaty neutralizzano le varianti Beta, Gamma e Delta in maniera molto più efficace rispetto ai vaccinati con doppia dose Vaxzevria²⁹⁸.

In un documento tecnico pubblicato il 22 luglio l'ECDC, dopo aver confermato che solo il completamento del ciclo vaccinale conferisce adeguata protezione, in special modo contro la variante Delta, rileva come la risposta immunitaria ad una dose vaccinale da parte degli individui con una precedente infezione sia comparabile a quella degli individui senza una precedente infezione dopo due dosi di vaccino, ma raccomanda comunque, vista la mancanza di solide evidenze in merito, di mantenere il regime della doppia dose soprattutto per le persone a più alto rischio di sviluppare forme severe di Covid-19. L'ECDC segnala inoltre come le evidenze che emergono dagli studi sulla vaccinazione eterologa suggeriscono che la combinazione tra il vaccino adenovirale Vaxzevria e i vaccini a mRNA induce una robusta risposta umorale ed una risposta cellulare addirittura superiore rispetto alla vaccinazione omologa, con una reattogenicità superiore ma comunque ben tollerata²⁹⁹.

and reactivity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet*, June 25, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01420-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01420-3)

295 Xinxue Liu, Robert H Shaw, et al. *Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomised, non-inferiority trial*. *The Lancet*, aug 6, 2021, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01694-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01694-9)

296 Schmidt, T., Klemis, V., Schub, D. et al. *Immunogenicity and reactivity of heterologous ChAdOx1 nCoV-19/mRNA vaccination*. *Nat Med* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01464-w>

Barros-Martins, J., Hammerschmidt, S.I., et al. *Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination*. *Nat Med* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01449-9>

Rüdiger Groß, Michelle Zanoni, et al. *Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 prime-boost vaccination elicits potent neutralizing antibody responses and T cell reactivity*. medRxiv, June 1, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.05.30.21257971>

David Hillus, Tatjana Schwarz, et al. *Safety, reactivity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2: a prospective cohort study*. *The Lancet Respiratory Medicine*, Aug 12, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00357-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00357-X)

297 Deming, M.E., Lyke, K.E. *A 'mix and match' approach to SARS-CoV-2 vaccination*. *Nat Med* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01463-x>

298 Georg MN Behrens, Anne Cossmann, et al. *SARS-CoV-2 delta variant neutralisation after heterologous ChAdOx1-S/BNT162b2 vaccination*. *The Lancet*, Aug 17, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01891-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01891-2)

299 European Centre for Disease Prevention and Control. *Partial COVID-19 vaccination, vaccination following SARS-CoV-2 infection and heterologous vaccination schedule: summary of evidence*. 22 July 2021. ECDC: Stockholm; 2021. <https://bit.ly/2WdLZWn>

Per quanto riguarda l'Italia, una circolare del Ministero della Salute dà la possibilità di somministrare una sola dose di vaccino a chi abbia già avuto l'infezione, purché la vaccinazione avvenga entro i sei mesi dall'infezione e comunque non oltre 12 mesi dalla guarigione³⁰⁰. In merito invece alla vaccinazione eterologa il Comitato tecnico scientifico dell'AIFA ha espresso parere favorevole all'utilizzo dei vaccini a mRNA Comirnaty e Spikevax per la seconda dose ai soggetti di età inferiore ai 60 anni che hanno avuto la prima dose con il vaccino Vaxzevria³⁰¹.

Da ultima, anche la distanza tra la prima e la seconda dose sembra avere un qualche effetto sul livello di protezione. Una ricerca realizzata in Canada ha evidenziato che la somministrazione della seconda dose del vaccino Comirnaty a distanza di sedici settimane dalla prima invece di tre ha generato una risposta immunitaria assai più robusta, comparabile a quella che si ottiene somministrando il vaccino a persone che si sono precedentemente infettate³⁰². Alle stesse conclusioni giunge una ricerca realizzata in Gran Bretagna, che ha evidenziato come, rispetto all'intervallo standard di tre-quattro settimane, in coloro che avevano ricevuto la seconda dose di Comirnaty tra le sei e le 14 settimane dopo la prima il livello degli anticorpi neutralizzanti fosse considerevolmente più elevato, con valori ancora maggiori in coloro che avevano avuto una precedente infezione da SARS-CoV-2³⁰³.

L'efficacia dei vaccini

Le prime evidenze sull'efficacia dei vaccini sono giunte dagli operatori sanitari, i più esposti al rischio di contagio. In Israele sono disponibili i dati di due grandi ospedali³⁰⁴. Allo Sheba Medical Centre di Ramat Gan (oltre 9.000 operatori), al 24 gennaio 2021, quando l'80% degli operatori dell'ospedale avevano già ricevuto la prima dose del vaccino e il 66% la seconda, la riduzione delle infezioni totali nei vaccinati rispetto ai non vaccinati è stata del 30% entro 14 giorni dalla prima dose e del 75% tra 14 e 28 giorni dopo la prima dose. Allo Hadasah Hebrew University Medical Center di Gerusalemme (oltre 6.500 operatori) l'incidenza dei casi è scesa dai 9 casi per 1.000 dipendenti del 20 dicembre, giorno in cui sono iniziate le vaccinazioni, a 0,4 casi per 1.000 dipendenti dopo sei settimane, quando la maggioranza dei dipendenti aveva ricevuto la seconda dose da almeno due settimane. Evidenze simili emergono anche negli USA: uno studio condotto dai CDC sul personale sanitario di 33 ospedali in 25 stati degli USA tra gennaio e maggio 2021 ha permesso di stimare nel 79,7% l'efficacia vaccinale dopo una dose, e nel 90,4% a ciclo vaccinale completato³⁰⁵.

[ly/2WdLZWn](https://bit.ly/2WdLZWn)

300 Ministero della Salute, DG Prevenzione Sanitaria, *Aggiornamento indicazioni sulla Vaccinazione dei soggetti che hanno avuto un'infezione da SARS-CoV-2*, 21 luglio 2021. <https://bit.ly/2V2oi2L>

301 AIFA, *Parere sulle modalità di utilizzo della schedula vaccinale mista in soggetti al di sotto dei 60 anni di età che hanno ricevuto una prima dose di vaccino Vaxzevria*, 13 giugno 2021. <https://bit.ly/3iEP4b6>

302 Alexandra Tauzin, Shang Yu Gong, et al. *Strong humoral immune responses against SARS-CoV-2 Spike after BNT162b2 mRNA vaccination with a sixteen-week interval between doses*. medRxiv, Sept. 21, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.09.17.21263532>

303 Rebecca P. Payne, Stephanie Longet, et al. *Immunogenicity of standard and extended dosing intervals of BNT162b2 mRNA vaccine*. *Cell*, Oct. 15, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.10.011>

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

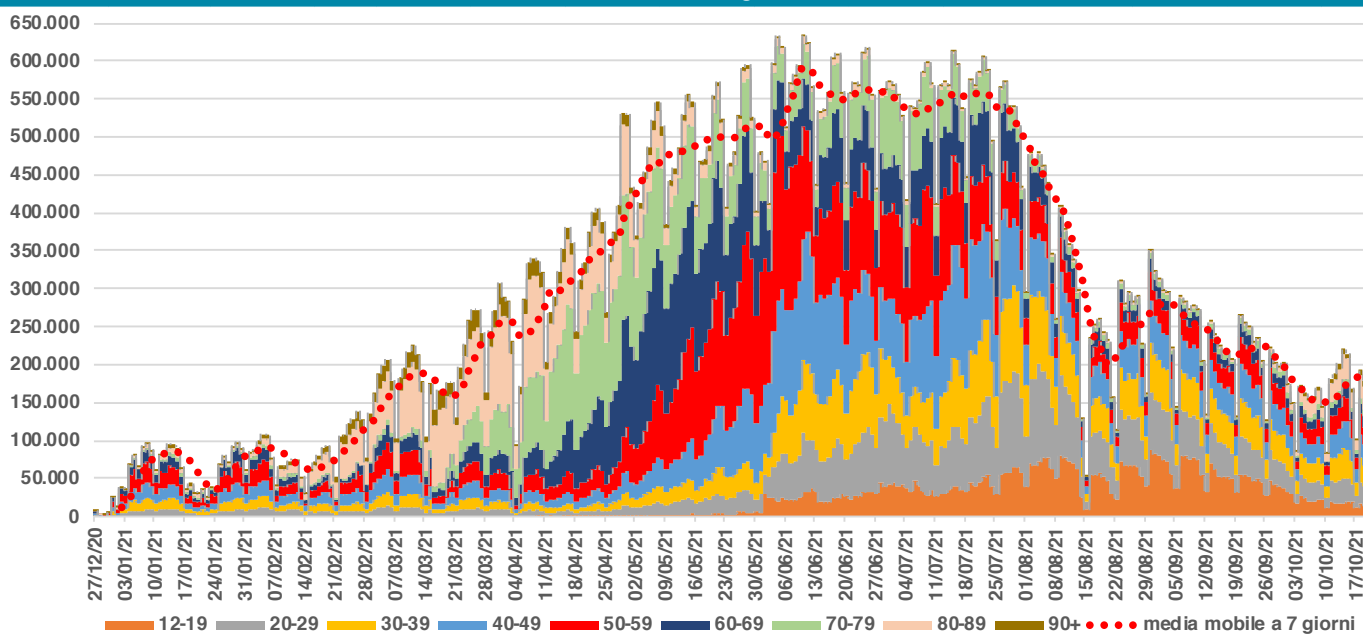
Shmuel Benenson, Yonatan Oster, et al. *BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine Effectiveness among Health Care Workers*. *NEJM*, March 23, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2101951>

305 Tamara Pilishvili, Ryan Gierke, et al. *Effectiveness of mRNA Covid-19 Vaccine*

Andamento della campagna vaccinale in Italia, 21 ottobre 2021

regione/P.A.	dosi			somministrazioni per fasce di età									totale vaccinati	
	fornite	usate	%	12-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90+	ciclo primario	dose agg. booster
Abruzzo	2.267.251	1.922.963	84,8%	128.987	208.795	221.775	287.010	336.186	294.087	241.992	164.011	40.120	958.805	15.276
Basilicata	936.665	823.367	87,9%	58.516	88.997	93.434	119.547	147.544	132.751	98.853	67.570	16.155	411.767	3.077
Calabria	2.861.334	2.565.671	89,7%	183.528	297.105	313.293	377.608	440.221	413.339	314.538	186.215	39.824	1.282.272	6.206
Campania	9.179.702	8.100.443	88,2%	637.049	1.024.482	1.032.281	1.273.500	1.453.264	1.194.161	887.672	504.422	93.612	4.028.564	98.458
Emilia Romagna	7.329.079	6.740.992	92,0%	456.253	719.806	787.660	1.056.241	1.207.970	929.219	821.134	605.968	156.741	3.381.544	58.262
Friuli-V. Giulia	2.030.394	1.723.791	84,9%	106.467	185.405	187.786	252.110	308.100	241.529	234.692	167.964	39.738	863.358	9.721
Lazio	10.297.932	8.610.896	83,6%	580.030	904.049	1.032.153	1.369.618	1.557.658	1.277.303	1.031.061	704.579	154.445	4.381.832	92.470
Liguria	2.546.894	2.249.082	88,3%	124.473	214.514	220.148	306.276	412.357	342.105	321.458	245.959	61.792	1.114.375	16.737
Lombardia	17.273.609	15.472.407	89,6%	1.161.818	1.783.770	1.949.879	2.490.000	2.677.729	2.089.627	1.789.894	1.253.208	276.482	7.847.520	107.035
Marche	2.507.456	2.187.411	87,2%	135.525	230.443	241.155	330.379	383.942	321.808	281.997	210.324	51.838	1.099.504	15.997
Molise	506.050	471.559	93,2%	30.490	47.276	50.021	67.390	82.548	74.509	58.141	48.863	12.321	229.948	14.223
P.A. Bolzano	782.179	694.198	88,8%	45.878	85.498	86.631	107.339	129.759	96.414	78.182	52.837	11.660	348.006	6.798
P.A. Trento	878.910	795.423	90,5%	57.841	98.989	94.003	114.826	138.427	115.327	95.138	63.879	16.993	393.214	7.909
Piemonte	7.131.643	6.390.109	89,6%	398.772	669.232	685.385	923.869	1.131.404	928.579	847.529	658.105	147.234	3.116.640	139.809
Puglia	6.874.674	5.999.327	87,3%	471.667	680.789	706.823	928.994	1.040.155	891.944	740.718	441.465	96.772	3.024.435	31.404
Sardegna	2.751.729	2.448.529	89,0%	164.846	236.089	275.829	390.630	451.427	391.401	313.034	184.443	40.830	1.215.884	10.495
Sicilia	7.649.402	6.626.966	86,6%	482.120	775.894	807.093	1.009.709	1.165.588	1.022.818	801.329	466.041	96.374	3.286.624	22.979
Toscana	6.156.613	5.739.681	93,2%	383.587	588.888	655.214	891.666	1.032.932	789.862	735.304	524.734	137.494	2.847.076	71.784
Umbria	1.469.397	1.317.822	89,7%	83.838	126.185	144.538	198.275	230.151	184.513	177.104	138.515	34.703	651.254	23.293
Valle d'Aosta	191.150	173.057	90,5%	11.434	18.004	18.427	25.319	32.916	26.049	22.700	14.658	3.550	86.417	353
Veneto	8.087.581	7.128.699	88,1%	485.844	783.330	799.902	1.093.529	1.320.321	1.022.164	885.942	598.175	139.492	3.557.037	57.434
ITALIA	99.709.644	88.182.393	88,4%	6.188.963	9.767.540	10.403.430	13.613.835	15.680.599	12.779.509	10.778.412	7.301.935	1.668.170	44.126.076	809.720

Somministrazioni giornaliere



Persone che hanno completato il ciclo vaccinale per fasce di età, in rapporto alla popolazione generale >12 anni

fascia di età	totale vaccinati	totale popolazione	percentuale vaccinati	percentuale non vaccinati
12-19	3.032.797	4.556.922	66,6%	33,4%
20-29	4.829.540	6.041.667	79,9%	20,1%
30-39	5.139.613	6.747.378	76,2%	23,8%
40-49	6.811.407	8.700.035	78,3%	21,7%
50-59	7.989.032	9.466.362	84,4%	15,6%
60-69	6.600.707	7.441.208	88,7%	11,3%
70-79	5.462.624	5.965.244	91,6%	8,4%
80-89	3.470.538	3.665.286	94,7%	5,3%
90+	789.818	815.140	96,9%	3,1%
totale	44.126.076	53.399.242	82,6%	17,4%

Elaborazione su dati Governo italiano e ISTAT

Andamento della campagna vaccinale per regione, 21 ottobre 2021



Percentuale della popolazione di età superiore ai 12 anni che ha completato il ciclo vaccinale. Elaborazione su dati Governo italiano e ISTAT

Risultati molto simili arrivano dallo studio SIREN realizzato in Gran Bretagna tra oltre 23.000 operatori sanitari di 104 ospedali pubblici. Tra i sanitari che al momento dell'arruolamento non avevano avuto l'infezione da Covid-19 una dose del vaccino Comirnaty si è dimostrata efficace al 70% dopo 21 giorni dalla prima dose, e dell'85% dopo 7 giorni dalla seconda dose³⁰⁶.

I dati sull'efficacia dei vaccini non cambiano quando si esaminano i gruppi di popolazione che hanno avuto accesso prioritario alla vaccinazione subito dopo gli operatori sanitari. I CDC USA hanno pubblicato un primo report sull'efficacia della vaccinazione con Comirnaty su persone di età superiore ai 65 anni, analizzando i dati sui ricoveri per sintomi associabili al Covid tra il 1 gennaio e il 26 marzo 2021 in 24 ospedali di 14 stati, ed incrociandoli con i dati sullo status vaccinale dei pazienti al momento dell'infezione: non vaccinati, parzialmente vaccinati, completamente vaccinati. Dall'analisi dei dati è emersa una efficacia del vaccino del 64% per le persone parzialmente vaccinate, e del 94% per quelle completamente vaccinate³⁰⁷.

Il tasso di efficacia dei vaccini è particolarmente importante per quei gruppi di popolazione, in particolare anziani e persone con comorbidità, per i quali il tasso di fatalità in caso di infezione da SARS-CoV-2 è particolarmente elevato. Uno studio ha analizzato i dati degli ex militari USA assistiti dal Department of Veterans Affairs risultati positivi al virus tra il 15 dicembre 2020 e il 4 marzo 2021: in tutto oltre 54.000 persone, età media 61 anni, che sono state messe a confronto con altrettante aventi lo stesso profilo sanitario, età, sesso, etnia, indice di massa corporea, comorbidità, utilizzate come gruppo di controllo. Nel gruppo dei positivi, 9.800 (18,0%) sono risultati vaccinati; tra i negativi, i vaccinati sono saliti a 17.825 (32,8%). L'efficacia complessiva del vaccino è risultata dell'85% dopo la prima dose, salita al 97,1% sette giorni dopo la seconda dose³⁰⁸.

In Israele, dove al 3 aprile 2021 4,7 milioni di persone, il 72% della popolazione di età superiore a 16 anni, era aveva ricevuto due dosi di vaccino, l'incidenza delle infezioni tra i vaccinati è stata di 3,1 casi per 100.000 persone, contro 91,5 casi per 100.000 dei non vaccinati, con una efficacia del vaccino calcolata nel 95,3%: 91,5% per quanto riguarda le infezioni asintomatiche, 97% per le forme sintomatiche, l'ospedalizzazione e la morte³⁰⁹. Sempre in Israele, l'elaborazione dei dati del Ministero della Salute ha permesso di stimare che la campagna nazionale di vaccinazione, tra il 20 dicembre 2020 e il 10 aprile 2021, ha permesso di evitare 158.665 casi positivi, 24.597 ospedalizzazioni di cui 17.432 casi critici o severi, e 5.532 decessi³¹⁰. Un analo-

among U.S. Health Care Personnel. NEJM, sept.22, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2106599>

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

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

308 Adeel A. Butt, Saad B. Omer, Peng Yan, et al. *SARS-CoV-2 Vaccine Effectiveness in a High-Risk National Population in a Real-World Setting*. Ann Intern Med. [Epub ahead of print 20 July 2021]. <https://doi.org/10.7326/M21-1577>

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

310 Eric J Haas, John M McLaughlin, et al. *Infections, hospitalisations, and deaths averted via a nationwide vaccination campaign using the Pfizer–BioNTech BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in Israel: a retrospective surveillance study*. The Lancet Inf.

go studio realizzato negli USA dallo U.S. Department of Health and Human Services sui circa 63 milioni di cittadini statunitensi coperti dall'assicurazione medica Medicare (persone con più di 65 anni o di età inferiore ma con condizioni di fragilità) ha stimato per il periodo gennaio-maggio 2021 una riduzione di 265.000 infezioni, 107.000 ricoveri ospedalieri, e 39.000 decessi per questa popolazione³¹¹.

Una ricerca condotta nella prima fase della vaccinazione in Scozia sul database unico della sorveglianza Covid-19, che copre il 99% della popolazione, ha stimato una efficacia tra l'88% e il 90% di una sola dose di vaccino, Comirnaty o Vaxzevria, contro il rischio di ospedalizzazione per l'insieme della popolazione, e dell'83% per le persone con oltre 80 anni di età³¹². Sempre in Scozia qualche mese dopo un'altra ricerca condotta in Scozia ha stimato, due settimane dopo la seconda dose, una protezione del vaccino Comirnaty del 92% contro la variante Alfa e del 79% contro la variante Delta, mentre per il vaccino Vaxzevria questi valori si riducono rispettivamente al 79% e al 60%³¹³. Per quanto riguarda da variante Delta, Public Health England ha stimato una protezione contro l'ospedalizzazione del 96% per il vaccino Comirnaty e del 92% per Vaxzevria³¹⁴.

Sempre in Gran Bretagna, una ricerca ha misurato i valori di quasi due milioni di tamponi di circa 400.000 persone vaccinate, arrivando a stimare una riduzione tra il 61% e il 66% delle infezioni 21 giorni dopo la prima dose, e intorno all'80% dopo la seconda dose, con riduzioni ancora maggiori per le infezioni sintomatiche e per quelle con elevata carica virale³¹⁵. In uno studio realizzato in Norvegia tra aprile ed agosto 2021, l'efficacia nei confronti dell'infezione da variante Delta dei vaccini utilizzati nella campagna di immunizzazione nazionale (per la quasi totalità Comirnaty e Spikevax) è risultata del 22,4% per i parzialmente vaccinati, e del 64,6% per i completamente vaccinati³¹⁶.

Per quanto riguarda infine il rischio di decesso, i ricercatori dell'Università di Edimburgo, dopo aver seguito sino al 27 settembre 2021 circa 115.000 scozzesi di età superiore ai 16 anni, vaccinati e non, risultati positivi al SARS-CoV-2 tra il 1 aprile e il 16 agosto, il 99,5% da variante Delta, hanno calcolato per i completamente vaccinati una protezione della vaccinazione del 90% nei confronti del decesso³¹⁷.

Negli USA, una analisi delle cartelle mediche di circa cinque milioni di persone coperte dall'assicurazione medica Kaiser Permanente

Diseases, sept 22, 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00566-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00566-1)

311 Samson, LW, Tarazi, W, et al. *Associations Between County-level Vaccination Rates and COVID-19 Outcomes Among Medicare Beneficiaries*. (Research Report No. HP-2021-23). Washington, DC: Office of the Assistant Secretary for Planning and Evaluation, U.S. Department of Health and Human Services. October, 2021. <https://bit.ly/3lhtD0Q>

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

313 Aziz Sheikh, Jim McMenamin, et al. *SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness*. The Lancet, June 14, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01358-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01358-1)

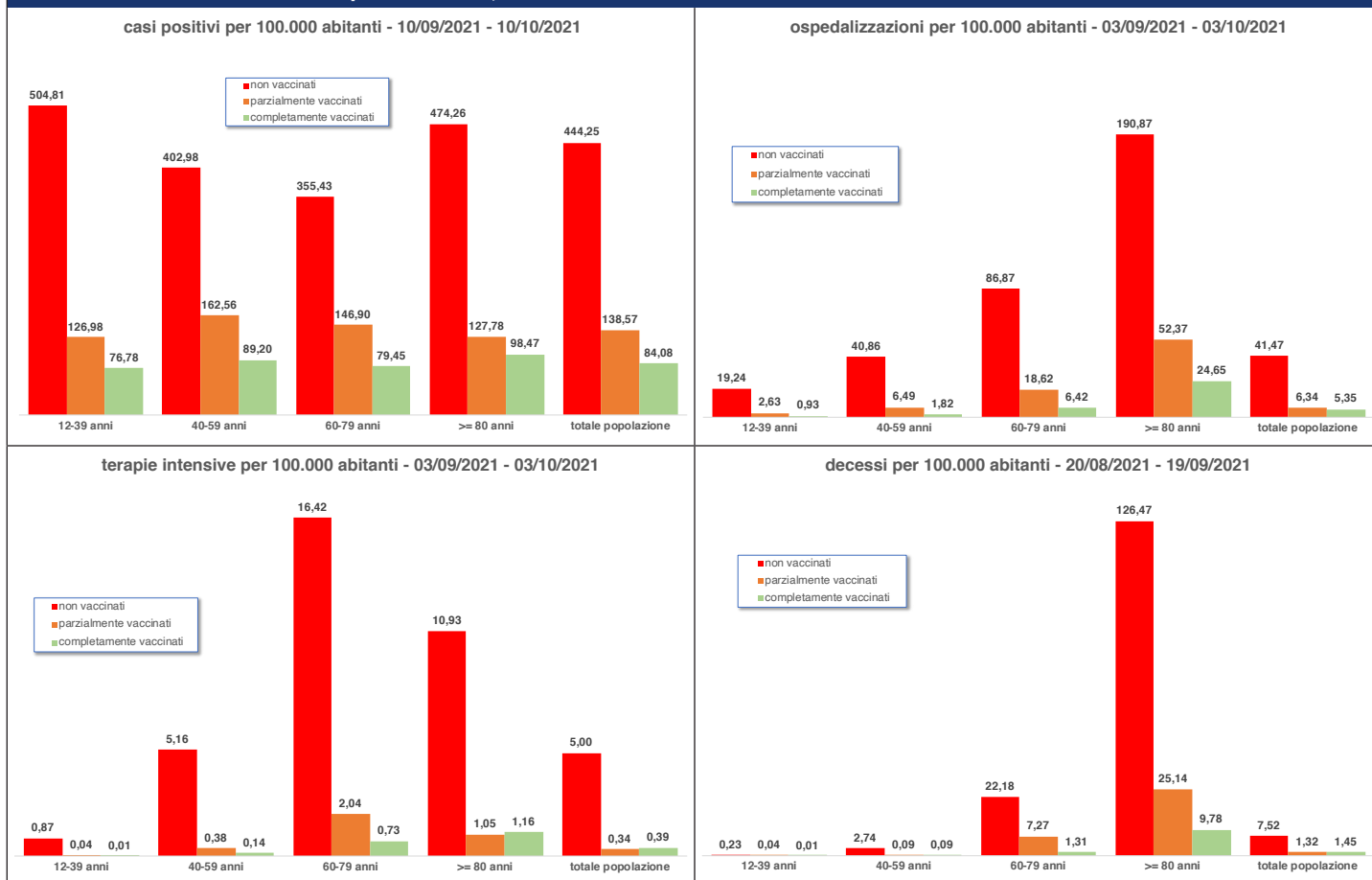
314 Public Health England Press Release, Press release, *Vaccines highly effective against hospitalisation from Delta variant*, June 14, 2021. <https://bit.ly/2SE9eHs>

315 Pritchard, E., Matthews, P.C., Stoesser, N. et al. *Impact of vaccination on new SARS-CoV-2 infections in the United Kingdom*. Nat Med (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01410-w>

316 Seppälä Elina, Veneti Lamprini, et al. *Vaccine effectiveness against infection with the Delta (B.1.617.2) variant, Norway, April to August 2021*. Euro Surveill. 2021;26(35):pii=2100793. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.35.2100793>

317 Aziz Sheikh, Chris Robertson, Bob Taylor, *BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine Effectiveness against Death from the Delta Variant*. NEJM, oct. 20, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2113864>

Efficacia della vaccinazione in Italia per fasce di età, 13 ottobre 2021



Elaborazione su dati Istituto Superiore di Sanità

Southern California, seguite per sei mesi dopo la vaccinazione con Comirnaty, ha restituito una efficacia complessiva della vaccinazione del 73% contro l'infezione, e del 90% contro l'ospedalizzazione. Ma mentre l'efficacia contro l'infezione è andata riducendosi dall'88% al 47% col passare dei mesi, l'efficacia contro l'ospedalizzazione è rimasta stabile intorno al 90% per tutto il periodo osservato³¹⁸.

In Qatar il programma nazionale di vaccinazione, basato su Comirnaty, è andato di pari passo con il progressivo affermarsi delle varianti Alfa e Beta, ed è stato così possibile verificare l'efficacia del vaccino contro questi ceppi virali. 89,5% per Alfa e 75% per Beta contro qualsiasi tipo di infezione, e superiore al 97% per le forme gravi, critiche o fatali³¹⁹.

Per quanto riguarda il vaccino Janssen, su 2.195 vaccinati in cinque stati USA tra il 27 febbraio e il 14 aprile dal sistema sanitario Mayo Clinic, sono stati individuati tre casi positivi, pari ad un tasso di positività dello 0,17% contro lo 0,72% della popolazione non vaccinata, permettendo così di stimare la percentuale di efficacia di questo vaccino al 77%³²⁰.

Gli ultimi dati disponibili sull'efficacia vaccinale complessiva negli

318 Sara Y Tartof, Jeff M Slezak, et al. *Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study*. The Lancet, Oct. 4, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02183-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02183-8)

319 Laith J. Abu-Raddad, Hiam Chemaitelly, Adeel A. Butt, *Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants*. NEJM, may 5, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2104974>

320 Corchado-Garcia, Juan and Puyraimond-Zemmour, et al. *Real-World Effectiveness of Ad26.COV.2.S Adenoviral Vector Vaccine for COVID-19*. SSRN, may 10, 2021. <https://ssrn.com/abstract=3835737>

USA, relativi al periodo marzo-agosto 2021, evidenziano una efficacia tra gli adulti non immunocompromessi del 93% per il vaccino Spikevax, dell'88% per il vaccino Comirnaty, e del 71% per il vaccino Janssen. Tra i vaccini a mRNA, Comirnaty si è rivelato leggermente meno efficace nel contenimento dell'ospedalizzazione rispetto a Spikevax, soprattutto a partire da 120 giorni dopo la vaccinazione³²¹.

In Europa, l'ECDC ha messo a punto un protocollo da utilizzare per gli studi sull'efficacia dei vaccini contro l'ospedalizzazione e le forme gravi della malattia Covid-19, in modo tale da creare uniformità nelle analisi realizzate nei vari paesi europei e da avere risultati comparabili³²². Nella prima applicazione di questo protocollo, relativa ai pazienti ospedalizzati di oltre 65 anni in 28 ospedali di sei nazioni europee (Belgio, Spagna, Francia, Croazia, Malta, Portogallo), i vaccini hanno evidenziato una efficacia del 67% per chi aveva effettuato una sola dose e del 90% per chi aveva completato il ciclo vaccinale³²³.

Gli effetti positivi della vaccinazione sono evidenti anche in Italia. Secondo i rilevamenti dell'Istituto Superiore di Sanità sui casi positivi

321 Self WH, Tenforde MW, Rhoads JP, et al. *Comparative Effectiveness of Moderna, Pfizer-BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalizations Among Adults Without Immunocompromising Conditions — United States, March–August 2021*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 17 September 2021. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7038e1>

322 ECDC. *Core protocol for ECDC studies of COVID-19 vaccine effectiveness against hospitalisation with Severe Acute Respiratory Infection laboratory-confirmed with SARS-CoV-2*, version 1.0. Stockholm: ECDC; 2021. <https://bit.ly/3Athf1V>

323 ECDC. *Interim analysis of COVID-19 vaccine effectiveness against Severe Acute Respiratory Infection due to laboratory-confirmed SARS-CoV-2 among individuals aged 65 years and older, ECDC multi-country study*. ECDC: Stockholm; 2021. <https://bit.ly/3BxWumX>

diagnosticati in Italia tra il 4 aprile e il 10 ottobre 2021, il completamento del ciclo di vaccinazione garantisce una protezione del 77,8% contro la diagnosi di positività, del 92,4% contro l'ospedalizzazione, del 94,8% contro il ricovero in terapia intensiva, del 94,3% contro il decesso. Per chi non ha completato il ciclo di vaccinazione questi valori scendono rispettivamente al 63,1%, 83,7%, 90,7%, 83,4%. Tra il 20 agosto e il 19 settembre vi sono stati 659 decessi tra i poco meno di 1,8 milioni di over 60 non vaccinati, contro 565 decessi tra i quasi 16 milioni completamente vaccinati. In questa fascia di età per chi non è vaccinato vi è un rischio maggiore di oltre quattro volte di contrarre l'infezione rispetto a chi ha completato il ciclo vaccinale, di nove volte di ospedalizzazione, di 18 volte di entrare in terapia intensiva, e di 11 volte di decesso³²⁴.

Meno positivi, ma comunque significativi, sono i risultati delle campagne che hanno utilizzato altri vaccini. In Cile, dove per la campagna di immunizzazione è stato utilizzato in gran parte il vaccino cinese Coronavac, il governo ha pubblicato uno studio realizzato tra il 2 febbraio e il 1 maggio 2021 su circa 10,2 milioni di persone. Tra coloro che avevano completato il ciclo di immunizzazione, è stata stimata una efficacia del vaccino Coronavac del 65,9% nel prevenire le forme sintomatiche di Covid-19, dell'87,5% nel prevenire i ricoveri in ospedale, del 90,3% nel prevenire le ammissioni in terapia intensiva, e dell'86,3% nel prevenire i decessi per Covid-19³²⁵.

La vaccinazione delle donne in gravidanza e degli adolescenti

Le donne in gravidanza o in allattamento non sono state inserite nei primi trial clinici sui vaccini, il che aveva generato incertezza sull'opportunità o meno di sottoporle a vaccinazione. I riscontri sono tuttavia assolutamente rassicuranti, anzitutto per quanto riguarda il livello di protezione conferito. In una ricerca realizzata in Israele, poco meno di 11.000 donne incinte vaccinate sono state abbinate ad altrettante non vaccinate con le medesime caratteristiche demografiche e cliniche. L'efficacia stimata del vaccino da 7 a 56 giorni dopo la seconda dose è stata del 96% per le infezioni di qualunque tipo, e del 97% per le infezioni con sintomi documentati. In sintesi, il vaccino usato (in questo caso Comirnaty) è stato stimato avere un'elevata efficacia vaccinale, assolutamente in linea con l'efficacia stimata nella popolazione generale³²⁶. Uno studio realizzato al Massachusetts General Hospital ha riscontrato in un campione di donne in gravidanza e in fase di allattamento sottoposte a vaccinazione livelli di anticorpi simili a quelli delle non gravide, senza rilevanti differenze per quanto riguarda gli effetti collaterali della vaccinazione³²⁷.

Ugualmente rassicuranti sono i dati emersi dagli studi sulla sicurezza del vaccino durante la gravidanza. Da una analisi condotta negli USA tra il 15 gennaio 2020 e il 28 giugno 2021 sulle cartelle cliniche elettroniche di oltre 105.000 donne in gravidanza, di cui il 14% circa vaccinate, non è alcuna differenza statisticamente significativa per quanto riguarda il tasso complessivo di aborti spontanei tra vaccinate

e non vaccinate³²⁸. Uno studio analogo condotto dall'Istituto norvegese di salute pubblica ha verificato che per le donne che si sono vaccinate durante il primo trimestre di gravidanza, spesso senza sapere ancora di esserlo, non vi è evidenza di un incremento del rischio di aborti spontanei³²⁹.

Sulla base di queste e di altre evidenze, i CDC hanno emesso una raccomandazione a vaccinarsi a tutte le donne che si trovano in stato interessante o che stanno pianificando una gravidanza³³⁰. Per di più la vaccinazione sembra conferire una robusta immunità anche al neonato, dal momento che gli anticorpi indotti dal vaccino sono stati riscontrati sia nel sangue del cordone ombelicale che nel latte materno, ad un livello assai più elevato rispetto a quello che avviene in seguito all'infezione naturale durante la gravidanza. Queste evidenze sono state confermate da un altro studio realizzato dall'Università di Harvard su 103 donne vaccinate, tra cui 30 in stato interessante e 16 in allattamento, che ha evidenziato una robusta presenza di anticorpi generati dal vaccino nel cordone ombelicale e nel latte materno, in grado di fornire protezione anche nei confronti delle principali varianti virali³³¹.

Uno studio realizzato in Israele su 504 campioni di latte materno di 84 operatrici sanitarie vaccinate ha evidenziato elevati valori di anticorpi contro la proteina S del SARS-CoV-2. Le IgA erano presenti nel latte ad elevati titoli già due settimane dopo la prima dose, mentre le IgG sono rimaste su valori bassi sino a tre settimane dopo la seconda dose, per poi aumentare notevolmente dopo quattro e raggiungere il livello più elevato dopo sei/sette settimane³³².

E sempre in Israele, uno studio osservazionale condotto su oltre 15.000 donne in gravidanza vaccinate con Comirnaty tra il 19 dicembre 2020 e il 28 febbraio 2021 ha evidenziato una efficacia del 78% nel prevenire l'infezione, senza determinare eventi avversi di particolare rilievo³³³.

I dati indicano infine che le donne in gravidanza vaccinate, se contraggono l'infezione, hanno molte meno probabilità di avere forme gravi di Covid-19. Uno studio condotto su oltre 10.000 gravidanze di donne positive al virus seguite da un grande ospedale della Louisiana tra il 15 giugno e il 20 agosto 2021, in una fase di prevalenza della variante Delta, ha censito un solo caso critico tra le circa 1.300 vaccinate contro 58 tra le circa 8.800 non vaccinate, 15 infezioni sintomatiche contro 291, nessun ricovero in terapia intensiva e nessun decesso contro rispettivamente cinque e uno, nessun bambino nato morto contro sei³³⁴.

328 Kharbanda EO, Haapala J, DeSilva M, et al. *Spontaneous Abortion Following COVID-19 Vaccination During Pregnancy*. JAMA. Published online September 08, 2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.15494>

329 Maria C. Magnus, Håkon K. Gjessing, et al. *Covid-19 Vaccination during Pregnancy and First-Trimester Miscarriage*. NEJM, oct. 20, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2114466>

330 CDC Media statement, *New CDC Data: COVID-19 Vaccination Safe for Pregnant People*, aug 11, 2021. <https://bit.ly/3AB7aQT>
CDC, *COVID-19 Vaccines While Pregnant or Breastfeeding, updated aug. 11, 2021*. <https://bit.ly/37BwFoT>

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

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

333 Goldshtein I, Nevo D, Steinberg DM, et al. *Association Between BNT162b2 Vaccination and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women*. JAMA. Published online July 12, 2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.11035>

334 Morgan, John A.; Biggio, Joseph R. Jr. *Maternal Outcomes After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Vaccinated Compared*

324 Istituto Superiore di Sanità, *Epidemia COVID-19 - Aggiornamento nazionale, 13 ottobre 2021*. <https://bit.ly/3v17py1>

325 Alejandro Jara, Eduardo A. Undurraga, et al. *Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile*. NEJM, July 7, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107715>

326 Dagan, N., Barda, N., Biron-Shental, T. et al. *Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy*. Nat Med (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01490-8>

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

In Italia una circolare del Ministero della Salute, facendo proprie le conclusioni di un documento realizzato dall'Istituto Superiore di Sanità e dall'Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS), raccomanda la vaccinazione con vaccini a mRNA alle donne nel secondo e terzo trimestre di gravidanza, mentre per le donne nel primo trimestre di gravidanza si suggerisce di valutare il rapporto tra rischi e benefici. La circolare raccomanda inoltre la vaccinazione alle donne che allattano, senza la necessità di sospendere l'allattamento³³⁵.

Sono positivi anche i risultati dei trial clinici su bambini e adolescenti, che erano stati esclusi dalle prime sperimentazioni. I Vaccini Comirnaty e Spikevax, in due studi clinici di fase 3 che hanno coinvolto rispettivamente 2.260 e 3.732 adolescenti dai 12 ai 17 anni di età, hanno dimostrato una robusta risposta anticorpale, superiore a quella registrata nella fascia compresa tra i 16 e i 25 anni, buona tolleranza ed una efficacia del 100%³³⁶.

In Israele una ricerca condotta tra l'8 giugno e il 14 settembre, in un periodo di prevalenza della variante Delta, su circa 130.000 adolescenti tra i 12 e i 17 anni, metà dei quali vaccinati, ha restituito una efficacia contro l'infezione che sale dal 59% 14 giorni dopo la prima dose sino al 90% 7 giorni dopo la seconda dose, mentre l'efficacia contro la malattia sintomatica passa dal 57% al 93%³³⁷.

Altri trial stanno testando sicurezza ed efficacia degli stessi vaccini nei bambini di età compresa tra i sei mesi e gli 11 anni. Sulla base di queste evidenze, L'EMA ha approvato l'uso del vaccino Comirnaty per gli adolescenti tra 12 e 15 anni, e del vaccino Spikevax tra i 12 e i 17 anni³³⁸. In Italia l'AIFA ha prontamente accolto il parere espresso dall'EMA, per entrambi i vaccini, per cui è possibile utilizzare per gli adolescenti il vaccino Comirnaty dal 31 maggio e il vaccino Spikevax dal 28 luglio³³⁹.

La vaccinazione di soggetti immunodepressi

La vaccinazione di alcuni gruppi di popolazione particolarmente fragili va attentamente monitorata perché, per le patologie di cui soffrono e/o le terapie alle quali sono sottoposti, potrebbero rispondere in maniera insufficiente alla vaccinazione. All'Università di Tolosa è stata effettuata una analisi sui circa 2.700 pazienti della Regione dei Midi-Pyrénées sottoposti a trapianto di organo solido (cuore, rene, fegato, pancreas), un migliaio dei quali aveva ricevuto almeno una dose di vaccino a mRNA alla data del completamento della ricerca. Dallo studio è emersa anzitutto una elevata tollerabilità del vaccino in que-

sti soggetti fragili, ma anche un basso livello di anticorpi prodotto³⁴⁰. Uno studio analogo è stato condotto presso l'IFO di Roma su 816 pazienti oncologici vaccinati con Comirnaty, la cui risposta alla vaccinazione è stata confrontata con quella di 274 operatori sanitari. Il 94% dei pazienti ha evidenziato una risposta immunologica alla vaccinazione, soprattutto dopo la seconda dose, anche se nei pazienti oncologici la concentrazione degli anticorpi si è rivelata significativamente inferiore. La chemioterapia e l'uso di steroidi sono risultati i fattori che incidono maggiormente sulla mancata o debole risposta al vaccino³⁴¹.

Per questi soggetti potrebbero quindi essere opportune dosi vaccinali con una maggiore quantità di antigene, oppure una terza dose di vaccino (vedi più avanti). Un gruppo di ricercatori canadesi ha effettuato un trial su 120 pazienti trapiantati e vaccinati con due dosi di Spikevax, somministrando dopo due mesi una terza dose dello stesso vaccino a metà di essi, ed un placebo all'altra metà. Dopo un ulteriore mese, dall'analisi è emerso che il 55% di coloro che avevano ricevuto la terza dose avevano valori di anticorpi anti-RBD al di sopra del valore giudicato adeguato per garantire una buona risposta immunitaria, contro il 18% di coloro che avevano ricevuto il placebo³⁴².

I ricercatori dell'Università dell'Arizona hanno confrontato la risposta immunitaria al vaccino Comirnaty di una cinquantina di pazienti oncologici in chemioterapia con quella di altrettanti individui sani. Dopo la prima dose sono stati riscontrati anticorpi neutralizzanti nei due terzi dei pazienti oncologici, dopo la seconda un aumento di tre volte dei titoli anticorpali. Una dinamica simile è stata osservata riguardo agli anticorpi specifici per la proteina spike e per le cellule T, ma sempre su livelli inferiori rispetto agli individui sani. 20 dei pazienti oncologici sono stati quindi sottoposti ad una terza dose: 16 di essi hanno evidenziato un aumento di tre volte degli anticorpi neutralizzanti, ma nessun miglioramento nella risposta delle cellule T³⁴³. Anche le persone che soffrono di malattie reumatiche e muscolo-scheletriche (per esempio Artrite Reumatoide, Sindrome Fibromialgica o Spondilite Anchilosante) sono a rischio, sia perché queste patologie hanno una forte componente infiammatoria, sia perché per il loro trattamento vengono usati farmaci immunosoppressori. I ricercatori del Policlinico Sant'Andrea e dell'Istituto Spallanzani di Roma hanno misurato la risposta degli anticorpi anti-RBD e delle cellule T specifiche in 35 pazienti con artrite reumatoide dopo il completamento del ciclo vaccinale con vaccini a mRNA, mettendola a confronto con quella di 167 operatori sanitari. Dallo studio è emerso che questi pazienti in genere rispondono al vaccino, ma l'ampiezza della risposta dipende dalla terapia immunosoppressiva che seguono. Il 97% di questi pazienti infatti ha mostrato una risposta anticorpale, e il 69% ha prodotto cellule T specifiche, ma i valori sia degli anticorpi che delle cellule T erano significativamente più bassi nei pazienti che seguiva-

With Unvaccinated Pregnant Patients, *Obstetrics & Gynecology*: October 13, 2021 <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004621>

335 Ministero della Salute, DG Prevenzione Sanitaria, *Raccomandazioni sulla vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19 in gravidanza e allattamento*, 24 settembre 2021. <https://bit.ly/3i9gVPI>

336 Robert W. Frenc, Jr., Nicola P. Klein, et al. *Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents*. *NEJM*, may 27, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107456>

Kashif Ali, Gary Berman, et al. *Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents*. *NEJM*, Aug 11, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109522>

337 Ben Y. Reis, Noam Barda, et al. *Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Delta Variant in Adolescents*. *NEJM*, oct. 20, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2114290>

338 EMA News Release, *First COVID-19 vaccine approved for children aged 12 to 15 in EU*, may 28, 2021. <https://bit.ly/2R9KG8K>

EMA News Release, *COVID-19 vaccine Spikevax approved for children aged 12 to 17 in EU*, July 23, 2021. <https://bit.ly/3eXSLWN>

339 Comunicato stampa, *AIFA approva l'utilizzo del vaccino Comirnaty per la fascia di età 12-15 anni*, 31 maggio 2021. <https://bit.ly/3ulGH5k>
Comunicato stampa, *AIFA approva l'utilizzo del vaccino Spikevax (Moderna) per la fascia di età 12-17 anni*, 28 luglio 2021. <https://bit.ly/3rD20Rj>

340 Olivier Marion, Arnaud Del Bello, Florence Abravanel, et al. *Safety and Immunogenicity of Anti-SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccines in Recipients of Solid Organ Transplants*. *Ann Intern Med*. [Epub ahead of print 25 May 2021]. <https://doi.org/10.7326/M21-1341>

341 Vincenzo Di Noia, Fulvia Pimpinelli, et al. *Immunogenicity and safety of COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with solid cancer: a large cohort prospective study from a single institution*. *Clin Cancer Res* September 28 2021 <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-2439>

342 Victoria G. Hall, Victor H. Ferreira, et al. *Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients*. *NEJM*, Aug 11, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMc211462>

343 Shroff, R.T., Chalasani, P., Wei, R. et al. *Immune responses to two and three doses of the BNT162b2 mRNA vaccine in adults with solid tumors*. *Nat Med* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01542-z>

no terapie a base di inibitori di IL-6, CTLA-4 o TFN- α ³⁴⁴. Alle stesse conclusioni sono giunti due studi realizzati negli USA. Nel primo, condotto su 20 pazienti di artrite reumatoide nei quali dopo la vaccinazione gli anticorpi contro la proteina S del virus non erano rilevabili, è stato individuato come fattore comune l'utilizzo di farmaci che riducono o sopprimono l'attività dei linfociti e in particolare delle cellule B, come il rituximab, il metotrexato, l'acido micofenolico³⁴⁵. Nel secondo studio su circa 130 pazienti di malattie infiammatorie croniche sotto terapia immunosoppressiva, è emerso che circa il 90% dei pazienti ha sviluppato anticorpi specifici anti-S, ma i livelli erano particolarmente bassi nei pazienti che assumevano corticosteroidi o erano sottoposti alla terapia di deplezione delle cellule B³⁴⁶.

Effetti della vaccinazione sulla trasmissione del virus

I vaccini attualmente approvati per l'utilizzo hanno come obiettivo principale la protezione dall'infezione, e in particolar modo delle forme severe di Covid-19. Molte ricerche stanno tuttavia analizzando i dati sulla capacità dei vaccini attualmente utilizzati di bloccare l'infezione e di rallentare la diffusione del virus, e stanno verificando il potenziale di tipologie di vaccini da somministrare a livello delle mucose, per via orale o intranasale, in modo da limitare la trasmissione più efficacemente rispetto ai vaccini intramuscolari³⁴⁷.

Nel mese di dicembre 2020 il Robert Koch Institute di Berlino, in collaborazione con l'ECDC, ha avviato una revisione sistematica degli studi che riguardano l'efficacia complessiva dei vaccini approvati nell'Unione Europea. I risultati provvisori della revisione mostrano che dopo aver completato il ciclo vaccinale l'efficacia dei vaccini approvati oscilla tra l'80% al 90% per quanto riguarda la prevenzione delle infezioni da SARS-CoV-2, comprese quelle asintomatiche³⁴⁸. I ricercatori dell'Istituto Nazionale olandese di Salute Pubblica hanno stimato, per il periodo compreso tra il 1 febbraio e il 27 maggio 2021, l'efficacia dei vaccini tra i familiari e altri contatti stretti di casi confermati di infezione da SARS-CoV-2. Dall'analisi è emerso che la persona vaccinata ha il 75% in meno di probabilità di contrarre l'infezione da un familiare positivo, e viceversa che una persona infettata dopo la vaccinazione ha il 71% di probabilità in meno di trasmettere l'infezione ad un proprio familiare³⁴⁹. Sempre in Olanda, uno studio su 161 infezioni riscontrate tra circa 25.000 operatori sanitari vaccinati, perlopiù causate dalla variante Delta, ha evidenziato una minore probabilità di isolare virus infettivo nei campioni respiratori dei vaccinati,

344 Picchianti-Diamanti A, Aiello A, et al. *Immunosuppressive Therapies Differently Modulate Humoral- and T-Cell-Specific Responses to COVID-19 mRNA Vaccine in Rheumatoid Arthritis Patients*. *Frontiers in Immunology*, sept. 14, 2021. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.740249>

345 Caoilfhionn M. Connolly, Brian J. Boyarsky, Jake A. Ruddy, et al. *Absence of Humoral Response After Two-Dose SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: A Case Series*. *Ann Intern Med*. [Epub ahead of print 25 May 2021]. <https://doi.org/10.7326/M21-1451>

346 Parakkal Deepak, Woeseob Kim, et al. *Effect of Immunosuppression on the Immunogenicity of mRNA Vaccines to SARS-CoV-2*. *Annals of Internal Medicine*, aug. 31, 2021. <https://doi.org/10.7326/M21-1757>

347 Darius Mostaghimi, Caroline N Valdez, et al. *Prevention of host-to-host transmission by SARS-CoV-2 vaccines*. *The Lancet infectious diseases*, Sept. 14, 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00472-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00472-2)

348 Harder Thomas, Koch Judith, et al. *Efficacy and effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 infection: interim results of a living systematic review, 1 January to 14 May 2021*. *Euro Surveill*. 2021;26(28):pii=2100563. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.28.2100563>

349 de Gier Brechje, Andeweg Stijn, et al. *Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 transmission and infections among household and other close contacts of confirmed cases, the Netherlands, February to May 2021*. *Euro Surveill*. 2021;26(31):pii=2100640. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.31.2100640>

ed una dispersione virale significativamente inferiore³⁵⁰.

Uno studio simile è stato realizzato anche in Italia. L'Università dell'Insubria ha promosso tra il 15 marzo e il 17 agosto 2021 una attività di sorveglianza per circa 2.400 operatori sanitari completamente vaccinati, suddivisi in due gruppi: il primo composto da circa 800 operatori a più alto rischio di contatto con il virus, testato ogni due settimane, il secondo testato ogni quattro settimane. Dalla sorveglianza sono emersi in tutto 33 casi positivi asintomatici, 17 nel primo gruppo (2,1%), 16 nel secondo (1,1%), mentre otto operatori sono risultati positivi a seguito del manifestarsi di sintomi. Tutti i casi asintomatici sono risultati negativi ad un secondo test effettuato il giorno successivo al risultato di positività, mentre per i casi sintomatici sono voluti in media 11 giorni per avere un risultato negativo. Nei casi asintomatici, infine, il livello degli anticorpi IgG è risultato mediamente doppio rispetto ai casi sintomatici³⁵¹.

Da due studi condotti in Israele su nuclei familiari al cui interno si trovava almeno una persona infetta è emerso che le persone vaccinate che si infettano hanno una probabilità di trasmettere l'infezione agli altri membri del proprio nucleo familiare inferiore dell'80% rispetto alle persone non vaccinate³⁵². Una analoga ricerca condotta in Olanda ha confrontato i tassi di attacco secondario nei nuclei familiari nei quali il caso indice era vaccinato piuttosto che non vaccinato, stimando per i vaccinati una protezione nei confronti della trasmissione ai familiari del 40% che si aggiunge alla protezione garantita dalla vaccinazione³⁵³.

In Svezia i ricercatori dell'Università di Umeå hanno analizzato oltre 1,8 milioni di appartenenti a circa 800.000 nuclei familiari nei quali almeno un componente era immune, essendo stato vaccinato o avendo avuto l'infezione. Nel complesso, tra il 15 aprile e il 26 maggio 2021 il 5,7% degli oltre 1,5 milioni di non immuni è risultato positivo al Covid-19. Le famiglie con un componente immune avevano una probabilità di infezione inferiore tra il 45% al 61% rispetto a quelle senza componenti immuni. La riduzione del rischio è salita al 75-86% nelle famiglie con due componenti immuni, al 91-94% con tre componenti immuni, e al 97% con quattro componenti immuni³⁵⁴.

L'università di Oxford ha condotto uno studio retrospettivo su circa 140.000 contatti stretti di casi indice di Covid-19, ed ha calcolato che le persone infettate con la variante Alfa hanno generato, rispetto ai casi indice non vaccinati, una percentuale di casi secondari del 18% se vaccinati con Comirnaty, e del 37% se vaccinati con Vaxze-

350 Marc C. Shamier, Alma Tostmann, et al. *Virological characteristics of SARS-CoV-2 vaccine breakthrough infections in health care workers*. medRxiv, aug. 21, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.08.20.21262158>

351 Federica Novazzi, Stefano Taborelli, Andreina Baj, et al. *Asymptomatic SARS-CoV-2 Vaccine Breakthrough Infections in Health Care Workers Identified Through Routine Universal Surveillance Testing*. *Ann Intern Med*. [Epub ahead of print 19 October 2021]. <https://doi.org/10.7326/M21-3486>

352 Maylis Layan, Mayan Gilboa, et al. *Impact of BNT162b2 vaccination and isolation on SARS-CoV-2 transmission in Israeli households: an observational study*. medRxiv, July 16, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.07.12.21260377>

Ottavia Prunas, Joshua L. Warren, et al. *Vaccination with BNT162b2 reduces transmission of SARS-CoV-2 to household contacts in Israel*. medRxiv, July 16, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.07.13.21260393>

353 Brechje de Gier, Stijn Andeweg, et al. *Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 transmission to household contacts during dominance of Delta variant (B.1.617.2), August-September 2021, the Netherlands*. medRxiv, Oct. 14, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.10.14.21264959>

354 Nordström P, Ballin M, Nordström A. *Association Between Risk of COVID-19 Infection in Nonimmune Individuals and COVID-19 Immunity in Their Family Members*. *JAMA Intern Med*. Published online October 11, 2021. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.5814>

vria, valori che scendono rispettivamente al 35% e al 64% in caso di infezione da variante Delta. Per contro la percentuale di contatti stretti vaccinati con Comirnaty si è infettata, rispetto ai non vaccinati, nel 6% dei casi per la variante Alfa e nel 10% per la variante Delta, valori che salgono al 29% e al 28% per i contatti vaccinati con Vaxzevria³⁵⁵. In Israele sono stati analizzati i dati di poco meno di 5.000 casi positivi su oltre un milione di vaccinati dal Maccabi Healthcare Service alla data dell'11 febbraio 2021, registrati in base alla data di diagnosi, dal giorno della prima dose sino a quindici giorni dopo la seconda. Dall'analisi è emersa, oltre alla progressiva riduzione del numero di casi, una carica virale inferiore per le infezioni diagnosticate a partire dal 12° giorno dopo la prima dose di vaccino, che si è andata ulteriormente riducendo dopo la seconda dose. Questa riduzione delle cariche virali indica un'infettività potenzialmente inferiore delle persone vaccinate, quindi un ulteriore effetto positivo della vaccinazione: oltre a proteggere il vaccinato dalle forme sintomatiche della malattia, limita anche la diffusione del virus³⁵⁶.

Sempre in Israele è stato realizzato uno studio su circa il 50% del totale delle persone che dopo il completamento del ciclo vaccinale hanno contratto l'infezione in forma tale da richiedere il ricovero in ospedale: in tutto 152 casi. Tra questi, il 71% soffriva di ipertensione, il 48% di diabete, il 27% di insufficienza cardiaca, il 27% di malattie croniche polmonari e altrettanti di malattie croniche renali, il 24% di cancro e il 19% di demenza, e solo il 4% non aveva comorbidità. Il 40% di questi pazienti era in una condizione di immunocompromissione³⁵⁷. Cominciano ad apparire evidenze di un effetto del vaccino anche nella riduzione della trasmissione asintomatica del virus. Dall'analisi di circa 50.000 tamponi effettuati tra il 17 febbraio 2020 e l'8 febbraio 2021 da una assicurazione privata negli USA per ammettere i pazienti ad altre procedure mediche, è emerso che tra i vaccinati il rischio di contrarre una infezione asintomatica era ridotto del 56% rispetto ai non vaccinati, e dell'80% per chi aveva già ricevuto entrambe le dosi del vaccino³⁵⁸. Sempre negli Stati Uniti uno studio su quasi 4.000 operatori sanitari, vigili del fuoco e personale di primo soccorso vaccinati con Comirnaty o Spikevax tra il 14 dicembre 2020 e il 13 marzo 2021, che effettuavano tamponi nasali di screening ogni settimana, ha evidenziato una efficacia del vaccino dell'80% dopo una dose e del 90% due settimane dopo la seconda dose. Solo il 10% dei casi positivi sono risultati asintomatici, a dimostrazione del fatto che il vaccino offre protezione contro la trasmissione asintomatica³⁵⁹. In una pubblicazione sull'argomento, l'ECDC ha sottolineato come la vaccinazione riduca significativamente la carica virale e le infezioni sintoma-

355 David W Eyre, Donald Taylor, et al. *The impact of SARS-CoV-2 vaccination on Alpha and Delta variant transmission*. medRxiv, sept 29, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.09.28.21264260>

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

357 Tal Brosh-Nissimov, Efrat Orenbuch-Harroch, et al. *BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully-vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel*. Clin. Microb. and Infection, July 6, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.06.036>

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

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

tiche/asintomatiche negli individui vaccinati, il che potrebbe tradursi in una trasmissione ridotta³⁶⁰.

L'aumento del tasso delle persone vaccinate ha quindi l'effetto di ridurre la circolazione del virus, proteggendo anche coloro che non sono vaccinati: è quella che viene definita comunemente "immunità di gruppo" o "di gregge". I ricercatori dell'Istituto Israeliano di Tecnologia hanno incrociato i dati delle vaccinazioni e i risultati dei test di positività durante la campagna vaccinale avviata nel paese nei primi mesi del 2021 in una vasta popolazione di 177 comunità geograficamente definite, riscontrando la correlazione tra i tassi di vaccinazione ed un significativo calo delle infezioni tra gli individui di età inferiore ai 16 anni, all'epoca non vaccinabili: mediamente, per ogni 20 punti percentuali di individui vaccinati in una data comunità, il tasso di positività ai test tra la popolazione non vaccinata diminuiva di circa due volte. La vaccinazione dunque protegge non soltanto i vaccinati, ma anche i non vaccinati che vivono nelle stesse comunità³⁶¹.

La durata dell'immunità e le infezioni tra i vaccinati

Nessun vaccino è efficace al 100%, e quindi anche le persone parzialmente o completamente vaccinate possono infettarsi: sono quelle che vengono definite "breakthrough infections". Su 969 pazienti ricoverati con diagnosi di positività nel policlinico dell'Università di Yale tra il 23 marzo e il 1 luglio 2021, 172 avevano ricevuto almeno una dose di vaccino, e 54 erano completamente vaccinati. Di questi, 25 erano completamente asintomatici (erano stati ricoverati per altri motivi), e 14, di età media superiore agli 80 anni, hanno sviluppato la malattia in forma severa; quattro di essi sono stati ammessi in terapia intensiva, tre sono deceduti³⁶².

Le persone che contraggono il Covid-19 nonostante la vaccinazione hanno comunque livelli di protezione maggiori rispetto alle persone non vaccinate: una ricerca dei CDC ha riscontrato nei parzialmente o completamente vaccinati una carica virale inferiore del 40% rispetto ai non vaccinati, ed una minore durata dell'infezione, con un rischio di avere manifestazioni febbrili minore del 58% ed una media di due giorni in meno a letto³⁶³. Uno studio condotto sulle infezioni verificate tra circa 15.000 persone che avevano ricevuto almeno una dose di vaccino a mRNA e 6.500 non vaccinati usati come gruppo di controllo ha rilevato che 16 settimane dopo la prima dose il vaccino previene l'infezione da SARS-CoV-2 con una efficacia del 91%³⁶⁴.

Risultati analoghi emergono da uno studio effettuato a Singapore, nel quale tra i vaccinati il rischio di sviluppare forme severe di malattia è risultato significativamente più basso. Inoltre la carica virale, simile all'inizio dell'infezione, tra i vaccinati si è ridotta con velocità molto maggiore³⁶⁵. Una ricerca dell'Università dell'Illinois ha evidenziato che queste infezioni sono caratterizzate da una elevata compartimen-

360 ECDC, *Risk of SARS-CoV-2 transmission*, cit., <https://bit.ly/3m6NIWa>

361 Milman, O., Yelin, I., Aharon, N. et al. *Community-level evidence for SARS-CoV-2 vaccine protection of unvaccinated individuals*. Nat Med (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01407-5>

362 Prerak V Juthani, Akash Gupta, et al. *Hospitalisation among vaccine breakthrough COVID-19 infections*. The Lancet Inf. Dis., sept 07, 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00558-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00558-2)

363 Mark G. Thompson, Jeffrey L. Burgess, et al. *Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines*. NEJM, July 22, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107058>

364 Santacatterina M., Sanders J, Weintraub W., *Prevention of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines*. NEJM, oct. 6, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2113575>

365 Po Ying Chia, Sean Ong, et al. *Virological and serological kinetics of SARS-CoV-2 Delta variant vaccine-breakthrough infections: a multi-center cohort study*. medRxiv, July 31, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.07.28.21261295>

tazione tissutale: in altre parole, nei vaccinati il virus è quasi sempre presente soltanto nel tratto respiratorio superiore³⁶⁶.

Anche gli studi di popolazione di grandi dimensioni confermano il minore impatto dell'infezione tra i soggetti vaccinati. In Gran Bretagna, tra le persone che utilizzavano una app per la segnalazione dei sintomi Covid e che avevano ricevuto la prima (1,2 milioni) o la seconda dose (970.000), la vaccinazione è risultata associata ad un minor tasso di ospedalizzazione, un numero inferiore di sintomi ed una loro minore durata, ed una maggiore frequenza di infezioni completamente asintomatiche soprattutto tra gli over 60³⁶⁷.

I ricercatori della University of California San Francisco hanno analizzato le infezioni da SARS CoV-2 in base allo stato di vaccinazione dal 1° febbraio 2021 al 13 agosto 2021 tra gli iscritti alla Veterans Health Administration, che copre il 2,7% della popolazione statunitense. Dall'analisi dei dati è emerso che la protezione vaccinale è diminuita dal 91,9% di marzo al 53,9% di agosto, con il calo maggiore per il vaccino Janssen, seguito da Comirnaty e Spikevax. L'età si è rivelata una determinante del maggior rischio di infezione, così come la progressiva prevalenza della variante Delta³⁶⁸.

Occorre comunque mantenere le corrette precauzioni anche se vaccinati, soprattutto in aree a forte circolazione virale. Nel luglio 2021, a seguito di molteplici eventi pubblici con larga affluenza di pubblico in una zona turistica del New England, sono stati individuati 469 casi di Covid-19, di cui il 74% in persone completamente vaccinate. Il sequenziamento effettuato su 133 campioni ha restituito una prevalenza superiore al 90% della variante Delta, e la carica virale riscontrata nei campioni è risultata simile tra i vaccinati e i non vaccinati³⁶⁹. Uno studio realizzato dall'Università di California Davis in due comunità locali tra il 17 giugno e il 31 luglio, in un periodo di prevalenza pressoché totale della variante Delta, non ha riscontrato significative differenze di carica virale tra i casi positivi vaccinati e non vaccinati, né tra sintomatici e asintomatici³⁷⁰.

In Italia il laboratorio di virologia dello Spallanzani ha analizzato una novantina di infezioni tra vaccinati nel Lazio nel primo trimestre del 2021, riuscendo ad isolare il virus e dimostrando che anche i vaccinati possono trasmettere l'infezione, anche se è stata riscontrata, specie tra i vaccinati con doppia dose, una carica virale mediamente inferiore. Il sequenziamento dei virus nei campioni dei vaccinati infettati non ha evidenziato infine mutazioni differenti rispetto a quelle prevalenti nella popolazione generale, suggerendo la conclusione che la vaccinazione non favorisce lo sviluppo di varianti³⁷¹.

366 Ruian Ke, Pamela P. Martinez, et al. *Longitudinal analysis of SARS-CoV-2 vaccine breakthrough infections reveal limited infectious virus shedding and restricted tissue distribution*. medRxiv, sept 02, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.08.30.21262701>

367 Michela Antonelli, Rose S Penfold, et al. *Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study*. The Lancet Infectious Diseases, sept 01, 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00460-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00460-6)

368 Barbara A. Cohn, Piera M. Cirillo, et al. *Breakthrough SARS-CoV-2 infections in 620,000 U.S. Veterans, February 1, 2021 to August 13, 2021*. medRxiv, oct. 14, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.10.13.21264966>

369 Brown CM, Vostok J, Johnson H, et al. *Outbreak of SARS-CoV-2 Infections, Including COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections, Associated with Large Public Gatherings — Barnstable County, Massachusetts, July 2021*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 30 July 2021. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7031e2>

370 Charlotte B. Acharya, John Schrom, et al. *No Significant Difference in Viral Load Between Vaccinated and Unvaccinated, Asymptomatic and Symptomatic Groups When Infected with SARS-CoV-2 Delta Variant*. medRxiv, oct 5, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.09.28.21264262>

371 Francesca Colavita, Silvia Meschi, et al. *Virological and Serological Characterization of SARS-CoV-2 Infections Diagnosed After mRNA BNT162b2 Vaccination*. medRxiv, sept 22, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.09.21.21263882>

L'allentamento o l'eliminazione delle misure di contenimento deve quindi essere attentamente calibrata sulla base dei livelli di vaccinazione e di diffusione virale. In Italia con l'introduzione del green pass il vaccino, o una infezione superata da meno di sei mesi, o un tampone effettuato da meno di 48 ore, costituiscono un requisito necessario per l'accesso a determinate attività o servizi. Le attuali linee-guida ECDC³⁷² sul livello di rischio e sulle misure non farmacologiche indicate per le persone che hanno completato il ciclo vaccinale evidenziano come il rischio di sviluppare la malattia grave da Covid-19 per un individuo vaccinato sia molto basso negli adulti più giovani e di mezza età senza fattori di rischio, e basso negli anziani o nelle persone con fattori di rischio sottostanti. Il rischio di contrarre il Covid-19 per un individuo non vaccinato che entri in contatto con una persona vaccinata varia da molto basso a basso negli adulti più giovani e di mezza età senza fattori di rischio, a moderato negli adulti più anziani o nelle persone con fattori di rischio sottostanti. Sulla base di queste evidenze, ECDC individua le situazioni in cui alcune misure, come il distanziamento o l'uso delle mascherine, possono essere rimosse, per esempio nel caso in cui individui vaccinati incontrano altri individui vaccinati, oppure quando individui non vaccinati della stessa famiglia o bolla sociale incontrano individui vaccinati, e viceversa quando è opportuno mantenere misure di contenimento indipendentemente dallo status vaccinale, per esempio negli spazi pubblici e nei grandi raduni, oppure durante i viaggi.

Quanto dura l'immunità garantita dal vaccino? La risposta a questa domanda, che ancora non conosciamo, costituirà la base su cui si baseranno le strategie vaccinali dei prossimi anni. Nel Regno Unito è stato avviato uno studio, denominato Cov-boost e finanziato dal Governo, nel corso del quale a partire dall'inizio di giugno 2021 a circa 3.000 volontari che hanno completato da almeno 10 settimane il regolare ciclo vaccinale, viene somministrata una terza dose di uno dei sette vaccini utilizzati per la sperimentazione (Vaxzevria, Comirnaty, Spikevax, Novavax, Valneva, Janssen, Curevac) o un placebo³⁷³.

In Qatar, dove è stata effettuata una massiccia campagna di vaccinazione con Comirnaty, uno studio di popolazione condotto tra il 1 gennaio e il 15 agosto 2021 ha rilevato una efficacia irrilevante nelle prime due settimane seguenti la prima dose, quindi del 36,5% dopo tre settimane, per raggiungere il picco al 72,1% nelle prime cinque settimane seguenti la seconda dose, per poi declinare gradualmente, con il declino che accelera dopo quindici settimane. L'efficacia contro le forme severe, critiche e fatali è risultata del 67,7% a tre settimane dalla prima dose del 95,4% nelle prime cinque settimane dopo la seconda dose, ed è rimasta a questo livello per almeno sei mesi³⁷⁴.

Una analisi longitudinale su poco meno di 5.000 operatori sanitari vaccinati in Israele con Comirnaty ha evidenziato un rapido decremento del livello degli anticorpi IgG nei primi tre mesi, e successivamente con una riduzione meno marcata. Sei mesi dopo la vaccinazione, il livello degli anticorpi era significativamente più basso tra le persone di sesso maschile, quelle di età superiore a 65 anni, e quelle

372 European Centre for Disease Prevention and Control. *Interim guidance on the benefits of full vaccination against COVID-19 for transmission risks and implications for non-pharmaceutical interventions – 21 April 2021*. ECDC: Stockholm; 2021. <https://bit.ly/2PFQ3SJ>

373 University of Southampton, *Cov-Boost - evaluating COVID-19 vaccine boosters*. <https://www.covboost.org.uk/>

374 Hiam Chemaitelly, Patrick Tang, et al. *Waning of BNT162b2 vaccine protection against SARS-CoV-2 infection in Qatar*. NEJM, oct 6, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114114>

con immunodeficienze³⁷⁵.

Per contro, una analisi del livello degli anticorpi in una trentina di volontari che hanno partecipato alla fase 1 del trial del vaccino Spikevax ha evidenziato, ad oltre sei mesi dall'inoculazione, una attività degli anticorpi ancora elevata³⁷⁶. Un altro studio su questo vaccino ha valutato l'impatto delle varianti Alfa, Beta, Gamma, Delta, Epsilon (B.1.429) e Iota (B.1.526), riscontrando una persistenza degli anticorpi nella maggior parte dei soggetti vaccinati, anche se a bassi livelli, per 6 mesi dopo il completamento del ciclo vaccinale³⁷⁷.

Per quanto riguarda il vaccino Janssen, dal follow-up di venti volontari che avevano partecipato alla fase 1 della sperimentazione è emersa a distanza di otto mesi una consistente risposta immunitaria umorale e cellulare, oltre ad un ampliamento della capacità di risposta degli anticorpi neutralizzanti contro le varianti Beta, Gamma e Delta, le più resistenti alla neutralizzazione³⁷⁸.

In Italia il più recente report del Ministero della Salute e dell'Istituto superiore di Sanità, relativo al periodo 27 dicembre 2020 - 29 agosto 2021, rileva come nella popolazione generale, a sette mesi dalla seconda dose, non si osservi una riduzione significativa di efficacia in termini di protezione dall'infezione (sintomatica o asintomatica), che rimane dell'89%, mentre la protezione contro il ricovero e il decesso a sei mesi dalla seconda dose si collocano rispettivamente al 96% e al 99%. Nelle persone immunocompromesse si osserva invece una riduzione dell'effetto protettivo a partire da 28 giorni dopo la seconda dose, di entità variabile a causa del ridotto numero di questi soggetti e della eterogeneità delle patologie. Nelle persone con comorbidità, infine, si osserva una riduzione della protezione dal 75% dopo 28 giorni dalla seconda dose al 52% dopo circa sette mesi³⁷⁹.

I dati dei vaccinati e dei convalescenti sono essenziali per creare un modello predittivo del livello di anticorpi neutralizzanti necessario per garantire l'immunità, anche al fine di individuare i cosiddetti "correlati di protezione", ovvero gli indicatori di efficacia protettiva che permettano di stabilire con precisione il momento in cui la protezione del vaccino viene meno, e di valutare l'efficacia dei nuovi vaccini quando, con la maggior parte della popolazione già immunizzata, non sarà più possibile né etico effettuare trial clinici contro placebo. Uno studio realizzato in Australia ha osservato un decadimento degli anticorpi neutralizzanti analogo nei vaccinati e nei convalescenti, ed ha stimato che un livello di anticorpi neutralizzanti pari al 20% del valore medio dei convalescenti è sufficiente per garantire una protezione al 50% contro le infezioni sintomatiche, mentre basta un livello del 3% per fornire analoga protezione contro le forme gravi di infezione. Il modello che ne è stato ricavato prevede dopo circa otto mesi dall'acquisizione dell'immunità una significativa perdita di protezione dall'infezione o dalla reinfezione, anche se la protezione contro le

forme gravi della malattia dovrebbe essere in gran parte mantenuta³⁸⁰. In un esperimento realizzato dal NIH, dei macachi rhesus (macaca mulatta) sono stati immunizzati con dosi diverse del vaccino Spikevax, e successivamente infettati che hanno determinato la produzione di anticorpi nel sangue e nelle mucose in misura proporzionale alla dose. I lavaggi broncoalveolari e i tamponi nasali hanno evidenziato negli animali vaccinati una replicazione virale significativamente ridotta e fortemente correlata ai livelli degli anticorpi anti-S e all'attività neutralizzante. Infine si è notato che per ridurre la replicazione virale nelle vie aeree inferiori è sufficiente un livello di anticorpi più basso rispetto a quello che serve per proteggere le vie aeree superiori³⁸¹. Sempre in riferimento al vaccino Spikevax, uno studio americano ha misurato nei sieri dei volontari che hanno partecipato alla sperimentazione di fase 3, raccolti al giorno 1, al giorno 29 e al giorno 57 dalla prima dose vaccinale, i marcatori relativi agli anticorpi che si legano alla proteina Spike ed alla sua area RBD, e che neutralizzano, a due diverse diluizioni (50% e 80%), gli pseudovirus che esprimono la proteina spike del SARS-CoV-2. Dall'analisi dei dati è emersa una precisa e misurabile correlazione inversa tra i livelli di questi marcatori e l'efficacia del vaccino nel corso del tempo³⁸². Una ricerca in vitro ha valutato la relazione tra efficacia e quantità di anticorpi neutralizzanti e leganti di 7 vaccini per i quali sono disponibili dati sufficienti, ed ha riscontrato una robusta correlazione tra titoli neutralizzante ed efficacia dei vaccini³⁸³.

Oltre agli anticorpi, va tenuto in considerazione il ruolo che svolge la risposta cellulare alla vaccinazione nel garantire una protezione di lunga durata. Il laboratorio di immunologia del La Jolla Institute a San Diego ha esaminato le risposte delle cellule T CD4+, delle cellule T CD8+, degli anticorpi leganti e degli anticorpi neutralizzanti al vaccino Spikevax 7 mesi dopo l'immunizzazione. Dalla ricerca è emerso che anche una bassa dose di vaccino ha generato a sei mesi dalla immunizzazione sia anticorpi che cellule T CD4+ in misura paragonabile a quelli che si riscontrano nei convalescenti Covid-19. Allo stesso modo, le cellule T CD8+ specifiche per la proteina Spike sono state generate nell'88% dei soggetti, con percentuali equivalenti di risposta rispetto ai convalescenti Covid-19³⁸⁴.

L'analisi condotta dai ricercatori dell'Università della Pennsylvania sulla risposta alla vaccinazione a mRNA sia in individui naïve (cioè non precedentemente infettati) sia in individui guariti, ha evidenziato una robusta memoria immunitaria cellulare contro il virus, comprese le sue varianti, per almeno 6 mesi dopo la vaccinazione. Mentre infatti gli anticorpi col passare del tempo diminuiscono, pur rimanendo rilevabili nella maggior parte dei soggetti, le cellule B specifiche sono aumentate tra i 3 e i 6 mesi dopo la vaccinazione, e la maggior parte di esse reagivano alle varianti Alfa, Beta e Delta. Inoltre è stata riscon-

375 Einav G, Levin, Yaniv Lustig, et al. *Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months*. NEJM, oct. 6, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114583>

376 Nicole Doria-Rose, Mehul S. Suthar, et al. *Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19*. NEJM, april 6, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2103916>

377 Amarendra Pegu, Sarah O'Connell, et al. *Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants*. Science 12 Aug 2021:eabj4176. <https://doi.org/10.1126/science.abj4176>

378 Dan H. Barouch, Kathryn E. Stephenson, et al. *Durable Humoral and Cellular Immune Responses 8 Months after Ad26.COV2.S Vaccination*. NEJM, july 14, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2108829>

379 Ministero della Salute-Istituto Superiore di Sanità, *Impact of COVID-19 vaccination on the risk of SARS-CoV-2 infection and hospitalization and death in Italy (27.12.2020 - 29.08.2021)*, oct. 6, 2021. <https://bit.ly/3Bkxyj5>

380 Khoury, D.S., Cromer, D., Reynaldi, A. et al. *Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection*. Nat Med (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>

381 Kizzmekia S. Corbett, Martha C. Nason, et al. *Immune correlates of protection by mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in nonhuman primates*. Science, 17 Sep 2021, Vol 373, Issue 6561. <https://doi.org/10.1126/science.abj0299>

382 Peter B. Gilbert, David Montefiori, et al. *Immune Correlates Analysis of the mRNA-1273 COVID-19 Vaccine Efficacy Trial*. medRxiv, aug 10, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.08.09.21261290>

383 Kristen A. Earle, Donna M. Ambrosino, et al. *Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines*, Vaccine, Volume 39, Issue 32, 2021, 4423-4428, ISSN 0264-410X, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.05.063>.

384 Jose Mateus, Jennifer M Dan, et al. *Low-dose mRNA-1273 COVID-19 vaccine generates durable memory enhanced by cross-reactive T cells*. Science, sept.14, 2021. <https://doi.org/10.1126/science.abj9853>

trata la produzione di cellule T CD4+ e CD8+ antigene-specifiche³⁸⁵.

Il richiamo vaccinale: la "terza dose"

La necessità di una "terza dose", ovvero di un richiamo per chi ha completato il ciclo di vaccinazione, è oggetto di dibattito a livello sia scientifico che politico-sanitario. L'OMS ha richiesto una moratoria mondiale sulla somministrazione delle terze dosi, dapprima sino a ottobre, quindi sino alla fine del 2021, in modo da consentire a tutti i paesi di vaccinare almeno il 40% della propria popolazione³⁸⁶. Secondo gli esperti del SAGE (Strategic Advisory Group of Experts on Immunisation), la commissione che assiste l'OMS sulle decisioni strategiche in materia di vaccini, al momento dovrebbe essere offerta una dose aggiuntiva di vaccino:

- alle persone immunocompromesse, che hanno meno probabilità di rispondere adeguatamente al ciclo ordinario di vaccinazione e sono ad alto rischio di sviluppare forme gravi di Covid-19
- Alle persone di età superiore a 60 anni che hanno ricevuto i vaccini a virus inattivato Sinovac e Sinopharm dovrebbe essere offerta una terza dose da considerare come parte dell'immunizzazione primaria. Per questa terza dose può essere utilizzato anche un vaccino eterologo³⁸⁷.

La posizione dell'OMS è stata precisata in un editoriale pubblicato su *Lancet*, dove si sottolinea che l'estensione del richiamo a tutta la popolazione è ancora prematura, dal momento che anche a distanza di parecchi mesi dalla vaccinazione i tassi di efficacia contro le forme più gravi della malattia rimangono molto elevati³⁸⁸.

Nonostante gli inviti dell'OMS, molte nazioni hanno avviato campagne di richiamo per ampie fasce della popolazione. In Israele si è deciso di sottoporre alla terza dose dapprima la popolazione più anziana, quindi anche tutti gli altri gruppi di età, sulla base di prime evidenze circa la perdita di efficacia della vaccinazione a partire da quelli che si sono vaccinati per primi e di età più avanzata. Un gruppo di ricerca coordinato dal Ministero della Salute israeliano ha pubblicato quasi contemporaneamente due ricerche; nella prima, dopo aver stratificato tutta la popolazione vaccinata prima del 1 giugno per età e per data di completamento del ciclo vaccinale (Comirnaty), è stato riscontrato un significativo incremento dei casi sintomatici tra le persone che avevano completato l'immunizzazione a gennaio o febbraio, in particolare modo per gli over 60³⁸⁹; nella seconda ricerca sono stati seguiti dal 30 luglio al 22 agosto oltre 1,1 milioni di israeliani over 60 eleggibili per la terza dose, e si è verificato che a 12 giorni di distanza dalla terza dose il rischio di infezione si riduce di undici volte, quello di malattia severa di quasi venti volte³⁹⁰.

Le indicazioni che arrivano dalla letteratura scientifica al riguardo non sono univoche. Uno studio realizzato da alcune università USA in col-

385 Rishi R. Goel, Mark M. Painter, et al. *mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern*. *Science*, Oct. 14, 2021. <https://doi.org/10.1126/science.abm0829>

386 WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19, 8 September 2021. <https://bit.ly/3yXvriP>

387 *Highlights from the Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization*, 4-7 October 2021. <https://bit.ly/3BzYmMd>

388 Philip R Krause, Thomas R Fleming, et al. *Considerations in boosting COVID-19 vaccine immune responses*. *The Lancet*, Sept 13, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02046-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02046-8)

389 Yair Goldberg, Micha Mandel, et al. *Waning immunity of the BNT162b2 vaccine: A nationwide study from Israel*. medRxiv, aug. 30, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.08.24.21262423>

390 Yinon M. Bar-On, Yair Goldberg, et al. *Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel*. *NEJM*, sept. 15, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114255>

laborazione con il NIAID ha misurato la risposta umorale e cellulare contro alcune delle varianti virali più diffuse (Beta, Gamma, Delta e Mu) di una cinquantina di volontari sani a oltre sei mesi dal completamento del ciclo vaccinale, rilevando un significativo decadimento della risposta anticorpale e delle cellule T, con il livello degli anticorpi neutralizzanti in alcuni casi al di sotto dei limiti di rilevamento³⁹¹. Per contro, il follow-up a sei mesi dei volontari che hanno partecipato alla fase 3 del vaccino Comirnaty, pur evidenziando un certo declino di efficacia, ha comunque garantito un tasso di protezione superiore al 91% contro la malattia sintomatica, e del 97% contro le forme severe³⁹².

Negli USA La Casa Bianca ha annunciato di offrire, a partire dalla fine di settembre 2021, una terza dose a tutti gli americani adulti che hanno completato il ciclo vaccinale da almeno otto mesi, sulla base di alcune ricerche che evidenziano come, pur mantenendo i vaccini una elevata capacità protettiva nei confronti delle forme severe della malattia, a più di sei mesi dalla vaccinazione inizia ad esservi un decadimento del livello di efficacia nei confronti delle forme sintomatiche³⁹³. Negli USA per chi ha ricevuto i vaccini Comirnaty o Spikevax la FDA ha autorizzato la somministrazione di una dose di richiamo ad almeno sei mesi di distanza dal completamento del ciclo vaccinale agli individui di età superiore ai 65 anni, ed a quelli di età compresa tra i 18 (16 per Comirnaty) e i 64 anni che siano o rischio di contrarre il Covid-19 in forma severa o che per ragioni professionali abbiano una elevata esposizione potenziale al virus, come gli operatori sanitari o gli insegnanti. Per tutti coloro che hanno ricevuto il vaccino monodose Janssen dai 18 anni in su la FDA ha raccomandato una seconda dose ad almeno due mesi dalla prima. I richiami possono essere fatti con un vaccino approvato qualsiasi, qualunque sia il vaccino con il quale è stata fatta la prima immunizzazione³⁹⁴.

A questo riguardo una ricerca realizzata dal NIH ha valutato la risposta ad una dose di richiamo ricevuta da 458 persone 12 settimane dopo la vaccinazione primaria, esaminando 9 diverse combinazioni di vaccini. Dai dati è emerso che tutte le dosi di richiamo generano un robusto incremento della risposta anticorpale, che aumenta ulteriormente nel caso di un richiamo con un vaccino eterologo rispetto al ciclo primario. Nello specifico, per chi era stato immunizzato con il vaccino Janssen, gli anticorpi neutralizzanti sono aumentati di

391 Mehul S. Suthar, Prabhu S. Arunachalam, et al. *Durability of immune responses to the BNT162b2 mRNA vaccine*. medRxiv, sept. 30, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.09.30.462488>

392 Stephen J. Thomas, Edson D. Moreira, Jr., et al. *Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months*. *NEJM*, sept. 15, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110345>

393 Tenforde MW, Self WH, Naioti EA, et al. *Sustained Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Associated Hospitalizations Among Adults — United States, March–July 2021*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. ePub: 18 August 2021. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7034e2>

Nanduri S, Pilishvili T, Derado G, et al. *Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Nursing Home Residents Before and During Widespread Circulation of the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant — National Healthcare Safety Network, March 1–August 1, 2021*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. ePub: 18 August 2021. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7034e3>

Rosenberg ES, Holtgrave DR, Dorabawila V, et al. *New COVID-19 Cases and Hospitalizations Among Adults, by Vaccination Status — New York, May 3–July 25, 2021*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. ePub: 18 August 2021. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7034e1>

394 FDA News Release, *FDA Authorizes Booster Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Certain Populations*, sept. 22, 2021. <https://bit.ly/3zRSKLL>

CDC, *Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Booster Shot*, updated sept 24, 2021. <https://bit.ly/3o92Oh0>

FDA News Release, *FDA Takes Additional Actions on the Use of a Booster Dose for COVID-19 Vaccines*, oct. 20, 2021. <https://bit.ly/2ZbtN0N>

quattro volte dopo il richiamo fatto con lo stesso vaccino, di 35 volte dopo un richiamo con Comirnaty, e di 76 volte dopo un richiamo con Spikevax³⁹⁵.

In Cile, dove per l'immunizzazione primaria è stato utilizzato in larga misura il vaccino Coronavac, nel mese di agosto 2021 il governo ha deciso di avviare la somministrazione di una terza dose di vaccino Coronavac, Vaxzevria o Comirnaty a tutti coloro che erano stati vaccinati prima della fine di marzo, a partire dai più anziani, sulla base dell'evidenza, emersa da due ricerche realizzate in Cina, in base alla quale vi è una significativa diminuzione del livello degli anticorpi generati dal vaccino Coronavac a partire dai sei mesi dopo il completamento del ciclo vaccinale, ed un significativo aumento dei livelli di immunità dopo la somministrazione di una terza dose³⁹⁶.

Per quanto riguarda l'Europa, l'ECDC ha ribadito che in una prospettiva di salute pubblica, l'obiettivo della vaccinazione deve rimanere quello di difendere la popolazione dalla malattia grave. In questa ottica, e sulla base delle evidenze attualmente disponibili, non vi è al momento la necessità urgente di somministrare un richiamo alle persone che hanno completato il ciclo vaccinale. La somministrazione di una ulteriore dose deve invece essere presa in considerazione per le persone che a causa di un sistema immunitario indebolito hanno mostrato una risposta limitata al vaccino, come per esempio coloro che sono stati sottoposti a trapianto d'organo³⁹⁷.

L'EMA ha comunicato che una dose aggiuntiva di vaccino a mRNA può essere somministrata a persone con il sistema immunitario gravemente indebolito almeno 28 giorni dopo la seconda dose. Per quanto riguarda invece la somministrazione di una dose di richiamo nella popolazione generale, l'EMA ha concluso che essa può essere presa in considerazione per le persone di 18 anni o più che abbiano concluso il ciclo vaccinale da almeno sei mesi. L'EMA raccomanda a tal proposito che le autorità nazionali monitorino strettamente sia i dati sull'efficacia sia quelli sulla sicurezza, dal momento che non vi sono al momento dati sul rischio di eventi avversi dopo la terza dose dei vaccini a mRNA³⁹⁸.

In Italia il Ministero della Salute indica come prioritaria la somministrazione di una dose aggiuntiva di uno dei due vaccini a mRNA approvati, a distanza di almeno 28 giorni dal completamento del ciclo vaccinale primario, ai soggetti immunocompromessi o che abbiano subito un trapianto di organo³⁹⁹. Per quanto riguarda i richiami o dosi "booster", da somministrare almeno sei mesi dopo il completamento del ciclo vaccinale primario e sempre utilizzando vaccini a mRNA,

vengono indicati come gruppi prioritari, nell'ordine:

- i soggetti di età superiore agli 80 anni;
- il personale e gli ospiti delle residenze per anziani;
- gli operatori sanitari e socio-sanitari delle strutture pubbliche e private, e al personale delle farmacie, parafarmacie e studi medici;
- le persone con elevata fragilità motivata da patologie concomitanti/preesistenti di età uguale o maggiore di 18 anni;
- gli over 60⁴⁰⁰.

In considerazione del fatto che la somministrazione della dose aggiuntiva o della terza dose potrebbe avvenire per le stesse fasce di popolazione e nello stesso periodo nel quale è indicata la vaccinazione anti-influenzale, il Ministero della Salute, il Consiglio Superiore di Sanità, l'Istituto Superiore di Sanità e l'AIFA hanno dato parere positivo alla possibilità di effettuare contemporaneamente il vaccino contro il Covid-19 e il vaccino anti-influenzale o qualunque altro vaccino del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale, ad eccezione dei vaccini vivi attenuati, per i quali è suggerita una distanza minima precauzionale di 14 giorni prima o dopo la vaccinazione Covid-19⁴⁰¹.

Gli eventi avversi collegati alla vaccinazione

Man mano che si passa dai trial clinici alla vaccinazione di massa di milioni di persone di ogni tipo, età e condizioni di salute, cominciano ad emergere anche le segnalazioni degli eventi avversi. I più frequenti e meno gravi sono dolore nel sito dell'iniezione, cefalea, qualche linea di febbre, dolori articolari, il tutto che scompare nell'arco di 24/48 ore. Uno studio condotto in Gran Bretagna su circa 630mila persone vaccinate tra l'8 dicembre 2020 e il 10 marzo 2021, di cui il 45% con Comirnaty e il resto con Vaxzevria, ha segnalato una frequenza di questi effetti collaterali inferiore rispetto a quanto riscontrato nel corso dei trial clinici di fase 3⁴⁰². Uno studio condotto in Israele su circa 1,9 milioni di persone, suddivise tra vaccinati con Comirnaty (il vaccino utilizzato per la campagna di immunizzazione in Israele) e non vaccinati, ha evidenziato che, nel complesso, i rischi di eventi avversi collegati alla vaccinazione non sono significativi, e laddove ci sono (come nel caso della miocardite, vedi più avanti) si verificano in misura notevolmente inferiore rispetto alle stesse complicanze nelle persone infettate con SARS-CoV-2⁴⁰³.

Una ricerca coordinata dall'Università di Stanford ha analizzato le vaccinazioni di circa 40.000 operatori sanitari negli USA tra il 18 gennaio 2020 e il 26 gennaio 2021, individuando 22 casi sicuramente classificabili come reazioni allergiche entro 3 ore dalla vaccinazione, pari allo 0,06%, tutti risolti positivamente. Oltre il 90% dei casi per i quali è stato eseguito il test di attivazione dei basofili, che si utilizza correntemente per l'individuazione delle reazioni allergiche, ha evidenziato la sensibilità al glicole polietilenico (PEG), uno degli ec-

395 Robert L Atmar, Kirsten E Lyke, et al. *Heterologous SARS-CoV-2 Booster Vaccinations: Preliminary Report*. medRxiv, oct. 15, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.10.10.21264827>

396 Minjie Li, Juan Yang, et al. *A booster dose is immunogenic and will be needed for older adults who have completed two doses vaccination with CoronaVac: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial*. medRxiv, aug 8, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.08.03.21261544>

Hongxing Pan, Qianhui Wu, et al. *Immunogenicity and safety of a third dose, and immune persistence of CoronaVac vaccine in healthy adults aged 18-59 years: interim results from a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 clinical trial*. medRxiv, July 25, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.07.23.21261026>

397 ECDC. *Interim public health considerations for the provision of additional COVID-19 vaccine doses*, 1 September 2021. ECDC: Stockholm; 2021. <https://bit.ly/3yGTBOu>

398 EMA News, *Comirnaty and Spikevax: EMA recommendations on extra doses and boosters*, October 4, 2021. <https://bit.ly/2YuRYHA>

399 Ministero della Salute, DG prevenzione sanitaria, *Indicazioni preliminari sulla somministrazione di dosi aggiuntive e di dosi "booster" nell'ambito della campagna di vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19*, 14 settembre 2021. <https://bit.ly/3CdEMoT>

400 Ministero della Salute, DG prevenzione sanitaria, *Avvio della somministrazione di dosi "booster" nell'ambito della campagna di vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19*, 27 settembre 2021. <https://bit.ly/3igrjoc>

Ministero della Salute, DG prevenzione sanitaria, *aggiornamento delle indicazioni sulla somministrazione di dosi aggiuntive e di dosi "booster" nell'ambito della campagna di vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19*, 8 ottobre 2021. <https://bit.ly/3lpkTFK>

401 Ministero della Salute, DG prevenzione sanitaria, *Intervallo temporale tra la somministrazione dei vaccini anti-SARS-CoV-2/COVID-19 e altri vaccini*, 2 ottobre 2021. <https://bit.ly/3A73PZb>

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

403 Noam Barda, Noa Dagan, et al. *Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting*. NEJM, aug. 25, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110475>

cipienti più comunemente utilizzati nei prodotti farmaceutici, cosmetici e per la pulizia della casa, che è contenuto anche nei vaccini a mRNA. In tutti i casi la reazione allergica post-vaccinale è stata mediata dalle IgG contro la PEG e dai basofili, che possono essere trattati con antistaminici e cortisone, mentre non sono state rilevate le IgE, gli anticorpi spesso associati alle reazioni allergiche più gravi⁴⁰⁴.

In Italia l'AIFA pubblica mensilmente un rapporto di sorveglianza sui vaccini COVID-19, nel quale vengono elaborati i dati su tutte le segnalazioni pervenute dalla rete di farmacovigilanza in merito a eventi e reazioni avverse e ad effetti indesiderati dei vaccini Covid-19. Gli ultimi dati disponibili⁴⁰⁵, relativi al periodo 27 dicembre 2020-26 settembre 2021, evidenziano un totale di 101.110 sospette reazioni

avverse su 84.010.605 somministrazioni, pari allo 0,12% o a 120 casi su 100.000 somministrazioni. Di queste, 14.605, pari a 17 casi su 100.000, sono state classificate come gravi, ma solo per 4.301 la reazione è sicuramente correlabile alla vaccinazione. Al momento della segnalazione il 53,6% delle reazioni gravi erano comunque risolte o in miglioramento. I decessi complessivi sono stati 608 (0,72 per 100.000), di cui il 28,5% non presenta una valutazione del nesso di causalità, il 42,6% non è correlabile alla vaccinazione, il 21,9% indeterminati e il 4,4% inclassificabile. Il decesso è stato classificato come correlabile alla vaccinazione in 16 casi complessivi, pari a 0,19 casi fatali per milione di somministrazioni vaccinali.

Tra gli eventi avversi gravi, il più noto al momento è un possibile collegamento tra i vaccino Vaxzevria e Janssen e una rara forma tromboembolica in soggetti perlopiù inferiore ai 50 anni. Questa condizione, denominata VITT (vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia), sembra essere causata da un anticorpo del fattore 4 delle piastrine (PF4), responsabile della trombocitopenia indotta dall'eparina (HIT), un raro disturbo della coagulazione che colpisce l'1%-2% delle persone dopo l'esposizione all'eparina⁴⁰⁶.

404 Warren CM, Snow TT, Lee AS, et al. *Assessment of Allergic and Anaphylactic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines With Confirmatory Testing in a US Regional Health System*. JAMA Netw Open. 2021;4(9):e2125524. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.25524>

405 AIFA, *Nono Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19, 27/12/2020 - 26/08/2021*, <https://bit.ly/3FIDVz1>

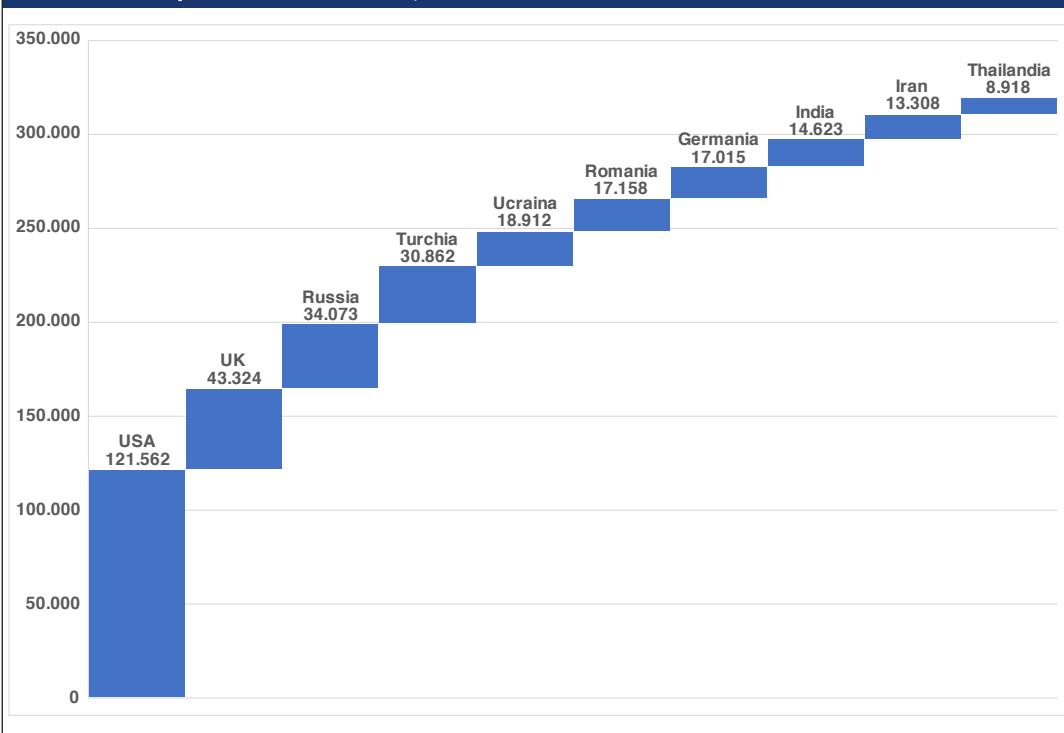
406 Rizk JG, Gupta A, Sardar P, et al. *Clinical Characteristics and Pharmacological Management of COVID-19 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia With Cerebral Venous Sinus Thrombosis: A Review*. JAMA Cardiol. Published online August 10, 2021. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.3444>

Huynh A, Kelton JG, Arnold DM, et al. *Antibody epitopes in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia*. Nature (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03744-4>

Kate-Lynn Muir, Avyakta Kallam, et al. *Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination*. NEJM, apr. 14, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2105869>

Andreas Greinacher, Thomas Thiele, et al. *Thrombotic*

Prime 10 nazioni per numero di nuovi casi, 21 ottobre 2021



Dati OMS

Uno studio ha seguito oltre 280.000 vaccinati con la prima dose del vaccino Vaxzevria in Danimarca e Norvegia, confrontando gli episodi di eventi avversi gravi verificatisi tra i vaccinati con quelli attesi nella popolazione generale sulla base dei dati storici. Non si è osservato un rischio maggiore tra i vaccinati per quanto riguarda arresti cardiaci o emorragie cerebrali, con 83 eventi contro 86 attesi, mentre vi sono stati 59 eventi tromboembolici contro 30 attesi, e sette casi di trombosi venosa cerebrale contro 0,3 attesi⁴⁰⁷.

A seguito di una richiesta formale da parte della Commissione Europea, nel mese di aprile 2021 l'EMA ha avviato una revisione dei dati disponibili. Dopo aver verificato in via preliminare che i benefici della vaccinazione con Vaxzevria erano comunque largamente superiori ai rischi in contesti di bassa, media ed elevata prevalenza del virus⁴⁰⁸, nel mese di settembre il Comitato per i prodotti medicinali per l'uso umano (CHMP) dell'EMA ha concluso l'analisi dei dati relativi al rischio di trombocitopenia a seguito di vaccinazione con Vaxzevria, ribadendo che non vi sono elementi che permettano di identificare particolari fattori di rischio di questa sindrome a seguito della vaccinazione, e mantenendo la raccomandazione di continuare a somministrare la seconda dose di Vaxzevria tra le 4 e le 12 settimane dopo

Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. NEJM, April 9, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104840>

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

Andreas Greinacher, Kathleen Selleng, et al. *Towards Understanding ChAdOx1 nCov-19 Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT)*. Research Square, apr. 20, 2021. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-440461/v1>

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

408 EMA News Release, *AstraZeneca's COVID-19 vaccine: benefits and risks in context*, apr. 23, 2021. <https://bit.ly/3sS4ZV5>

la prima⁴⁰⁹.

In Italia l'AIFA ha pubblicato sul proprio sito un documento, strutturato in forma di FAQ, contenente le conclusioni di un gruppo di esperti in patologie della coagulazione, finalizzato a fornire ai medici non specialisti e al personale sanitario le informazioni attualmente disponibili per identificare precocemente e gestire nel modo più appropriato questo evento avverso, per i quali viene stimata la frequenza di un caso ogni 100.000 somministrazioni⁴¹⁰.

La VITT non è l'unico evento avverso di natura ematica segnalato per quanto riguarda i vaccini a vettore adenovirale. Uno studio condotto su 2,5 milioni di vaccinati in Scozia ha evidenziato come tra gli immunizzati con il vaccino AstraZeneca si riscontrano un incremento del rischio di sviluppare eventi di porpora trombocitopenica immunitaria, una malattia autoimmunitaria caratterizzata dalla diminuzione del numero di piastrine ad opera di auto-anticorpi, per la quale è stata stimata una incidenza di 1,13 casi per 100.000 dosi somministrate⁴¹¹. E la comparsa di alcuni di casi di sindrome da perdita capillare (CLS) tra i vaccinati con i vaccini Vaxzevria e Janssen ha indotto l'EMA a emanare due raccomandazioni⁴¹² affinché la CLS sia inserita come possibile effetto collaterale di questi vaccini, e che essi non vengano utilizzati su persone che hanno avuto precedenti episodi di questa sindrome, chiamata anche Malattia di Clarkson e caratterizzata da fuoriuscita di plasma sanguigno dalle pareti dei capillari, con conseguente formazione di edemi a braccia e gambe, diminuzione della pressione arteriosa e riduzione dell'albumina.

Va sottolineato comunque che il rischio di rari episodi tromboembolici collegati alla vaccinazione è di gran lunga inferiore al rischio di fenomeni analoghi collegati all'infezione. Un team di ricercatori dell'ospedale universitario di Angers, in Francia, ha seguito 2.292 pazienti che si erano presentati al pronto soccorso dell'ospedale con Covid-19 lieve o moderato. A distanza di quattro settimane, avevano sviluppato disturbi tromboembolici un paziente su 200 tra quelli con forme lievi che non erano stati ricoverati, e uno su 40 tra quelli con forme moderate di Covid-19⁴¹³.

Un secondo effetto avverso attualmente sotto investigazione è legato ad alcuni casi di pericardite o miocardite riscontrati dopo l'inoculazione di vaccini a mRNA (Comirnaty o Spikevax), perlopiù in adolescenti maschi e giovani adulti, con una risoluzione dei sintomi in pochi giorni ed un esito benigno, anche se non si conoscono eventuali possibili rischi a più lungo termine. Da una ricerca effettuata presso il Boston Children Hospital su 15 adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni, ricoverati per pericardite manifestatasi tra uno a cinque giorni dopo la vaccinazione con Comirnaty, è emerso che questa complicanza si manifesta più spesso dopo la seconda dose vaccinale. Non vi sono stati casi gravi o fatali, e tutti i pazienti tranne uno

409 EMA News Release, *Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 13-16 September 2021*. <https://bit.ly/3EvgdFY>

410 AIFA, *Complicanze tromboemboliche post-vaccinazione anti-COVID-19 con Vaxzevria (ChAdOx1 nCov-19, AstraZeneca) o con COVID-19 Vaccine Janssen (Ad.26.COV2.S, Johnson & Johnson)*. Versione 1 del 26 maggio 2021. <https://bit.ly/3oUfaYJ>

411 Simpson, C.R., Shi, T., Vasileiou, E. et al. *First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland*. *Nat Med* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01408-4>

412 EMA news, *Vaxzevria: EMA advises against use in people with history of capillary leak syndrome*, June 11, 2021. <https://bit.ly/2U1O1b8>

EMA news, *EMA advises against use of COVID-19 Vaccine Janssen in people with history of capillary leak syndrome*, July 9, 2021. <https://bit.ly/3xzQ7xx>

413 Delphine Douillet, Jérémie Riou, et al. *Risk of symptomatic venous thromboembolism in mild and moderate COVID-19: A comparison of two prospective European cohorts*. *Thrombosis Research*, Vol. 208, 2021, Pages 4-10, ISSN 0049-3848. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.10.001>

hanno mostrato risultati normali di ecocardiogramma sul follow-up da uno a 13 giorni dopo la dimissione dall'ospedale⁴¹⁴. Un nesso causale chiaro non è stato ancora individuato, tuttavia l'OMS ha riportato che, in base ai dati di farmacovigilanza provenienti dagli Stati Uniti, all'11 giugno 2021 sono stati registrati 40,6 casi di miocardite per milione di seconde dosi tra i maschi di età compresa tra 12 e 29 anni, e 4,2 casi per milione tra le femmine della stessa età. Per le persone di età superiore a 30 anni il numero di casi scende rispettivamente a 2,4 e un caso per milione di seconde dosi⁴¹⁵. Una ricerca condotta dalla sanità militare americana a seguito della somministrazione di 2,8 milioni di dosi di vaccini a mRNA al personale militare USA tra il 1 gennaio e il 30 aprile 2021, ha evidenziato un totale di 23 casi di miocardite, insorti tra persone in buona salute con età mediana di 25 anni entro quattro giorni dalla vaccinazione. Al momento della chiusura dello studio tutti i pazienti avevano risolto l'infezione o erano in fase di recupero⁴¹⁶.

Dati analoghi emergono da una ricerca su circa 2,4 milioni di persone di età superiore ai 18 anni, appartenenti all'assicurazione sanitaria Kaiser Permanente Southern California, vaccinate in pari percentuale con Spikevax e Comirnaty, tra le quali sono stati riscontrati in totale 15 casi di miocardite, tutti tra pazienti maschi, due dopo la prima dose e 13 dopo la seconda⁴¹⁷. In Israele, due ricerche effettuate rispettivamente su popolazioni di 2,5 e di 5,4 milioni di persone hanno riscontrato rispettivamente 54 e 127 casi di miocardite collegata al vaccino, perlopiù dopo la seconda dose in giovani maschi di età compresa tra i 16 e i 29 anni⁴¹⁸.

Sulla base di queste e di altre evidenze, l'EMA ha segnalato⁴¹⁹ che la pericardite e la miocardite possono manifestarsi, in rarissimi casi, dopo la vaccinazione a mRNA, ed ha raccomandato alle autorità nazionali di inserire queste manifestazioni cliniche tra i possibili effetti avversi di questi vaccini. Tanto l'EMA che l'OMS, tuttavia, hanno ribadito che i benefici della vaccinazione continuano ad essere superiori ai rischi.

Un terzo evento avverso è un lieve incremento del rischio per i vaccinati con Janssen e Vaxzevria di sviluppare la Sindrome di Guillain-Barré (GBS), una malattia neurologica, solitamente reversibile, che si manifesta in genere dopo una infezione virale o batterica e che è caratterizzata da un attacco del sistema immunitario al rivestimen-

414 Dionne A, Sperotto F, Chamberlain S, et al. *Association of Myocarditis With BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine in a Case Series of Children*. *JAMA Cardiol*. Published online August 10, 2021. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.3471>

415 WHO News, *COVID-19 subcommittee of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS): updated guidance regarding myocarditis and pericarditis reported with COVID-19 mRNA vaccines*, July 9, 2021. <https://bit.ly/2UEucXs>

Mayme Marshall, Ian D. Ferguson, et al. *Symptomatic Acute Myocarditis in Seven Adolescents Following Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination*. *Pediatrics* Jun 2021, e2021052478; <https://doi.org/10.1542/peds.2021-052478>

416 Montgomery J, Ryan M, Engler R, et al. *Myocarditis Following Immunization With mRNA COVID-19 Vaccines in Members of the US Military*. *JAMA Cardiol*. Published online June 29, 2021. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.2833>

417 Simone A, Herald J, Chen A, et al. *Acute Myocarditis Following COVID-19 mRNA Vaccination in Adults Aged 18 Years or Older*. *JAMA Intern Med*. Published online October 04, 2021. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.5511>

418 Dror Mevorach, Emilia Anis, et al. *Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel*. *NEJM*, Oct. 6, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109730>

Guy Witberg, Noam Barda, et al. *Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization*. *NEJM*, Oct. 6, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110737>

419 EMA news, *Comirnaty and Spikevax: possible link to very rare cases of myocarditis and pericarditis*, July 9, 2021. <https://bit.ly/2VqsqR>

to protettivo delle fibre nervose, con conseguente debolezza muscolare o, nei casi più gravi, paralisi. Negli Stati Uniti la FDA, Food and Drug Administration, ha annunciato⁴²⁰ la revisione delle schede informative del vaccino Janssen, includendovi l'indicazione dell'aumento del rischio di contrarre questa sindrome dopo la vaccinazione, sulla base di un'analisi del sistema di sorveglianza USA sui vaccini VAERS (Vaccine Adverse Events Reporting System), che ha segnalato 100 casi di GBS su circa 12,5 milioni di dosi di Vaccino Janssen somministrate, di cui 95 gravi, con un decesso. A seguito dell'analisi dei dati, anche l'EMA ha segnalato che è possibile un legame causale tra i vaccini Janssen e Vaxzevria e la sindrome di Guillain-Barré, ed ha deciso di aggiungerla alla lista degli effetti indesiderati rari nelle informazioni sul prodotto di entrambi i vaccini⁴²¹.

Un quarto evento avverso, anch'esso di natura neurologica, è la cosiddetta "paralisi di Bell", una disfunzione del nervo facciale che causa l'incapacità di controllare i muscoli del lato della faccia che viene colpito e che nella grande maggioranza dei casi si risolve in pochi giorni senza conseguenze. I ricercatori dell'Università di Hong Kong, passando in rassegna circa 540.000 vaccinazioni con Comirnaty e poco più di 450.000 con Sinovac effettuate nella città tra il 23 febbraio e il 4 maggio 2021, hanno riscontrato, entro 42 giorni dall'inoculazione, rispettivamente 16 e 28 casi di paralisi di Bell. Dopo aver effettuato gli opportuni aggiustamenti statistici, è emersa un rischio di contrarre la paralisi di Bell maggiore di 2,4 volte rispetto alla popolazione generale per i vaccinati con Sinovac, mentre per i vaccinati con Comirnaty l'incremento del rischio è stato giudicato statisticamente non significativo⁴²².

L'equità nell'accesso ai vaccini

"Nessuno è al sicuro sinché non siamo tutti al sicuro": è il titolo di un editoriale pubblicato su Science⁴²³ e firmato Richard Hatchett, CEO di Cepi, l'Organizzazione internazionale che promuove lo sviluppo dei vaccini, e da Sarah Gilbert del Jenner Institute di Oxford che ha messo a punto il vaccino AstraZeneca. L'emersione in India e la rapida diffusione in tutto il mondo di una variante, la Delta, estremamente più contagiosa, ci ricorda infatti che il virus continua ad adattarsi, e che la migliore contromisura deve essere limitarne il più possibile la circolazione con lo strumento più potente che abbiamo a disposizione, il vaccino. Oggi sono disponibili in tutto il mondo oltre 20 vaccini, e la capacità di produzione è in grado di soddisfare la domanda. Ma la distribuzione dei vaccini nelle varie aree del mondo è estremamente diseguale: nei paesi ad alto reddito si discute della terza dose, mentre in quelli a basso reddito a settembre 2021 solo l'1,9% era stato vaccinato. Somministrare la prima e la seconda dose alle popolazioni più vulnerabili in tutto il mondo è dunque la migliore scelta per proteggere tutti noi riducendo il rischio di selezione di ulteriori varianti del SARS-CoV-2.

420 FDA News Release, *Coronavirus (COVID-19) Update: July 13, 2021*. <https://bit.ly/3ibcwuv>

421 EMA News Release, *COVID-19 Vaccine Janssen: Guillain-Barré syndrome listed as a very rare side effect*, 22/07/2021. <https://bit.ly/3kRWjgZ>

EMA, *COVID-19 vaccine safety update - Vaxzevria, AstraZeneca AB*. sept 8, 2021. <https://bit.ly/38V7nCH>

422 Eric Yuk Fai Wan, Celine Sze Ling Chui, et al. *Bell's palsy following vaccination with mRNA (BNT162b2) and inactivated (CoronaVac) SARS-CoV-2 vaccines: a case series and nested case-control study*. The Lancet Infectious Diseases, aug 16, 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00451-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00451-5)

423 Sarah Gilbert and Richard Hatchett, *No one is safe until we are all safe*. Science Translational Medicine, 6 Oct 2021, Vol 13, Issue 614 <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abl9900>

Per favorire un accesso il più equo possibile a diagnostici, medicinali e vaccini contro il Covid-19 nell'aprile 2020 l'OMS ha lanciato, in collaborazione con organizzazioni come Unicef, Gavi, Cepi, Bill & Melinda Gates Foundation, un programma denominato ACT Accelerator (Access to Covid-19 Tools Accelerator), che si propone di accelerare lo sviluppo, la produzione e l'accesso equo a test, trattamenti e vaccini contro il Covid-19 ed al cui interno si colloca il programma COVAX, che punta ad assicurare un'equa distribuzione dei vaccini in tutto il mondo, specialmente nelle nazioni con un livello economico medio-basso. Circa 190 nazioni hanno aderito al progetto; tra le grandi potenze globali rimane fuori dall'iniziativa soltanto la Russia: la Cina infatti ha aderito a ottobre 2020, gli USA a gennaio 2021, subito dopo l'insediamento del nuovo presidente Joe Biden⁴²⁴.

In un editoriale pubblicato a gennaio 2021⁴²⁵ dal titolo "Ripristinare la diplomazia dei vaccini", gli autori ricordano come sessant'anni fa, in piena guerra fredda, gli Stati Uniti e l'allora Unione Sovietica collaborarono nella messa a punto dei vaccini che permisero di eradicare la poliomielite. Ciò che occorre oggi è una visione simile, nella quale i vaccini non vengano utilizzati, come sta avvenendo oggi, come strumento geopolitico per allargare la sfera di influenza delle grandi potenze, e una strategia che si articoli intorno a tre punti centrali:

- Distribuire i vaccini nelle nazioni a basso reddito ed aiutare queste nazioni a produrli localmente;
- Ristabilire una governance internazionale sui vaccini, che permetta di avere meccanismi condivisi e affidabili di approvazione e di farmacovigilanza;
- Contrastare le aggressioni antiscientifiche, come quelle promosse da gruppi no-vax internazionali o dalla Russia nei confronti dei vaccini prodotti in Occidente.

All'inizio di ottobre 2021 l'OMS ha aggiornato la propria strategia, che prevede, attraverso la collaborazione con l'ONU ed il potenziamento delle attività dei programmi COVAX e AVAT (African Vaccine Acquisition Trust) l'obiettivo del 40% della popolazione mondiale completamente vaccinata entro la fine del 2021, e del 70% entro metà 2022⁴²⁶. Per realizzare questo obiettivo di vaccinazione estesa, l'OMS ha indicato una serie di fasi successive:

- Fase 1: vaccinazione mirata di tutti gli adulti anziani, degli operatori sanitari e gruppi ad alto rischio di tutte le età, in ogni paese per ridurre le malattie gravi e la morte, proteggendo al contempo i sistemi sanitari a livello globale.
- Fase 2: vaccinazione estensiva di tutti gli adulti in ogni paese per assicurare ulteriori benefici per la salute e consentire una maggiore normalizzazione delle società e delle attività economiche.
- Fase 3: vaccinazione estensiva degli adolescenti per ridurre ulteriormente l'impatto della malattia e il rischio dell'emergere di nuove varianti, riducendo la trasmissione virale.

L'OMS sottolinea inoltre l'importanza che nel raggiungimento degli obiettivi di vaccinazione vi sia allineamento e coordinamento a livello globale. Tutte le nazioni devono muoversi insieme verso questi obiettivi di copertura per ottenere il massimo impatto. Ciò richiede un impegno all'equità tra i paesi e azioni concrete per far fronte a questo impegno. Un'espansione rapida, equa ed uniforme della vaccinazione in tutti i paesi rallenterà l'emergere di nuove varianti e accelererà la cre-

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

425 Hotez PJ, Narayan KMV. *Restoring Vaccine Diplomacy*. JAMA. Published online May 28, 2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7439>

426 News release, *WHO, UN set out steps to meet world COVID vaccination targets*, october 7, 2021. <https://bit.ly/3AoBTQS>

scita dell'economia globale interconnessa.

Secondo molti esperti la disuguaglianza nella distribuzione dei vaccini dipende anche dal sistema internazionale di tutela della proprietà intellettuale, che ostacolerebbe la condivisione della conoscenza scientifica e lo sviluppo di nuovi prodotti per combattere il virus, permettendo di rispondere alla domanda di attrezzature, diagnostici, medicinali, e a costi sostenibili anche nei paesi più poveri. Il 2 ottobre 2020 India e Sudafrica hanno inviato all'Organizzazione mondiale del commercio (WTO) una proposta congiunta⁴²⁷ con cui chiedevano una deroga ai brevetti e agli altri diritti di proprietà intellettuale in relazione a farmaci, vaccini, diagnostici, dispositivi di protezione personale, e le altre tecnologie medicali per tutta la durata della pandemia, sino a quando non fosse stata raggiunta l'immunità di gruppo a livello mondiale. La proposta è sostenuta anche dalla chiesa Cattolica⁴²⁸ e, limitatamente ai vaccini Covid-19, anche dagli Stati Uniti⁴²⁹, ma a distanza di oltre un anno dalla presentazione della proposta le discussioni all'interno del comitato TRIPS (Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights) non sono giunte ad alcuna conclusione.

Le resistenze alla vaccinazione

Man mano che procedono in tutto il mondo le campagne di vaccinazione le autorità pubbliche si trovano ad affrontare la cosiddetta "vaccine hesitancy". I ricercatori della Emory University di Atlanta hanno intervistato circa 4.500 volontari dapprima tra agosto e dicembre 2020 circa la loro intenzione o meno di vaccinarsi, e successivamente tra marzo ed aprile 2021 per sapere se si erano vaccinati o se avevano intenzione di farlo a breve. Tra le persone che durante la prima intervista si erano detti esitanti, oltre i due terzi nella seconda intervista hanno riferito di essersi vaccinati o di avere l'intenzione di farlo a breve, mentre tra coloro che durante la prima intervista si dicevano favorevoli alla vaccinazione solo il 7% ha riferito nel follow-up di aver cambiato idea e di non volersi più vaccinare. La maggiore disponibilità a vaccinarsi è risultata correlata con il livello di istruzione: il 54% dei laureati durante la seconda intervista ha detto di essersi già vaccinato, contro il 43% dei non laureati⁴³⁰.

Per quanto riguarda più specificamente l'Unione Europea, da una analisi condotta ad aprile è emerso che oltre un quarto della popolazione mostra resistenze nei confronti della vaccinazione Covid-19, più tra gli uomini (29%) che tra le donne (25%); queste resistenze sono più frequenti in chi utilizza maggiormente i social media e sono spesso associate a scarsa fiducia nelle autorità di governo⁴³¹. Anche una ricerca realizzata in Gran Bretagna ha evidenziato una correlazione tra una maggiore o minore fiducia nelle autorità o nel governo e una maggiore o minore predisposizione a sottoporsi alla vaccinazione, fenomeno che si accentua ulteriormente in alcune comunità et-

niche e nei gruppi con uno status socio-economico più basso⁴³². Una ricerca realizzata su oltre 44.000 persone che hanno risposto ad un questionario in dodici nazioni, tra cui Stati Uniti, Russia e dieci nazioni a reddito basso e medio in Asia, Africa e America latina, ha fatto emergere che nei paesi più poveri vi è una maggiore fiducia nei vaccini: l'80%, contro il 65% degli Stati Uniti e il 30% della Russia⁴³³. Vi sono infine resistenze alla vaccinazione di natura etico-religiosa, legate all'utilizzo per la ricerca di linee cellulari umane. Per quanto riguarda la Chiesa Cattolica, la Congregazione per la Dottrina della Fede ha stabilito che, in assenza di alternative, "è moralmente accettabile utilizzare i vaccini anti-Covid-19 che hanno usato linee cellulari provenienti da feti abortiti nel loro processo di ricerca e produzione"⁴³⁴. La Conferenza episcopale americana ha sottolineato che, se esiste la possibilità di scegliere, sono preferibili vaccini come Comirnaty o Spikevax, che utilizzano queste linee cellulari solo per i test di efficacia, piuttosto che altri, come Janssen, che le utilizzano anche nel processo di sviluppo e di produzione⁴³⁵.

Quali sono le terapie disponibili?

Al momento non esistono farmaci specifici in grado di bloccare l'infezione da SARS-CoV-2 né di prevenire o curare la polmonite da Covid-19. La malattia si cura come i casi di influenza grave, con terapie di supporto e, nei casi più gravi, supporto meccanico alla respirazione. L'OMS pubblica regolarmente le linee guida più aggiornate sulla gestione clinica dei pazienti⁴³⁶ trattamento del Covid-19 e sui farmaci disponibili⁴³⁷, riportate in forma sintetica anche sul British Medical Journal⁴³⁸, che prevedono al momento le seguenti raccomandazioni:

- corticosteroidi per i pazienti con Covid-19 severo o critico;
- antagonisti dei recettori dell'Interleuchina 6 (tocilizumab e sarilumab) per i pazienti con Covid-19 severo o critico;
- cocktail di anticorpi monoclonali Regeneron (Casirivimab/imevumab) per i pazienti con forme lievi ma a rischio di progredire verso l'ospedalizzazione, e per i pazienti con Covid-19 severo o critico che non abbiano ancora sviluppato gli anticorpi contro il Sars-CoV-2.

Le linee guida suggeriscono inoltre di non utilizzare corticosteroidi per le forme non severe di Covid-19 e di non utilizzare il remdesivir per i pazienti Covid-19 di ogni tipo, a causa delle evidenze non significative legate all'utilizzo di questo medicinale rispetto allo standard di cura. Le linee guida OMS infine raccomandano di non utilizzare ivermectina, idrossiclorochina e lopinavir-ritonavir per pazienti Covid-19 di qualunque grado di severità.

432 Kausik Chaudhuri, Anindita Chakrabarti, et al. *COVID-19 vaccine hesitancy in the UK: A longitudinal household cross-sectional study*. medRxiv, July 14, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.07.09.21260206>

433 Solís Arce, J.S., Warren, S.S., Meriggi, N.F. et al. *COVID-19 vaccine acceptance and hesitancy in low- and middle-income countries*. Nat Med (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01454-y>

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

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

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

437 WHO, *Therapeutics and Covid-19, 24 september 2021*. <https://bit.ly/3dSM2Nj>

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

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

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

429 Office of the United States Trade Representative, *Statement from Ambassador Katherine Tai on the Covid-19 Trips Waiver*, May 5, 2021. <https://bit.ly/33kj9DV>

430 Siegler AJ, Luisi N, Hall EW, et al. *Trajectory of COVID-19 Vaccine Hesitancy Over Time and Association of Initial Vaccine Hesitancy With Subsequent Vaccination*. JAMA Netw Open. 2021;4(9):e2126882. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.26882>

431 D. Ahrendt, M. Mascherini, S. Nivakoski, E. Sándor, *Living, working and COVID-19 (Update April 2021): Mental health and trust decline across EU as pandemic enters another year*. Eurofound, May 2021. <https://doi.org/10.2806/76802>

Sperimentazioni cliniche approvate in Italia al 14 giugno 2021				
data	nome	promotore	destinatari	medicinali sperimentati
26/04/21	A0001B (MAD0004J08)	Toscana Life Sciences	pazienti con recente diagnosi Covid-19 da asintomatico a moderatamente severo	Studio di fase 2/3 sull'anticorpo monoclonale MAD0004J08
03/03/21	SG018 (SNG001)	Synairgen Research Limited	Pazienti Covid-19 ospedalizzati di grado moderato	SNG001, formulazione di interferon beta assunta per inalazione
19/02/21	ASPERUM	Az. Osped. Universitaria Integrata Verona	Pazienti ospedalizzati per Covid-19	Acido acetilsalicilico nella prevenzione della polmonite grave da SARS-CoV-2 nei pazienti ospedalizzati
19/02/21	COVITAR	ReiThera	adulti ed anziani sani	Studio Clinico di Fase 2/3 del vaccino a vett. virale GRAd-COV2 per COVID-19
09/02/21	TACKLE Study	AstraZeneca	pazienti ambulatoriali adulti con Covid-19	AZD7442, cocktail di anticorpi monoclonali
03/02/21	COVID-EVAX	Takis	volontari sani adulti	Studio di Fase I/II sul vaccino a DNA plasmidico COVID-eVax
03/02/21	ANTICIPANT	AOU Modena	pazienti con polmonite severa da Covid-19 che non rispondono ai corticosteroidi	Tocilizumab, anticorpo monoclonale umanizzato attivo contro il recettore dell'Interleuchina-6 utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide
02/02/21	MAD0004J08	Toscana Life Sciences	adulti sani	Studio di fase 1 sull'anticorpo monoclonale MAD0004J08
28/01/21	SAVE-MORE	Hellenic Institute for the Study of Sepsis	pazienti con insufficienza respiratoria grave da Covid-19	anakinra, antagonista del recettore per la interleuchina-1(IL-1) utilizzato usato per il trattamento dell'artrite reumatoide e di altre gravi patologie infiammatorie
22/01/21	MK-4482 non ospedalizzati	MSD	pazienti adulti non ospedalizzati con Covid-19	MK-4482 (molnupiravir), farmaco antivirale sperimentale somministrato per via orale e sviluppato per il trattamento dell'influenza
22/01/21	MK-4482 ospedalizzati	MSD	pazienti adulti ospedalizzati con Covid-19	MK-4482 (molnupiravir), farmaco antivirale sperimentale somministrato per via orale e sviluppato per il trattamento dell'influenza
18/01/21	REPAVID-19 Fase 3	Dompè Farmaceutici	pazienti ospedalizzati con polmonite grave da COVID-19	Reparixin, inibitore del recettore della chemochina CXC di tipo 1 (CXCR1) e 2 (CXCR2), utilizzato per il trattamento di varie forme tumorali e come terapia di supporto ai pazienti sottoposti a trapianto di isole pancreatiche
07/01/21	INCIPIIT	Policlinico San Matteo di Pavia	Pazienti caduti on polmonite COVID-19	Utilizzo per inalazione della ciclosporina A, farmaco immunosoppressore con attività anti pan-virale
05/01/21	REMAP-CAP	University medical center Utrecht - Humanitas Milano	pazienti adulti COVID-19 in terapia intensiva	1) trattamento con immunomodulatori (Tocilizumab, anakinra, sarilumab, Interferon beta-1a). 2) Vitamina C.
28/12/20	RESCAT	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena	pazienti affetti da polmonite da SARS-CoV-2	Studio multicentrico di fase I/IIa sull'impiego di cellule stromali mesenchimali (MSC), un tipo di cellule staminali in grado di produrre fattori antinfiammatori potenzialmente in grado di ridurre la gravità delle lesioni polmonari
28/12/20	CONVINCE-Edoxaban_Colchicina	Insel Gruppe - Berna	pazienti affetti da COVID-19 in ambiente extra ospedaliero	Sicurezza ed efficacia dell'utilizzo di Edoxaban, farmaco anticoagulante, e/o della Colchicina, farmaco utilizzato per il trattamento della gotta e di varie sindromi infiammatorie tra le quali la cosiddetta "Febbre Mediterranea Familiare"
10/12/20	hzVSF_v13-0006	ImmuneMed Inc	pazienti affetti da polmonite COVID-19	hzVSF, farmaco antivirale ad ampio spettro sviluppato dalla società farmaceutica coreana ImmuneMed
09/12/20	ALXN1210-COV-305-ALEXION	Alexion Pharmaceuticals	pazienti COVID-19 con polmonite grave	ravulizumab, anticorpo monoclonale umanizzato utilizzato per il trattamento della emoglobinuria parossistica notturna o sindrome di Strübing-Marchiafava-Micheli
25/11/20	ACTIVE4	University of Pittsburgh	pazienti COVID-19 adulti ospedalizzati	Sicurezza ed efficacia delle terapie antitrombotiche a base dei seguenti farmaci: eparina non frazionata, enoxaparina, dalteparina, Tinzaparina, fondaparina, eparina
25/11/20	RCT-MP-COVID-19	Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia	pazienti affetti da polmonite da SARS-CoV2	Metilprednisolone, ormone steroideo sintetico utilizzato come antinfiammatorio
11/11/20	CT-P59 non ospedalizzati	Celltrion Inc	Pazienti non ospedalizzati con infezione da SARS-CoV-2	CT-P59 o regdanvimab, anticorpo monoclonale prodotto dalla società farmaceutica coreana Celltrion
11/11/20	CT-P59 ospedalizzati	Celltrion Inc	Pazienti ospedalizzati con infezione da SARS-CoV-2	CT-P59 o regdanvimab, anticorpo monoclonale prodotto dalla società farmaceutica coreana Celltrion
06/11/20	ANTIICIPATE	Istituto di Farmacologia Traslazionale (IFT), CNR, Roma	pazienti Covid-19 anziani	interferon b-1a, un interferone usato per il trattamento della sclerosi multipla
31/10/20	RLX0120- raloxifene	Dompè Farmaceutici	pazienti Covid-19 adulti paucisintomatici	Raloxifene, modulatore selettivo del recettore degli estrogeni, utilizzato nel trattamento dell'osteoporosi nelle donne in menopausa.
11/09/20	COVITAMIND	Istituto Europeo di Oncologia	pazienti oncologici in trattamento attivo	Colecalciferolo (Vitamina D), favorisce il riassorbimento di calcio a livello renale, l'assorbimento intestinale di fosforo e calcio ed i processi di mineralizzazione dell'osso. Inoltre promuove la differenziazione cellulare, riduce la proliferazione e induce l'apoptosi
17/08/20	COV-BARRIER	Eli Lilly	pazienti con infezione da Covid-19	Baricitinib, inibitore selettivo delle Janus chinasi Jak1 e Jak2, utilizzato per il trattamento di forme di artrite reumatoride resistenti ad altre terapie
07/08/20	ABC-110	RedHill Biopharma Ltd	soggetti adulti, ospedalizzati affetti da polmonite da SARS-CoV-2	Opaganib, inibitore selettivo della sfingosina chinasi-2 (SK2) con proprietà antitumorali, antivirali ed antinfiammatorie
04/08/20	GS-US-540-5823	Gilead Sciences	pazienti Covid-19 dalla nascita sino a 18 anni	Remdesivir, farmaco antivirale sviluppato per il trattamento delle malattie collegate al virus Ebola e Marburg
29/07/20	RT-COV-2	ReiThera	adulti ed anziani sani	Studio Clinico di Fase 1 del vaccino a vett. virale GRAd-COV2 per COVID-19
25/06/20	MiR-AGE - ABX464	Abivax	pazienti Covid-19 con età>= 65 anni e pazienti con età>=18 anni con almeno un fattore di rischio aggiuntivo	ABX464, candidato farmaco attualmente in fase di trial per il trattamento dell'HIV e della colite ulcerosa
25/06/20	INTERCOP	Ospedale San Raffaele - Milano	pazienti Covid-19 ospedalizzati	interferon b-1a, un interferone usato per il trattamento della sclerosi multipla
01/06/20	COVER-Ivermectina	Istituto Don Calabria - Negrar (VR)	pazienti con Covid-19 in fase iniziale	ivermectina, farmaco vermicide utilizzato per il trattamento di pidocchi del capo, scabbia, oncocercosi, strongiloidosi e filariosi linfatica

Fonte: AIFA

Sperimentazioni cliniche approvate in Italia al 14 giugno 2021				
data	nome	promotore	destinatari	medicinali sperimentati
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 Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Firenze	pazienti domiciliari con infezione sintomatica da SARS-CoV-2	Colchicina, farmaco utilizzato per il trattamento della gotta e di varie sindromi infiammatorie tra le quali la cosiddetta "Febbre Mediterranea Familiare"
15/05/20	TOFACOV-2	Ospedali Riuniti di Ancona	pazienti con polmonite da Covid-19 in fase precoce	tofacitinib, inibitore selettivo delle Janus chinasi jak1 e jak3 utilizzato per il trattamento di artrite reumatoide, artrite psoriatice, spondilite anchilosante e colite ulcerosa, in associazione con idrossiclorochina, utilizzata per la prevenzione ed il trattamento della malaria
15/05/20	STAUNCH-19	Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena	pazienti critici con polmonite severa da Covid-19	enoxaparina ed eparina non frazionata, farmaci utilizzati come antitrombotici metilprednisolone, ormone steroideo sintetico utilizzato come antinfiammatorio
15/05/20	TSUNAMI	Ministero della Salute - Istituto Superiore di Sanità - AIFA - 56 centri clinici in 12 Regioni italiane	pazienti con polmonite severa da Covid-19	Plasma ottenuto da pazienti convalescenti da Covid-19
13/05/20	RUXCovid	Novartis Pharma	pazienti con Covid-19 associato a tempesta citochinica	Ruxolitinib, inibitore selettivo delle Janus chinasi Jak1 e Jak2, usato per il trattamento della mielofibrosi, un tipo di tumore del midollo osseo
08/05/20	EMOS-Covid	Ospedale Fatebenefratelli-Sacco - Milano	pazienti con polmonite da Covid-19 con insufficienza respiratoria moderata-grave	Enoxaparina, eparina a basso peso molecolare utilizzata come antitrombotico
08/05/20	DEF-IVID19	Ospedale San Raffaele - Milano	pazienti con polmonite severa da Covid-19	Defibrotide, miscela di oligonucleotidi a singolo filamento utilizzata per il trattamento delle trombosi venose profonde e delle tromboflebiti.
07/05/20	COMBAT-19	Ospedale San Raffaele - Milano	pazienti con polmonite severa da Covid-19	Mavrilimumab, anticorpo monoclonale umano attivo contro il fattore stimolante di colonie di macrofagi granulociti (CD116), utilizzato come farmaco investigazionale per il trattamento dell'artrite reumatoide
07/05/20	PRECOV	Ospedale San Raffaele - Milano	prevenzione per gli operatori sanitari a rischio	idrossiclorochina, utilizzata per la prevenzione ed il trattamento della malaria
07/05/20	ARCO	INMI "L. Spallanzani" - Roma	terapia domiciliare per pazienti Covid-19	Utilizzo per via orale di farmaci antivirali: idrossiclorochina, utilizzata per la prevenzione ed il trattamento della malaria Lopinavir-ritonavir, combinazione farmacologica utilizzata per l'infezione da HIV Darunavir-cobicistat, combinazione farmacologica utilizzata per l'infezione da HIV favipiravir, farmaco antivirale utilizzato in Giappone per il trattamento dell'influenza"
06/05/20	CAN-Covid	Novartis Research and Development	pazienti con polmonite da Covid-19	Canakinumab, anticorpo monoclonale umano anti Interleuchina-1Beta usato per molte malattie autoinfiammatorie come le cosiddette febbri periodiche
05/05/20	FibroCov	Policlinico Universitario Agostino Gemelli - Roma	pazienti Covid-19 ospedalizzati	Pamrevlumab, anticorpo monoclonale umanizzato utilizzato per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica e del tumore del pancreas
05/05/20	HS216C17	Ospedale Fatebenefratelli-Sacco - Milano	pazienti forme moderate di Covid-19	Favipiravir, farmaco antivirale utilizzato in Giappone per il trattamento dell'influenza
04/05/20	AZI-RCT-Covid-19	Università del Piemonte Orientale - Vercelli	pazienti con polmonite da Covid-19	Associazione di idrossiclorochina (farmaco antimalarico) più azitromicina (antibiotico ad ampio spettro) rispetto all'utilizzo della sola idrossiclorochina
01/05/20	BREATH - Baricitinib	Policlinico San Matteo di Pavia	pazienti con polmonite da Covid-19	baricitinib, inibitore selettivo delle Janus chinasi Jak1 e Jak2, utilizzato per il trattamento di forme di artrite reumatoide resistenti ad altre terapie
01/05/20	AMMURAVID	Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT)	pazienti con forme non severe di Covid-19	Utilizzo di immunomodulatori in aggiunta al farmaco antivirale remdesivir remdesivir + tocilizumab, anticorpo monoclonale umanizzato attivo contro il recettore dell'Interleuchina-6 utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide remdesivir + sarilumab, anticorpo monoclonale umano attivo contro il recettore dell'Interleuchina-6 utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide remdesivir + siltuximab, anticorpo monoclonale attivo contro il recettore dell'Interleuchina-6 utilizzato nel trattamento di varie forme tumorali remdesivir + canakinumab, anticorpo monoclonale umano anti Interleuchina-1Beta usato per molte malattie autoinfiammatorie come le cosiddette febbri periodiche remdesivir + baricitinib, inibitore selettivo delle Janus chinasi Jak1 e Jak2, utilizzato per il trattamento di forme di artrite reumatoide resistenti ad altre terapie remdesivir + metilprednisolone, ormone steroideo sintetico utilizzato come antinfiammatorio
28/04/20	XPORT-CoV-1001	Karyopharm Therapeutics Inc	pazienti Covid-19 ospedalizzati	Selixenor, inibitore selettivo dell'esportina 1, proteina che media l'esportazione di oltre 200 proteine tra cui le proteine del virus SARS-CoV ed altre con funzioni di regolazione della risposta infiammatoria
28/04/20	ESCAPE	INMI "L. Spallanzani" - Roma	pazienti con polmonite severa da Covid-19	Sarilumab, anticorpo monoclonale umano attivo contro il recettore dell'Interleuchina-6 utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide
27/04/20	PROTECT	Ist. Scientifico Romagnolo per lo studio e la cura dei tumori - Meldola (FC)	prevenzione e trattamento precoce del Covid-19	Idrossiclorochina, utilizzata per la prevenzione ed il trattamento della malaria
24/04/20	REPAVID-19	Dompè Farmaceutici - Ospedale San Raffaele - Milano	pazienti ospedalizzati con polmonite da Covid-19	Reparixin, inibitore del recettore della chemochina CXC di tipo 1 (CXCR1) e 2 (CXCR2), utilizzato per il trattamento di varie forme tumorali e come terapia di supporto ai pazienti sottoposti a trapianto di isole pancreatiche
24/04/20	Covid-SARI	Ospedale Fatebenefratelli-Sacco - Milano	pazienti Covid-19 ospedalizzati	Sarilumab, anticorpo monoclonale umano attivo contro il recettore dell'Interleuchina-6 utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide

Fonte: AIFA

Sperimentazioni cliniche approvate in Italia al 14 giugno 2021				
data	nome	promotore	destinatari	medicinali sperimentati
22/04/20	X-Covid	ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	pazienti ospedalizzati con forme moderate o severe di Covid-19	Enoxaparina, eparina a basso peso molecolare utilizzata come antitrombotico
22/04/20	BARCIVID	Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana	pazienti ospedalizzati con forme severe o critiche di Covid-19	Baricitinib, inibitore selettivo delle Janus chinasi Jak1 e Jak2, utilizzato per il trattamento di forme di artrite reumatoide resistenti ad altre terapie
22/04/20	INHIXACovid	Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche dell'Università di Bologna	pazienti ospedalizzati con forme moderate o severe di Covid-19	Enoxaparina, eparina a basso peso molecolare utilizzata come antitrombotico
20/04/20	ColCovid	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma	pazienti Covid-19	Colchicina, farmaco utilizzato per il trattamento della gotta e di varie sindromi infiammatorie tra le quali la cosiddetta "Febbre Mediterranea Familiare"
11/04/20	COLVID-19	Dipartimento di Medicina dell'Azienda Ospedaliera di Perugia	pazienti Covid-19	Colchicina, farmaco utilizzato per il trattamento della gotta e di varie sindromi infiammatorie tra le quali la cosiddetta "Febbre Mediterranea Familiare"
09/04/20	SOLIDARITY	OMS/Università di Verona	pazienti Covid-19 ospedalizzati	remdesivir, cloroquina/idrossicloroquina, lopinavir/ritonavir, interferone, contro standard di cura
08/04/20	Hydro-Stop	Az. San. Unica Regionale delle Marche - Area Vasta 5 - Ascoli Piceno	trattamento precoce non ospedaliero di pazienti Covid-19	Idrossicloroquina, utilizzata per la prevenzione ed il trattamento della malaria
30/03/20	Tocilizumab 2020-001154-22	F. Hoffmann-La Roche Ltd.	pazienti con polmonite da Covid-19	Tocilizumab, anticorpo monoclonale umanizzato attivo contro il recettore dell'Interleuchina-6 utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide
30/03/20	COP-COV	Istituto Don Calabria - Negrar (VR) - Università di Oxford (UK)	profilassi per la prevenzione del Covid-19	Cloroquina e idrossicloroquina, farmaci utilizzati per la prevenzione ed il trattamento della malaria
27/03/20	RCT-TCZ-Covid-19*	Azienda Unità Sanitaria Locale - Reggio Emilia	pazienti con polmonite da Covid-19	Tocilizumab, anticorpo monoclonale umanizzato attivo contro il recettore dell'Interleuchina-6 utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide
26/03/20	Sarilumab Covid-19	Sanofi-Aventis Recherche & Développement	pazienti Covid-19 ospedalizzati	Sarilumab, anticorpo monoclonale umano attivo contro il recettore dell'Interleuchina-6 utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide
25/03/20	Sobi.IMMUNO-101	Swedish Orphan Biovitrum International (SOBI) - INMI "Lazzaro Spallanzani" - Roma	pazienti Covid-19 con iper-infiammazione e distress respiratorio	Emapalumab, anticorpo monoclonale umano anti-interferone gamma utilizzato per il trattamento della linfocitopenia emofagocitica anakinra, antagonista del recettore per la interleuchina-1(IL-1) utilizzato usato per il trattamento dell'artrite reumatoide e di altre gravi patologie infiammatorie
18/03/20	TOCIDVID-19	Istituto Nazionale Tumori - Fondazione G. Pascale - Napoli	pazienti con polmonite da Covid-19	Tocilizumab, anticorpo monoclonale umanizzato attivo contro il recettore dell'Interleuchina-6 e sviluppato per il trattamento dell'artrite reumatoide
11/03/20	GS-US-540-5773	Gilead Sciences	pazienti con forme severe di Covid-19	Remdesivir, farmaco antivirale sviluppato per il trattamento delle malattie collegate ai virus Ebola e Marburg
11/03/20	GS-US-540-5774	Gilead Sciences	pazienti con forme moderate di Covid-19	Remdesivir, farmaco antivirale sviluppato per il trattamento delle malattie collegate ai virus Ebola e Marburg

Fonte: AIFA

Per quanto riguarda l'Italia, 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 AIFA⁴³⁹. Il Ministero della Salute ha emanato a novembre 2020, ed aggiornato ad aprile 2021, una circolare⁴⁴⁰ sulla gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2. nella circolare vengono indicati gli strumenti di monitoraggio domiciliare, tra cui il pulsossimetro, viene individuato un "Early Warning Score" che in base a determinati parametri clinici permette di quantificare la gravità del quadro clinico e la sua evoluzione, e vengono forniti i principi di gestione della terapia farmacologica a domicilio:

- costante monitoraggio dei parametri virali, delle condizioni cliniche, del livello di ossigeno nel sangue tramite il pulsossimetro;
- trattamento sintomatico di febbre e dolori articolari con paracetamolo e anti-infiammatori non steroidei;
- appropriata nutrizione ed idratazione, e attività fisica per quanto possibile, in particolar modo per i pazienti di età avanzata;
- valutazione dell'uso degli anticorpi monoclonali per i pazienti a rischio di evoluzione verso forme gravi della malattia;
- prosecuzione delle terapie in atto, comprese quelle immunosoppressive (es. pazienti trapiantati) salvo diversa indicazione da parte dello specialista curante;

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

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

- non utilizzare corticosteroidi, il cui utilizzo nella terapia precoce si è rivelato inutile quando non dannoso, e il cui utilizzo può essere considerato soltanto in pazienti con fattori di rischio consistenti e che richiedono ossigenoterapia, nel caso in cui il sovraccarico ospedaliero ne renda impossibile il ricovero;
- non utilizzare eparina, il cui utilizzo è indicato soltanto nei soggetti immobilizzati per l'infezione in atto;
- evitare l'utilizzo empirico di antibiotici.

La circolare del ministero ricorda inoltre l'assoluta assenza di evidenze a supporto di farmaci come l'idrossicloroquina o di supplementi vitaminici o integratori alimentari e rimanda, per maggior dettaglio sui trattamenti più indicati sulla base delle attuali evidenze scientifiche, alle schede disponibili sul sito dell'AIFA⁴⁴¹.

Tra i farmaci più frequentemente utilizzati in automedicazione contro alcuni sintomi del Covid-19 vi sono i cosiddetti FANS, i Farmaci anti-infiammatori non steroidei. Uno studio osservazionale realizzato in Gran Bretagna non ha riscontrato significative differenze nel grado di severità e nel decorso della malattia tra i pazienti ospedalizzati che assumevano regolarmente questi farmaci e chi non li assumeva. Le terapie basate sui FANS possono quindi proseguire anche durante l'infezione, così come il loro utilizzo per contrastare i sintomi del Covid-19 lieve nella terapia domiciliare⁴⁴².

In tutto il mondo sono in corso migliaia di trial clinici per verificare

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

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

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 3.505 studi randomizzati controllati, di cui 702 riguardano interventi di profilassi preventiva, 2.644 trattamenti e 159 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 (586), antinfiammatori, immunomodulatori o inibitori della Kinase o della proteasi (471), antimalarici, da soli o in associazione con altri farmaci (421), anticorpi monoclonali (362), antimicrobici, da soli o in associazione con altri medicinali (287), anticoagulanti (140)⁴⁴³.

In Italia l'AIFA, a seguito del decreto legge cosiddetto "CuraItalia"⁴⁴⁴, ha adottato procedure straordinarie e semplificate per la presentazione e l'approvazione delle sperimentazioni e degli usi compassionevoli dei farmaci nell'utilizzo contro il Covid-19. Tale percorso prevede una valutazione da parte della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) di AIFA e del comitato etico dell'Istituto Nazionale Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani". Sul sito dell'AIFA è disponibile una sezione apposita dedicata al Covid-19, nella quale sono disponibili tutte le informazioni sulle sperimentazioni in corso⁴⁴⁵. Alla data del 14 giugno 2021 sono state approvate 71 sperimentazioni.

L'utilizzo contro il Covid-19 di farmaci già approvati per altre patologie (detto anche repurposing) è di grande interesse, perché velocizzerebbe notevolmente il trasferimento nella pratica terapeutica. Purtroppo però molti farmaci che si sono rivelati efficaci in vitro hanno poi fallito nei test in vivo. Secondo alcuni ricercatori il presunto effetto antivirale di molti farmaci testati in vitro non dipenda dalle proprietà intrinseche del farmaco stesso ma dalla fosfolipidosi, un accumulo eccessivo di fosfolipidi nei tessuti che può essere innescato da farmaci e che i ricercatori hanno notato essere spesso presente nelle cellule nelle quali la replicazione del coronavirus risulta inibita⁴⁴⁶.

I medicinali che vengono testati in tutto il mondo contro il Covid-19 sono di due tipi: antivirali, o comunque farmaci che cercano di impedire il contagio ovvero di eliminare o ridurre la quantità del patogeno, cioè il virus SARS-CoV-2; e farmaci 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")⁴⁴⁷. L'Accademia dei Lincei ha pubblicato un documento che passa in rassegna le evidenze ad oggi disponibili sull'efficacia e la sicurezza di nuovi farmaci per la prevenzione e il trattamento di Covid-19 e delle sue complicanze, nonché di

443 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).

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

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

446 Tia A. Tummino, Veronica V. Rezelj, et al. *Drug-induced phospholipidosis confounds drug repurposing for SARS-CoV-2*. *Science*, 30 Jul 2021:Vol. 373, Issue 6554, pp. 541-547. <https://doi.org/10.1126/science.aba4708>

447 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)

alcuni farmaci già in uso per altre patologie⁴⁴⁸.

Per razionalizzare le attività di trial sui farmaci ed ottenere in un tempo più breve robuste evidenze scientifiche sull'efficacia dei trattamenti, l'OMS ha organizzato un grande studio internazionale, denominato SOLIDARITY. Lo studio ha testato su 11.330 pazienti di 405 ospedali in 30 diversi paesi quattro farmaci. I risultati del trial⁴⁴⁹ indicano chiaramente che questi farmaci hanno mostrato scarso o nessun effetto sulla mortalità a 28 giorni, sull'inizio del trattamento di ventilazione, sulla durata della degenza ospedaliera. Questi gli esiti del trial per quanto riguarda la mortalità:

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

Per quanto riguarda l'interferon, in uno studio randomizzato controllato⁴⁵⁰ condotto su un totale di 98 pazienti in nove ospedali del Regno Unito la somministrazione di questo farmaco tramite inalazione (il trial SOLIDARITY utilizzava invece la somministrazione tramite iniezione) ha raddoppiato la probabilità di miglioramento clinico al quindicesimo o sedicesimo giorno rispetto ai pazienti che hanno ricevuto un placebo. Il 22% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo si sono gravemente ammalati e hanno richiesto una ventilazione meccanica, contro il 13% di quelli che hanno ricevuto l'interferon. Tutti i 48 pazienti del gruppo dell'interferon sono sopravvissuti, mentre tre dei 50 che hanno ricevuto il placebo sono morti.

L'utilizzo dell'interferon in aggiunta al remdesivir non ha dimostrato un miglioramento dell'esito clinico rispetto all'utilizzo del solo remdesivir. Un trial clinico condotto in cinque nazioni (Giappone, Messico, Singapore, Corea del Sud e USA) tra il 5 agosto e l'11 novembre 2020 su circa mille pazienti ospedalizzati con polmonite da Covid-19 e saturazione inferiore al 94% o necessità di ossigeno non ha evidenziato alcun vantaggio della terapia combinata rispetto al solo remdesivir: la durata dei sintomi è stata di 8,7 giorni in media contro 8,5, il tempo di recupero medio di cinque giorni per entrambi i gruppi. Il tasso di mortalità a 28 giorni è stato del 3% per il gruppo remdesivir-interferon contro 5% per il solo remdesivir, ma il 60% dei pazienti che avevano necessità di ossigeno ad alto flusso trattati con interferon-remdesivir ha avuto gravi reazioni avverse, contro il 24% di chi ha ricevuto il solo remdesivir⁴⁵¹.

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

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

450 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)

451 Andre C Kalil, Aneesh K Mehta, et al. *Efficacy of interferon beta-1a plus remdesivir compared with remdesivir alone in hospitalised adults with COVID-19: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. *The Lancet Resp. Med.*,

Per quanto riguarda il remdesivir, nonostante le evidenze emerse dal trial OMS, l'agenzia statunitense FDA (Food and Drug Administration) dopo aver concesso a questo farmaco l'autorizzazione per l'uso in emergenza all'inizio di maggio 2020, a fine ottobre ne ha approvato l'uso per i pazienti Covid-19 che richiedono il ricovero in ospedale. L'approvazione è stata concessa sulla base di tre studi randomizzati controllati, tra cui lo studio ACTT-1, finanziato dal NIAID, che ha evidenziato⁴⁵², 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%. Un altro studio, promosso dalla casa produttrice Gilead su poco meno di 30.000 pazienti trattati con remdesivir tra agosto e novembre 2020, ha stimato una riduzione del 24% della mortalità a 14 giorni e del 12% della mortalità a 28 giorni⁴⁵³.

Un trial su questo farmaco, realizzato alla Johns Hopkins University, ha evidenziato una riduzione del tempo di recupero clinico da sette a cinque giorni, mentre il tasso di mortalità a 28 giorni non è stato considerato statisticamente rilevante⁴⁵⁴. Uno studio osservazionale condotto sulle cartelle cliniche di oltre 2.300 pazienti adulti ricoverati con Covid-19 confermato tra il 1 maggio e l'8 ottobre 2020 in 123 ospedali che fanno capo al sistema di assistenza sanitaria dei veterani delle forze armate USA ha evidenziato che il trattamento con remdesivir non ha ridotto il tasso di sopravvivenza a 30 giorni, ma ha mediamente allungato la durata delle degenze ospedaliere⁴⁵⁵. Da ultimi, i risultati del trial pan-europeo DisCoVeRy, coordinato dall'INSERM, l'Istituto nazionale francese della salute e della ricerca medica, confermano l'assenza di qualunque beneficio clinico del remdesivir rispetto allo standard di cura per i pazienti ospedalizzati che richiedevano la somministrazione di ossigeno⁴⁵⁶.

Il Veklury (questo il nome commerciale del farmaco) è stato approvato anche dalle agenzie regolatorie di Giappone e Regno Unito, e il 25 giugno 2020 anche l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha emanato una "conditional market authorization" all'utilizzo del remdesivir per il trattamento del Covid-19 in adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e di peso superiore a 40 chili con polmonite e che richiedono ossigeno supplementare⁴⁵⁷. A seguito del rilascio

Oct. 18, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00384-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00384-2)

452 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>

453 Essy Mozaffari, Aastha Chandak, et al. *Remdesivir treatment in hospitalized patients with COVID-19: a comparative analysis of in-hospital all-cause mortality in a large multi-center observational cohort*. Clinical Infectious Diseases, 2021, ciab875, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab875>

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

455 Ohl ME, Miller DR, Lund BC, et al. *Association of Remdesivir treatment with survival and length of hospital stay among US veterans hospitalized with COVID-19*. JAMA Netw Open. 2021;4(7):e2114741. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.14741>

456 Florence Ader, Maude Bouscambert-Duchamp, et al. *Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial*. The Lancet Inf. Dis., sept. 14, 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00485-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00485-0)

457 <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.

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 comunicato⁴⁵⁸ 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.

Altri farmaci, ampiamente utilizzati nelle prime fasi della malattia, hanno mostrato di non avere alcun effetto sull'infezione da SARS-CoV-2. Tra questi l'azitromicina, un antibiotico che aveva mostrato qualche attività in vitro anche contro il virus SARS-CoV-2, ma per il quale il trial RECOVERY ha dimostrato un beneficio nullo in termini di riduzione della mortalità, di durata del ricovero ospedaliero, di riduzione del rischio di essere sottoposti a ventilazione meccanica invasiva⁴⁵⁹.

Tra i farmaci di cui è stata acclarata l'inefficacia, l'idrossiclorochina è certamente la più famosa, essendo stata al centro di controversie politiche - è stata fortemente promossa, senza alcuna evidenza che ne decretasse l'efficacia, dal presidente americano Trump e da quello brasiliano Bolsonaro - nonché di veri e propri colpi di scena editoriali, come il grande studio osservazionale⁴⁶⁰ pubblicato e poi rapidamente ritirato dalla rivista Lancet dopo che erano emerse irregolarità nella raccolta dei dati. Oltre che nel trattamento dei pazienti ospedalizzati, l'idrossiclorochina non si è dimostrata efficace neanche nella profilassi delle persone che esposte al virus. Molteplici studi condotti sull'argomento non hanno dimostrato differenze significative di incidenza dell'infezione tra le persone sane alle quali è stato somministrato il farmaco⁴⁶¹. Stesso esito per il suo utilizzo terapeutico: una rassegna degli studi randomizzati controllati condotti su questo farmaco ha dimostrato che l'idrossiclorochina, oltre a non ridurre il rischio di infezione se somministrata a scopo profilattico o dopo una esposizione ad una persona infetta, non riduce il rischio di ospedalizzazione per i pazienti con Covid-19 moderato, e non riduce il rischio di ricorso alla ventilazione assistita per i pazienti ospedalizzati⁴⁶².

L'OMS, nelle sue linee guida sui medicinali per la prevenzione del Covid-19, ha espresso una "forte raccomandazione" contro l'utilizzo

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

459 RECOVERY Collaborative Group, *Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial*. The Lancet, Volume 397, Issue 10274, 13–19 February 2021, Pages 605–612. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00149-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00149-5)

460 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)

461 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>

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>

Reis G, Moreira Silva, et al. *Effect of Early Treatment With Hydroxychloroquine or Lopinavir and Ritonavir on Risk of Hospitalization Among Patients With COVID-19: The TOGETHER Randomized Clinical Trial*. JAMA Netw Open. 2021;4(4):e216468. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.6468>

462 Paulo Ricardo Martins-Filho, Lis Campos Ferreira, et al. *Efficacy and safety of hydroxychloroquine as pre-and post-exposure prophylaxis and treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of blinded, placebo-controlled, randomized clinical trials*. The Lancet Regional health Americas, aug. 28, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100062>

di questo farmaco per la prevenzione della malattia⁴⁶³. Il trial nazionale britannico RECOVERY ha sospeso l'utilizzo dell'idrossiclorochina dopo aver constatato che questo farmaco non mostra alcuna superiorità sugli altri trattamenti nella cura dei pazienti ospedalizzati con Covid-19. Il comitato di sicurezza dell'autorità europea EMA, dopo una segnalazione dell'Agenzia spagnola per i medicinali AEMPS, ha segnalato inoltre un legame tra l'uso di questi medicinali e il rischio di disturbi psichiatrici e comportamenti suicidi⁴⁶⁴. In Italia l'AIFA, anche a seguito di una sentenza del Consiglio di Stato⁴⁶⁵, 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 ne raccomanda l'utilizzo, e le eventuali prescrizioni nei singoli casi si configurano come utilizzo off label⁴⁶⁶. 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 sia efficace nel trattamento della malattia, e comunque i potenziali benefici non sono tali da bilanciare i rischi di complicanze ed altri effetti collaterali noti. La Cina invece mantiene tuttora questo farmaco nelle sue linee guida per il trattamento del Covid-19.

Un farmaco sul quale sono state effettuate numerose sperimentazioni è l'ivermectina, farmaco antiparassitario ad ampio spettro usato sia in ambito umano che veterinario, che fa parte della lista delle medicine essenziali dell'OMS e che ha mostrato promettente attività contro il virus in vitro e in modelli animali. Un trial randomizzato condotto in Egitto⁴⁶⁷, che aveva evidenziato un miglioramento clinico e una riduzione della mortalità e che forniva le maggiori evidenze a favore dell'uso di questo farmaco, è stato ritirato nel mese di luglio 2021, dopo che sono state avanzate dalla comunità scientifica molteplici accuse di falsificazione dei dati, plagio e violazioni etiche; viceversa un trial randomizzato realizzato in Colombia non ha mostrato miglioramenti apprezzabili rispetto al trattamento con placebo⁴⁶⁸. Una meta-analisi di dieci studi randomizzati con somministrazione di questo farmaco contro placebo o standard di cura, per un totale di 1.173 pazienti sottoposti ad analisi, ha rilevato che l'utilizzo dell'ivermectina su pazienti con Covid lieve non ha ridotto il tasso di mortalità né la durata del ricovero o la risoluzione dell'infezione, e non ha causato alcun miglioramento delle manifestazioni cliniche dei pazienti⁴⁶⁹. Una revisione sistematica pubblicata nel luglio 2021, che ha raccolto i dati di 14 studi completati, non ha portato ad alcun risultato con-

clusivo circa l'utilità dell'ivermectina: né tra i pazienti ospedalizzati, né tra i pazienti ambulatoriali, né infine se usata a scopo profilattico⁴⁷⁰. Sia l'OMS che l'EMA hanno raccomandato⁴⁷¹ di non utilizzare questo farmaco per il trattamento del Covid-19 al di fuori di studi clinici controllati.

Altro farmaco presente nella lista delle medicine essenziali dell'OMS che potrebbe avere effetto sul contenimento del virus è la clofazimina, farmaco con potente azione antinfiammatoria utilizzato per varie malattie dermatologiche tra cui la lebbra. Una ricerca realizzata dalle Università di San Diego, Hong Kong e Copenhagen ha evidenziato, per il momento in vitro, che questo farmaco possiede una capacità di inibire la replicazione non soltanto del SARS-CoV-2, ma anche di altri coronavirus. In un modello animale (criceto) la somministrazione profilattica o terapeutica di clofazimina ha ridotto significativamente la carica virale, e ha anche mitigato l'infiammazione associata all'infezione virale. L'applicazione combinata di clofazimina e remdesivir ha mostrato una sinergia antivirale in vitro e in vivo, e ha limitato lo shedding virale nel tratto respiratorio superiore⁴⁷².

Alcuni ricercatori della Columbia University di New York hanno messo a punto uno spray nasale antivirale che potrebbe essere utilizzato a scopo preventivo per impedire l'infezione da SARS-CoV-2. Lo spray contiene un lipopeptide, costituito da una particella di colesterolo legata ad una catena di aminoacidi, i mattoni delle proteine, che corrisponde esattamente ad un tratto di aminoacidi nella proteina spike del virus. Il lipopeptide si aggancia come una cerniera a una delle catene di aminoacidi della proteina spike, impedendo in questo modo al virus di iniettare il suo RNA nella cellula umana. Lo spray si è dimostrato sinora efficace in test in vitro e sui furetti⁴⁷³, animali spesso utilizzati nelle ricerche sui patogeni respiratori perché i loro polmoni sono molto simili a quelli dell'uomo. In un altro esperimento⁴⁷⁴ si è osservato che comuni collutori orali a base di cloruro di cetilpiridinio, Etil lauroil arginato e povidone iodio (PVP-I) riescono ad eliminare il virus nelle colture cellulari, anche se occorreranno ulteriori studi per determinare se queste formulazioni possono inattivare il virus anche in vivo nella cavità oro-faringea, e se ciò possa avere un impatto sul rischio di trasmissione.

Una sperimentazione alla quale ha partecipato anche il San Raffaele di Milano ha evidenziato potenzialità antivirali nel fenofibrato o acido fenofibrato, un agente comunemente utilizzato per ridurre il livello dei grassi nel sangue. Questo agente si è dimostrato in grado, per il momento soltanto nei test in vitro, di inibire il legame tra l'area RBD della proteina spike del virus e il recettore ACE2 presente sulla superficie delle cellule umane che vengono colonizzate dal virus⁴⁷⁵.

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

464 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>

465 Ordinanza del Consiglio di Stato n. 7097/2020 pubblicata l'11 dicembre 2020. 466AIFA, idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19 - Update del 22 dicembre 2020. <https://bit.ly/3nKWRnu>

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

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

469 Yuani M Roman, Paula Alejandra Burela, et al. Ivermectin for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, Clinical Infectious Diseases, 2021; ciab591, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab591>

470 Maria Popp, Miriam Stegemann, et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. The Cochrane Library, July 28, 2021. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015017.pub2>

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

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

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

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

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

475 Scott P. Davies, Courtney J. Mycroft-West, et al. The Hyperlipidaemic Drug Fenofibrate Significantly Reduces Infection by SARS-CoV-2 in Cell Culture Models. Front. Pharmacol., 06 August 2021. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.660490>

Un farmaco antivirale a somministrazione orale 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), sviluppato alla Emory University di Atlanta per il trattamento dell'influenza e successivamente acquisito dalla Ridgeback Biotherapeutics e dalla multinazionale Merck. Questo farmaco, che agisce contro la polimerasi, un enzima che i virus a RNA utilizzano per replicarsi, ha dato risultati positivi nei test in vitro e sui furetti⁴⁷⁶, e i risultati provvisori di uno studio clinico di fase 3, al momento disponibili soltanto tramite un comunicato stampa, stimano una riduzione del 50% del rischio di ospedalizzazione o decesso tra i pazienti adulti a rischio non ospedalizzati con Covid lieve o moderato che hanno assunto il farmaco⁴⁷⁷. Sulla base di questi risultati, la Merck ha presentato alla FDA di una richiesta di autorizzazione per l'uso emergenziale del farmaco⁴⁷⁸.

Un farmaco che nei test in vitro si è dimostrato attivo contro il virus è l'opaganib, farmaco ad assunzione orale che inibisce l'enzima sfingosina chinasi-2 (SK2) e che viene attualmente testato come potenziale trattamento contro diversi tipi di cancro, ma che ha mostrato in vitro anche attività antivirale ed antinfiammatoria. Un trial randomizzato in doppio cieco di fase due condotto dalla RedHill Biopharma, proprietaria del brevetto, e per il momento pubblicato in preprint, ha evidenziato in pazienti ospedalizzati una riduzione del ricorso alla ventilazione assistita ed un accorciamento dei tempi di dimissione, ma nessun effetto sulla mortalità⁴⁷⁹.

Anziché colpire le proteine virali, come avviene con i farmaci antivirali, un approccio terapeutico alternativo può essere quello di inibire le proteine umane che interagiscono con il virus e che sono necessarie ad esso per compiere il proprio ciclo vitale. Una tra queste è la proteina eEF1A (Elongation factor 1-alpha 1), che viene inibita dalla Plitidepsina, un composto chimico estratto dall'*Aplidium albicans*, invertebrato marino della famiglia dei tunicati. Negli studi in vitro la Plitidepsina ha mostrato una capacità di ridurre la replicazione del virus molto superiore al remdesivir, e il suo utilizzo profilattico in modelli animali ha dimostrato notevoli capacità di protezione contro l'infezione⁴⁸⁰. La società spagnola Pharmamar, che commercializza il farmaco con il nome Aplidin per il trattamento di alcuni tumori tra cui il mieloma multiplo, sta conducendo test clinici sul farmaco per verificare la sua utilità nel trattamento di pazienti con Covid-19⁴⁸¹.

476 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>

477 Merck news release, *Merck and Ridgeback's Investigational Oral Antiviral Molnupiravir Reduced the Risk of Hospitalization or Death by Approximately 50 Percent Compared to Placebo for Patients with Mild or Moderate COVID-19 in Positive Interim Analysis of Phase 3 Study*, Oct. 1, 2021. <https://bit.ly/3kWWbfb>

478 Merck news release, *Merck and Ridgeback Announce Submission of Emergency Use Authorization Application to the U.S. FDA for Molnupiravir, an Investigational Oral Antiviral Medicine, for the Treatment of Mild-to-Moderate COVID-19 in At Risk Adults*, October 11, 2021. <https://bit.ly/3DC01QJ>

479 Kevin L. Winthrop, Alan W. Skolnick, et al. *Opaganib in COVID-19 pneumonia: Results of a randomized, placebo-controlled Phase 2a trial*. medRxiv, aug. 29, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.08.23.21262464>

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

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

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

Tra i farmaci antivirali che si stanno sperimentando contro il virus vi sono anche gli inibitori della proteasi. Questa classe di farmaci, già ampiamente validata per il trattamento di altre infezioni virali come l'HIV o l'epatite C (HCV), non interagisce direttamente con le proteine del virus, ma blocca gli enzimi (la proteasi appunto) di cui il virus ha bisogno per replicarsi. Un inibitore della proteasi realizzato dalla multinazionale Pfizer, denominato PF-07321332 e somministrato per via orale, è attualmente in corso di sperimentazione clinica di fase 2-3 in due differenti trial rivolti a pazienti non ospedalizzati sia a rischio che non a rischio di progressione verso forme severe della malattia⁴⁸².

Una caratteristica del virus SARS-CoV-2 è che esso sembra sfuggire al sistema immunitario innato, la prima linea di difesa dell'organismo che si attiva con la produzione di interferone beta quando viene individuata la presenza di RNA virale. Secondo uno studio realizzato in Cina, sarebbe la proteina nucleocapside (NP) ad inibire le proteine MAVS (mitochondrial antiviral-signalling proteins) che agiscono appunto da sentinelle contro l'ingresso dei virus nell'organismo. Intervenire su questo processo potrebbe costituire un nuovo approccio terapeutico⁴⁸³.

Un filone di ricerca che appare promettente è quello che, piuttosto che cercare di bloccare la replicazione del virus, agisce sulle cellule infettate dal SARS-CoV-2, che nei polmoni si fondono tra loro formando pneumociti, caratterizzati spesso dalla presenza di più nuclei cellulari, che causano frequenti trombosi nelle forme più gravi di Covid-19. Queste fusioni cellulari sembrano determinate dall'azione della proteina spike, che attiva una proteina, TMEM16, che provoca la fusione delle membrane delle cellule infette. Un gruppo di lavoro del King's College di Londra, dell'Università di Trieste e del Centro di Ingegneria Genetica e Biotecnologie (Icgeb) di Trieste ha effettuato uno screening⁴⁸⁴ su circa 3.000 farmaci già registrati alla ricerca di molecole che inibissero l'azione di questa proteina e, con essa, la fusione delle membrane cellulari e che, nello stesso tempo, avessero un effetto contro la replicazione del virus e il collegato effetto citopatico sulle cellule. Il farmaco più promettente in questo senso si è rivelato il Niclosamide, disponibile sin dal 1958, presente nella lista delle medicine essenziali dell'OMS ed utilizzato contro i vermi intestinali come la tenia. Attualmente sono in corso in tutto il mondo numerosi studi per testare l'efficacia di questo farmaco contro il Covid-19 nei diversi stadi della malattia o anche a fini profilattici.

Un approccio terapeutico per il momento nelle fasi iniziali di sperimentazione ma che si sta dimostrando assai promettente è quello basato sui cosiddetti "nanodecoys", veri e propri "falsi bersagli" che simulano i recettori ACE2 e, così facendo, attirano i virus e li neutralizzano. Queste "esche per virus", ricavate dalle cellule del polmone umano, sono state somministrate tramite inalazione a modelli animali (topi e macachi) infettati con il SARS-CoV-2, facilitando il superamento dell'infezione e riducendo i danni prodotti dal virus ai polmoni degli animali⁴⁸⁵.

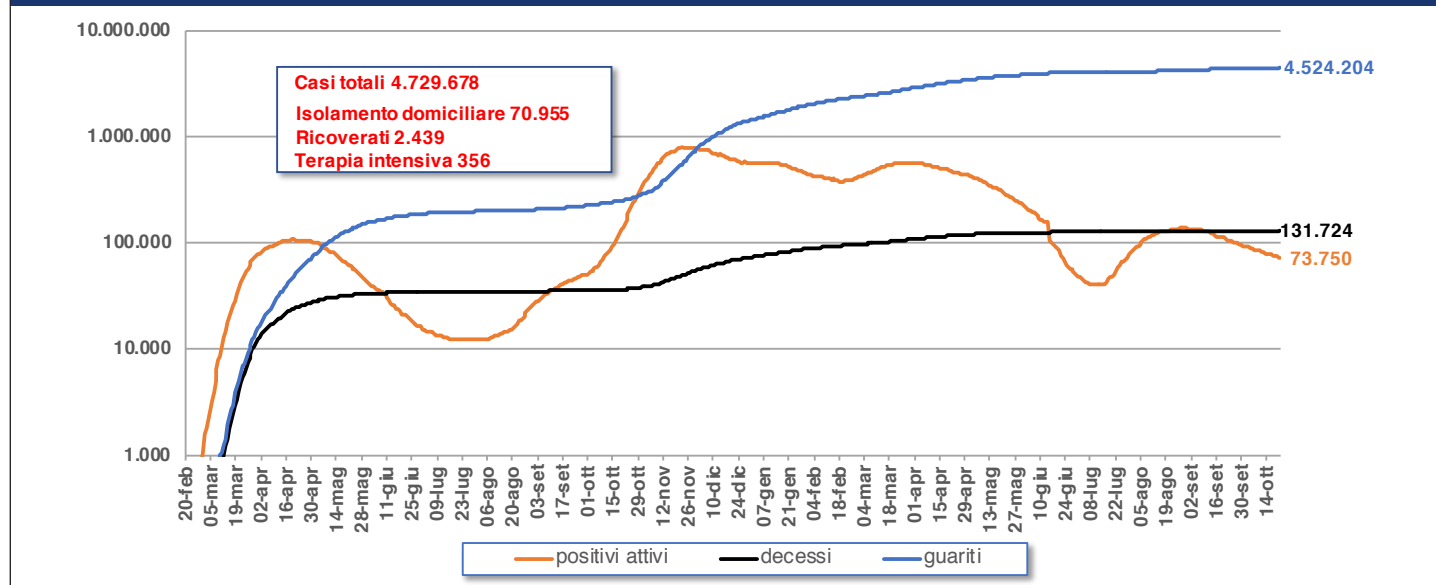
482 Pfizer News release, *First Participant Dosed in Phase 2/3 Study of Oral Antiviral Candidate in Non-Hospitalized Adults with COVID-19 Who Are at Low Risk of Severe Illness*. Sept. 1, 2021. <https://bit.ly/38IphbV>

483 Wang, S., Dai, T., Qin, Z. et al. *Targeting liquid-liquid phase separation of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein promotes innate antiviral immunity by elevating MAVS activity*. Nat Cell Biol 23, 718-732 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41564-021-00710-0>

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

485 Li, Z., Wang, Z., Dinh, P.U.C. et al. *Cell-mimicking nanodecoys neutralize SARS-*

L'epidemia in Italia, 21 ottobre 2021



Dati: Ministero della Salute - Protezione Civile

I farmaci cortisonici sono al momento i più efficaci nel contrasto alle forme severe di Covid-19. L'OMS ha pubblicato una meta-analisi di sette ricerche condotte in tutto il mondo sull'utilizzo di tre farmaci steroidei - desametasone, idrocortisone e metilprednisolone - nella cura dei pazienti Covid-19 critici, dal quale è emerso che la somministrazione di corticosteroidi ai pazienti critici ha ridotto di circa il 20% la mortalità a 28 giorni rispetto ai pazienti ai quali era stata somministrata la cura standard o un placebo⁴⁸⁶. Il trial nazionale britannico RECOVERY ha confermato per i pazienti in condizioni serie o critiche l'utilità del desametasone, farmaco ampiamente utilizzato sia per uso umano che veterinario. 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 respiratorio⁴⁸⁷. Sulla base di queste evidenze, anche l'EMA ha approvato l'utilizzo del desametasone per il trattamento di pazienti che richiedono ossigeno o ventilazione meccanica⁴⁸⁸. L'AIFA, sulla base delle attuali conoscenze, indica l'uso dei corticosteroidi come standard di cura per questo tipo di pazienti, essendo l'unico farmaco che ha dimostrato benefici in termini di riduzione della mortalità⁴⁸⁹. Per quanto riguarda la tipologia di corticosteroidi, sebbene le evidenze più robuste siano state ottenute con il desametasone, è ipotizzabile un effetto di classe, quindi l'AIFA indica anche metilprednisolone, prednisone e idrocortisone.

Un altro farmaco cortisonico, il budesonide, inserito nella lista dei

farmaci essenziali dell'OMS per il trattamento dell'asma, ha dimostrato promettenti potenzialità nel contrastare la malattia nelle sue fasi iniziali. Un trial condotto dall'Università di Oxford su adulti con sintomi lievi di Covid-19 ha evidenziato nei pazienti trattati col farmaco una probabilità cinque volte inferiore di ricorrere al pronto soccorso o al ricovero ospedaliero rispetto ai pazienti trattati con lo standard di cura, con una lieve riduzione della durata dei sintomi e una minore frequenza di episodi febbrili⁴⁹⁰. Un secondo studio, effettuato su persone a rischio di Covid-19 severo (oltre 65 anni o oltre 50 anni con comorbidità), con assunzione del budesonide nelle fasi iniziali della malattia, ha evidenziato per questa tipologia di pazienti una riduzione dei tempi di recupero di circa tre giorni, e una riduzione delle percentuali di ricovero o decesso dall'8,8% al 6,8%⁴⁹¹. Attualmente però secondo l'EMA non vi sono sufficienti evidenze che l'utilizzo di corticosteroidi per inalazione come il budesonide possa rappresentare un beneficio per i pazienti Covid-19⁴⁹².

Una seconda tipologia di farmaci che hanno dimostrato efficacia nel trattamento delle forme severe e critiche di Covid-19, caratterizzate da iper-infiammazione a carico delle cellule polmonari, sono il tocilizumab e il sarilumab, anticorpi monoclonali attivi contro i recettori dell'interleuchina 6, comunemente utilizzati nel trattamento dell'artrite reumatoide. Il trial nazionale britannico RECOVERY⁴⁹³ ha attestato una sia pur moderata efficacia del tocilizumab nei casi severi o critici di Covid-19, facendo diminuire la mortalità al 29% contro il 33% dei pazienti che avevano ricevuto le cure abituali.

CoV-2 and mitigate lung injury in a non-human primate model of COVID-19. Nat. Nanotechnol. (2021). <https://doi.org/10.1038/s41565-021-00923-2>

486 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>

487 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>

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

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

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

491 Ly-Mee Yu, DPhil, Mona Bafadhel, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. The Lancet, aug. 10, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01744-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01744-X)

492 European Medicine Agency, Insufficient data on use of inhaled corticosteroids to treat COVID-19, may 27, 2021. <https://bit.ly/3wEv9g3>

493 Peter W Horby, Mark Campbell, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. The Lancet, Volume 397, Issue 10285, 1-7 May 2021, 1637-1645. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0)

Altri studi condotti sul tocilizumab e sul sarilumab, per i pazienti in condizioni severe o critiche, hanno dato risultati contrastanti⁴⁹⁴: alcuni ne hanno attestato l'utilità, altri non hanno riscontrato significativi miglioramenti rispetto agli standard di cura. Una delle ragioni di questa apparente contraddizione potrebbe essere che non in tutti gli studi clinici effettuati il gruppo di controllo (quello rispetto al quale si verifica l'effetto del farmaco) è stato trattato con i corticosteroidi, entrati stabilmente nella pratica clinica per i pazienti Covid-19 soltanto a partire dal mese di luglio 2020⁴⁹⁵. L'utilizzo in sinergia con i corticosteroidi sembra infatti rendere più efficace l'utilizzo di questi farmaci: una meta-analisi condotta da un gruppo di lavoro OMS su 27 studi randomizzati controllati, per un totale di 11.000 pazienti, ha dimostrato che la

somministrazione ai pazienti severi o critici di sarilumab o tocilizumab più corticosteroidi riduce del 17% il rischio di morte rispetto alla somministrazione di soli corticosteroidi, e del 21% il rischio combinato di decesso o di ricorso alla ventilazione meccanica⁴⁹⁶.

Anche il Baricitinib, inibitore selettivo delle Janus chinasi Jak1 e Jak2, utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide e della dermatite atopica, si è dimostrato efficace, da solo o in associazione con altri farmaci, nel bloccare la cascata immunitaria e ridurre la replicazione virale. La FDA ha concesso⁴⁹⁷ l'autorizzazione per l'uso in emergenza della combinazione baricitinib-remdesivir basandosi sui risultati dello studio ACTT-2 condotto negli Stati Uniti dal NIAID, dal quale emerge che l'utilizzo dei due farmaci riduce da 8 a 7 giorni il tempo

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

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

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

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

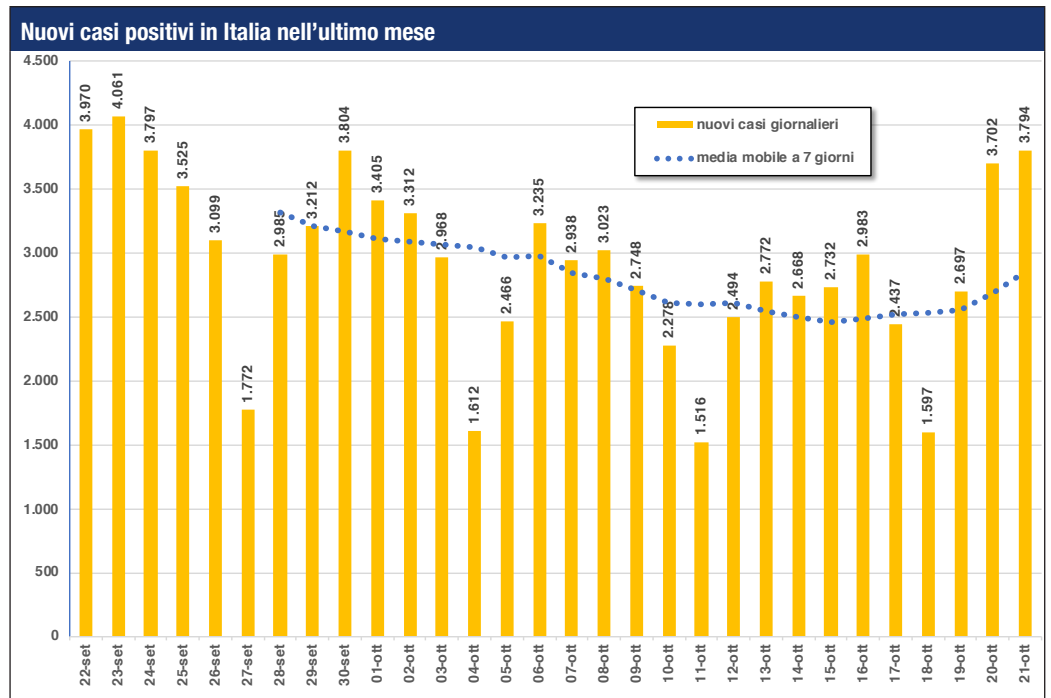
Carlo Salvarani, Giovanni Dolci, Marco Massari, et al. *Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With Covid-19 Pneumonia. A Randomized Clinical Trial*. JAMA Internal Medicine, 20 ottobre 2020. <https://www.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6615>

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

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

496 The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. *Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis*. JAMA. Published online July 06, 2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.11330>

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



Dati: Ministero della Salute - Protezione Civile

di recupero dei pazienti ospedalizzati, e da 18 a 10 per i pazienti che necessitano di ventilazione non invasiva. La mortalità è stata del 5,6% per il gruppo baricitinib-remdesivir, del 7,8% per il gruppo remdesivir, nel quale si è inoltre osservata una maggiore frequenza di reazioni avverse⁴⁹⁸. Un altro studio realizzato dalla società produttrice non ha evidenziato significative differenze rispetto allo standard di cura per quanto riguarda la progressione dello status clinico verso l'ossigenazione supplementare, l'intubazione o il decesso; tuttavia nel gruppo di pazienti che ha ricevuto il baricitinib in aggiunta allo standard di cura è stata riscontrata una riduzione della mortalità⁴⁹⁹.

Uno studio osservazionale realizzato in Spagna⁵⁰⁰ ha evidenziato, nei pazienti con polmonite SARS-CoV-2 da moderata a grave trattati con la combinazione baricitinib-corticosteroidi, un miglioramento della funzione polmonare rispetto ai soli corticosteroidi. Una serie di studi condotti in Italia hanno evidenziato l'efficacia di questo farmaco per il trattamento del Covid-19, in termini sia di sicurezza che di efficacia terapeutica⁵⁰¹. L'EMA ha avviato la valutazione dell'estensione di utilizzo di questo farmaco per il trattamento di pazienti ospedalizzati Covid-19 di età superiore ai dieci anni che richiedono la sommini-

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

499 Vincent C Marconi, Athimalaipet V Ramanan, et al. *Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial*. The Lancet Resp. Med., sept. 1, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00331-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00331-3)

500 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>

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

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

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

strazione di ossigeno supplementare⁵⁰².

Altro farmaco immunomodulatore utilizzato contro l'artrite reumatoide che sembra dare risultati promettenti nel trattamento delle infiammazioni causate dal virus è l'anakinra, antagonista del recettore dell'interleuchina 1. Uno studio condotto in Grecia e in Italia su circa 600 pazienti con Covid-19 moderato o severo, al quale ha partecipato anche l'Istituto Spallanzani, ha evidenziato, nei pazienti trattati con questo farmaco in aggiunta allo standard di cura, una riduzione relativa del 55% della mortalità e di oltre il 60% del rischio di una progressione della malattia verso l'insufficienza respiratoria grave rispetto ai pazienti trattati solamente con lo standard di cura⁵⁰³.

A seguito delle evidenze emerse da questi e da altri studi, In Italia l'AIFA ha inserito dapprima il tocilizumab⁵⁰⁴, e successivamente sarilumab, baricitinib e anakinra⁵⁰⁵, nell'elenco dei farmaci utilizzabili per il trattamento di soggetti ospedalizzati con polmonite da Covid-19 in peggioramento e sottoposti a vari livelli di supporto con ossigeno.

Altro farmaco anti-infiammatorio 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". Uno studio condotto in Brasile, Canada, Grecia, Sudafrica, Spagna e USA su circa 4.500 pazienti Covid-19 non ospedalizzati, ha evidenziato risultati incoraggianti: tra i 2.235 pazienti trattati col farmaco vi sono stati 101 ricoveri, con 11 pazienti sottoposti a ventilazione meccanica e 5 decessi; nei 2.253 pazienti trattati con il placebo 128 ricoveri, 21 pazienti ventilati meccanicamente, 9 decessi⁵⁰⁶. Viceversa, il trial britannico RECOVERY, condotto su circa 11.000 pazienti, metà dei quali trattati con colchicina e il resto con lo standard di cura, non ha evidenziato alcun beneficio clinico: identico tra i due gruppi il tasso di mortalità a 28 giorni (21%), identico (dieci giorni) il tempo mediano di dimissioni dei sopravvissuti, identica (70%) la percentuale di pazienti dimessi entro 28 giorni, identica infine (25%) la percentuale di pazienti intubati o deceduti⁵⁰⁷.

Tra i farmaci che l'AIFA riporta tra quelli indicati per il trattamento del Covid-19 vi sono anche 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. Le evidenze che emergono dagli studi clinici sembrano indicare che l'utilità delle eparine è limitata nel caso di pazienti critici: in tre grandi trial clinici internazionali non sono state riscontrate significative differenze tra i pazienti trattati e quelli non trattati né per quanto riguarda le giornate di ricovero tra-

scorse senza supporto respiratorio o cardiovascolare, né per quanto riguarda la percentuale di sopravvivenza. La percentuale di pazienti che hanno avuto emorragie severe è stata del 3,8% per i pazienti trattati con anticoagulanti e del 2,3% per quelli non trattati⁵⁰⁸.

Viceversa, uno studio condotto su pazienti ospedalizzati con Covid-19 moderato ma con elevati livelli di D-dimero ha evidenziato una incidenza di fenomeni trombo-embolici del 28,7% tra i pazienti trattati con dosi elevate di eparina a basso peso molecolare, contro il 41,9% dei pazienti trattati con basse dosi⁵⁰⁹.

Una indagine condotta su circa 6.200 pazienti in 12 ospedali e 60 cliniche facenti capo all'assicurazione sanitaria americana M Health Fairview ha riscontrato che i pazienti che assumevano già anticoagulanti prima di contrarre il Covid-19 avevano un rischio inferiore del 43% di essere ricoverati in ospedale, mentre il rischio di mortalità rimaneva simile. Per contro, tra i pazienti che al momento del ricovero non sono stati trattati con anticoagulanti o che hanno proseguito dopo il ricovero la terapia anticoagulante precedente è stato misurato un rischio di mortalità molto superiore⁵¹⁰.

Il trial nazionale britannico RECOVERY ha testato nei pazienti ospedalizzati l'aspirina, che tra le sue caratteristiche ha anche quella di fluidificare il sangue. Il trial tuttavia non ha evidenziato una riduzione della mortalità, ma soltanto una lieve riduzione (da nove a otto giorni) del tempo di ricovero dei pazienti ospedalizzati sottoposti alla terapia⁵¹¹.

Tra i farmaci che sono stati testati per la loro capacità di ridurre gli stati infiammatori e, con essi, i rischi trombotici, vi sono gli inibitori della HMG-CoA reduttasi, comunemente noti come statine, farmaci utilizzati per la riduzione del colesterolo e che sono noti per avere proprietà antinfiammatorie e antitrombotiche. Una ricerca della Columbia University di New York ha associato l'uso delle statine a minori probabilità di decesso nei pazienti che le utilizzavano prima dell'infezione⁵¹², ma uno studio che ha seguito dal 1 marzo al 30 novembre 2020 tutti gli abitanti di Stoccolma di età superiore a 45 anni, pari a quasi un milione di persone, di cui circa 170.000 facevano uso di statine prima dell'insorgere della pandemia, ha evidenziato che la terapia a base di statine ha solo una modesta associazione con la riduzione della mortalità da Covid-19⁵¹³.

Alcuni studi osservazionali hanno riscontrato bassi livelli di vitamina D nei pazienti con forme gravi di Covid-19. Per verificare se si tratti di una semplice associazione o di un nesso causale, è stata realizzata una ricerca, alla quale ha partecipato l'Università di Siena, che ha analizzato i livelli di incidenza della malattia in 11 paesi e oltre 1,2 mi-

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

503 Evdoxia Kyriazopoulou, Garyfallia Poulakou, et al. *Early Anakinra Treatment for COVID-19 Guided by Urokinase Plasminogen Receptor*. medRxiv, may 18, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.05.16.21257283>

504 AIFA, *Utilizzo di tocilizumab per la terapia dei pazienti affetti da COVID-19*, 18 giugno 2021. <https://bit.ly/3j4xtK3>

505 AIFA, *AIFA rende disponibili i medicinali anakinra, baricitinib e sarilumab per il trattamento del COVID-19*, 28 settembre 2021. <https://bit.ly/3j4xtK3>

506 Jean-Claude Tardif, Nadia Bouabdallaoui, Philippe L. Allier, et al. *Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial*. The Lancet Resp. Med., may 27, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00222-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00222-8)

507 RECOVERY Collaborative Group, *Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial*. The Lancet Resp. Med., Oct. 18, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00435-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00435-5)

508 The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators, *Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19*. NEJM, Aug 4, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103417>

509 Spyropoulos AC, Goldin M, Giannini D, et al. *Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial*. JAMA Intern Med. Published online October 07, 2021. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6203>

510 Sameh M. Hozayen, Diana Zychowski, et al. *Outpatient and inpatient anticoagulation therapy and the risk for hospital admission and death among COVID-19 patients*. EClinical Medicine, Sept. 24, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101139>

511 News Release, *RECOVERY trial finds aspirin does not improve survival for patients hospitalized with COVID-19*, June 8, 2021. <https://bit.ly/3ANkySw>

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

513 Rita Bergqvist, Viktor H. Ahlqvist, et al. *HMG-CoA reductase inhibitors and COVID-19 mortality in Stockholm, Sweden: A registry-based cohort study*. PLOS Medicine, Oct. 14, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003820>

lioni di persone originarie dell'Europa, dove alcune popolazioni presentano livelli naturalmente più elevati di vitamina D. Le persone con queste varianti non hanno mostrato un rischio inferiore per l'infezione da coronavirus, ospedalizzazione o Covid-19 grave. I dati della ricerca suggeriscono che aumentare i livelli di vitamina D in persone che ne sono carenti non ha apprezzabili effetti preventivi nei confronti del Covid-19⁵¹⁴.

Altra possibilità terapeutica ampiamente utilizzata soprattutto durante le prime fasi della pandemia è la trasfusione del plasma purificato dei pazienti che hanno superato l'infezione, sulla base dell'assunto che gli anticorpi sviluppati dal paziente che si è ripreso dall'infezione possano rafforzare il sistema immunitario di chi riceve l'infusione. La FDA americana il 23 agosto 2020 aveva concesso l'autorizzazione all'uso in emergenza del plasma di convalescente, sulla base di uno studio⁵¹⁵ che indicava una lieve riduzione del tasso di mortalità tra i pazienti che avevano ricevuto il plasma entro tre giorni dalla diagnosi rispetto a quelli che l'avevano ricevuto dal quarto giorno in poi. Lo studio tuttavia non prevedeva un braccio di controllo contro il quale confrontare l'efficacia del plasma nei pazienti trasfusi.

Le evidenze cliniche sull'utilizzo di questa terapia sono ormai molteplici, e nella grande maggioranza dei casi sembrano indicare la scarsa utilità di questa opzione terapeutica: l'uso del plasma convalescente nei pazienti Covid-19 non migliora la percentuale di sopravvivenza o lo stato clinico, non fa diminuire la durata del ricovero ospedaliero, riduce la necessità del ricorso alla ventilazione meccanica⁵¹⁶. La stessa FDA, nel febbraio 2021, ha rivisto e modificato l'autorizzazione precedentemente concessa, limitandola al plasma ad alto titolo anticorpale ed ai pazienti nei primi giorni della malattia⁵¹⁷. Anche i primi risultati del trial italiano TSUNAMI, promosso da Istituto Superiore di Sanità e AIFA e condotto in 27 centri clinici per complessivi 487 pazienti, confermano che questo trattamento non porta beneficio ai pa-

514 Guillaume Butler-Laporte, Tomoko Nakanishi, et al. *Vitamin D and COVID-19 susceptibility and severity in the COVID-19 Host Genetics Initiative: A Mendelian randomization study*. PLOS Medicine, June 1, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003605>

515 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, 12 agosto 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.08.12.20169359>

516 Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. *Effect of Convalescent Plasma on Organ Support-Free Days in Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial*. JAMA. Published online October 04, 2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.18178>

Frederick K. Korley, Valerie Durkalski-Mauldin, et al. *Early Convalescent Plasma for High-Risk Outpatients with Covid-19*. NEJM, aug. 18, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa21103784>

Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, et al. *Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA. Published online February 26, 2021. <https://www.doi.org/10.1001/jama.2021.2747>

RECOVERY Collaborative group, *Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial*. The Lancet, may14, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00897-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00897-7)

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

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

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

517 FDA In Brief: FDA Updates Emergency Use Authorization for COVID-19 Convalescent Plasma to Reflect New Data, feb 4, 2021. <https://bit.ly/37Yz11o>

Decessi Covid-19 per 100.000 abitanti in Italia, 21 ottobre 2021

Valle d'Aosta	382,58
Lombardia	342,44
Friuli Venezia Giulia	320,42
Emilia-Romagna	304,71
Liguria	292,75
Piemonte	276,14
P.A. Trento	252,60
Veneto	243,46
P.A. Bolzano	224,65
ITALIA	222,29
Marche	205,87
Abruzzo	199,03
Toscana	197,42
Puglia	173,72
Umbria	168,78
Molise	167,93
Lazio	152,81
Sicilia	143,92
Campania	141,19
Basilicata	113,96
Sardegna	104,12
Calabria	76,48

Elaborazione su dati ISTAT e Ministero della Salute - Protezione Civile

zienti trattati in termini di riduzione del rischio di peggioramento respiratorio o di morte nei primi trenta giorni di ricovero⁵¹⁸.

Il sangue dei pazienti che hanno superato l'infezione è utile anche per l'estrazione e la clonazione di anticorpi monoclonali umani dalle cellule B, che possono quindi essere testati per valutarne l'attività neutralizzante nei confronti del virus e successivamente come opzione terapeutica o come strumento per velocizzare lo sviluppo dei vaccini. Alcuni di questi farmaci anticorpi hanno già ottenuto l'approvazione per l'uso in emergenza da parte della FDA americana⁵¹⁹. Il primo, denominato REGEN-COV o Ronapreve e prodotto dalla Regeneron in collaborazione con la multinazionale svizzera Roche, è un cocktail di due anticorpi, casirivimab e imdevimab⁵²⁰. I risultati del trial cli-

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

519 FDA News Release, *Coronavirus (Covid-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibodies for Treatment of Covid-19*, November 21, 2020. <https://bit.ly/2KonBeA>
FDA News Release, *FDA Authorizes Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19*, November 9, 2020. <https://bit.ly/3a74U8q>

520 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>

nico su pazienti Covid-19 ambulatoriali hanno evidenziato una riduzione del rischio di ospedalizzazione o di decesso di oltre il 70%, ed un accorciamento da 14 a dieci giorni del tempo di risoluzione dei sintomi⁵²¹.

Il trial nazionale britannico RECOVERY ha effettuato un trial randomizzato del cocktail su 10.000 pazienti ospedalizzati con Covid-19, un terzo dei quali sieronegativi, ovvero che non avevano prodotto alcuna risposta anticorpale all'infezione. Tra questi pazienti la mortalità a 28 giorni tra chi aveva ricevuto il cocktail è risultata inferiore del 20% rispetto a chi aveva ricevuto soltanto lo standard di cura, e la durata del ricovero è stata in media di 13 giorni contro 17. Prendendo come riferimento invece la totalità dei pazienti, quindi anche i sieropositivi che avevano prodotto anticorpi contro il virus, le differenze tra chi ha ricevuto il cocktail di monoclonali rispetto a chi ha ricevuto soltanto lo standard di cura non sono risultate significative⁵²². Sulla base di questi studi, l'OMS ha inserito il cocktail casirivimab/imdevimab nelle proprie linee-guida per il trattamento del Covid-19, per gli individui con forme lievi ma a rischio di progredire verso l'ospedalizzazione, e per i pazienti con forme severe e critiche che non abbiano ancora prodotto anticorpi contro il SARS-CoV-2⁵²³.

In un altro studio questo cocktail è stato utilizzato a scopo profilattico tramite iniezione sottocutanea su pazienti ad elevato rischio di infezione, come per esempio i contatti stretti di casi positivi confermati, ed ha mostrato un tasso di protezione del 66% nei confronti di tutte le infezioni, e dell'81%, nei confronti delle infezioni sintomatiche. Il tempo di risoluzione dei sintomi è stato di 1,2 settimane contro 3,2, e il numero dei giorni con alta carica virale di 0,4 settimane contro 1,3⁵²⁴. Sulla base dei risultati di questo studio, la FDA ha autorizzato l'utilizzo del REGEN-COV a scopo profilattico, in individui a rischio non vaccinati o immunodepressi che abbiano avuto contatti stretti con casi positivi confermati o che siano ad alto rischio di contagio a causa delle condizioni e degli ambienti in cui vivono (es. proiezioni o case di riposo)⁵²⁵.

Un secondo anticorpo monoclonale, denominato bamlanivimab o LY-CoV555, è stato realizzato dalla biotech canadese AbCellera in collaborazione con il gruppo farmaceutico Eli Lilly. Su questo farmaco sono stati realizzati tre studi clinici: nel primo, effettuato su pazienti ambulatoriali⁵²⁶, il farmaco ha mostrato una modesta efficacia nella riduzione della carica virale ed ha ridotto la percentuale di ricoveri in ospedale, ma con numero di casi troppo basso per poter avere una robusta rilevanza statistica. Nel secondo⁵²⁷ il farmaco si è rivelato privo di efficacia sui pazienti ospedalizzati, tanto che lo studio è sta-

to interrotto prima del completamento⁵²⁸. Nel terzo studio, denominato BLAZE-1, l'associazione del LY-CoV555 con un altro anticorpo monoclonale, etesevimab o LY-CoV016, realizzato in collaborazione con la biotech cinese Junshi Biosciences, ha evidenziato in pazienti non ospedalizzati con malattia lieve o moderata una riduzione di carica virale, ospedalizzazioni e decessi, mentre la monoterapia con bamlanivimab non ha evidenziato nessuna differenza significativa rispetto al placebo⁵²⁹.

Sulla base di queste evidenze la FDA il 9 febbraio 2021 ha concesso l'autorizzazione per l'utilizzo in emergenza del cocktail bamlanivimab-etesevimab per il trattamento della malattia Covid-19 in forma lieve o moderata negli adulti e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 12 anni e con un peso di almeno 40 chilogrammi, che risultano positivi al virus e che sono ad alto rischio di progredire verso forme gravi della malattia⁵³⁰. Il 16 settembre 2021 l'autorizzazione di uso emergenziale è stata ampliata anche per l'utilizzo a scopo profilattico in soggetti che sono stati esposti al virus e che sono ad alto rischio di progressione verso la malattia severa, l'ospedalizzazione e il decesso⁵³¹. L'EMA, dopo aver avviato a febbraio due distinte revisioni dei dati scientifici disponibili, rispettivamente per le combinazioni casirivimab/imdevimab e bamlanivimab/etesevimab, ha espresso una raccomandazione circa l'utilizzo di entrambi i cocktail per il trattamento del Covid-19 confermato in pazienti che non richiedono ossigeno supplementare e che sono ad alto rischio di progredire verso forme gravi della malattia⁵³². Per quanto riguarda il cocktail Regeneron, l'EMA l'11 ottobre ha iniziato ad esaminare la richiesta di autorizzazione sottoposta dalla Roche, sia per il trattamento di adulti ed adolescenti di età superiore ai 12 anni con Covid-19 in forma lieve o moderata che non richiedono ossigenoterapia e che sono a rischio di progredire verso forme severe, sia per la prevenzione della malattia⁵³³.

Dal momento che gli anticorpi monoclonali sono ricavati selezionando specifici anticorpi nel sangue dei pazienti che hanno superato l'infezione, è possibile che le mutazioni del virus potrebbero ridurre l'efficacia. Un gruppo di ricercatori ha mappato⁵³⁴ tutte le mutazioni

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

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

Michael Dougan, Ajay Nirula, et al. *Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19*. NEJM, July 14, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102685>

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

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

531 FDA News Release, *FDA authorizes bamlanivimab and etesevimab monoclonal antibody therapy for post-exposure prophylaxis (prevention) for COVID-19*, sept. 16, 2021. <https://bit.ly/3EuUmyf>

532 EMA News, *EMA issues advice on use of antibody combination (bamlanivimab / etesevimab)*, mar 05, 2021. <https://bit.ly/2VK9CFy>

EMA News, *EMA issues advice on use of REGN-COV2 antibody combination (casirivimab / imdevimab)*, feb 26, 2021. <https://bit.ly/3jLS1pi>

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

533 EMA News, *EMA receives application for marketing authorisation for Ronapreve (casirivimab / imdevimab) for treatment and prevention of COVID-19*, oct. 11, 2021. <https://bit.ly/3viGC5B>

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

521 David M. Weinreich, Sumathi Sivapalasingam, et al., *REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19*. N Engl J Med, sept. 29, 2021. <https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa2108163>

522 RECOVERY News release, *RECOVERY trial finds Regeneron's monoclonal antibody combination reduces deaths for hospitalised COVID-19 patients who have not mounted their own immune response*, 16 June 2021. <https://bit.ly/3gCQHdY>

523 WHO, *Therapeutics* cit. <https://bit.ly/3dSM2Nj>

524 Meagan P. O'Brien, Eduardo Forleo-Neto, et al. *Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19*. NEJM, aug. 4, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109682>

525 FDA authorizes REGEN-COV monoclonal antibody therapy for post-exposure prophylaxis (prevention) for COVID-19, July 31, 2021. <https://bit.ly/3xybNcx>

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

527 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>

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 REGEN-COV2. La mappatura ha infine rivelato che le mutazioni che sfuggono ai singoli anticorpi monoclonali sono già presenti nei ceppi circolanti di SARS-CoV-2. Una ricerca promossa dalla stessa Regeneron ha monitorato l'emergenza di varianti virali sia su pazienti trattati con il cocktail REGEN-COV che in laboratorio, utilizzando una combinazione di uno, due o tre anticorpi su linee cellulari infettate in vitro o in vivo su modelli animali. I risultati hanno dimostrato che la combinazione di anticorpi monoclonali non causa l'emergere di nuove varianti, e che il cocktail REGEN-COV fornirebbe adeguata protezione nei confronti di tutte le varianti virali più diffuse⁵³⁵. Sembra tuttavia che le mutazioni K417N e E484K, presenti nella variante Beta, e la mutazione Y453F, presente nel cluster danese originatosi negli allevamenti di visoni, siano in grado di ridurre in misura significativa l'efficacia del cocktail monoclonale di Regeneron⁵³⁶.

La costante evoluzione della situazione, con l'emergere di nuove varianti, richiede una costante valutazione dell'efficacia dei monoclonali, realizzati a partire dai sieri dei convalescenti che avevano superato l'infezione causata dal ceppo originario del SARS-CoV-2. Il governo USA il 24 marzo 2021 ha comunicato l'interruzione della fornitura del bamlanivimab in monoterapia, e il 25 giugno ha annunciato la sospensione anche delle forniture del cocktail bamlanivimab-etesevimab, dal momento che esso si è rivelato inefficace nei confronti delle varianti Beta e Gamma⁵³⁷. Anche in Italia l'AIFA ha revocato l'autorizzazione all'utilizzo del bamlanivimab in monoterapia⁵³⁸. Vi sono ormai molteplici evidenze della capacità di evasione delle varianti virali Beta, Gamma e Delta nei confronti di questa combinazione⁵³⁹.

Un terzo anticorpo monoclonale approvato da varie agenzie regolatorie è il VIR-7831 (sotrovimab), realizzato dall'alleanza tra la biotech statunitense Vir Biotechnology e il gruppo GSK. Questo anticorpo è stato ingegnerizzato a partire dagli anticorpi di un paziente sopravvissuto alla SARS nel 2003, ed ha dimostrato in vitro una maggiore capacità di neutralizzare le varianti, grazie al fatto che si lega ad un'area della proteina spike del SARS-CoV-2 che tende a non generare mutazioni⁵⁴⁰. I risultati di un trial clinico per il trattamento precoce del Covid-19 con il sotrovimab in adulti ad alto rischio di ospedalizzazione ha evidenziato una riduzione dell'85% del rischio di ricovero e de-

535 Richard Copin, Alina Baum, *The monoclonal antibody combination REGEN-COV protects against SARS-CoV-2 mutational escape in preclinical and human studies*. Cell, June 5, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.06.002>

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

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

PHE, *Pause in the Distribution of bamlanivimab/etesevimab*, june 25, 2021. <https://bit.ly/2SwDPH9>

538 AIFA, Determina n. DG/557/2021 del 6 maggio 2021. G.U. n. 108 del 7 maggio 2021. <https://bit.ly/3hQC5Tt>

539 Prerna Arora, Amy Kempf, et al. *Increased lung cell entry of B.1.617.2 and evasion of antibodies induced by infection and BNT162b2 vaccination*, bioRxiv, june 23, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.06.23.449568>

Michael Dougan et al. NEJM, cit. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102685>

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

cesso⁵⁴¹. Il 21 maggio 2021 l'EMA ha completato la rolling review del sotrovimab, concludendo che esso può essere utilizzato per trattare casi confermati di Covid-19 in persone di età superiore a 12 anni e di peso superiore a 40 chili che non richiedono somministrazione di ossigeno e che sono a rischio di sviluppare forme severe della malattia⁵⁴². Il 26 giugno è arrivata anche l'autorizzazione all'utilizzo in emergenza negli Stati Uniti da parte della FDA⁵⁴³.

In Italia l'AIFA ha autorizzato l'utilizzo di casirivimab/imdevimab, bamlanivimab/etesevimab e sotrovimab in soggetti di età superiore a 12 anni, positivi per SARS-CoV-2, non ospedalizzati né in ossigenoterapia, con sintomi di grado lieve o moderato di recente insorgenza e in presenza di specifici fattori di rischio. Il cocktail casirivimab/imdevimab può essere utilizzato anche nei pazienti adulti ospedalizzati per COVID-19, anche in ossigenoterapia convenzionale (non ad alti flussi e non in ventilazione meccanica), e con sierologia negativa per gli anticorpi IgG anti-Spike di SARS-CoV-2. Inoltre, dal momento che l'attività neutralizzante della combinazione bamlanivimab/etesevimab, è fortemente inibita nei confronti delle varianti Beta e Gamma, nelle aree geografiche in cui è presente la circolazione di queste varianti AIFA raccomanda di utilizzare in alternativa uno degli altri due anticorpi monoclonali autorizzati⁵⁴⁴.

Un aspetto fondamentale della terapia con anticorpi monoclonali è la tempestività: è necessario infatti che la terapia nei pazienti a rischio di sviluppare forme severe della malattia inizi il prima possibile dopo l'insorgenza dei sintomi. Tra febbraio e maggio 2021 l'ospedale St Joseph Mercy di Ann Arbor, nel Michigan, ha organizzato un servizio di triage e di somministrazione domiciliare ad un totale di 144 pazienti a rischio, ottenendo risultati significativi: solo il 5,6% ha avuto bisogno del ricovero ospedaliero, nessuno ha richiesto l'intubazione, tutti sono sopravvissuti all'infezione⁵⁴⁵. Sotto questo aspetto, la possibilità, che in molti casi si sta già sperimentando, di somministrare i monoclonali tramite iniezioni sottocutanee o intramuscolari o, meglio ancora, per via orale, faciliterebbe significativamente l'utilizzo di questi farmaci.

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

- MAD0004J08, realizzato in collaborazione tra il Monoclonal Antibodies Discovery (MAD) LAB della Fondazione Toscana Life Sciences e l'Istituto "Lazzaro Spallanzani", anticorpo monoclonale capace di neutralizzare anche la variante Alfa e virus che contengono le mutazioni chiave delle varianti Beta e Gamma⁵⁴⁶. Attualmente è in corso presso 14 centri clinici di tutta Italia la fase 2/3 di sperimentazione, che avviene attraverso iniezione intramuscolo anziché per via endovenosa, grazie all'elevata poten-

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

542 EMA News release, *EMA issues advice on use of sotrovimab (VIR-7831) for treating COVID-19*, may 21, 2021. <https://bit.ly/3wquHSH>

543 FDA News release, *Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19*, may 26, 2021. <https://bit.ly/3jCupEU>

544 AIFA, *Uso degli anticorpi monoclonali per COVID-19*. <https://bit.ly/3Cw4ndO>

Comunicato stampa AIFA n. 658, *Definizione delle modalità ottimali d'uso degli anticorpi monoclonali anti COVID-19*, 5 agosto 2021. <https://bit.ly/2VDIhFg>

545 Malani AN, LaVasseur B, Fair J, et al. *Administration of Monoclonal Antibody for COVID-19 in Patient Homes*. JAMA Netw Open. 2021;4(10):e2129388. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.29388>

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

za di neutralizzazione mostrata da questo anticorpo, che permette di utilizzare un dosaggio più basso rispetto ad altri trattamenti analoghi attualmente in uso.

- CT-P59 o regdanvimab, prodotto dalla società farmaceutica coreana Celltrion. La sperimentazione di fase 2/3 in corso in vari paesi tra cui l'Italia, ha evidenziato, stando alle comunicazioni dell'azienda, una riduzione della progressione verso forme gravi della malattia Covid-19 del 54% per i pazienti con sintomi lievi e moderati e del 68% per i pazienti con sintomi moderati di età superiore ai 50 anni, riducendo il tempo di recupero clinico da 3,4 a 6,4 giorni rispetto al placebo⁵⁴⁷. La filiale ungherese della Celltrion ha presentato all'EMA nel mese di ottobre 2021 la richiesta di autorizzazione all'uso del farmaco per il trattamento degli adulti con Covid-19 che non richiedono una terapia di ossigeno supplementare e che sono a maggior rischio di progredire verso forme gravi della malattia⁵⁴⁸;
- AZD7442 o Evusheld, cocktail dei due anticorpi ad azione prolungata (LAAB) tixagevimab e cilgavimab somministrato tramite iniezione intramuscolare, messo a punto dal Vanderbilt University Medical Center e concesso in licenza ad AstraZeneca⁵⁴⁹. In uno studio nel corso del quale il cocktail è stato somministrato come profilassi pre-esposizione in soggetti esposti a rischio particolare di contrarre la malattia a causa dell'età, di comorbidità o di una maggiore esposizione al contagio, il cocktail ha evidenziato una riduzione del 77% del rischio di sviluppare forme sintomatiche Covid-19⁵⁵⁰. Per quanto riguarda i pazienti con Covid-19 confermato in forma lieve o moderata non ospedalizzati, un altro studio promosso da AstraZeneca e i cui risultati sono noti soltanto tramite un comunicato stampa ha stimato una riduzione del 50% del rischio di sviluppare forme severe o di decesso, che sale al 67% per i pazienti che hanno assunto il farmaco entro cinque giorni dalla comparsa dei sintomi⁵⁵¹. AstraZeneca ha presentato a FDA la richiesta per una autorizzazione di uso emergenziale di AZD7442 per la profilassi delle forme sintomatiche di Co-

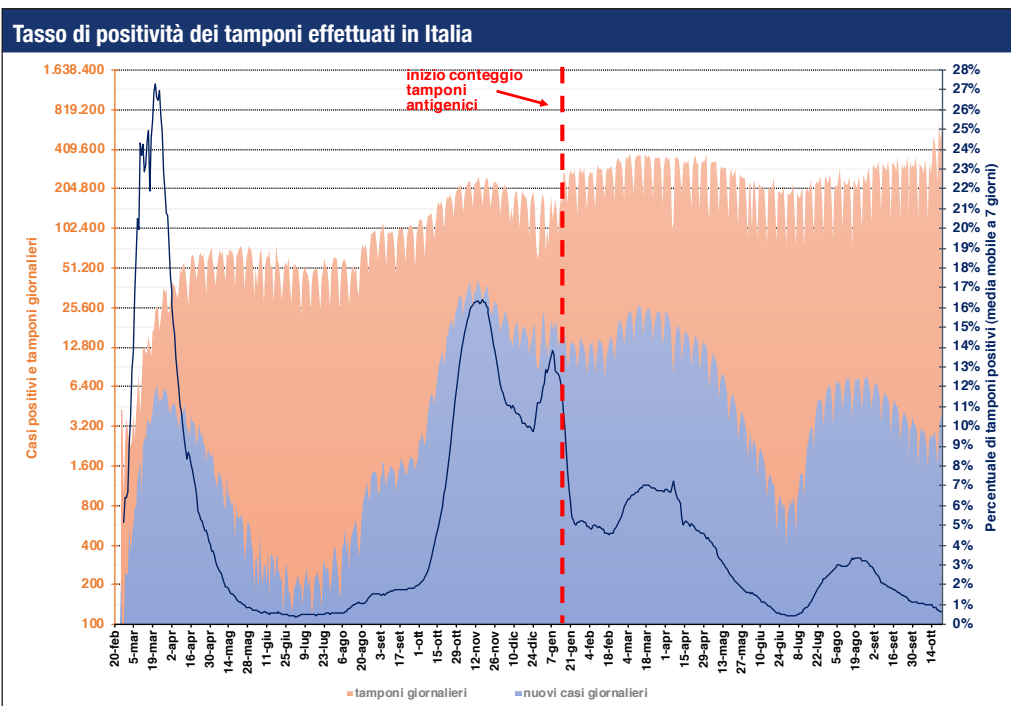
547 Press Release, *Celltrion Group announces positive top-line efficacy and safety data from global Phase III/III clinical trial of COVID-19 treatment candidate CT-P59*, 13 gennaio 2021. <https://bit.ly/2XBDuO>

548 EMA News release, *EMA receives application for marketing authorisation for Regkirona (regdanvimab) for treating patients with COVID-19*, oct. 4, 2021. <https://bit.ly/3Bkrx5z>

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

550 AstraZeneca news release, *AZD7442 PROVENT Phase III prophylaxis trial met primary endpoint in preventing COVID-19*, Aug 20, 2021. <https://bit.ly/3iBk2QK>

551 AstraZeneca news release, *AZD7442 reduced risk of developing severe COVID-19 or death in TACKLE Phase III outpatient treatment trial*, october 11, 2021. <https://bit.ly/3arhIXY>



Elaborazione su dati Ministero della Salute - Protezione Civile

- vid-19⁵⁵², e l'EMA ha avviato la rolling review del farmaco⁵⁵³.
 - SCTA01, anticorpo monoclonale prodotto dalla società cinese Sinocelltech, già sperimentata in fase 1 come trattamento profilattico su soggetti sani e che a fine novembre 2020 ha avviato un 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 2020 ha iniziato i trial clinici di fase 1.
 - IGM-14 o IGM-6268, realizzato in collaborazione dalla biotech IGM Biosciences e dall'Università del Texas. La caratteristica che distingue questo anticorpo monoclonale è che si tratta di una immunoglobulina di tipo M (IgM) e non di tipo G (IgG). Negli studi su modelli animali questo anticorpo, somministrato per via intranasale, si è mostrato molto più potente degli altri anticorpi monoclonali ed in grado di neutralizzare sia le varianti virali più diffuse che quelle generate dall'evasione virale dagli anticorpi monoclonali attualmente utilizzati. L'avvio della sperimentazione clinica è in programma nel terzo trimestre del 2021⁵⁵⁴.
- Come per i vaccini, l'obiettivo della ricerca sugli anticorpi monoclonali è mettere a punto soluzioni ad ampio spettro, in grado di contrastare efficacemente i ceppi mutati del virus attualmente presenti e che dovessero emergere nel prossimo futuro. Tra le sperimentazioni più promettenti:
- I ricercatori del NIAID hanno isolato da tre convalescenti quattro anticorpi contro l'area RBD della proteina spike, due dei quali si sono rivelati eccezionalmente potenti ed hanno mostrato una consistente attività neutralizzante nei confronti di 23 tra le varianti virali maggiormente diffuse, tra cui Alfa, Beta, Gamma,

552 AstraZeneca news release, *AZD7442 request for Emergency Use Authorization for COVID-19 prophylaxis filed in US*, October 5, 2021. <https://bit.ly/3uN126H>

553 EMA News release, *EMA starts rolling review of Evusheld (tixagevimab and cilgavimab)*, october 14, 2021. <https://bit.ly/3BW7ivE>

554 Ku, Z., Xie, X., et al. *Nasal delivery of an IgM offers broad protection from SARS-CoV-2 variants*. Nature (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03673-2>

Delta, Epsilon, Iota, Kappa⁵⁵⁵;

- Una ricerca alla quale ha preso parte anche l'Ospedale Sacco-Fabbenfratelli di Milano ha isolato cinque rari anticorpi monoclonali che si legano con lo "stelo" che lega la proteina spike alla membrana del virus, inibendo in questo modo la fusione del virus stesso con la membrana cellulare, con una efficacia che sembra estendersi a tutti i betacoronavirus umani⁵⁵⁶;
- Un gruppo di ricerca del quale fanno parte anche l'Università di Tor Vergata e il laboratorio di Virologia dell'INMI ha messo a punto una nuova classe di anticorpi neutralizzanti sintetici tetra-valenti, in grado cioè di attaccare l'area RBD della proteina spike in più punti, che rendono più difficile l'escape virale e sono quindi più efficaci nei confronti delle varianti virali⁵⁵⁷;
- I ricercatori dell'Università di St. Louis, negli USA, hanno isolato un anticorpo, denominato SARS2-38, che ha neutralizzato in maniera efficiente le quattro varianti più diffuse e che nei test in vivo ha protetto le cavie contro molteplici ceppi virali⁵⁵⁸.

Un consorzio internazionale di ricercatori, il Coronavirus Immunotherapeutic Consortium (CoVIC), ha realizzato una mappatura completa della proteina spike del SARS-CoV-2, e dopo aver testato oltre 350 anticorpi monoclonali forniti da 56 partner di quattro continenti ha individuato sette classi di anticorpi attive contro l'area RBD della proteina spike, ciascuna col proprio profilo e la propria "impronta". È stato così possibile analizzare l'impatto che hanno le mutazioni, da sole o raggruppate nelle varianti virali, su ciascuna di queste classi di anticorpi. Si tratta di un primo tentativo di disegnare un quadro di riferimento che permetta di comprendere meglio come le varianti virali possano influenzare l'efficacia degli anticorpi, e di selezionare di conseguenza i cocktail terapeutici più efficaci⁵⁵⁹.

Un nuovo approccio terapeutico, per alcuni aspetti simile a quello degli anticorpi monoclonali, è quello delle cosiddette "miniproteine". Partendo dalla premessa che l'entrata del virus nella cellula avviene attraverso l'"incastro" tra l'area RBD della proteina spike del virus e il recettore ACE2 posto sulla superficie della cellula, i ricercatori delle Università di St. Louis e di Seattle, utilizzando calcolatori ultrapotenenti, hanno disegnato delle "mini-proteine" in grado di aderire perfettamente alla superficie dell'area RBD, neutralizzando in questo modo la sua capacità di legarsi con i recettori ACE2. Dopo le prove in vitro, i primi esperimenti in vivo su topi transgenici hanno dato ottimi risultati sia nel prevenire l'infezione, sia nel proteggere da una infezione in atto. Rispetto agli anticorpi monoclonali, le miniproteine appaiono più facilmente adattabili alle varianti virali, hanno una maggiore potenza a parità di dose somministrata, e possono essere realizzate a costi inferiori. Saranno adesso necessari ulteriori studi e riscontri clinici in altri animali da laboratorio, tra cui i primati, prima di passa-

555 By Lingshu Wang, Tongqing Zhou, et al. *Ultrapotent antibodies against diverse and highly transmissible SARS-CoV-2 variants*. Science 01 Jul 2021: eabh1766. <https://doi.org/10.1126/science.abh1766>

556 Dora Pinto, Maximilian M. Sauer, et al. *Broad betacoronavirus neutralization by a stem helix-specific human antibody*. Science, 03 Aug 2021:eabj3321 <https://doi.org/10.1126/science.abj3321>

557 Shane Mierscha, Zhijie Li, et al. *Tetavalent SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies Show Enhanced Potency and Resistance to Escape Mutations*. Journal of Molecular Biology, July 28, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2021.167177>

558 Laura A. VanBlargan, Lucas J. Adams, et al. *A potently neutralizing SARS-CoV-2 antibody inhibits variants of concern by utilizing unique binding residues in a highly conserved epitope*. Immunity, Aug. 19, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.08.016>

559 Kathryn M. Hastie, Haoyang Li, et al. *Defining variant-resistant epitopes targeted by SARS-CoV-2 antibodies: A global consortium study*. Science, Sept. 23, 2021. <https://doi.org/10.1126/science.abh2315>

re alla sperimentazione sull'uomo. Dovrà soprattutto essere verificato con attenzione se e in quale misura queste proteine possono interferire con la attività fisiologica dei recettori ACE2 delle cellule umane⁵⁶⁰.

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'"Independent Panel for Pandemic Preparedness and Response" istituito dall'OMS nel corso della sua 73a Assemblea generale, nel maggio 2020, con l'obiettivo di individuare le inefficienze e le carenze nella risposta pandemica e indicare un percorso per il futuro, nel mese di maggio 2021 ha pubblicato il suo rapporto⁵⁶¹ nel quale, pur sottolineando aspetti positivi quali l'impegno degli operatori sanitari, la velocità nello sviluppo dei vaccini e l'intensità della cooperazione scientifica internazionale, ha evidenziato alcune inefficienze e criticità nella risposta internazionale all'epidemia, tra le quali:

- Le minacce pandemiche globali sono state ignorate e, nonostante il continuo aumento di malattie zoonotiche negli ultimi anni, l'attività di preparazione è stata sottovalutata e sottofinanziata;
- Le procedure collegate alla dichiarazione di emergenza ai sensi del regolamento sanitario internazionale hanno rallentato la risposta e fatto perdere tempo prezioso all'inizio della pandemia;
- Dopo la dichiarazione dell'Emergenza Sanitaria Pubblica di Preoccupazione Internazionale (PHEIC) da parte dell'OMS il 30 gennaio 2020, troppi paesi per settimane hanno atteso passivamente anziché attuare una strategia aggressiva contenimento;
- In troppi paesi vi è stata mancanza di coordinamento, strategie incoerenti o inesistenti, e si è sottovalutata la scienza come supporto e guida del processo decisionale;
- È mancata una leadership coordinata e globale. Le tensioni hanno minato le istituzioni multilaterali e l'azione cooperativa. L'OMS ha lavorato duramente per fornire indicazioni e sostegno ai paesi, ma molti Stati membri non hanno agevolato questo lavoro.
- La pandemia ha ampliato le disuguaglianze socio-economiche, con un impatto maggiore sui gruppi sociali più vulnerabili, riducendo inoltre l'accesso alle cure per le altre patologie e interrompendo l'accesso all'istruzione per milioni di bambini.

In occasione del Global Health Summit, organizzato dall'Italia il 21 maggio 2021 nella sua veste di presidente di turno del G20, i leader delle principali economie mondiali e delle organizzazioni internazionali e regionali che hanno partecipato al summit hanno sottoscritto un documento, la "Rome declaration"⁵⁶², nella quale definiscono i principi che devono guidare l'azione per uscire dalla pandemia e per migliorare la preparazione e la risposta alle minacce sanitarie future, in un'ottica di multilateralismo sanitario. Tra questi principi:

- Supportare e migliorare l'attuale infrastruttura sanitaria multilaterale per la preparazione, la prevenzione e la risposta alle mi-

560 James Brett Case, Rita E. Chen, et al. *Ultrapotent miniproteins targeting the SARS-CoV-2 receptor-binding domain protect against infection and disease*, Cell Host & Microbe, Vol. 29, Issue 7, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.06.008>

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

562 Global Health Summit, *The Rome Declaration*, May 21, 2021. <https://bit.ly/346WjA7>

nacce sanitarie, con un approccio One Health sostenibile ed inclusivo e con un impegno ai più alti livelli dei governi nazionali;

- Promuovere un sistema di scambi multilaterali che favorisca la realizzazione di catene di fornitura per la produzione di vaccini, medicinali, diagnostici, dispositivi di protezione, aiutando le nazioni a medio e basso reddito a sviluppare capacità produttiva e distributiva tramite condivisione dei dati, concessione di licenze produttive, trasferimenti volontari di tecnologie e know-how;
- Aumentare il supporto per la prevenzione e la preparedness, investendo nel reclutamento e nella formazione del personale sanitario, nel potenziamento delle attività di laboratorio, nel miglioramento della condivisione dei dati e dei campioni diagnostici;
- Migliorare i sistemi di sorveglianza a livello internazionale, investendo a livello nazionale, internazionale e multilaterale nella ricerca, sviluppo ed innovazione, coordinando le misure di risposta in un contesto di equità e sostenibilità, sviluppando la comunicazione e la condivisione con le comunità locali, creando meccanismi che permettano la rapida mobilitazione di risorse finanziarie in caso di emergenze sanitarie.

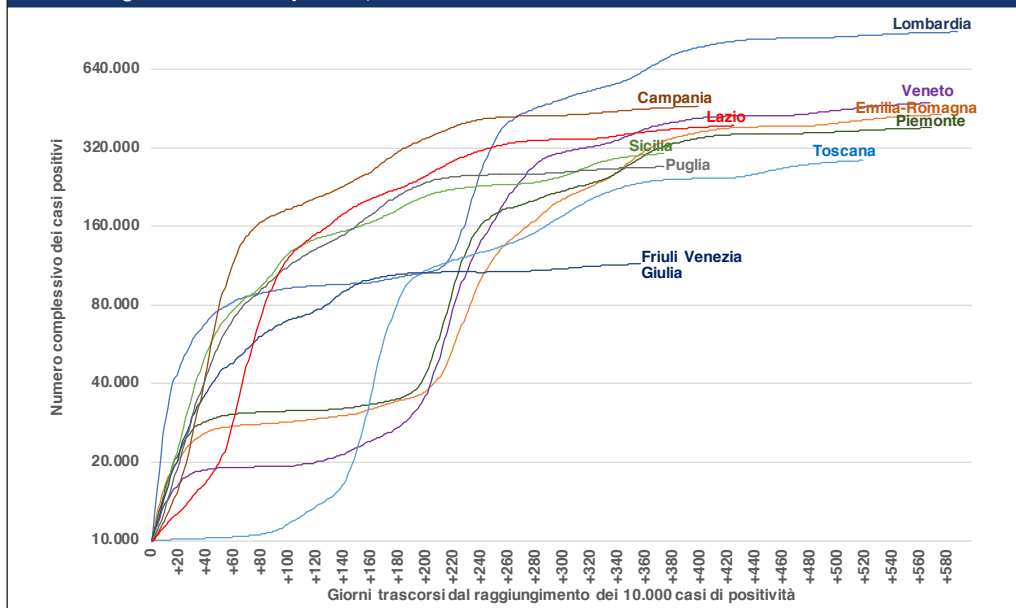
A livello europeo, l'ECDC pubblica regolarmente documenti di risk assessment, che mettono in evidenza il livello di rischio e le necessarie contromisure suggerite sia per la popolazione generale che per le persone più vulnerabili per età o per patologie mediche. L'ultimo documento⁵⁶³, pubblicato il 30 settembre 2021, rileva come la variante Delta, molto più trasmissibile rispetto ai ceppi precedenti, totalizzi ormai in Europa oltre il 99% dei nuovi casi segnalati. I vaccini attualmente disponibili rimangono tuttavia altamente protettivi contro questa variante, specialmente contro le forme gravi della malattia, l'ospedalizzazione, il ricovero in terapia intensiva e la morte.

L'ECDC rileva come, nonostante a fine settembre 2021 oltre il 61% della popolazione europea risulti completamente vaccinata, vi siano notevoli differenze, sia tra un paese e l'altro che all'interno dei singoli paesi. In aggiunta, altre variabili possono influire su un maggiore o minore impatto dell'epidemia nei mesi autunnali, come l'implementazione o la rimozione delle misure non farmaceutiche (NPI: mascherine, distanziamento, etc.), il tasso di mobilità e di contatto tra la popolazione, la potenziale attenuazione nel tempo della protezione garantita dall'immunità naturale o vaccinale. Sulla base di queste variabili, l'ECDC ha sviluppato una serie di scenari. In estrema sintesi:

- I paesi con una bassa copertura vaccinale e che prevedono di allentare le NPI hanno un rischio elevato di una impennata significativa di casi, ricoveri e decessi nell'autunno 2021. In un tale scenario, a causa della circolazione molto elevata del virus, anche

563 European Centre for Disease Prevention and Control. *Assessing SARS-CoV-2 circulation, variants of concern, non-pharmaceutical interventions and vaccine rollout in the EU/EEA*, 16th update – sept.30, 2021. ECDC: Stockholm; 2021. <https://bit.ly/3inSzSj>

Le dieci Regioni italiane con più casi, 21 ottobre 2021



Dati Ministero della Salute - Protezione Civile

i gruppi di popolazione più vulnerabili, anche se completamente vaccinati, sono a rischio di contrarre infezioni con esito severo.

- I paesi con una elevata copertura vaccinale hanno un rischio contenuto di una nuova ondata di casi, ricoveri e decessi nell'autunno 2021, a meno che non si verifichi un rapido declino dell'efficacia del vaccino a causa del declino dell'immunità e/o una rimozione delle NPI e/o un significativo incremento dei tassi di contatto tra la popolazione.

L'ECDC sottolinea infine due rischi che andranno attentamente monitorati nello scenario autunnale:

- La compresenza della pandemia da coronavirus con l'epidemia influenzale stagionale;
- L'aumento dei casi nelle fasce di età attualmente non vaccinabili (fino a 12 anni) collegato alla ripresa delle attività scolastiche in presenza.

Nel corso dell'emergenza pandemica la maggior parte dei paesi dell'Unione Europea ha istituito sistemi di sorveglianza per il Covid-19, spesso diversi e difficilmente comparabili tra paese a paese. Nel momento in cui la fase acuta della pandemia sembra alle spalle, l'ECDC ha sottolineato, con un documento pubblicato alla fine di ottobre 2021⁵⁶⁴, l'esigenza di passare ad un sistema di sorveglianza più sostenibile, con alcune caratteristiche fondamentali:

- Integrare la sorveglianza del Covid-19, dell'influenza e di altri agenti patogeni respiratori che co-circolano nella popolazione;
- Concentrare l'attenzione sulla segnalazione dei casi sintomatici;
- Effettuare il sequenziamento di un campione significativo di campioni positivi al SARS-CoV-2;
- Integrare nei sistemi di sorveglianza il monitoraggio dell'efficacia del vaccino;
- Continuare a monitorare la mortalità e integrare nei sistemi di sorveglianza le indagini sierologico-epidemiologiche.

Il primo effetto misurabile della pandemia Covid-19 è stato l'aumento dei decessi. Nel suo report statistico annuale 2021, l'OMS stima

564 ECDC, *COVID-19 surveillance guidance - Transition from COVID-19 emergency surveillance to routine surveillance of respiratory pathogens*. October 2021. ECDC: Stockholm; 2021. <https://bit.ly/3AZEjWs>

che alla fine del 2020 il numero di decessi direttamente attribuibile al Covid-19 fosse di circa 3 milioni, superiore di 1,2 milioni al numero ufficiale dei decessi. Sulla base delle stime della mortalità in eccesso per il 2020 rispetto alla media degli anni precedenti, i numeri reali dei decessi potrebbero essere anche due o tre volte superiori a quelli ufficiali⁵⁶⁵.

Uno studio dell'Università di Oxford ha analizzato i dati demografici di 29 nazioni, tra cui l'Italia, ha rilevato che in 27 di questi paesi tra il 2019 e il 2020 l'aspettativa di vita alla nascita è diminuita. Stati Uniti e in Lituania hanno avuto i cali maggiori (2,2 e 1,7 anni, rispettivamente), ma riduzioni di più di un anno sono state documentate in 11 paesi per i maschi e 8 tra le femmine. Le riduzioni sono state causate in larga misura attribuibili all'aumento della mortalità per gli over 60 e ai decessi ufficiali per Covid-19. La portata dell'aumento della mortalità causata dalla pandemia, hanno concluso i ricercatori, non si vedeva dai tempi della seconda guerra mondiale in Europa occidentale o della dissoluzione dell'Unione Sovietica in Europa orientale⁵⁶⁶. La mortalità in eccesso da sola, pur essendo l'indicatore più importante, offre un quadro incompleto degli effetti della pandemia, in particolare tra le persone più giovani in cui la morte per Covid-19 è un evento assai raro. Deve essere ancora valutato a pieno, per esempio, l'effetto del "Long Covid", e gli effetti delle interruzioni delle prestazioni sanitarie legate alla pandemia, che si faranno probabilmente sentire per gli anni a venire, soprattutto in quelle aree nelle quali la malattia dovesse diventare endemica per carenza di risorse sanitarie, insufficiente copertura vaccinale e alta densità di popolazione⁵⁶⁷. La seconda edizione del rapporto OMS sull'impatto di Covid-19 sui sistemi sanitari⁵⁶⁸, basata su informazioni raccolte in 135 nazioni tra gennaio e marzo 2021, non presenta significativi miglioramenti rispetto alla prima edizione, realizzata nel corso dell'estate 2020: in oltre il 90% dei paesi rimangono significative limitazioni all'accesso ai servizi sanitari essenziali. I due terzi dei paesi segnalano come principale causa delle limitazioni dei servizi la carenza di personale sanitario. In un terzo circa dei paesi vi sono problemi legati alle catene logistiche ed alle conseguenti difficoltà di approvvigionamento di farmaci, diagnostica e dispositivi di protezione. Più della metà dei paesi riportano difficoltà dovute al fatto che i pazienti non cercano le cure e a causa della diffidenza e della paura di infettarsi. In oltre il 40% dei paesi, infine, le difficoltà finanziarie sono la principale causa delle interruzioni nell'utilizzo dei servizi.

Il rallentamento o la sospensione di numerosi servizi sanitari in tutto il mondo per effetto della pandemia ha pesantemente impattato i programmi sanitari globali ed in particolare la lotta alla tubercolosi: secondo un rapporto pubblicato dall'OMS, nel 2020, per la prima volta in oltre un decennio, i decessi per TBC sono aumentati, da 1,4 milioni a 1,5 milioni. Inoltre nel 2020 è fortemente diminuito il numero di nuove diagnosi, di pazienti curati e di trattamenti profilattici erogati, ed è diminuita la spesa complessiva per i servizi essenziali. La ragione di questa inversione di tendenza, secondo il rapporto, è duplice: da una parte molte risorse destinate alla lotta alla tubercolosi sono

565 World health statistics 2021: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2021. <https://bit.ly/3hPIAqU>

566 José Manuel Aburto, Jonas Schöley, et al. *Quantifying impacts of the COVID-19 pandemic through life-expectancy losses: a population-level study of 29 countries*, Int. Journal of Epidemiology, 2021; dyab207, <https://doi.org/10.1093/ije/dyab2077>

567 Clarke J M, Majeed A, Beaney T. *Measuring the impact of covid-19* BMJ 2021; 373 :n1239 <https://doi.org/10.1136/bmj.n1239>

568 World Health Organisation, *Second round of the national pulse survey on continuity of essential health services during the COVID-19 pandemic: Interim report*, 22 April 2021. <https://bit.ly/2RPP80W>

state dirottate verso il contrasto del Covid-19; dall'altro, molte persone hanno avuto difficoltà ad accedere ai servizi, soprattutto nel contesto nel contesto dei lockdown dovuti alla pandemia⁵⁶⁹.

Lo stesso trend si osserva per quanto riguarda le vaccinazioni infantili essenziali. L'ultimo rapporto disponibile, realizzato da OMS e UNICEF⁵⁷⁰, rivela che nel corso del 2020 23 milioni di bambini hanno saltato l'appuntamento con uno o più dei vaccini di base: morbillo, poliomielite, e il trivalente contro difterite, tetano e pertosse. Si tratta del numero più elevato dal 2009, 3,7 milioni di bambini in più rispetto al 2019. In India il numero dei bambini che hanno saltato la prima dose del vaccino trivalente è salito da 1,4 a 3 milioni, in Pakistan da 867.000 a 968.000, in Indonesia da 472.000 a 797.000. In conseguenza di questo rallentamento, il livello globale di copertura vaccinale di base, che da qualche anno stazionava all'86%, si è ulteriormente allontanato da quel 95% che rappresenta il livello ottimale per proteggere i bambini dal morbillo, che di solito è la prima malattia a colpire quando si abbassano le percentuali di copertura, e per arrestare la diffusione delle altre malattie coperte dai vaccini.

Secondo i più recenti dati UNICEF⁵⁷¹, 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'UNICEF⁵⁷², condotta durante l'estate 2020, rivela che in 52 delle 77 nazioni esaminate vi sono state interruzioni nei programmi vaccinali o di controllo, in 49 difficoltà negli esami pre-parto, in 45 nei programmi post-parto. Da una indagine condotta dall'OMS e da UNAIDS, il programma delle Nazioni Unite contro l'HIV, è emerso che le difficoltà logistiche collegate alla pandemia Covid-19 hanno causato in 24 nazioni una preoccupante riduzione delle scorte di farmaci retrovirali, il che mette a rischio la prosecuzione della terapia per oltre 8 milioni di persone, circa un terzo di tutte le persone che ricevono questo trattamento nel mondo. Questa situazione potrebbe causare un raddoppio delle morti per AIDS nel 2020, e interrompere i progressi compiuti nel contrasto a questa malattia, che ha visto nel decennio 2010-2019 una riduzione del 39% del numero dei nuovi casi e del 51% dei decessi.

La pandemia ha limitato o interrotto i servizi di salute mentale nel 93% dei paesi del mondo, secondo una indagine⁵⁷³ dell'OMS condotta tra giugno ad agosto 2020 in 130 paesi di tutti i continenti. L'indagine evidenzia l'impatto devastante del Covid-19 sull'accesso ai servizi di salute mentale e sottolinea l'urgente necessità di maggiori finanziamenti per questi servizi, che in tutto il mondo sono generalmente sottofinanziati. Il lutto, l'isolamento, la perdita di reddito e la paura stanno innescando condizioni di salute mentale o esacerbando quelle esistenti, con l'effetto di veder crescere il consumo di alcol e droghe, insonnia e ansia. Nel frattempo, il Covid-19 è esso stesso causa di complicazioni neurologiche e mentali, come delirio, agitazione, e persino ictus. Le persone con disturbi mentali, neurologici o da abuso di sostanze, sono anche più vulnerabili all'infezione da

569 World Health Organization, *Global tuberculosis report 2021*. Geneva: 2021.

Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://bit.ly/3BOeflO>

570 WHO news, *COVID-19 pandemic leads to major backsliding on childhood vaccinations, new WHO, UNICEF data shows*, July 15, 2021. <https://bit.ly/3hTmeTL>
571 UNICEF, WHO, World Bank, *Levels and trends in child mortality - Report 2020*. <https://bit.ly/3m2ban7>

572 UNICEF, *Situation tracking for Covid-19 socioeconomic impacts*. <https://bit.ly/3k6GjJh>

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

SARS-CoV-2, e sono soggette ad un rischio maggiore di esiti gravi e di morte.

Un report di Eurofondi, l'agenzia europea per il miglioramento delle condizioni di vita e di lavoro, ha segnalato per quanto riguarda i cittadini europei alcuni trend ad oltre un anno dall'inizio della pandemia:

- Il benessere mentale ha raggiunto il livello più basso in tutti i gruppi di età, ma in maniera particolare tra i giovani e tra coloro che hanno perso il lavoro;
- Le disuguaglianze esistenti si stanno ampliando a causa dell'impatto sproporzionato della pandemia sui gruppi vulnerabili;
- Il gradimento per le misure di sostegno in caso di crisi è diminuita drasticamente, con solo il 12% che ritiene che le misure di sostegno siano giuste, in calo rispetto al 22% dell'estate 2020;
- La fiducia nelle istituzioni è crollata, soprattutto quella nei governi nazionali, ed è scesa in tutti gli Stati membri sotto i livelli di inizio pandemia. Anche la fiducia nell'UE è scesa, ma rimane più alta rispetto a quella nei governi nazionali⁵⁷⁴.

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

Oltre al rischio sanitario, la pandemia ha avuto pesanti ripercussioni economiche, politiche e sociali. Un report pubblicato dall'ONU alla fine di marzo 2021 sottolinea come l'economia globale abbia vissuto la peggiore recessione dai tempi della Grande Depressione del 1929, e come i segmenti più vulnerabili delle società siano stati colpiti in modo maggiore. Si stima che 114 milioni di posti di lavoro siano stati persi, e che circa 120 milioni di persone siano sprofondate nella povertà estrema. La risposta altamente disomogenea alla pandemia ha ampliato disparità e disuguaglianze sia all'interno delle nazioni che tra nazioni ricche e povere. La cifra record di 16.000 miliardi di dollari spesi dagli stati come stimolo per i sistemi economici ha contribuito a mitigare gli effetti della crisi, ma meno del 20% di questa somma è stata spesa nei paesi in via di sviluppo⁵⁷⁵.

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 mondiale⁵⁷⁶. Il Programma di Sviluppo delle Nazioni Unite (UNDP) in un report pubblicato nel mese di luglio 2020⁵⁷⁷ 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 sanitaria. L'accordo prevede l'emissione di titoli di stato europei per finanziare il trasferimento di risorse finanziarie dai paesi del Nord

dell'Europa verso quelli del sud, i più colpiti dalla pandemia, tra cui l'Italia. Nel complesso il Fondo per la ripresa ha un valore di 750 miliardi di euro: 390 miliardi come sussidi a fondo perduto, 360 sotto forma di prestiti. L'ottenimento dei fondi è vincolato alla presentazione di un piano di riforma che la Commissione Europea e il Consiglio Europeo devono approvare a maggioranza qualificata. All'Italia spetta la quota maggiore del Fondo: 82 miliardi in sussidi e 127 in prestiti. La "Commissione pan-europea sulla salute e lo sviluppo sostenibile", istituita a marzo 2021 dall'ufficio europeo dell'OMS e presieduta da Mario Monti, ha concluso i suoi lavori nel mese di settembre con la pubblicazione di un rapporto⁵⁷⁸, accompagnato da un articolo su *Lancet*⁵⁷⁹, nei quali fissa alcuni obiettivi fondamentali, partendo dalla premessa che la tutela della salute della popolazione di tutto il mondo non può essere disgiunta da uno sviluppo sostenibile, e richiede quindi un ripensamento del nostro modo di vivere. La commissione ha fissato alcuni obiettivi fondamentali:

- Implementare il concetto di "One Health", ovvero dell'unità tra la salute dell'uomo, degli animali e dell'ambiente, a tutti i livelli;
- Agire ad ogni livello sociale per sanare le divisioni e le inuguaglianze che la pandemia ha accentuato;
- Supportare l'innovazione, identificando i bisogni non soddisfatti e investendo nella formazione;
- Investire in sistemi sanitari nazionali forti, resilienti e inclusivi;
- Creare un ambiente favorevole agli investimenti in ricerca e sviluppo per la salute;
- Migliorare la governance sanitaria a livello internazionale ed a livello europeo.

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 il 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 dell'ottobre 2020⁵⁸⁰, 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 studio⁵⁸¹ 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

578 WHO regional office for Europe, *Drawing light from the pandemic: A new strategy for health and sustainable development*, september 2021. <https://bit.ly/3hzpWkA>

579 Mario Monti, Aleksandra Torbica, Elias Mossialos, Martin McKee, *A new strategy for health and sustainable development in the light of the COVID-19 pandemic*. *The Lancet*, Sept 09, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01995-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01995-4)

580 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>

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

574 D. Ahrendt et al. cit. <https://doi.org/10.2806/76802>

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

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

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

Indicatori dell'epidemia per regione, 21 ottobre 2021													
regione/P.A	casi attualmente positivi (a)				Ingressi in terapia intensiva	decessi (b)	guariti (c)	casi totali (a+b+c)	tamponi			attualm. positivi x 100.000 abitanti	tamponi x 100.000 abitanti
	ricoverati con sintomi	terapia intensiva	isolamento domiciliare	totale					molecolari	antigenici (dal 15/01/2021)	totale		
Emilia-Romagna	283	31	11.462	11.776	3	13.546	403.454	428.776	6.053.082	3.338.653	9.391.735	264,89	211.261,53
Veneto	153	28	8.784	8.965	1	11.814	455.260	476.039	6.969.809	6.101.334	13.071.143	184,75	269.371,86
Lazio	313	50	8.242	8.605	4	8.742	372.940	390.287	5.734.288	3.902.944	9.637.232	150,42	168.459,63
Lombardia	276	53	7.987	8.316	1	34.131	847.714	890.161	11.109.192	5.348.371	16.457.563	83,44	165.120,66
Sicilia	266	48	6.368	6.682	1	6.967	290.943	304.592	3.314.178	3.274.919	6.589.097	138,03	136.113,73
Campania	188	23	6.190	6.401	3	8.019	447.649	462.069	5.393.046	1.583.819	6.976.865	112,70	122.837,34
Toscana	210	22	4.838	5.070	2	7.242	274.357	286.669	4.707.436	2.138.697	6.846.133	138,21	186.627,90
Piemonte	180	18	3.283	3.481	1	11.800	367.403	382.684	3.595.628	3.805.591	7.401.219	81,46	173.200,45
Calabria	78	7	2.682	2.767	1	1.436	81.844	86.047	1.077.443	183.690	1.261.133	147,36	67.162,71
Puglia	132	19	1.912	2.063	2	6.822	262.031	270.916	2.865.928	1.127.738	3.993.666	52,53	101.699,42
Marche	44	10	1.941	1.995	0	3.091	110.122	115.208	1.382.165	220.423	1.602.588	132,88	106.739,15
Sardegna	58	12	1.350	1.420	1	1.664	72.834	75.918	1.288.479	730.127	2.018.606	88,85	126.302,99
Abruzzo	48	5	1.275	1.328	1	2.558	78.180	82.066	1.461.199	956.829	2.418.028	103,33	188.135,90
Friuli Venezia Giulia	54	6	989	1.049	0	3.841	110.374	115.264	2.200.486	799.206	2.999.692	87,51	250.234,37
Basilicata	24	0	865	889	0	624	29.080	30.593	454.946	23.482	478.428	162,35	87.371,50
P.A. Bolzano	30	6	834	870	1	1.199	75.976	78.045	668.343	1.566.333	2.234.676	163,01	418.702,12
Liguria	50	11	781	842	0	4.420	108.753	114.015	1.688.977	816.645	2.505.622	55,77	165.956,66
Umbria	35	4	677	716	0	1.460	62.366	64.542	1.167.463	914.702	2.082.165	82,77	240.709,10
P.A. Trento	10	2	316	328	0	1.376	47.227	48.931	726.712	480.869	1.207.581	60,21	221.678,22
Valle d'Aosta	3	0	95	98	0	474	11.691	12.263	111.512	100.210	211.722	79,10	170.888,25
Molise	4	1	84	89	0	498	14.006	14.593	268.658	13.030	281.688	30,01	94.989,33
ITALIA	2.439	356	70.955	73.750	22	131.724	4.524.204	4.729.678	62.238.970	37.427.612	99.666.582	124,46	168.192,16

Elaborazione su dati Ministero della Salute - Protezione Civile e Istat

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 realizzato un rapporto sulla condizione dei migranti in Turchia, il paese dove si trova il più alto numero al mondo di migranti e rifugiati. Dalla ricerca è emerso che a seguito dello scoppio della pandemia il 70% dei rifugiati ha perso il lavoro, e l'80% ha visto una crescita significativa delle spese giornaliere. Filippo Grandi, alto commissario delle Nazioni Unite per i rifugiati, ha ricordato che nell'ultimo decennio il numero dei rifugiati è raddoppiato, e il 40% è costituito da

bambini. L'OMS ha rilasciato una guida⁵⁸² 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 delle libertà individuali anche in aree del mondo, come l'Europa, nelle quali le istituzioni democratiche sono più solide. Il 13 novembre il Parlamento Europeo ha approvato una risoluzione⁵⁸³ con la quale sottolinea che "anche in uno stato di emergenza pubblica, i principi fondamentali dello Stato di diritto, della democrazia e del rispetto dei diritti fondamentali devono prevalere e che tutte le misure di emergenza, le deroghe e le limitazioni sono soggette a tre condizioni generali, ovvero la necessità, la proporzionalità in senso stretto e la temporaneità".

La Civil Liberties Union for Europe, ONG con sede a Berlino che monitora lo stato dei diritti civili nei paesi dell'Unione Europea, ha

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

583 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>

Fase 2: monitoraggio regionale 4 - 10 ottobre 2021



Regione/Pa	incidenza per 100.000 abit. 8-14 ottobre	Trend	Rt medio 14 gg [intervallo di confidenza]	Trend	% occupazione aree mediche	T.I.
Abruzzo	19,9	↓	0,85 [0,65-1,06]	↑	3,7%	2,8%
Basilicata	22,3	↓	0,78 [0,36-1,42]	↓	7,1%	0,0%
Calabria	43,0	↑	0,88 [0,71-1,14]	↑	9,5%	6,5%
Campania	31,0	↓	0,92 [0,85-1,01]	↔	4,9%	2,3%
Emilia-Romagna	34,5	↓	0,84 [0,72-0,95]	↔	4,0%	4,0%
Friuli-V. Giulia	35,5	↓	0,82 [0,65-1,02]	↔	3,1%	4,6%
Lazio	28,4	↓	0,93 [0,80-1,08]	↔	4,8%	4,2%
Liguria	28,3	↓	0,82 [0,67-1,05]	↔	3,0%	2,7%
Lombardia	18,3	↓	0,80 [0,67-0,90]	↓	4,7%	3,5%
Marche	26,2	↓	0,83 [0,56-1,31]	↔	4,2%	6,2%
Molise	9,8	↔	0,34 [0,00-1,41]	↓	1,7%	0,0%
Piemonte	26,2	↔	0,90 [0,72-1,05]	↑	3,0%	3,2%
P.A. Bolzano	54,5	↓	0,97 [0,71-1,20]	↑	4,6%	8,8%
P.A. Trento	30,1	↓	1,02 [0,68-1,42]	↑	3,3%	3,3%
Puglia	17,0	↓	0,90 [0,74-1,07]	↑	4,8%	3,6%
Sardegna	13,3	↓	0,80 [0,55-1,04]	↑	4,9%	4,9%
Sicilia	43,0	↓	0,78 [0,69-0,86]	↔	7,8%	4,9%
Toscana	39,6	↓	0,84 [0,69-1,03]	↔	3,7%	4,0%
Umbria	18,7	↓	0,91 [0,76-1,11]	↑	4,7%	3,1%
Valle d'Aosta	26,6	↓	1,57 [0,90-2,13]	↑	3,6%	0,0%
Veneto	43,1	↓	0,85 [0,75-0,97]	↔	2,4%	3,2%
ITALIA	29,0	↓	0,85 [0,82-0,87]	↔	4,3%	3,8%

Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità - Cabina di Regia ai sensi del DM Salute 5 maggio 2020

pubblicato un report⁵⁸⁴ nel quale analizza lo stato di salute delle democrazie di 14 paesi europei, tra cui l'Italia, nell'anno primo della pandemia. Dal report emerge come nazioni come Ungheria, Polonia o Slovenia abbiano utilizzato la pandemia come pretesto per rafforzare il potere esecutivo e limitare le opposizioni. Ma anche in nazioni con una tradizione democratica più radicata le misure straordinarie adottate con legislazione di urgenza per limitare la diffusione del virus hanno ridotto le libertà e la possibilità per la società civile di partecipare al processo decisionale. Per l'Italia, le maggiori criticità riguardano il sistema giudiziario, con la durata eccessiva dei processi, e il sistema dell'informazione, dove da un lato aumentano gli episodi di intimidazione, dall'altro diminuisce la qualità complessiva dell'informazione.

Quanto è diffusa l'epidemia in Italia?

Al momento (dati del Ministero della Salute, 21 ottobre) i casi confermati totali in Italia sono 4.729.678, compresi 131.724 decessi e 4.524.204 persone guarite. Sui 73.750 casi attualmente positivi, 70.955 (96,2%) si trovano in isolamento domiciliare, 2.439 (3,3%) sono ricoverati con sintomi lievi o medi, e 356 (0,5%) sono ricoverati in terapia intensiva. Il 16% dei casi attualmente positivi si trova in Emilia-Romagna, seguono Veneto (12,2%), Lazio (11,7%) e Lombardia (11,3%). I decessi totali sono 34.131 (25,9%) in Lombardia, 13.546 (10,3%) in Emilia-Romagna, e 11.814 (9%) in Veneto.

Ogni settimana la cabina di regia composta dal Ministero della Salute, dall'Istituto superiore di Sanità e dalla Conferenza Stato-Regioni rileva i trend epidemiologici su base regionale ed i relativi livelli di rischio per i servizi ospedalieri. L'ultimo report disponibile, relativo alla settimana tra il 4 e il 10 ottobre, e che fotografa le infezioni avvenute nella seconda metà di settembre, segnala per la settima settimana consecutiva un miglioramento degli indicatori epidemiologici: l'inci-

denza è passata infatti da 34 a 29 casi settimanali per 100.000 abitanti, con una riduzione dei casi del 15,8%, contro il -10,3% della settimana precedente. Il tasso di trasmissibilità Rt nazionale è in lieve aumento a 0,85 rispetto allo 0,83 della settimana precedente, rimanendo al di sotto della soglia epidemica per la settima settimana consecutiva. Il profilo complessivo di rischio è basso per tutte le regioni tranne che per il Marche, Molise e Valle d'Aosta, per le quali è segnalato un rischio moderato. Tutte le regioni tranne la provincia di Bolzano si trovano al di sotto dei 50 casi settimanali per 100.000 abitanti. L'incidenza più alta si registra in provincia di Bolzano con 54,5, la più bassa in Molise con 9,8.

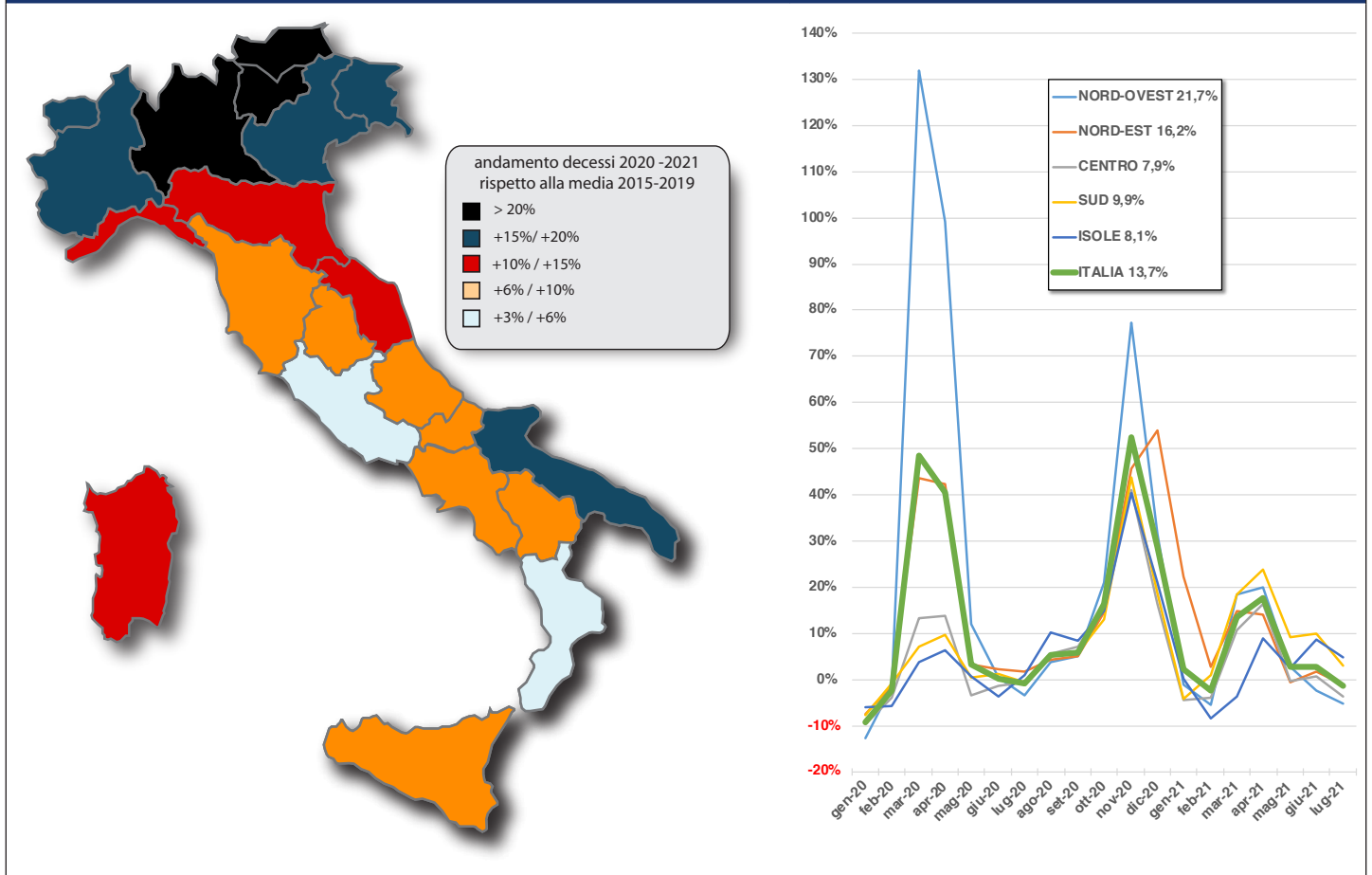
La Regione che nella settimana considerata ha fatto registrare il maggior numero di casi positivi è stato il Veneto (2.221, -6%), seguito da Sicilia (2.036, -34%), Lombardia (1.993, -17%), Campania (1.760, -10%), e Emilia-Romagna (1.751, -14%). Il numero più basso di casi, 34, è stato registrato in Molise.

Otto Regioni o Pp.Aa. nella settimana considerata sono riuscite ad effettuare per tutti i casi positivi una regolare indagine epidemiologica, come nella settimana precedente, e in ulteriori nove regioni, come nella settimana precedente, sono stati tracciati almeno il 95% dei casi. La Regione con il livello di tracciamento più basso è la Puglia con l'89,3% dei casi tracciati. Continua a diminuire, da 5.903 a 4.551, il numero dei casi non associati a catene di trasmissione note, mentre è in lieve aumento (dal 33% al 34%) la percentuale di casi positivi individuati attraverso l'attività di tracciamento, ed è stabile al 47% la percentuale dei casi rilevati attraverso la comparsa dei sintomi. Diminuisce infine, dal 21% al 19%, la percentuale di casi rilevati tramite attività di screening.

Nel complesso, i casi positivi diagnosticati nella settimana compresa tra il 4 e il 10 ottobre sono stati 18.282, in calo del 15,8% rispetto alla settimana precedente. Nella settimana oggetto di analisi sono stati effettuati 1.930.204 tamponi tra molecolari e antigenici, in calo del 3,6% rispetto alla settimana precedente, con un tasso di positività in

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

Mortalità in eccesso in Italia nel 2020-2021 rispetto alla media 2015-2019



Elaborazione su dati ISTAT

calo dall'1,1% allo 0,95%.

L'indice di trasmissione nazionale (Rt), che viene calcolato sui casi sintomatici, è risultato in lieve aumento da 0,83 a 0,85, e al di sotto della soglia epidemica per la settima settimana consecutiva. A livello regionale, l'indice è diminuito in tre regioni, è rimasto stabile ($\pm 0,4$ rispetto alla settimana precedente) in nove, ed è aumentato in nove. L'indice Rt risulta inferiore a 1 in tutte le regioni tranne la Valle d'Aosta e la provincia di Trento, e in quattro regioni il valore è inferiore a 1 per l'intero intervallo di confidenza. Il valore più elevato, 1,57, in Valle d'Aosta; il più basso, 0,34, in Molise.

Continua ad attenuarsi la pressione sul sistema assistenziale: il livello di occupazione dei posti letto è passato infatti dal 4,9% al 4,3% nelle aree mediche e dal 4,2% al 3,8% nei reparti di terapia intensiva. Nessuna regione è al di sopra delle soglie di attenzione del 15% per le aree mediche e del 10% per le terapie intensive. Nel corso della settimana il numero dei ricoverati nei reparti ospedalieri è diminuito dell'11,4%, con 2.651 ricoverati contro 2.991 della settimana precedente, mentre i ricoverati in terapia intensiva al 10 ottobre erano 364, il 15,5% in meno rispetto a sette giorni prima. Nella settimana considerata vi sono stati 134 nuovi ingressi in terapia intensiva contro i 165 della settimana precedente.

In conclusione, il monitoraggio della settimana 4 - 10 ottobre evidenzia, per la settima settimana consecutiva, un miglioramento degli indicatori epidemiologici, con incidenza in netto calo e numero Rt in lieve aumento ma comunque su valori inferiori a 1 per tutto l'intervallo di confidenza. La situazione dei servizi ospedalieri è in migliora-

mento in tutte le Regioni e province autonome, e le criticità evidenziate nelle settimane precedenti sono state ormai assorbite. La variante Delta, caratterizzata da maggiore trasmissibilità, è ormai dominante anche in Italia sin dal mese di luglio, ed ha evidenziato la capacità di causare un notevole incremento dei casi anche in nazioni che, come l'Italia, hanno una elevata copertura vaccinale. Ciò rende prioritario il raggiungimento nel più breve tempo possibile di una elevata copertura vaccinale ed il completamento dei cicli di vaccinazione, oltre al capillare tracciamento e contenimento dei dati. È necessario infine rispettare misure e comportamenti per evitare un aumento della circolazione virale.

Nel 2020 in Italia si sono registrati 746.146 decessi complessivi per qualunque causa, oltre 100.000 in più rispetto alla media dei cinque anni precedenti: si tratta del più elevato numero di decessi registrato nel nostro Paese dal secondo dopoguerra. Nell'anno compreso tra il 1 agosto 2020 e il 31 luglio 2021 (ultimi dati ISTAT disponibili), il numero complessivo dei decessi è stato pari a 722.485, corrispondente ad un incremento dell'11,9% rispetto alla media del quinquennio 2015-2019. Nel mese di luglio 2021 si sono registrati 51.163 decessi, lo 0,5% in meno rispetto a luglio 2020, l'1,3% in meno rispetto alla media del quinquennio 2015-2019.

Dall'analisi dei dati sulla mortalità complessiva pubblicati dall'Istat e dall'Istituto Superiore di Sanità⁵⁸⁵, e relativi al periodo 1 gennaio

585 Istat-ISS, *Impatto dell'epidemia Covid-19 sulla mortalità totale della popolazione residente - Anno 2020 e gennaio-aprile 2021*, 10 giugno 2021. <https://bit.ly/3gmJYPm>

2020-30 giugno 2021 di tutti i 7.903 comuni italiani, emergono alcuni chiari trend rispetto alla media 2015-2019:

- Nei mesi di gennaio e febbraio 2020 si sono registrati nel complesso oltre 7.500 decessi in meno, pari ad un calo su base nazionale del 6,5%, distribuito in maniera abbastanza uniforme tra le varie aree del paese, dal -4,5% del Sud al -7,6% del Nord-Ovest; la regione col calo più pronunciato è stata la Liguria con una diminuzione del 12,8%, mentre la Sardegna ha visto una riduzione dei decessi dell'1,8%;
 - tra marzo e maggio 2020 si è registrato un incremento dei decessi di oltre 50.000 unità, corrispondente ad un incremento su scala nazionale del 32%. Questo incremento è stato concentrato prevalentemente nel Nord-Ovest, dove i decessi in eccesso sono stati oltre 26.000 (+83%), e in misura minore nel Nord-Est (9.500 decessi in eccesso, +30%). Nelle altre aree del paese l'incremento dei decessi è stato assai contenuto, ed in alcune regioni, come Umbria, Lazio, Campania, Basilicata, Sicilia, statisticamente non significativo;
 - tra giugno e settembre 2020 il livello dei decessi è rientrato nell'ambito della normalità: nel complesso sono stati registrati 5.000 decessi in più, pari ad un aumento del 2,6%, con un andamento abbastanza uniforme nelle varie aree del Paese e con alcune Regioni dove la mortalità è risultata anche in lieve calo. Le uniche regioni che in questo quadrimestre hanno fatto registrare aumenti significativi della mortalità complessiva sono state Puglia (+7,4%) e Sardegna (+7,9%);
 - L'ultimo trimestre del 2020 registra un aumento dei decessi analogo o persino superiore rispetto alla prima ondata: 52.000 in più, pari ad un incremento su base nazionale del 32%. A differenza della prima ondata, tuttavia, l'aumento dei decessi ha riguardato tutte le aree del paese, dal +24% del Centro al +42% del Nord-Ovest. La Regione che ha avuto l'incremento di mortalità maggiore è stata la Valle d'Aosta con il 64%; solo dell'11% invece l'eccesso di mortalità per la Calabria, che in generale è la Regione che nel corso dell'anno ha avuto l'andamento meno anomalo rispetto al quinquennio precedente;
 - Nel primo quadrimestre 2021 si è registrato rispetto al 2020 un calo in termini percentuali dei contagi registrati nella popolazione molto anziana (80 anni e più) e un abbassamento dell'età dei casi segnalati. In questi mesi inoltre l'impatto dei decessi per Covid-19 sui decessi totali è aumentato soprattutto nelle regioni del Centro e del Mezzogiorno, sia perché è aumentata la capacità di rilevazione dei decessi Covid-19 da parte delle Regioni, sia per lo scenario di diffusione del virus che è notevolmente mutato interessando le regioni del Centro e del Mezzogiorno, le quali avevano registrato una scarsa presenza del virus nella prima ondata (marzo-maggio 2020);
 - i mesi tra maggio e luglio, sia nel 2020 che nel 2021, sono stati caratterizzati da una progressiva riduzione del numero dei contagi e dei decessi per Covid-19, ed evidenziano un andamento della mortalità per ogni causa in linea con il quinquennio 2015-2019.
- La stima del contributo dei decessi Covid-19 alla mortalità generale conferma come l'impatto sia più marcato nel genere maschile. Si evidenzia inoltre come la fascia di età in cui si riscontra un'incidenza maggiore di decessi Covid-19 sui decessi totali sia la 65-79 anni, in questa classe un decesso su 5 è attribuibile al Covid-19.

Quali misure sono state prese in Italia?

Il 31 gennaio scorso il Governo Italiano ha emanato lo stato di emergenza per sei mesi, successivamente prorogato al 15 ottobre 2020, al 31 gennaio 2021, al 30 aprile 2021 al 31 luglio 2021 e al 31 dicembre 2021. Sono stati adottati vari provvedimenti al fine di introdurre misure di distanziamento sociale, con limitazioni agli spostamenti e chiusure di attività economiche e sociali. Le attuali misure sono valide sino al 30 ottobre 2021⁵⁸⁶.

Misure valide sull'intero territorio nazionale

- È obbligatorio avere sempre con sé la mascherina ed indossarla nei luoghi al chiuso diversi dalle abitazioni private ed all'aperto, ad eccezione che nelle zone che si collocano in fascia bianca (vedi oltre). L'uso delle mascherine è inoltre fortemente raccomandato all'interno delle abitazioni private in presenza di persone non conviventi. È escluso da questo obbligo chi sta svolgendo attività sportiva, i bambini di età inferiore ai sei anni, ed i soggetti con patologie o disabilità incompatibili con l'uso della mascherina. L'uso delle protezioni delle vie respiratorie si aggiunge alle altre misure di protezione, come l'igiene delle mani ed il distanziamento fisico;
- è obbligatorio mantenere una distanza di sicurezza interpersonale di almeno un metro, fatte salve le eccezioni previste e validate dal Comitato Tecnico-Scientifico; le persone con disabilità possono ridurre il distanziamento con i propri accompagnatori al di sotto di tale distanza;
- i soggetti con infezione respiratoria caratterizzata da febbre superiore a 37,5° C devono rimanere a casa e contattare il proprio medico curante;
- Le attività produttive, industriali e commerciali di ogni tipo, ad eccezione di quelle espressamente vietate, sono consentite nel rispetto dei protocolli di regolamentazione sottoscritti dal Governo, dai Ministeri competenti e dalle Parti Sociali finalizzati al contenimento della diffusione dell'epidemia⁵⁸⁷;
- Nell'anno scolastico 2021-22, sull'intero territorio nazionale, l'attività scolastica, dai servizi per l'infanzia alle scuole secondarie di secondo grado, si svolge in presenza, e le attività didattiche e curriculari delle università si svolgono prioritariamente in presenza. A tal fine è obbligatorio l'utilizzo delle mascherine, ad eccezione dei bambini di età inferiore ai sei anni, il rispetto della

586 Decreto legge dell'8 ottobre 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n. 241 dell'8 ottobre 2021; Ordinanza del Ministero della Salute dell'8 ottobre 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 241 dell'8 ottobre 2021; Decreto Legge del 21 settembre 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n. 226 del 21 settembre 2021. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n. 224 del 18 settembre 2021. Decreto legge n. 122 del 10 settembre 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 217 del 10 settembre 2021; Decreto-Legge n. 111 del 6 agosto 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n. 187 del 6 agosto 2021. Ordinanza del Ministero della Salute del 22 giugno 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 148 del 23 giugno 2021; Legge n. 87 del 17 giugno 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 146 del 21 giugno 2021; Legge n. 76 del 28 maggio 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 128 del 31 maggio 2021. Legge n. 29 del 12 marzo 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 61 del 12 marzo 2021. Dpcm del 2 marzo 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n. 52 del 2 marzo 2021, S.O. n. 17. 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.

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

distanza interpersonale di un metro salvo che le condizioni degli edifici non lo consentano, e il divieto di accesso nei locali ai soggetti con sintomi respiratori o temperatura superiore ai 37,5°. Oltre a quelle valide sull'intero territorio nazionale, le misure di contenimento sono graduate sulla base di un sistema che tiene conto dell'incidenza dei contagi sul territorio regionale e della percentuale di occupazione dei posti letto in area medica e in terapia intensiva, il Ministero della Salute tramite ordinanza assegna le Regioni e le province autonome a zone indicate dai colori bianco, giallo, arancione e rosso. L'attribuzione della fascia epidemiologica viene stabilita con ordinanza del Ministero della Salute, sulla base dei seguenti criteri:

- zona bianca: si collocano in questa fascia le regioni che per tre settimane consecutive hanno avuto una incidenza settimanale di contagi inferiore ai 50 casi per 100.000 abitanti, oppure che rispondono almeno ad uno di questi requisiti: (a) tasso di occupazione dei posti letto in area medica inferiore al 15%, (b) tasso di occupazione dei posti letto in terapia intensiva inferiore al 10%;
- zona gialla: si collocano in questa fascia le regioni con una incidenza settimanale pari o superiore a 150 casi per 100.000 abitanti, con un tasso di occupazione nelle aree mediche e nelle terapie intensive superiore a quello previsto per le zone bianche e che abbiano un tasso di occupazione dei posti letto in area medica inferiore al 30% oppure un tasso di occupazione dei posti letto in terapia intensiva inferiore al 20%;
- zona arancione: si collocano in questa fascia le regioni con una incidenza settimanale pari o superiore a 150 casi per 100.000 abitanti e nelle quali non si verificano le condizioni di occupazione dei posti letto in area medica e nelle terapie intensive previste per le fasce bianca, gialla e rossa;
- zona rossa: si collocano in questa fascia le regioni con una incidenza settimanale pari o superiore a 150 casi per 100.000 abitanti e nelle quali vi sia un tasso di occupazione dei posti letto in area medica superiore al 40% e dei posti letto in terapia intensiva superiore al 30%.

Attualmente tutte le Regioni e province autonome si trovano in zona bianca.

In conformità alle linee guida dell'Unione Europea, l'Italia ha adottato un certificato verde (green pass) Covid-19, pienamente operativo dal 1 luglio, che attesta una delle seguenti condizioni:

- avvenuto completamento del ciclo di vaccinazione;
- avvenuta guarigione dalla malattia;
- effettuazione di test antigenico o molecolare, quest'ultimo anche su campione salivare e nel rispetto dei criteri stabiliti con circolare del Ministero della salute, con esito negativo.

La durata della certificazione verde è di dodici mesi per i vaccinati, di sei mesi per i guariti, di 48 ore per coloro che hanno effettuato il test. A coloro che sono identificati come casi positivi accertati dopo la conclusione del ciclo vaccinale oppure oltre il quattordicesimo giorno dalla prima dose viene rilasciato un green pass della durata di dodici mesi a decorrere dall'avvenuta guarigione.

Il green pass in Italia costituisce requisito necessario per lo svolgimento o fruizione delle seguenti attività o servizi:

- lavoro pubblico (dal 15 ottobre al 31 dicembre 2021). Sono tenuti ad essere in possesso del green pass: il personale delle Amministrazioni pubbliche, delle Autorità indipendenti, Consob, Covip, Banca d'Italia, enti pubblici economici ed organi di rilevanza costituzionale. L'obbligo vale anche per i titolari di cariche elettive e di cariche istituzionali, e per i soggetti esterni che a qualun-

que titolo svolgono attività lavorativa o formativa presso le pubbliche amministrazioni;

- lavoro privato (dal 15 ottobre al 31 dicembre 2021). Sono tenuti ad essere in possesso del green pass tutti coloro che svolgono attività lavorativa nel settore privato, ed a tutti i soggetti esterni che a qualunque titolo svolgono attività lavorativa o formativa presso i luoghi di lavoro privati;
- uffici giudiziari (dal 15 ottobre al 31 dicembre 2021). Sono tenuti ad essere in possesso del green pass i magistrati ordinari, amministrativi, contabili e militari, gli avvocati e i procuratori dello Stato, i componenti delle commissioni tributarie, i magistrati onorari. Non è previsto l'obbligo del green pass per gli avvocati e i consulenti, i periti e gli altri ausiliari che non facciano parte dell'amministrazione della giustizia, nonché i testimoni e le parti del processo;
- attività scolastica e di formazione professionale: obbligo di green pass sino al 31 dicembre 2021 per tutto il personale dei servizi per l'infanzia, delle scuole primarie e secondarie, dei centri provinciali di istruzione per adulti (CPIA), dei sistemi regionali di Istruzione e Formazione Professionale (IeFP), dei sistemi regionali che realizzano i percorsi di Istruzione e Formazione Tecnica Superiore (IFTS) e degli Istituti Tecnici Superiori (ITS). L'obbligo si applica anche a chiunque acceda per qualunque ragione alle strutture scolastiche, educative e formative. L'obbligo non si applica ai bambini, agli alunni e agli studenti nonché ai frequentanti i sistemi regionali di formazione, ad eccezione di coloro che prendono parte ai percorsi formativi degli Istituti Tecnici Superiori (ITS);
- attività delle università, delle istituzioni di alta formazione ad esse collegate ed alle istituzioni di alta formazione artistica, musicale e coreutica: obbligo di green pass sino al 31 dicembre 2021 per tutto il personale docente e amministrativo, nonché per gli studenti universitari;
- A partire dal 10 ottobre 2021 l'obbligo di vaccinazione previsto per gli operatori sanitari che svolgono la loro attività nelle strutture sanitarie, sociosanitarie e socio-assistenziali, pubbliche e private, nelle farmacie, parafarmacie e negli studi professionali, è esteso sino al 31 dicembre 2021 a tutti i soggetti anche esterni che svolgono, a qualsiasi titolo, la propria attività lavorativa in tali strutture (es. pulizie, mensa, etc.);
- accesso ai trasporti a media e lunga percorrenza: aerei, navi e traghetti adibiti a trasporto interregionale (ad eccezione dei traghetti sullo Stretto di Messina), treni Intercity, Intercity notte e Alta Velocità, autobus interregionali;
- accesso e permanenza nei reparti di pronto soccorso e delle strutture ospedaliere, dei centri di diagnostica e dei poliambulatori specialistici;
- servizio al tavolo al chiuso nelle attività di ristorazione, bar compresi, ad eccezione dei servizi di ristorazione all'interno di alberghi e di altre strutture ricettive riservati esclusivamente ai clienti che vi alloggiano;
- spettacoli aperti al pubblico, eventi e competizioni sportive;
- musei, altri istituti e luoghi della cultura e mostre;
- piscine, centri natatori, palestre, sport di squadra, centri benessere, anche all'interno di strutture ricettive, limitatamente alle attività al chiuso;
- sagre e fiere, convegni e congressi;
- parchi tematici e di divertimento;

Decessi in Italia 1 agosto 2020 - 31 luglio 2021 a confronto con la media 2015-2019

Regione	decessi totali annui		andamento % decessi 2020/2021 su media 2015-2019												
	media 2015-19	ago. 2020 lug. 2021	totale	agosto 2020	settembre 2020	ottobre 2020	novembre 2020	dicembre 2020	gennaio 2021	febbraio 2021	marzo 2021	aprile 2021	maggio 2021	giugno 2021	luglio 2021
Piemonte	53.748	62.047	15,4%	4,4%	3,3%	25,2%	99,8%	40,5%	-3,0%	-8,8%	19,2%	24,7%	0,5%	-5,7%	-7,7%
Valle d'Aosta	1.481	1.700	14,8%	22,4%	-0,4%	39,7%	143,4%	28,3%	-7,2%	-3,7%	-0,9%	31,7%	-5,9%	-19,1%	-23,9%
Lombardia	99.749	112.968	13,3%	4,2%	4,6%	18,1%	68,2%	28,7%	-0,4%	-4,3%	22,9%	19,3%	5,4%	-0,1%	-4,0%
Trentino-A. Adige	9.547	11.453	20,0%	7,9%	3,2%	20,7%	77,4%	64,0%	18,5%	16,5%	11,0%	8,7%	-3,5%	9,6%	0,7%
Veneto	49.573	57.748	16,5%	5,5%	6,7%	13,7%	45,9%	72,7%	27,4%	-3,2%	8,6%	11,7%	-0,4%	1,3%	-0,5%
Friuli-V. Giulia	14.774	17.597	19,1%	3,1%	-1,3%	13,1%	59,8%	68,9%	35,4%	6,0%	30,4%	21,7%	-8,1%	-5,4%	-1,3%
Liguria	22.108	24.174	9,3%	-0,2%	12,1%	22,4%	60,0%	23,4%	2,1%	-2,7%	-1,8%	11,7%	-2,5%	-4,3%	-2,8%
Emilia-Romagna	50.903	56.965	11,9%	3,0%	5,6%	15,0%	35,8%	29,9%	14,1%	5,1%	17,2%	14,9%	1,9%	2,7%	-2,1%
Toscana	44.311	48.952	10,5%	7,6%	8,9%	18,5%	45,4%	17,7%	-4,0%	-3,7%	12,6%	20,7%	5,0%	4,2%	-2,6%
Umbria	10.545	11.809	12,0%	9,3%	5,5%	11,8%	47,5%	17,8%	0,5%	17,3%	14,8%	12,9%	-0,2%	2,8%	6,8%
Marche	17.863	20.148	12,8%	7,5%	0,6%	8,2%	32,3%	25,1%	11,3%	8,0%	22,5%	20,3%	2,7%	6,3%	1,3%
Lazio	58.928	61.562	4,5%	3,1%	7,9%	17,2%	39,3%	12,7%	-10,1%	-11,3%	5,2%	12,7%	-5,5%	-4,1%	-8,0%
Abruzzo	15.353	16.308	6,2%	0,6%	-1,2%	6,6%	35,1%	16,4%	-4,0%	-1,4%	15,4%	6,6%	-1,4%	3,4%	-2,2%
Molise	3.897	4.368	12,1%	-0,3%	6,5%	14,8%	38,1%	21,9%	-1,6%	8,3%	26,6%	12,5%	2,5%	8,6%	2,7%
Campania	55.518	61.800	11,3%	2,0%	5,4%	20,3%	53,8%	15,1%	-8,4%	-2,1%	17,4%	23,1%	8,2%	8,3%	-1,6%
Puglia	39.835	47.380	18,9%	9,8%	10,2%	8,9%	49,2%	28,8%	5,1%	9,9%	27,7%	38,8%	16,0%	12,1%	8,6%
Basilicata	6.493	6.994	7,7%	1,5%	-1,1%	17,2%	33,7%	22,5%	-2,9%	-5,9%	4,9%	10,8%	3,9%	9,0%	1,3%
Calabria	20.517	21.851	6,5%	9,5%	5,1%	4,0%	17,0%	8,6%	-11,6%	-5,8%	7,7%	15,3%	8,9%	15,3%	8,5%
Sicilia	53.639	57.887	7,9%	10,1%	6,2%	10,9%	37,8%	19,2%	1,0%	-9,5%	-4,2%	9,0%	3,6%	9,7%	3,7%
Sardegna	16.836	18.774	11,5%	10,5%	15,1%	27,3%	48,5%	27,0%	-2,1%	-4,7%	-2,3%	9,0%	-0,8%	5,9%	8,4%
NORD-OVEST	177.087	200.889	13,4%	3,8%	5,1%	21,0%	77,3%	31,6%	-1,0%	-5,4%	18,4%	20,1%	2,9%	-2,5%	-5,2%
NORD-EST	124.798	143.763	15,2%	4,4%	5,0%	14,7%	45,8%	54,0%	22,3%	2,8%	14,9%	14,0%	-0,6%	1,7%	-1,2%
CENTRO	131.647	142.471	8,2%	5,7%	7,0%	16,0%	41,1%	16,4%	-4,4%	-3,8%	10,8%	16,4%	-0,4%	0,6%	-3,7%
SUD	141.613	158.701	12,1%	5,1%	5,7%	12,9%	43,8%	18,6%	-4,2%	0,9%	18,3%	23,7%	9,1%	9,9%	3,0%
ISOLE	70.475	76.661	8,8%	10,2%	8,4%	14,9%	40,4%	21,1%	0,3%	-8,4%	-3,8%	9,0%	2,6%	8,8%	4,8%
ITALIA	645.620	722.485	11,9%	5,3%	6,0%	16,3%	52,5%	28,8%	2,1%	-2,5%	13,6%	17,7%	2,9%	2,9%	-1,2%

Elaborazione su dati ISTAT

- centri termali, salvo che per gli accessi necessari all'erogazione delle prestazioni rientranti nei livelli essenziali di assistenza e allo svolgimento di attività riabilitative o terapeutiche;
- centri culturali, centri sociali e ricreativi, limitatamente alle attività al chiuso e con esclusione dei centri educativi per l'infanzia, compresi i centri estivi, e le relative attività di ristorazione;
- feste conseguenti a cerimonie civili o religiose;
- attività di sale gioco, sale scommesse, sale bingo e casinò;
- concorsi pubblici.

Il green pass è valido anche nelle zone gialle, arancioni e rosse, laddove siano consentiti i rispettivi servizi ed attività. Il green pass non è invece richiesto a coloro che sono esclusi per età dalla campagna vaccinale e ai soggetti esenti in base a certificazione medica rilasciata secondo criteri stabiliti dal Ministero della Salute.

Zone bianche e gialle

- Nelle sole zone bianche non vige l'obbligo di indossare le mascherine all'aperto, ad eccezione delle situazioni nelle quali non sia possibile garantire il distanziamento interpersonale o in situazione di affollamento o assembramento, negli spazi aperti delle strutture sanitarie, e in presenza di soggetti con deficit del sistema immunitario.
- Le autorità possono disporre, per tutta la giornata o per determinate fasce di orario, la chiusura al pubblico di strade o piazze dove si possono creare situazioni di assembramento; resta salva la possibilità di accesso, e deflusso, agli esercizi commerciali aperti e alle abitazioni private;
- In tutti i locali pubblici ed aperti al pubblico, ed in tutti gli esercizi commerciali, deve essere affisso un cartello che riporta il nu-

mero massimo di persone ammesse contemporaneamente nel locale;

- l'accesso a parchi, ville e giardini pubblici è condizionato al rispetto del divieto di assembramento e del rispetto della distanza interpersonale di almeno un metro; è consentito l'accesso ai minori, anche accompagnati da familiari o baby sitter, ad aree gioco all'interno di parchi, ville e giardini pubblici, per svolgere attività ludica o ricreativa all'aperto nel rispetto delle linee guida⁵⁸⁸;
- gli accompagnatori e i visitatori dei pazienti non affetti da Covid-19 possono sostare nelle sale d'aspetto dei pronto soccorso e dei reparti delle strutture ospedaliere;
- 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 religiose⁵⁸⁹;
- l'apertura di musei, biblioteche, mostre 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. Nei musei che nel 2019 abbiano registrato più di un milione di visitatori l'ingresso il sabato e nei giorni festivi è consentito previa prenotazione online o telefonica effettuata con almeno un giorno di anticipo; resta sospeso l'accesso gratuito ai musei ed ai

588 Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per le politiche per la famiglia, *Linee guida per la gestione in sicurezza di attività educative non formali e informali, e ricreative, volte al benessere dei minori durante l'emergenza COVID-19*, Ordinanza del Ministero della Salute del 21 maggio 2021, allegato 8, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* n. 128 del 31 maggio 2021.
589 protocolli da 1 a 7 in allegato al Dpcm del 4 marzo 2021.

- luoghi della cultura statali nella prima domenica del mese;
- in zona gialla, gli spettacoli nei cinema, sale teatrali, sale da concerto, live club e in altri spazi anche all'aperto sono consentiti soltanto con posti a sedere preassegnati, distanziamento minimo di un metro, e con l'accesso consentito esclusivamente a chi è in possesso di green pass, e con una capienza del 50% rispetto a quella massima consentita. In relazione all'andamento epidemiologico ed alle caratteristiche degli impianti e degli eventi, la Conferenza delle Regioni può fissare limiti diversi di capienza. In zona bianca, fermo restando il requisito del green pass, è consentita la capienza massima autorizzata. Nel caso in cui gli spettacoli si svolgono in strutture normalmente utilizzate per manifestazioni sportive, valgono le regole di capienza previste per le manifestazioni sportive. Le attività devono essere svolte nel rispetto degli specifici protocolli⁵⁹⁰.
 - Esclusivamente in zona bianca, sono consentite le attività delle discoteche, sale da ballo, e simili, con accesso consentito soltanto a chi è in possesso di green pass, con una capienza massima del 75% per i locali all'aperto e del 50% per quelli a chiuso, e con l'obbligo per questi ultimi di garantire la presenza di impianti di aerazione senza ricircolo dell'aria. Le attività devono essere svolte nel rispetto degli specifici protocolli⁵⁹¹.
 - In zona gialla, gli eventi sportivi sono consentiti soltanto con posti a sedere preassegnati, distanziamento minimo di un metro, e con l'accesso consentito esclusivamente a chi è in possesso di green pass, e con una capienza del 50% per le manifestazioni all'aperto e del 35% al chiuso rispetto a quella massima autorizzata. In zona bianca, fermo restando il requisito del green pass, la capienza non deve superare il 75% di quella massima autorizzata per le manifestazioni all'aperto, e il 60% al chiuso. I limiti di capienza devono essere applicati a ciascuno dei settori nei quali sono suddivisi i settori dedicati al pubblico. Se non è possibile garantire il rispetto di tali condizioni, gli eventi sportivi si svolgono in assenza di pubblico. In zona gialla e bianca, In relazione all'andamento epidemiologico ed alle caratteristiche degli impianti e degli eventi, il sottosegretario allo sport può fissare limiti diversi di capienza;
 - Sono consentite le attività di centri culturali, sociali e ricreativi, nel rispetto dei protocolli e delle linee guida nazionali⁵⁹²;
 - Sono consentite, anche al chiuso, le feste conseguenti a cerimonie civili o religiose, nel rispetto dei protocolli e delle linee guida nazionali⁵⁹³ e soltanto a chi è in possesso del green pass;
 - È consentito lo svolgimento di fiere, convegni e congressi, nel rispetto dei protocolli e delle linee guida nazionali⁵⁹⁴;
 - è consentito svolgere qualsiasi attività sportiva o motoria all'aperto, anche di squadra e di contatto, in conformità a protocolli e linee guida adottati dal Dipartimento dello sport, sulla base di criteri definiti dal Comitato tecnico-scientifico; è comunque proibito l'uso degli spogliatoi se non diversamente stabilito dai protocolli di cui sopra;
 - È consentita l'attività di piscine, centri natatori, centri benessere, sia all'aperto che al chiuso, in conformità a protocolli e linee guida adottati dal Dipartimento dello sport, sulla base di criteri definiti dal Comitato tecnico-scientifico;
 - È consentita l'attività delle palestre in conformità a protocolli e linee guida adottati dal Dipartimento dello sport, sulla base di criteri definiti dal Comitato tecnico-scientifico, a condizione che sia assicurato il rispetto della distanza interpersonale di almeno due metri e che sia assicurato un adeguato ricambio dell'aria, senza ricircolo;
 - Sono consentite le attività svolte presso i centri termali e i centri benessere, nel rispetto dei protocolli e delle linee guida nazionali⁵⁹⁵. Sono inoltre consentite le attività dei centri di riabilitazione e dei centri di addestramento del comparto Difesa, Sicurezza e Soccorso pubblico, nel rispetto dei protocolli e delle linee guida;
 - Sono consentiti gli eventi e le competizioni di livello agonistico, riconosciuti di preminente interesse nazionale con provvedimento del Comitato olimpico nazionale italiano (CONI) e del Comitato italiano paralimpico (CIP) - riguardanti sport individuali e di squadra organizzati da federazioni sportive nazionali, discipline sportive associate, enti di promozione sportiva ovvero da organismi sportivi internazionali. Le attività si svolgono nel rispetto dei protocolli emanati dalle rispettive Federazioni sportive nazionali, discipline sportive associate e Enti di promozione sportiva.
 - Gli impianti di risalita dei comprensori sciistici sono aperti nel rispetto delle linee guida del settore;
 - Sono consentite le attività di sale giochi, scommesse, bingo e casinò nel rispetto dei protocolli e delle linee guida nazionali⁵⁹⁶;
 - Sono consentite le attività dei parchi tematici o di divertimento, nel rispetto dei protocolli e delle linee guida nazionali⁵⁹⁷;
 - Le riunioni degli organi collegiali delle istituzioni scolastiche ed educative di ogni ordine e grado si svolgono solo con modalità a distanza. Gli enti gestori provvedono ad assicurare la pulizia degli ambienti e gli adempimenti amministrativi e contabili concernenti i servizi educativi per l'infanzia. L'ente proprietario dell'immobile può autorizzare, in raccordo con le istituzioni scolastiche, l'ente gestore ad utilizzarne gli spazi per l'organizzazione e lo svolgimento di attività ludiche, ricreative ed educative, non scolastiche né formali. Le attività dovranno essere svolte con l'ausilio di personale qualificato, e con obbligo a carico dei gestori di adottare appositi protocolli di sicurezza conformi alle linee guida nazionali⁵⁹⁸ e di procedere alle attività di pulizia e igienizzazione necessarie. Alle medesime condizioni, possono essere utilizzati anche centri sportivi pubblici o privati;
 - Sono sospesi i viaggi d'istruzione, le iniziative di scambio o gemellaggio, le visite guidate e le uscite didattiche, fatte salve le attività inerenti i percorsi per le competenze trasversali e per l'orientamento, nonché le attività di tirocinio, da svolgersi nei casi in cui sia possibile garantire il rispetto delle prescrizioni sanitarie e di sicurezza vigenti;
 - Le attività didattiche e curriculari delle università sono svolte prioritariamente in presenza, così come gli esami, le prove e le sedute di laurea, le attività di orientamento e di tutorato, le attività

590 *Linee guida per la ripresa delle attività economiche e sociali*, 28 maggio 2021, Allegato all'Ordinanza del Ministero della Salute del 29 maggio 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n. 136 del 9 giugno 2021. Protocolli specifici per gli spettacoli dal vivo e per il cinema si trovano anche agli allegati 26 e 27 del Dpcm del 4 marzo 2021.

591 I protocolli per le discoteche si trovano all'allegato 9 del Dpcm del 4 marzo 2021.

592 *Linee guida per la ripresa delle attività economiche e sociali*, Cit..

593 *Linee guida per la ripresa delle attività economiche e sociali*, Cit.

594 *Linee guida per la ripresa delle attività economiche e sociali*, Cit.

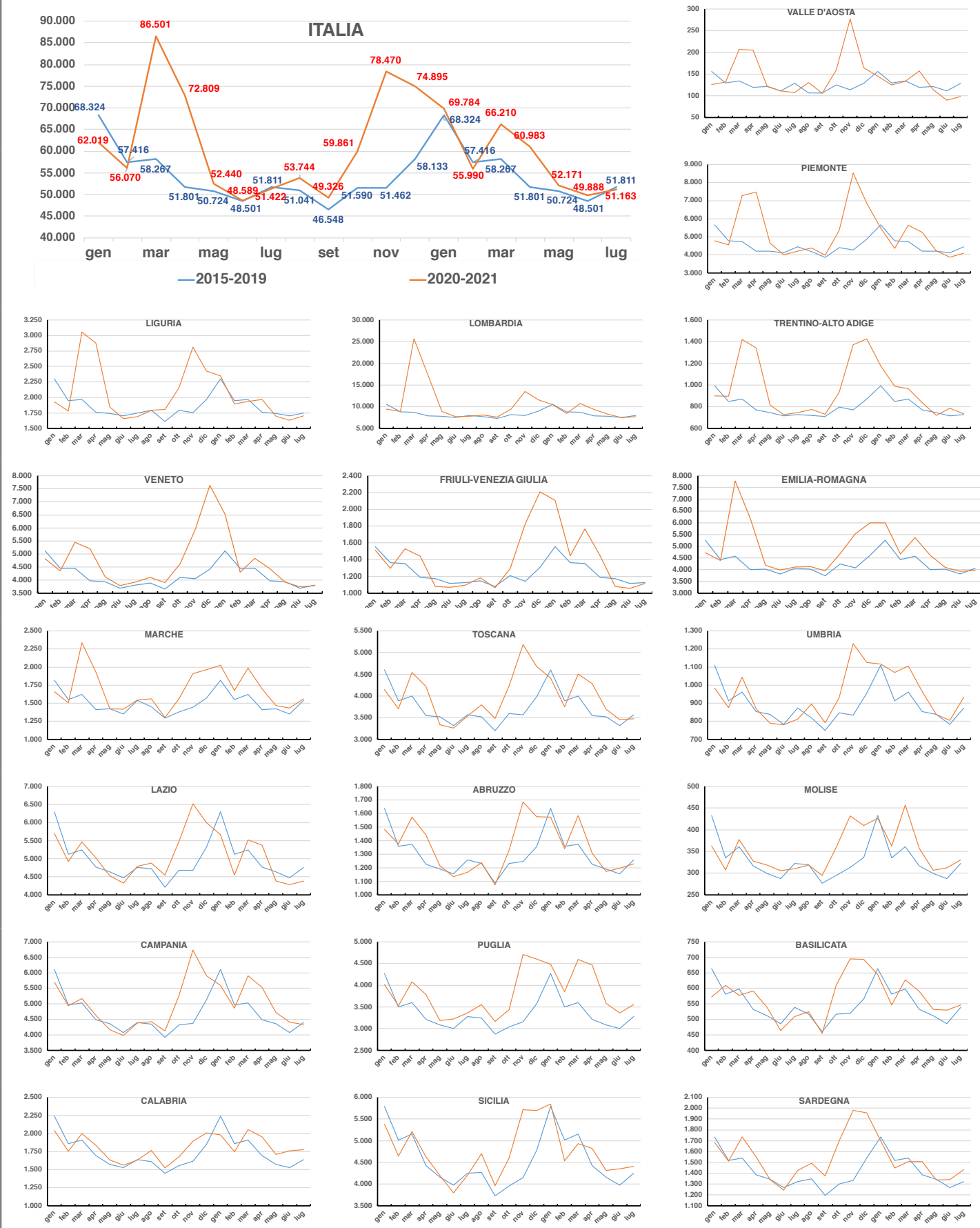
595 *Linee guida per la ripresa delle attività economiche e sociali*, Cit..

596 *Linee guida per la ripresa delle attività economiche e sociali*, Cit.

597 *Linee guida per la ripresa delle attività economiche e sociali*, Cit.

598 *Linee guida per la ripresa delle attività economiche e sociali*, Cit.

Andamento dei decessi in Italia suddivisi per regione, gennaio 2020 - luglio 2021



In rosso il valore del 2020-2021, in blu la media 2015-2019. Elaborazione su dati ISTAT

dei laboratori, nonché l'apertura delle biblioteche, delle sale lettura e delle sale studio, tenendo conto anche delle specifiche esigenze formative degli studenti con disabilità e degli studenti con disturbi specifici dell'apprendimento; le stesse disposizioni si applicano, per quanto compatibili, anche alle Istituzioni di alta formazione artistica musicale e coreutica;

- È sospeso lo svolgimento dei concorsi pubblici e privati e di quelli di abilitazione all'esercizio delle professioni, a esclusione dei casi in cui la valutazione dei candidati sia effettuata esclusivamente su basi curriculari ovvero in modalità telematica, e ad esclusione dei concorsi per il personale del servizio sanitario nazionale, ivi compresi, ove richiesti, gli esami di Stato e di abilitazione all'esercizio della professione di medico chirurgo e di quelli per il personale della protezione civile;
- Sono consentite le prove di selezione dei concorsi pubblici nei casi in cui sia previsto un numero di partecipanti non superiore a trenta per sessione o sede di prova, previa adozione di protocolli validati dal Comitato tecnico-scientifico; resta consentita la possibilità per le commissioni d'esame di procedere alla correzione delle prove scritte con collegamento da remoto;
- I corsi di formazione pubblici e privati possono svolgersi in presenza, nel rispetto dei protocolli e delle linee guida nazionali⁵⁹⁹. Sono consentiti i corsi abilitanti e le prove teoriche e pratiche effettuate dagli uffici della motorizzazione civile e dalle autoscuole, e tutti i corsi abilitanti o comunque autorizzati o finanziati dal Ministero delle infrastrutture e della mobilità sostenibile, i corsi per il conseguimento del brevetto di assistente bagnante, i corsi per l'esercizio dell'attività di lavoratore marittimo, gli esami di qualifica dei percorsi di Istruzione e Formazione Professionale, nonché i corsi di formazione da effettuarsi in materia di salute e sicurezza, nel rispetto delle norme dettate dall'INAIL;
- Le amministrazioni pubbliche possono riorganizzare i corsi di formazione e a carattere universitario del personale delle forze di polizia e delle forze armate, prevedendo anche il ricorso ad attività didattiche ed esami a distanza e l'eventuale soppressione di prove non ancora effettuate, ferma restando la validità delle prove di esame già sostenute ai fini della formazione della graduatoria finale dei corsi; I periodi di assenza connessi all'epidemia non concorrono al raggiungimento del limite di assenze il cui superamento comporta il rinvio, l'ammissione al recupero dell'anno o la dimissione dai corsi;
- Le attività di commercio al dettaglio possono svolgersi a condizione del rispetto della distanza interpersonale di un metro, dell'ingresso dilazionato dei clienti e della loro permanenza solo per il tempo necessario per l'acquisto dei beni; tale attività deve inoltre svolgersi nel rispetto delle linee guida definite dalla Conferenza delle Regioni e delle province autonome⁶⁰⁰;
- Sono consentite anche nei giorni festivi e prefestivi le attività degli esercizi commerciali presenti all'interno dei centri commerciali, dei mercati, delle gallerie e dei parchi commerciali;
- Sono consentite le attività di ristorazione svolte da qualunque tipo di esercizio, sia a pranzo che a cena, sia all'aperto che al coperto, nel rispetto dei principi contenuti nei protocolli nazionali⁶⁰¹;
- Le attività delle strutture ricettive sono esercitate a condizio-

⁵⁹⁹ *Linee guida per la ripresa delle attività economiche e sociali*, Cit.

⁶⁰⁰ Le misure per gli esercizi commerciali sono contenute nelle *Linee guida per la ripresa delle attività economiche e sociali*, Cit., e negli allegati 10 e 11 al Dpcm del 2 marzo 2021.

⁶⁰¹ *Linee guida per la ripresa delle attività economiche e sociali*, Cit.

ne che sia assicurato il mantenimento del distanziamento nelle aree comuni, garantendo comunque la distanza di sicurezza di un metro negli spazi comuni, e nel rispetto dei principi contenuti nei protocolli adottati dalle regioni o dalla Conferenza delle regioni⁶⁰²;

- Le attività di servizi alla persona (es. parrucchieri, barbieri, estetisti, tatuatori) sono consentite previa 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 regioni⁶⁰³;
- A bordo dei mezzi pubblici del trasporto locale e del trasporto ferroviario regionale, con esclusione del trasporto scolastico dedicato, è consentito un coefficiente di riempimento non superiore al 50 per cento; i Presidenti delle Regioni possono disporre la riduzione o la soppressione dei servizi di trasporto pubblico locale qualora necessario per contenere l'emergenza Covid-19; l'erogazione dei servizi deve essere modulata in modo tale da evitare il sovraffollamento nelle fasce orarie della giornata in cui si registra la maggiore presenza di utenti. Per le medesime finalità il Ministro delle infrastrutture e dei trasporti può disporre riduzioni, sospensioni o limitazioni nei servizi di trasporto, anche internazionale, automobilistico, ferroviario, aereo, marittimo e nelle acque interne, anche imponendo specifici obblighi agli utenti, agli equipaggi, nonché ai vettori ed agli armatori;
- Sono adottate disposizioni organizzative finalizzate a contenere la diffusione del virus nei penitenziari e negli istituti penali per minorenni.

Zona arancione

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

- Sono consentiti gli spostamenti in entrata e in uscita per comprovate esigenze lavorative, per situazioni di necessità o per motivi di salute, nonché per il rientro nella propria residenza, domicilio o abitazione; gli spostamenti sono consentiti anche ai soggetti muniti delle certificazioni verdi Covid-19;
- È vietato ogni spostamento con mezzi pubblici o privati in un comune diverso da quello di residenza salvo che per esigenze lavorative, di studio, salute, per situazioni di necessità o per svolgere attività o usufruire di servizi non sospesi e non disponibili nel comune da cui si proviene;
- Fino al 31 dicembre 2021, termine di scadenza dello Stato di Emergenza, i presidenti delle Regioni e delle province autonome e i sindaci possono derogare dall'obbligo di svolgimento delle attività scolastiche ed universitarie in presenza in caso di circostanze di eccezionale e straordinaria necessità, per specifiche porzioni del territorio o per singoli istituti, sentite le competenti autorità sanitarie;
- Sono sospese le mostre e l'apertura al pubblico dei musei e degli altri istituti culturali, ad eccezione delle biblioteche, dove i servizi sono offerti su prenotazione, e degli archivi;
- Sono sospesi gli spettacoli aperti al pubblico in sale teatrali, sale da concerto, cinema, live-club e in altri locali o spazi anche all'aperto;
- Sono sospese le attività dei servizi di ristorazione (fra cui bar, pub, ristoranti, gelaterie, pasticcerie), ad eccezione delle attività

⁶⁰² *Linee guida per la ripresa delle attività economiche e sociali*, Cit.

⁶⁰³ *Linee guida per la ripresa delle attività economiche e sociali*, Cit.

delle mense e del catering aziendali. È consentita la ristorazione con consegna a domicilio; la ristorazione con asporto è consentita sino alle 18 per le attività con codice Ateco 56.3 (Bar e esercizi simili senza cucina) e fino alle ore 22,00 per le altre attività, con divieto di consumazione sul posto o nelle adiacenze. Restano comunque aperti gli esercizi di somministrazione di alimenti e bevande siti nelle aree di servizio e rifornimento carburante situate lungo le autostrade, negli ospedali e negli aeroporti, con obbligo di assicurare in ogni caso il rispetto della distanza interpersonale di almeno un metro;

Il Ministro della Salute, d'intesa col Presidente della Regione interessata, può prevedere l'esenzione delle misure ulteriormente restrittive previste per le zone arancioni su specifiche porzioni del territorio.

Zona rossa

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

- Sono consentiti gli spostamenti in entrata e in uscita per comprovate esigenze lavorative, per situazioni di necessità o per motivi di salute, nonché per il rientro nei propri residenza, domicilio o abitazione;
- È sospesa l'attività sportiva di base e l'attività motoria svolta all'aperto presso centri e circoli sportivi, pubblici e privati, e tutti gli eventi e le competizioni organizzati dagli enti di promozione sportiva; L'attività motoria è consentita in forma individuale in prossimità della propria abitazione e nel rispetto della distanza di almeno un metro da ogni altra persona e con obbligo di utilizzo di dispositivi di protezione delle vie respiratorie; l'attività sportiva è consentita esclusivamente all'aperto e in forma individuale;
- sono sospese le mostre e l'apertura al pubblico dei musei e degli altri istituti culturali, ad eccezione delle biblioteche, dove i servizi sono offerti su prenotazione, e degli archivi.
- Sono sospesi gli spettacoli aperti al pubblico in sale teatrali, sale da concerto, cinema, live-club e in altri locali o spazi anche all'aperto;
- Fino al 31 dicembre 2021, termine di scadenza dello Stato di Emergenza, i presidenti delle Regioni e delle province autonome e i sindaci possono derogare dall'obbligo di svolgimento delle attività scolastiche ed universitarie in presenza in caso di circostanze di eccezionale e straordinaria necessità, per specifiche porzioni del territorio o per singoli istituti, sentite le competenti autorità sanitarie; Sono sospese le prove pratiche per il conseguimento delle patenti di guida B, con conseguente proroga dei termini per i candidati che non hanno potuto sostenere le prove per un periodo di tempo pari a quello dell'ordinanza restrittiva;
- Sono sospese le attività commerciali al dettaglio, fatta eccezione per i generi alimentari e di prima necessità⁶⁰⁴, sia negli esercizi di vicinato sia nelle medie e grandi strutture di vendita, anche comprese nei centri commerciali, ferme restando le chiusure nei giorni festivi e prefestivi. Sono chiusi i mercati, salvo le attività dirette alla vendita di soli generi alimentari. Restano aperte edicole, tabaccai, farmacie e parafarmacie;
- Sono sospese le attività dei servizi di ristorazione (fra cui bar, pub, ristoranti, gelaterie, pasticcerie), ad eccezione delle attività delle mense e del catering aziendali. È consentita la ristorazione con consegna a domicilio; la ristorazione con asporto è consentita

⁶⁰⁴ Le attività commerciali ammesse sono contenute nell'allegato 23 al Dpcm del 2 marzo 2021.

ta sino alle 18 per le attività con codice Ateco 56.3 (Bar e esercizi simili senza cucina) e fino alle ore 22,00 per le altre attività, con divieto di consumazione sul posto o nelle adiacenze. Restano comunque aperti gli esercizi di somministrazione di alimenti e bevande siti nelle aree di servizio e rifornimento carburante situate lungo le autostrade, negli ospedali e negli aeroporti, con obbligo di assicurare in ogni caso il rispetto della distanza interpersonale di almeno un metro;

- Sono sospese le attività di servizi alla persona (es. parrucchieri, barbieri, estetisti, tatuatori), salvo quelle espressamente consentite⁶⁰⁵;
- I datori di lavoro pubblici limitano la presenza del personale nei luoghi di lavoro per assicurare soltanto le attività indifferibili e che richiedono necessariamente la presenza; il personale non in presenza presta la propria attività lavorativa in modalità agile;

Possiamo viaggiare in Italia ed all'estero?

Le più recenti linee guida OMS relative alla gestione dei viaggi internazionali nel contesto pandemico⁶⁰⁶ forniscono una serie di raccomandazioni circa le priorità ai viaggi per scopi essenziali, le misure di mitigazione del rischio, l'utilizzo di test, quarantene o prove di avvenuta vaccinazione ai punti di sbarco, l'utilizzo di dispositivi di protezione.

Al fine di ripristinare la libertà di circolazione dei cittadini europei all'interno dell'area di Schengen, il 20 maggio 2021 è stato raggiunto in sede europea un accordo per la realizzazione di una "Certificazione verde Covid-19", disponibile gratuitamente, in formato cartaceo e digitale, che attesta lo status dei cittadini riguardo alla vaccinazione, al superamento dell'infezione o all'essersi sottoposto ad un test. I paesi dell'Unione devono integrare questo certificato con gli analoghi sistemi di certificazione nazionali, in modo che sia possibile rimuovere le restrizioni alla mobilità all'interno dell'Unione Europea per i cittadini che ne siano in possesso⁶⁰⁷. Ai fini del rilascio del green pass, l'Italia riconosce anche le versioni del vaccino Vaxzevria prodotte su licenza AstraZeneca in India, Russia e Brasile, oltre ovviamente alle certificazioni vaccinali emesse all'estero a seguito della vaccinazione con questi vaccini e con i vaccini approvati dall'EMA⁶⁰⁸.

L'Unione Europea ha inoltre creato un sito internet (<https://reopen.europa.eu>) e una app per dispositivi mobili (Re-open EU) che forniscono informazioni sulle varie misure di restrizione agli spostamenti in vigore nei paesi europei, compresi i requisiti di quarantena e test per i viaggiatori e lo stato di implementazione nelle varie nazioni del certificato digitale Covid europeo, al fine di aiutare i cittadini europei ad esercitare il loro diritto alla libera circolazione.

Anche l'OMS ha sviluppato una guida e relative specifiche tecniche, in collaborazione con un gruppo multidisciplinare di partner ed esperti, per sostenere gli Stati membri dell'OMS nell'adozione di standard interoperabili per la registrazione dello stato delle vaccinazioni⁶⁰⁹.

⁶⁰⁵ I servizi alla persona ammessi sono contenuti nell'allegato 24 al Dpcm del 2 marzo 2021.

⁶⁰⁶ WHO, *Technical considerations for implementing a risk-based approach to international travel in the context of COVID-19, Interim guidance*. July 2, 2021. <https://bit.ly/3yiRH6Y>

⁶⁰⁷ European Commission Press Release, *EU Digital COVID Certificate: European Parliament and Council reach agreement on Commission proposal*, May 20, 2021. <https://bit.ly/3ysNT3Q>

⁶⁰⁸ Ministero della Salute, DG Prevenzione Sanitaria, *Equivalenza di vaccini anti SARS-CoV-2/COVID somministrati all'estero*, 23 settembre 2021. <https://bit.ly/3CLbrT8>

⁶⁰⁹ *Digital Documentation of COVID-19 Certificates: Vaccination Status - Technical*

La normativa vigente in Italia sino al 25 ottobre 2021⁶¹⁰ 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 presentare al vettore all'imbarco il Passenger Locator Form in formato digitale o cartaceo, e la Certificazione verde Covid-19 oppure di certificazione equivalente (vaccinazione con vaccino approvato da EMA o avvenuta guarigione o tampone effettuato nelle 48 ore precedenti). Nel caso di soggiorno o transito nei 14 giorni precedenti l'ingresso in Italia in paesi degli elenchi D ed E, il viaggiatore sarà tenuto a presentare all'imbarco un test molecolare o antigenico con esito negativo effettuato nelle 72 ore precedenti e a sottoporsi all'isolamento fiduciario per 10 giorni, seguiti da un tampone antigenico o molecolare con esito negativo; nel caso di soggiorno o transito nei 14 giorni precedenti l'ingresso in Italia in paesi dell'elenco C, dovrà essere presentato all'imbarco un test molecolare o antigenico con esito negativo effettuato nelle 48 ore precedenti;
- (elenco C) Austria, Belgio, Bulgaria, Cipro, Croazia, Danimarca (incluse isole Faer Oer e Groenlandia), Estonia, Finlandia, Francia, (inclusi Guadalupa, Martinica, Guyana, Riunione, Mayotte ed esclusi altri territori situati al di fuori del continente europeo), Germania, Grecia, Irlanda, 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, Liechtenstein, Norvegia, Svizzera, Andorra, Principato di Monaco, Israele. Chi fa ingresso in Italia da questi Paesi deve presentare al vettore all'imbarco il Passenger Locator Form in formato digitale o cartaceo, e la Certificazione verde Covid-19, oppure una certificazione di vaccinazione con vaccino approvato da EMA, o di avvenuta guarigione o un tampone negativo effettuato nelle 48 ore precedenti). In caso di mancata presentazione, è obbligatorio sottoporsi alla sorveglianza sanitaria e all'isolamento fiduciario di 5 giorni, al termine del quale è obbligatorio sottoporsi a tampone (test molecolare o antigenico);
- (elenco D) Albania, Arabia Saudita, Armenia, Australia, Azerbaigian, Bosnia ed Erzegovina, Brunei, Canada, Emirati Arabi Uni-

Specifications and Implementation Guidance, 27 August 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO/2019-nCoV/Digital_certificates/vaccination/2021.1).

Licence CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://bit.ly/3mNpnax>

610 Ordinanza del 28 settembre 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 233 del 29 settembre 2021; Ordinanza del 28 agosto 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 207 del 30 agosto 2021; Ordinanza del 29 luglio 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 181 del 30 luglio 2021; Ordinanza del 18 giugno 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 145 del 19 giugno 2021; Ordinanza del 2 giugno 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n. 131 del 3 giugno 2021; Ordinanza del 30 maggio 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n. 128 del 31 maggio 2021; Ordinanza del 14 maggio 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 114 del 14 maggio 2021; Ordinanza del 6 maggio 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 108 del 7 maggio 2021; Ordinanza del 29 aprile 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 102 del 29 aprile 2021; Dpcm del 2 marzo 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n. 52 del 2 marzo 2021, S.O. n. 17.

- ti, Giappone, Giordania, Libano, Kosovo, Moldavia, Montenegro, Nuova Zelanda, Qatar, Regno Unito di Gran Bretagna e Irlanda del nord (compresi Gibilterra, Isola di Man, Isole del Canale e basi britanniche nell'isola di Cipro ed esclusi i territori non appartenenti al continente europeo), Repubblica di Corea, Macedonia, Serbia, Singapore, USA, Ucraina, Taiwan, Hong Kong e Macao. I viaggiatori in arrivo da questi paesi possono entrare in Italia senza l'obbligo di motivare le ragioni del loro viaggio, devono presentare al vettore all'imbarco la Certificazione verde Covid-19 oppure una certificazione di vaccinazione con vaccino approvato da EMA, il Passenger Locator Form in formato digitale o cartaceo, e un'attestazione di essersi sottoposti, nelle 72 ore antecedenti all'ingresso nel territorio nazionale (48 ore per Regno Unito e Irlanda del Nord), a tampone molecolare o antigenico negativo. In caso di mancata presentazione della suddetta documentazione, i passeggeri in arrivo saranno sottoposti a quarantena per 5 giorni, seguiti da un nuovo test molecolare o antigenico;
- (Elenco E): tutti gli Stati e territori non indicati in altro elenco. Sono vietati gli spostamenti verso questi stati, tranne che per esigenze lavorative, assoluta urgenza, motivi di salute, esigenze di studio, rientro presso domicilio, abitazione o residenza propri o di persone, anche non conviventi, con la quale vi è una comprovata e stabile relazione affettiva. Gli ingressi da questi stati sono vietati tranne che per esigenze lavorative, assoluta urgenza, motivi di salute, esigenze di studio, rientro presso il domicilio proprio o di persone, anche non conviventi, con la quale vi è una comprovata e stabile relazione affettiva, nonché per l'ingresso da parte di cittadini dello spazio di Schengen, Andorra, principato di Monaco, San Marino e Vaticano, dei loro familiari, di cittadini di stati terzi soggiornanti di lungo periodo e dei loro familiari, di atleti, tecnici, giudici giornalisti e accompagnatori di manifestazioni sportive riconosciute di preminente interesse nazionale. Chi fa ingresso in Italia da questi Paesi deve presentare al vettore all'imbarco il Passenger Locator Form in formato digitale o cartaceo, presentare un'attestazione di essersi sottoposto, nelle 72 ore antecedenti all'ingresso nel territorio nazionale, a tampone molecolare o antigenico negativo, sottoporsi a isolamento fiduciario e sorveglianza sanitaria per 10 giorni, seguito da un nuovo test molecolare o antigenico;
- È vietato l'ingresso e il transito nel territorio nazionale alle persone che nei quattordici giorni antecedenti hanno soggiornato o siano transitate in Brasile. L'ingresso è consentito soltanto alle persone che non manifestano sintomi e che hanno residenza anagrafica in Italia, debbano raggiungere il domicilio, residenza o abitazione dei figli minori, per motivi di studio, o che siano stati autorizzati dal Ministero della Salute per inderogabili motivi di necessità. Questi viaggiatori devono presentare al vettore all'imbarco il Passenger Locator Form in formato digitale o cartaceo e l'esito negativo di un test effettuato entro 72 ore dalla partenza. Devono quindi effettuare un secondo test all'arrivo, sottoporsi ad una quarantena di 10 giorni a prescindere dall'esito del test, ed effettuare un ulteriore test molecolare ed antigenico alla fine dei 10 giorni di quarantena.
- È vietato l'ingresso e il transito nel territorio nazionale alle persone che nei quattordici giorni antecedenti hanno soggiornato o siano transitate in India, Bangladesh e Sri Lanka. L'ingresso è consentito soltanto alle persone che non manifestano sintomi e che hanno residenza in Italia, oppure per motivi di studio o per rag-

giungere il domicilio dei figlio minori, del coniuge o della parte di unione civile, o a seguito di autorizzazione dal Ministero della Salute per inderogabili motivi di necessità. Questi viaggiatori devono presentare al vettore all'imbarco il Passenger Locator Form in formato digitale o cartaceo e l'esito negativo di un test effettuato entro 72 ore dalla partenza. Devono quindi effettuare un secondo test all'arrivo, sottoporsi ad una quarantena di 10 giorni a prescindere dall'esito del test, ed effettuare un ulteriore test molecolare ed antigenico alla fine dei 10 giorni di quarantena. Questo obbligo non è valido per l'equipaggio ed il personale viaggiante dei mezzi di trasporto di persone e merci, per i quali c'è l'obbligo di sottoporsi a tampone all'arrivo o nelle 48 ore seguenti;

- Sino al 31 gennaio 2022 sono autorizzati i "corridoi turistici Covid-free", ovvero viaggi controllati verso Aruba, Maldive, Mauritius, Seychelles, Repubblica Dominicana ed Egitto (soltanto Sharm El Sheick e Marsa Alam), con soggiorno presso strutture selezionate, e che rispettino specifici protocolli di sicurezza. Questi viaggi sono riservati ai soggetti in possesso di green pass da vaccinazione o da precedente infezione, e di un tampone non antecedente le 48 ore dalla partenza. I viaggiatori sono tenuti a sottoporsi ad un ulteriore tampone nel caso in cui il soggiorno duri più di una settimana, ed al rientro in Italia non hanno l'obbligo dell'isolamento fiduciario previsto per il rientro dai paesi del gruppo E qualora presentino all'imbarco del volo di ritorno un tampone negativo effettuato nelle 48 ore precedenti, ed effettuino un ulteriore tampone all'arrivo in aeroporto.

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,
- gli ingressi per motivi di lavoro regolati da speciali protocolli di sicurezza;
- 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;
- rientro nel territorio nazionale a seguito di permanenza di durata non superiore a 48 ore in località estere situate a distanza non superiore a 60 km dal luogo di residenza, domicilio o abitazione, ovvero permanenza per non oltre 48 ore in località del territorio nazionale a distanza di non oltre 60 km dal luogo estero di residenza, purché tali spostamenti avvengano con un mezzo privato;
- gli ingressi di cittadini e residenti di uno Stato membro dell'Unione europea e degli ulteriori Stati e territori indicati agli elenchi A, B, C e D che fanno ingresso in Italia per comprovati motivi di lavoro, salvo che nei quattordici giorni anteriori all'ingresso in Italia abbiano soggiornato o transitato in uno o più Stati e territori di cui all'elenco C;
- gli ingressi del personale sanitario in Italia per l'esercizio di qualifiche professionali sanitarie;
- gli ingressi dei lavoratori transfrontalieri e del personale di imprese ed enti aventi sede legale o secondaria in Italia per comprovate esigenze lavorative di durata non superiore a centoventi ore;
- gli ingressi dei funzionari dell'Unione europea o di organizzazioni internazionali, degli agenti diplomatici, del personale amministrativo e tecnico delle missioni diplomatiche, dei funzionari e degli impiegati consolari, al personale militare e delle forze di

polizia, al personale dei servizi di informazione per la sicurezza, dei vigili del fuoco,

- gli ingressi degli alunni e degli studenti per la frequenza di un corso di studi in uno Stato diverso da quello di residenza;
- gli ingressi mediante voli «COVID-tested»;
- gli ingressi di atleti, tecnici, giudici, commissari di gara e accompagnatori, rappresentanti della stampa estera per la partecipazione alle competizioni sportive che, nelle 48 ore antecedenti all'ingresso nel territorio nazionale, si sono sottoposti ad un test molecolare o antigenico, con esito negativo.

Ai fini dell'ingresso in Italia, i bambini di età inferiore ai sei anni sono esentati dall'effettuazione dei tamponi.

Il Ministero degli Esteri, sul proprio sito, ha predisposto un questionario interattivo⁶¹¹ destinato ai viaggiatori in partenza per l'Estero o che devono rientrare in Italia, con il quale è possibile, indicando il paese di destinazione, di transito o dai quali si deve rientrare in Italia, ottenere tutte le indicazioni utili e conoscere tutte le formalità necessarie (autocertificazioni, obblighi di isolamento fiduciario, tampone, etc.). La presenza o meno di limitazioni agli spostamenti dall'Italia verso alcuni Paesi non esclude che questi Paesi possano porre dei limiti all'ingresso. Si raccomanda di consultare sempre la Scheda del Paese di interesse sul sito viaggiasesicuri.it, per verificare eventuali restrizioni all'ingresso da parte delle Autorità locali.

In aggiunta alla normativa nazionale, le singole Regioni potrebbero imporre a chi proviene da alcuni Stati o territori esteri il rispetto di particolari obblighi. Prima di partire per rientrare in Italia, si raccomanda quindi di verificare eventuali disposizioni aggiuntive da parte delle Regioni di destinazione.

Dove è possibile trovare informazioni affidabili?

Nel maggio 2020, durante l'Assemblea mondiale della sanità, gli Stati membri dell'OMS hanno approvato una risoluzione che riconosce come la gestione dell'informazione sia una parte fondamentale del controllo della pandemia Covid-19, ed invita gli Stati membri a fornire contenuti affidabili e ad adottare misure per contrastare la disinformazione, sfruttando le potenzialità delle tecnologie digitali. La stessa OMS fornisce un servizio di messaggistica whatsapp: basta inviare al numero +41 798 931 892 il messaggio "hi" e si potrà accedere ad un menù nel quale sono disponibili tutte le informazioni più aggiornate sui vari aspetti: dati sui contagi, consigli per la protezione individuale, FAQ, informazioni sui trasporti, ed altro ancora.

Sulla pandemia, sulla sua origine, sulla natura del virus, sui rimedi contro la malattia, circolano tante notizie false e teorie complottiste dannose e fuorvianti, per lo più diffuse online. Per affrontare questo problema, Commissione Europea e UNESCO hanno pubblicato⁶¹² una serie di suggerimenti per individuare, contrastare e bloccare la diffusione di queste notizie. "Non appena il virus si è diffuso in tutto il mondo, messaggi imprecisi e persino pericolosi sono proliferati selvaggiamente sui social media, lasciando le persone confuse, fuorviate e mal consigliate", ha affermato il Segretario generale delle Nazioni Unite António Guterres il 22 settembre 2020, durante un evento al margine della 75ª Assemblea generale dell'ONU, ed 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 diffon-

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

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

dere contenuti che promuovono la scienza, offrono soluzioni e ispirano solidarietà⁶¹³.

Tra gli argomenti più a rischio di disinformazione vi è quello dei vaccini in generale, e dei vaccini contro il Covid-19. Si tratta di un tema rilevante anche in Italia, dove negli ultimi anni si sono diffuse sui vaccini falsità e teorie cospirazioniste, alimentate anche da esponenti di rilievo della politica e del mondo dello spettacolo, che hanno contribuito a ridurre significativamente i livelli di copertura vaccinale nel nostro Paese. Ma contrariamente a quanto si potrebbe pensare, quella degli anti-vaxx è una attività gestita da organizzazioni multimilionarie con decine di dipendenti: è quanto sostiene⁶¹⁴ Imran Ahmed, fondatore della ONG Center for Countering Digital Hate, che tra il 16 e il 18 ottobre 2020 è riuscito ad assistere ad una conferenza privata online per pianificare le attività contro l'imminente avvio della campagna vaccinale per il Covid-19. Alla conferenza hanno preso parte alcuni dei più importanti anti-vaxxers del mondo, tra cui Andrew Wakefield, il medico inglese (poi radiato) che nel 1998 pubblicò uno studio fraudolento sulla correlazione tra il vaccino trivalente (morbillo, parotite, rosolia) e l'autismo, che contribuì a far crollare il tasso di vaccinazione in Gran Bretagna da oltre il 90% a meno dell'80% e che, si scoprì in seguito, aveva ricevuto oltre 400.000 sterline da un fondo legale impegnato in una serie di cause per dimostrare che i vaccini non erano sicuri⁶¹⁵.

Al di là dei contenuti inconsistenti che veicolano, ciò che colpisce di queste organizzazioni è la sofisticazione dei mezzi che impiegano per la loro diffusione, soprattutto sui social media: una capillare infrastruttura online di siti web anti-vax, con gruppi Facebook, canali YouTube, pagine Instagram e account Twitter, con un pubblico combinato di decine di milioni di persone. Il Center for Countering Digital Hate ha pubblicato un manuale nel quale si suggeriscono le strategie più opportune per contrastare questa disinformazione⁶¹⁶.

L'attività dei gruppi antivaxx occidentali si incrocia con quella di nazioni che usano i vaccini come strumento diplomatico e di pressione per allargare la propria sfera di influenza geopolitica, e che quindi hanno tutto l'interesse a veicolare notizie inaccurate o false sull'efficacia dei vaccini utilizzati in Europa e negli Stati Uniti, come quella, diffusa dall'account twitter del vaccino russo Sputnik V il 23 aprile scorso, in base alla quale vi sarebbero in media 39 decessi ogni milione di persone vaccinate con Comirnaty, contro due decessi tra i vaccinati con Sputnik⁶¹⁷. In un editoriale apparso su Nature si sottolinea come sia il Dipartimento di Stato americano che il Foreign Office britannico abbiano riportato operazioni di intelligence russe che cercano di screditare, soprattutto in alcune aree del globo come l'Africa, i vaccini prodotti in Occidente. È opportuno, secondo gli autori, che l'ONU e i governi al più alto livello adottino un approccio diretto, anche conflittuale, con chi, gruppi anti-vaxx o stati sovrani, dissemina notizie false sui vaccini. L'intervento dovrebbe essere articolato su più versanti, nel campo legale, della sicurezza informatica, dell'educazione pubblica, delle relazioni internazionali, utilizzando esperti in minacce globali complesse come il terrorismo, gli attacchi cibernetici e gli ar-

mamenti nucleari, e dovrebbe riferire al segretario generale dell'ONU che dovrebbe valutare il pieno impatto dell'aggressione anti-vaccini e proporre misure proporzionali alla minaccia⁶¹⁸.

Oltre ai vaccini, anche l'utilità delle misure di prevenzione e contenimento è stata e continua ad essere soggetta a campagne di disinformazione ben organizzate, che fanno largo utilizzo di bot, software che simulano attività umana sui social network e che vengono spesso usati per rilanciare contenuti e informazioni falsi o fuorvianti. Una ricerca ha analizzato circa 300.000 post Facebook riguardanti una ricerca danese sull'uso delle mascherine pubblicata nel novembre 2020. Sui gruppi Facebook più frequentati dai bot, individuati perché condividevano gli stessi link in media entro 4 secondi invece delle quattro ore dei gruppi meno frequentati, il 20% dei post sosteneva che l'uso delle mascherine è dannoso per la salute, contro il 9% dei post sui gruppi meno influenzati dai bot, e il 51% promuoveva teorie complottiste, contro il 20% dei gruppi Facebook "umani"⁶¹⁹.

Un editoriale sul New England Journal of Medicine rileva come la diffusione di contenuti falsi al fine di generare disinformazione e false convinzioni segua un modello simile a quello della diffusione del virus, e richieda dunque un approccio simile a quello epidemiologico, basato su tre azioni principali: controllo in tempo reale, diagnosi accurata e risposta rapida. Occorre quindi una nuova "sorveglianza infodemica" che, a partire dalle "segnalazioni sentinella" che arrivano da strumenti già disponibili come Google Coronavirus Search Trends o CrowdTangle, permetta di individuare tempestivamente i trend emergenti sui social network e di approntare le adeguate contromisure, individuando i profili psico-sociali dei soggetti più a rischio e coordinando le più appropriate campagne di informazione e di debunking⁶²⁰.

Una comunicazione pubblica chiara e accurata da parte degli scienziati è essenziale in una pandemia, e molti scienziati hanno acquisito notorietà mediatica, con interviste sui media, supporto ai decisori politici, presenza sui social media. Ma per una minoranza significativa, l'attenzione ha avuto conseguenze spiacevoli. La rivista Nature ha intervistato 321 ricercatori che hanno parlato ai media di Covid-19, e ha scoperto che 47 di essi, pari a circa il 15% dei 321 intervistati, hanno ricevuto minacce di morte, e 72 minacce di violenza fisica o sessuale⁶²¹. Un'altra ricerca condotta su un centinaio di comunicatori scientifici ha rilevato che la quasi totalità di essi ha avuto esperienze di comportamenti offensivi, con molestie persistenti, e persino violenza fisica e intimidazione. Circa il 40% ha ricevuto denunce vessatorie ai propri datori di lavoro o agli organi professionali, o intimidazioni legali. Oltre il 60% ha riportato conseguenze come depressione, ansia e stress. Circa il 20% ha dovuto ricorrere alle forze dell'ordine o all'aiuto di un avvocato⁶²².

618 Peter Hotez, *COVID vaccines: time to confront anti-vax aggression*. Nature 592, 661 (2021). <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01084-x>

619 Ayers JW, Chu B, Zhu Z, et al. *Spread of Misinformation About Face Masks and COVID-19 by Automated Software on Facebook*. JAMA Intern Med. Published online June 07, 2021. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.2498>

620 David Scales, Jack Gorman, Kathleen H. Jamieson, *The Covid-19 Infodemic — Applying the Epidemiologic Model to Counter Misinformation*. NEJM, aug.19, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2103798>

621 Bianca Nogrady, *'I hope you die': how the COVID pandemic unleashed attacks on scientists*. Nature 598, 250-253 (2021) <https://doi.org/10.1038/d41586-021-02741-x>

622 Grimes DR, Brennan LJ, O'Connor R. *Establishing a taxonomy of potential hazards associated with communicating medical science in the age of disinformation*. BMJ Open 2020;10:e035626. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035626>

613 Who, Un, Unicef, Un aids, 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>

614 Ahmed, I. *Dismantling the anti-vaxx industry*. Nat Med 27, 366 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01260-6>

615 Brian Deer, *Andrew Wakefield: the fraud investigation*. <https://bit.ly/38NCd0k>

616 CCDH, *The Anti-Vaxx playbook*, Washington-London, 2020. <https://www.counterhate.com/playbook>

617 <https://twitter.com/sputnikvaccine/status/1385580036162560002>