

Coronavirus: quello che c'è da sapere – 18 novembre 2021



Sommario

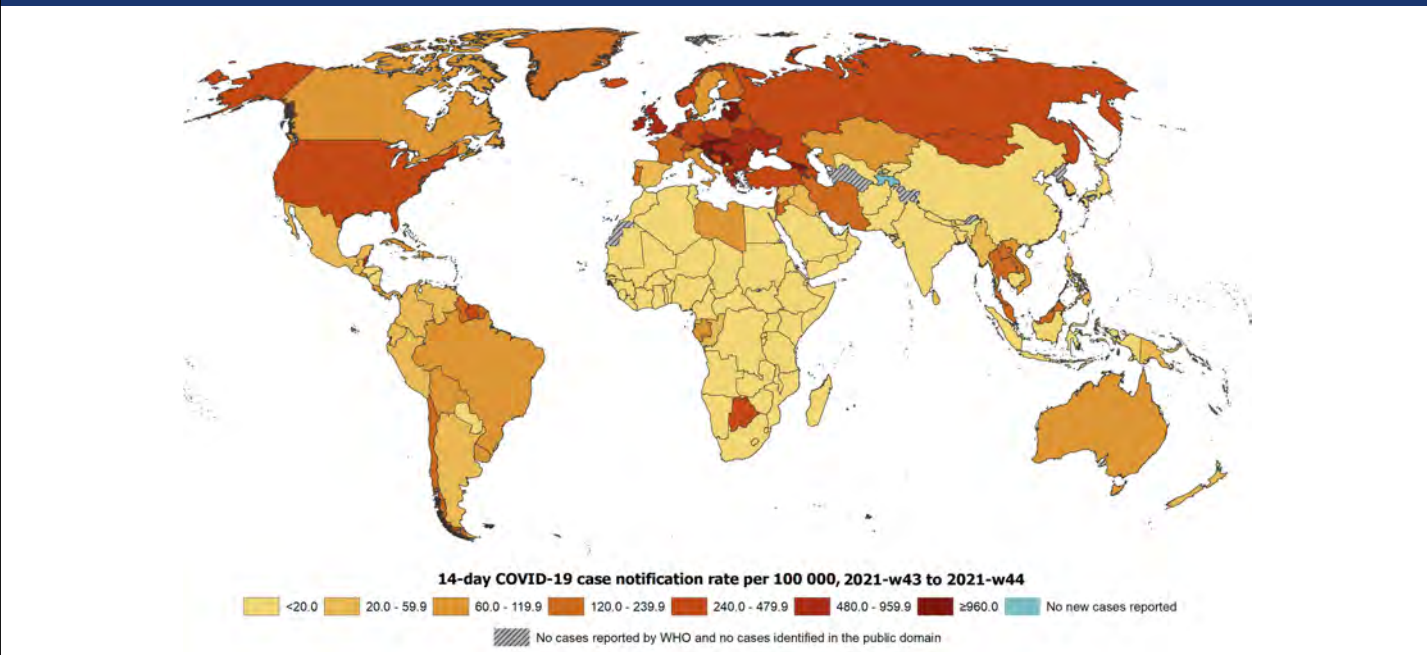
Quando è iniziata l'epidemia?	2	Come viene diagnosticata la malattia Covid-19?.....	27
Quando è arrivata in Italia?	2	Che cosa sono i test sierologici? a cosa servono?	28
A cosa è dovuta l'infezione?.....	2	Chi viene colpito dalla malattia Covid-19?	29
Quanto è diffusa l'epidemia?.....	2	Quanto è letale il virus? Quali sono i fattori di rischio?.....	29
Che cosa sono i coronavirus?	4	Quali sono le conseguenze a medio e lungo termine del Covid-19?.....	35
Qual è l'origine del virus?	4	Il virus può diventare endemico?.....	37
Il virus può mutare?	6	Esiste un vaccino?.....	38
Come si trasmette l'infezione?	12	Quali sono le terapie disponibili?.....	65
I bambini sono più soggetti all'infezione?	17	Quali sono i rischi sanitari legati all'epidemia?	80
La malattia può essere trasmessa da una persona senza sintomi?	20	Quali sono i rischi politici, economici e sociali legati all'epidemia?	83
L'infezione può essere trasmessa dagli animali all'uomo (e viceversa)?.....	21	Quanto è diffusa l'epidemia in Italia?.....	85
Come è possibile limitare la diffusione del virus?	22	Quali misure sono state prese in Italia?	87
È utile indossare la mascherina?.....	23	Possiamo viaggiare in Italia ed all'estero?	92
Quanto dura l'immunità data dall'infezione?	24	Dove è possibile trovare informazioni affidabili?	95
Cosa fare se si sospetta di aver contratto l'infezione?.....	27		

Indice dei grafici e delle tabelle

Incidenza del Covid-19 negli ultimi 14 giorni, casi per 100.000 abitanti, settimane 43-44 (25 ottobre - 7 novembre).....	1	Andamento della campagna vaccinale in Italia, 18 novembre 2021	48
Totale casi e decessi nel mondo, 18 novembre 2021	3	Copertura vaccinale per regione, 18 novembre 2021	49
I quattro scenari possibili di inizio dell'epidemia	5	Prime 10 nazioni per numero di nuovi casi, 18 novembre 2021	58
Riepilogo delle principali varianti virali.....	7	L'epidemia in Italia, 18 novembre 2021	61
Incidenza del Covid-19 in Europa, casi per 100.000 abitanti, settimane 43-44 (25 ottobre - 7 novembre)	8	Nuovi casi positivi in Italia nell'ultimo mese.....	62
Incremento giornaliero dei casi positivi nel mondo nell'ultimo mese ..	11	Sperimentazioni cliniche approvate in Italia al 14 giugno 2021.....	66
Strumenti di mitigazione per ridurre la trasmissione del virus.....	12	I principali farmaci approvati, non approvati e in fase di valutazione per il trattamento del Covid-19.....	71
Decessi Covid-19 per milione di abitanti, 18 novembre 2021	14	Decessi Covid-19 per 100.000 abitanti in Italia, 18 novembre 2021	72
Distribuzione dei casi nel mondo e in Europa, 18 novembre 2021	16	Tasso di positività dei tamponi effettuati in Italia.....	77
Le dieci nazioni con più casi e decessi, 18 novembre 2021	18	Le dieci Regioni italiane con più casi, 18 novembre 2021	78
Casi positivi per fasce di età in Italia 18 ottobre - 17 novembre.....	29	Indicatori dell'epidemia per regione, 18 novembre 2021	84
Decessi per fasce di età in Italia, 10 novembre 2021	31	Fase 2: monitoraggio regionale 5 - 11 novembre 2021.....	86
Casi e decessi giornalieri nelle aree più colpite, 18 novembre 2021	34	Mortalità in eccesso in Italia nel 2020-2021 rispetto alla media 2015-2019	88
Candidati vaccini in fase clinica, 15 novembre 2021	39	Decessi in Italia 1 ottobre 2020 - 30 settembre 2021 a confronto con la media 2015-2019.....	91
Vaccini approvati per l'utilizzo, 18 novembre 2021	43	Andamento dei decessi in Italia suddivisi per regione, gennaio 2020 - settembre 2021	93
Andamento delle vaccinazioni nel mondo, 18 novembre 2021	44		
Efficacia della vaccinazione in Italia per fasce di età e status vaccinale, 10 novembre 2021	47		

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 43-44 (25 ottobre - 7 novembre)



Fonte: ECDC

Quando è iniziata l'epidemia?

Il 31 dicembre 2019 le autorità sanitarie cinesi resero 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. Il punto di partenza dell'infezione fu dapprima identificato nel mercato del pesce e di altri animali vivi (c.d. "wet market") di Huanan, al centro della città, che fu chiuso il 1 gennaio 2020, ma il mercato è stato soltanto il primo amplificatore di una infezione iniziata settimane prima. Nel corso di una conferenza stampa svoltasi a Wuhan il 9 febbraio 2021 alla presenza degli esperti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) chiamati ad indagare sull'origine dell'epidemia, si è appreso che il primo caso di Covid-19 a Wuhan è datato 8 dicembre 2019 e non aveva alcuna relazione con il mercato di Huanan¹. 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 non essere più rilevabili, ed occorrerebbero quindi studi più approfonditi che le autorità sanitarie cinesi non hanno autorizzato². 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 globale³.

Il gruppo di ricerca di Alessandro Vespignani alla Northeastern University di Boston, con la collaborazione della ISI Foundation di Torino e della Fondazione Bruno Kessler di Trento, ha creato un modello epidemiologico incrociando i dati delle prime infezioni con gli indici di mobilità e l'utilizzo di misure non farmacologiche, giungendo alla conclusione che già a gennaio 2020 il SARS-CoV-2 era ampiamente diffuso in diverse aree dell'Europa, tra cui l'Italia, e degli USA. I ricercatori hanno calcolato che a marzo 2020, a causa della scarsità di test effettuati e dei criteri che escludevano dal test chi non aveva avuto contatti con persone in arrivo dalla Cina, tra il 97% e il 99% delle infezioni non venivano rilevate. Secondo il modello, i viaggi internazionali sono stati il fattore chiave dell'introduzione del virus già nel dicembre 2019-gennaio 2020⁴.

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 giorni 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 5 gennaio 2020 è stato isolato e sequenziato¹⁰ 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'OMS¹¹, ad oggi (18 novembre 2021) i casi accertati complessivi sono 254.256.432, con 5.112.461 decessi. Ad oggi sono complessivamente 223 le nazioni e i territori con almeno un caso di positività.

Sono 14 le nazioni e i territori che non hanno comunicato casi di positività: 10 si trovano in Oceania (Isole Cook, Kiribati, Nauru, Micronesia, Niue, Isola Norfolk, Isole Pitcairn, Tokelau, Tuvalu, Isola di Wake), tre in Asia (Isola di Natale, Corea del Nord, Turkmenistan) e una in Africa (Sant'Elena).

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

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

3 Roberts DL, Rossman JS, Jaric I (2021) *Dating first cases of COVID-19*. PLoS Pathog 17(6): e1009620. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009620>

4 Davis, J.T., Chinazzi, M., Perron, N. et al. *Cryptic transmission of SARS-CoV-2 and the first COVID-19 wave*. Nature (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04130-w>

5 G. La Rosa, P. Mancini, G. Bonanno Ferraro, et al. *SARS-CoV-2 has been circulating in northern Italy since December 2019: Evidence from environmental*

monitoring. Science of the total environment, 2021 Jan 1, 750:141711. Published online 2020, Aug 15. <https://www.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141711>

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%2Fj.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>

10 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>

11 NCBI, *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome*. GENBANK MN908947.3, <https://bit.ly/3jUM6yP>

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

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.

A livello globale, il numero dei casi appare in rialzo, a causa dell'incremento dei casi in Europa e nelle Americhe. Nella settimana 11 -17 novembre il numero complessivo dei casi è stato di 48 milioni, in aumento del 6,4% rispetto alla settimana precedente. Il continente dove si registra il maggior numero di casi è l'Europa (23 milioni, +6,8%); seguono le Americhe (804.000, +13,5%), l'Asia (404, -3,3%), quindi l'Africa (23.300, -33%) e l'Oceania (11.400, -13,9%).

Nella stessa settimana, il numero dei decessi è stato di circa 48.400, con un calo dello 0,5% rispetto alla settimana precedente. Il maggior numero di decessi si è registrato in Europa (28.700, +2,6%); seguono le Americhe (11.400, -2,8%), l'Asia (7.150, -6,3%), l'Africa (1.115, -11,8%) e l'Oceania (107, -17,7%).

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 necrosi¹².

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 documento¹³ nel quale si ipotizzano quattro scenari possibili su come il virus si sia diffuso tra gli uomini:

- (possibile-probabile) trasmissione zoonotica diretta all'uomo

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

13 WHO-convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2: China Part. Joint WHO-

(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;
- (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 Wuhan¹⁴; 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"¹⁵. 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 set-

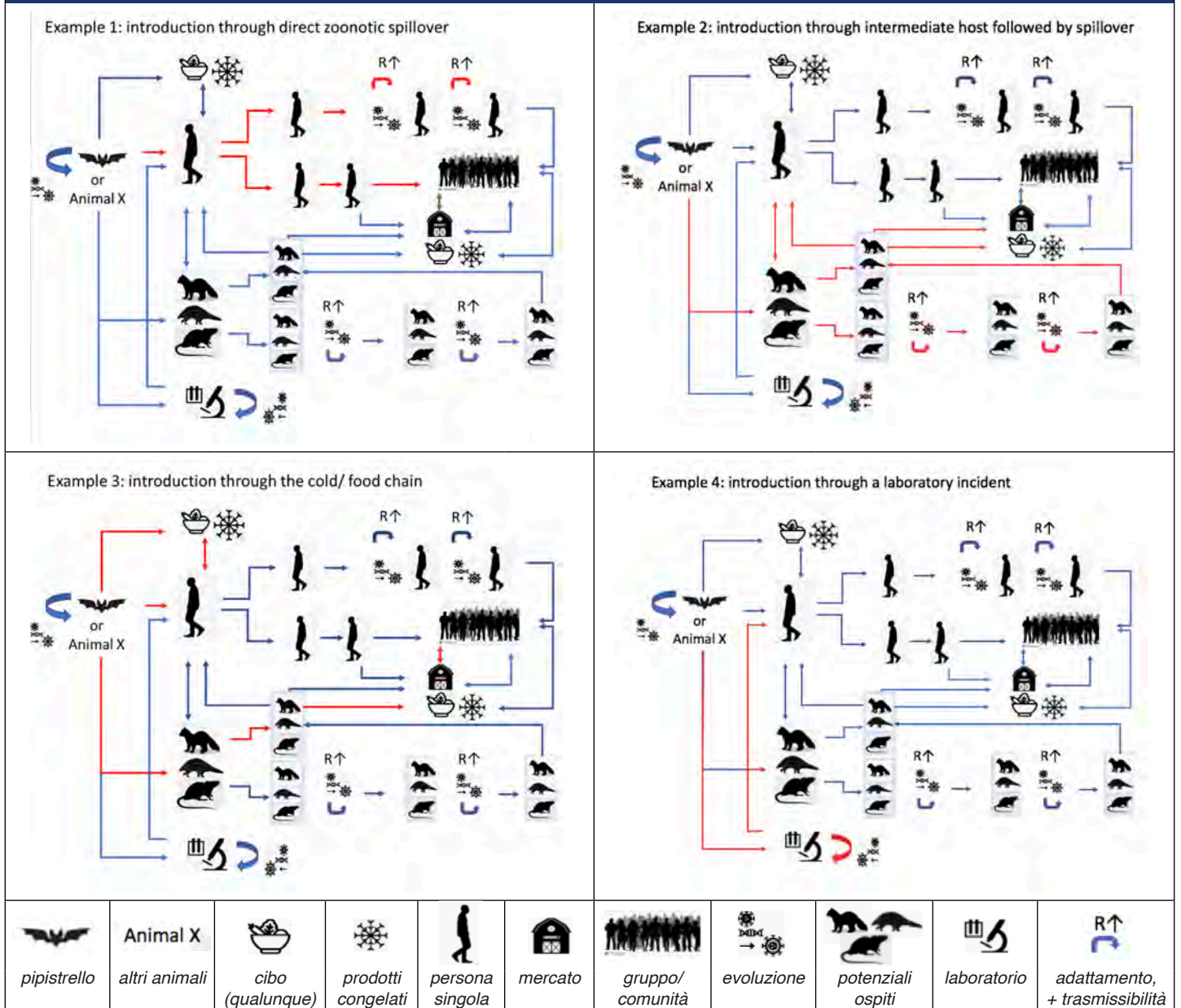
China Study, 14 January-10 February 2021 - Joint Report. Geneva, march 2021.

<https://www.who.int/health-topics/coronavirus/origins-of-the-virus>

14 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>

15 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

timane 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'incidente di laboratorio¹⁶.

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 modificato¹⁷.

Sarebbe infatti teoricamente possibile creare nuovi virus con fini malevoli, ma non sembra questo il caso del SARS-CoV-2: è stato chiaramente dimostrato¹⁸ 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

16 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>

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

18 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>

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 internazionale¹⁹.

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 cinese²⁰. 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 coronavirus²¹. 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'uomo²².

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 individuato²³.

Una ulteriore prova prove 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 indocinese²⁴.

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 aumentano la "fitness" del virus, fornendogli 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. Un gruppo di ricerca dell'Università di Berkeley ha messo a punto delle particelle SARS-CoV-2 virus-simili (SC2-VLPs) all'interno delle quali si possono inserire mutazioni sia della proteina spike che di altre proteine strutturali del virus, e verificarne i potenziali effetti sulla replicazione del virus o sulla sua patogenicità²⁵.

La continua evoluzione del virus rende 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 pubblicato²⁶ una guida all'utilizzo del sequenziamento come strumento di salute pubblica, e l'ECDC ha raccolto in un report²⁷ 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 genomica²⁸.

24 Delaune, D., Hul, V., Karlsson, E.A. et al. *A novel SARS-CoV-2 related coronavirus in bats from Cambodia*. Nat Commun 12, 6563 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26809-4>

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>

25 Abdullah M. Syed, Taha Y. Taha, et al. *Rapid assessment of SARS-CoV-2 evolved variants using virus-like particles*. Science, nov. 4, 2021. <https://doi.org/10.1126/science.abc6184>

26 *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>

27 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>

28 G eraldine Rios, Caroline Lacoux, et al. *Monitoring SARS-CoV-2 variants*

19 Holmes, Edward C, Goldstein, Stephen A, et al. (2021, July 7). *The Origins of SARS-CoV-2: A Critical Review* (Version 1.0.2). Zenodo. <http://doi.org/10.5281/zenodo.5112546>

20 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>

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

22 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>

23 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>

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	197	146	103	196
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	L18E, D80A, D215G, del 242-244, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V	L18E, 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>

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 precedenti²⁹. 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 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 sopravvento³⁰.

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", "brasiliiana", "indiana") l'OMS ha adottato un sistema di nomenclatura

basato sulle lettere dell'alfabeto greco³¹. 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 ottobre³², caratterizzata da una maggiore trasmissibilità nell'ordine del 50% e da una maggiore letalità rispetto al ceppo originario³³.
- 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 immunitario³⁴.
- 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 vaccini³⁵. Una ricerca epidemiologica³⁶ ha messo in correlazione l'incremento del

31 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>

32 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>

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

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

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

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

34 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>

35 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>

36 Maria Helena Santos de Oliveira, Giuseppe Lippi, Brandon Michael Henry, *Sudden rise in COVID-19 case fatality among young and middle-aged adults in*

alterations in Nice neighborhoods by wastewater nanopore sequencing. The Lancet Reg. Health Europe, aug. 17, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.lanpe.2021.100202>

29 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>

30 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>

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 decessi³⁷.

Attualmente la variante Delta costituisce il ceppo dominante in gran parte del mondo. Questa variante ha una trasmissibilità significativamente maggiore rispetto alla variante Alfa³⁸, dovuta anche al fatto che la carica virale delle persone infettate con questa variante può essere anche mille volte superiore rispetto al ceppo originario³⁹. Una ricerca realizzata in Gran Bretagna sulla trasmissione a partire da circa 18.000 casi indice in altrettanti nuclei familiari tra marzo e giugno 2021 ha evidenziato un rischio di trasmissione maggiore del 70% per i casi indice Delta rispetto ai casi indice Alfa⁴⁰. Sempre in Gran Bretagna, 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 Alfa⁴¹.

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 altamen-

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 Paraná. medRxiv, march 26, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.03.24.21254046>

37 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>

38 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>

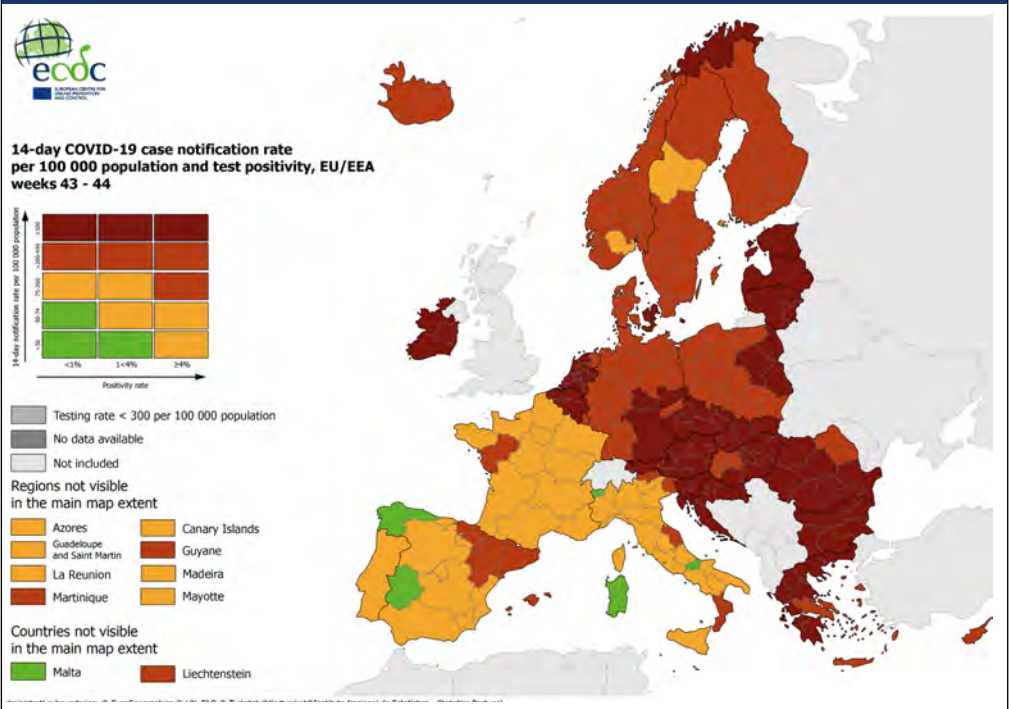
Min Kang, Hualei Xin, et al. *Transmission dynamics and epidemiological characteristics of Delta variant infections in China.* medRxiv, aug. 13, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.08.12.21261991>

39 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>

40 Hester Allen, Amoolya Vusirikala, et al. *Household transmission of COVID-19 cases associated with SARS-CoV-2 delta variant (B.1.617.2): national case-control study.* The Lancet Reg. Health Europe, oct. 27, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100252>

41 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)

Incidenza del Covid-19 in Europa, casi per 100.000 abitanti, settimane 43-44 (25 ottobre - 7 novembre)



Fonte: ECDC

te resistente sia ai sieri dei convalescenti che a quelli dei vaccinati con Comirnaty⁴².

Nuove evidenze di varianti virali emergono continuamente: un gruppo di esperti di genomica virale ha creato un sito web⁴³ 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 guidato 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 trasmissibilità della variante Alfa⁴⁴.

È possibile che molte varianti virali possano essersi originate da pazienti immunocompromessi con un'infezione di lunga durata⁴⁵, che permetterebbero al virus di evolversi più a lungo all'interno dell'ospite umano. In letteratura sono stati descritti molteplici

42 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>

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

44 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>

45 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>

casi, perlopiù di tra pazienti oncologici o immunocompromessi⁴⁶. 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 sequenziamenti⁴⁷.

Le mutazioni, soprattutto quelle che riguardano la proteina spike, possono avere un impatto anche sulla capacità degli anticorpi monoclonali e dei vaccini di neutralizzare il virus. Essi infatti sono stati costruiti prendendo come bersaglio la proteina spike del virus originario, sequenziato in Cina all'inizio del 2020, e la loro efficacia potrebbe essere ridotta nei confronti delle varianti virali che contengono mutazioni in questa proteina. Uno studio dell'Università di Seattle ha rilevato che le mutazioni che influiscono maggiormente sulla capacità legante degli anticorpi contenuti nel siero dei convalescenti sono quelle che si verificano in alcune posizioni specifiche di un'area della proteina spike detta RBD (Receptor Binding Domain)⁴⁸. 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 virus⁴⁹. 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 emergeranno⁵⁰.

46 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>

47 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>

48 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>

49 Marit J. van Gils, Ayesha 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>

50 Salim S. Abdool Karim, Tulio de Oliveira, *New SARS-CoV-2 Variants — Clinical,*

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)⁵¹.

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 vaccino⁵². 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 virali⁵³. Un altro studio⁵⁴ 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 coro-

Public Health, and Vaccine Implications. NEJM, march 24, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2100362>

51 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>

52 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>

53 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.xcrm.2021.100355>

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

navirus 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 esterno⁵⁵. 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 Gamma⁵⁶. In un secondo studio uno pseudovirus contenente le dieci mutazioni che caratterizzano la proteina spike di questa variante è stato testato su 18 anticorpi monoclonali, 20 sieri di convalescente e 22 sieri di vaccinati (Spikevax o Comirnaty). Questi ultimi hanno mostrato una perdita di efficacia molto modesta, mentre la capacità neutralizzante di gran parte degli anticorpi monoclonali testati e dei sieri di convalescente è stata significativamente ridotta o addirittura annullata⁵⁷. La variante Delta mostra invece una notevole capacità di evasione immunitaria rispetto ai sieri dei convalescenti e ad alcuni anticorpi monoclonali, ed è in grado anche di abbassare l'efficacia complessiva dei vaccini, ma non in maniera tale da comprometterne l'efficacia, specialmente per chi ha completato il ciclo vaccinale⁵⁸.

55 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>

56 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>

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

58 Jamie Lopez Bernal, Nick Andrews, et al. *Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant*. NEJM 2021; 385:585-594. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108891>

Patrick Tang, Mohammad Rubayet Hasan, et al. *BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the Delta (B.1.617.2) variant in Qatar*. medRxiv, Aug. 11, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.08.11.21261885>

Venkata-Viswanadh Edara, Benjamin A. Pinsky, et al. *Infection and Vaccine-Induced Neutralizing-Antibody Responses to the SARS-CoV-2 B.1.617 Variants*. NEJM, Aug. 12, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2107799>

Gajanan N Sapkal, Pragya D Yadav, et al. *Neutralization of Delta variant with sera of Covishield™ vaccinees and COVID-19-recovered vaccinated individuals*, Journal of Travel Medicine, Vol. 28, Is. 7, October 2021, taab119, <https://doi.org/10.1093/jtm/taab119>

Emma C Wall, Mary Wu, et al. *AZD1222-induced neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 Delta VOC*. The Lancet, June 28, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01462-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01462-8)

Mlcochoa, P., Kemp, S.A., et al. *SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion*. Nature (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03944-y>

Chang Liu, Helen M. Ginn, *Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.617 by vaccine and convalescent serum*. Cell, June 16, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.06.020>

Planas, D., Veyer, D., Baidaliuk, A. et al. *Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization*. Nature 596, 276–280 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03777-9>

Emma C Wall, Mary Wu, et al. *Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination*. The Lancet, 2021, ISSN 0140-6736, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01290-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01290-3)

I ricercatori dell'Università di Washington hanno sequenziato il genoma virale di oltre 23.000 casi positivi tra il 1 dicembre 2020 e il 30 luglio 2021, in modo da stimare il rischio di ospedalizzazione tra vaccinati e non vaccinati per ciascuna delle quattro varianti virali rispetto al ceppo originario. Dai dati è emerso che i soggetti infettati con una delle varianti avevano una maggiore probabilità di essere ricoverati in ospedale: del 59% in più con la Alfa, del 217% con la Beta, del 197% con la Gamma, del 130% con la Delta. Per i vaccinati, invece, non si è riscontrata alcuna differenza di rischio di ricovero ospedaliero fra tutte le varianti considerate. Pertanto con l'emergere delle varianti il virus si è fatto più pericoloso per i non vaccinati, mentre per i vaccinati il rischio non è significativamente cambiato rispetto al virus originario⁵⁹.

Per quanto riguarda gli altri vaccini, dai trial clinici condotti sino ad oggi e dalle prime evidenze della vaccinazione in Gran Bretagna emerge la piena efficacia del vaccino Vaxzevria contro la variante Alfa; al contrario, i trial condotti in Sudafrica hanno dimostrato l'inefficacia di questo vaccino nei confronti delle forme sintomatiche lievi o moderate di Covid-19 causate dalla variante virale Beta⁶⁰. Il vaccino Covishield (la versione del vaccino Vaxzevria prodotta su licenza in India) appare in grado di neutralizzare anche la variante Delta⁶¹. In Gran Bretagna, dove per la vaccinazione sono stati utilizzati in prevalenza i vaccini Vaxzevria e Comirnaty, è stata effettuata una analisi comparativa dell'efficacia dei vaccini contro le varianti Alfa e Delta, dalla quale è emerso che entrambi i vaccini rimangono protettivi anche nei confronti della variante Delta, ma con una efficacia ridotta rispetto a quella che si evidenziava nei confronti della variante Alfa. Nelle infezioni sintomatiche e in quelle ad elevata carica virale causate dalla variante Delta, inoltre, la dinamica dell'infezione e la carica virale tra i vaccinati e i non vaccinati è sostanzialmente simile⁶².

Il vaccino a vettore virale Janssen, stando alla documentazione pubblicata dalla FDA nel corso della procedura di autorizzazione per l'uso emergenziale, ha una efficacia del 72% negli Stati Uniti, del 64% in Sudafrica e del 61% in America latina⁶³.

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

- il vaccino a proteine ricombinanti Novavax ha evidenziato una efficacia del 96,4% contro il ceppo originario del virus e dell'86% contro la variante Alfa, mentre in un trial condotto in Sudafrica l'efficacia nei confronti della variante Beta è stata

Takuya Tada, Hao Zhou, et al. *The Spike Proteins of SARS-CoV-2 B.1.617 and B.1.618 Variants Identified in India Provide Partial Resistance to Vaccine-elicited and Therapeutic Monoclonal Antibodies*. medRxiv, May 16, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.05.14.444076>

59 Miguel I. Paredes, Stephanie M. Lunn, et al. *Associations between SARS-CoV-2 variants and risk of COVID-19 hospitalization among confirmed cases in Washington State: a retrospective cohort study*. medRxiv, Sept. 30, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.09.29.21264272>

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

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

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

62 Pouwels, K.B., Pritchard, E., Matthews, P.C. et al. *Effect of Delta variant on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK*. Nat Med (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01548-7>

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

del 49,4% per tutti i volontari e del 60,1% per i volontari negativi all'HIV. In tutti i trial il vaccino ha garantito comunque una copertura totale contro i casi severi, le ospedalizzazioni e i decessi⁶⁴.

- Il vaccino russo Sputnik V sembra condividere lo stesso profilo di efficacia del vaccino Vaxzevria: efficace contro la variante Alfa, meno efficace nei confronti delle varianti che contengono la sola mutazione E484K, inefficace contro la variante Beta⁶⁵.
- I vaccini cinesi Sinopharm (virus inattivato) e Anhui Zhifei (proteine ricombinanti) mantengono capacità di neutralizzazione anche contro la variante Beta⁶⁶.
- Il vaccino cinese a virus inattivato Coronavac si è rivelato efficace contro la variante Alfa, mentre è significativamente meno efficace nei confronti delle varianti che presentano la mutazione E484K, come le varianti Beta e Gamma⁶⁷.
- Il vaccino indiano a virus inattivato Covaxin della Bharat Biotech sembra efficace nei confronti delle varianti Beta e Delta, anche se è stata evidenziata per entrambe le varianti una riduzione della capacità neutralizzante del vaccino⁶⁸.

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 virus⁶⁹. La

64 Paul T. Heath, Eva P. Galiza, et al. *Efficacy of the NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine Against the B.1.1.7 Variant*. medRxiv, may 14, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.05.13.21256639>

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

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

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

67 Yuxin Chen, Han Shen, et al. *Serum neutralising activity against SARS-CoV-2 variants elicited by CoronaVac*. The Lancet Inf. Dis., may 27, 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00287-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00287-5)

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

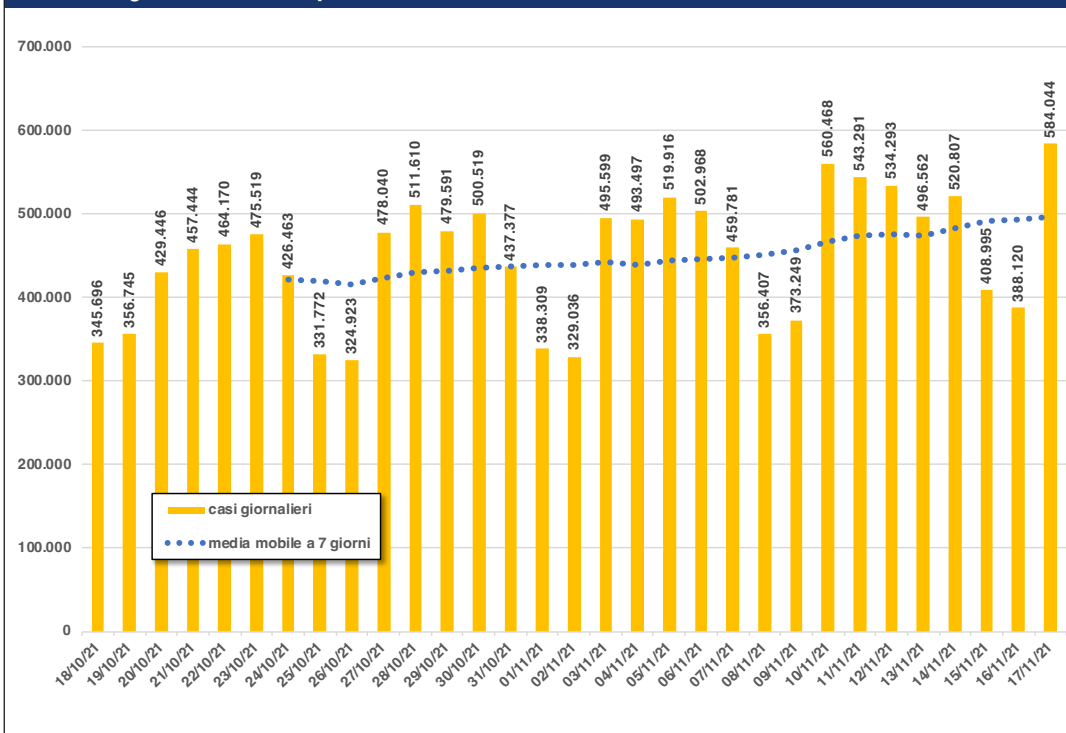
Pragya Yadav, Gajanan Sapkal, et al. *Neutralization against B.1.351 and B.1.617.2 with sera of COVID-19 recovered cases and vaccinees of BBV152*. bioRxiv, june 7, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.06.05.447177>

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

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

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>

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

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 sono poco efficienti nella neutralizzazione della variante Beta, mentre i sieri delle persone che si sono infettate con questa variante hanno minori difficoltà nel neutralizzare il virus della prima ondata epidemica della primavera-estate 2020⁷⁰. La mutazione nella posizione 681, presente nelle varianti Alfa (P681H) e Delta (P681R) sembra invece conferire al virus una maggiore trasmissibilità⁷¹. In un esperimento realizzato dall'Università del Texas i

[org/10.1038/s41591-021-01318-5](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>

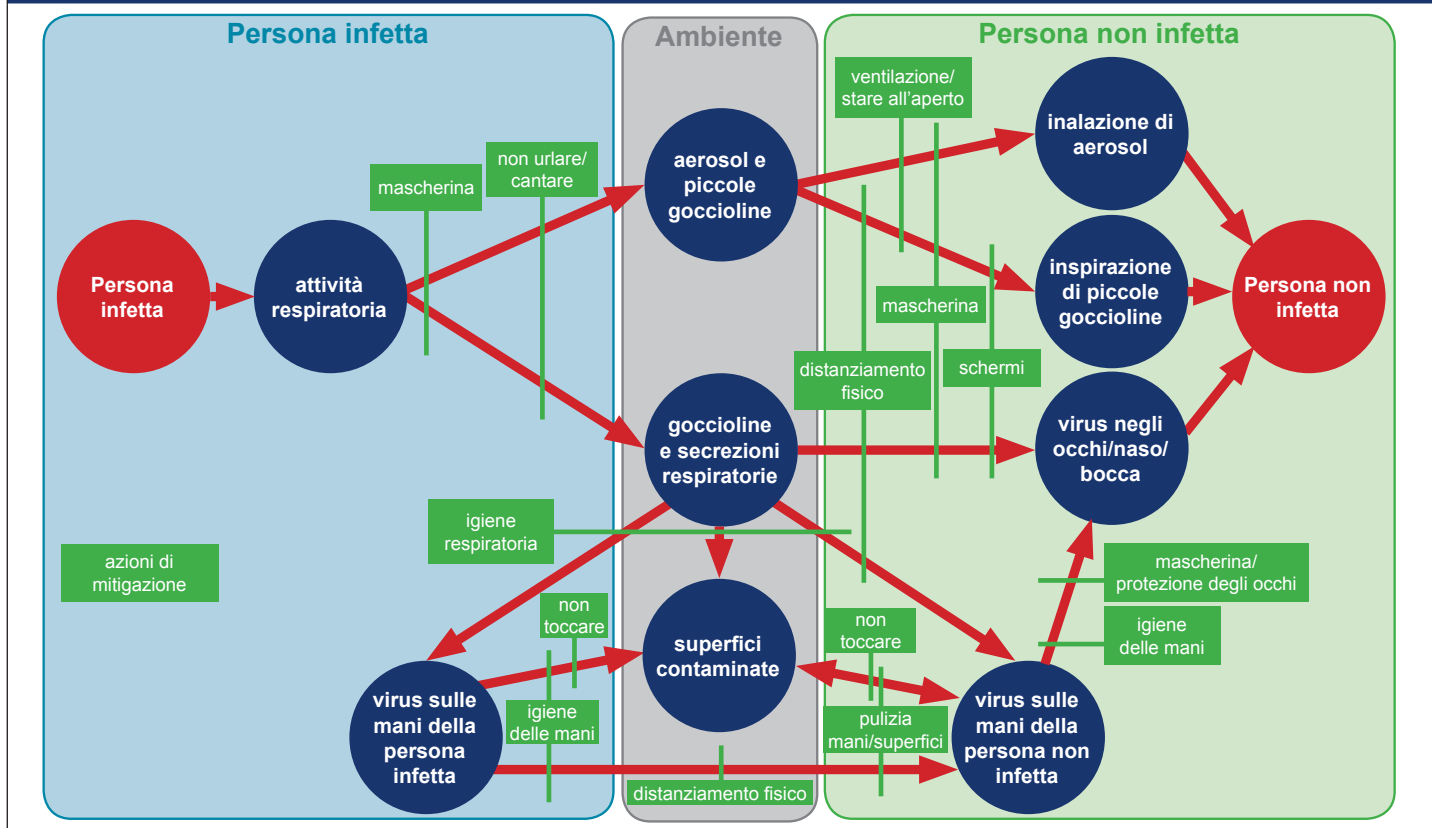
Edara VV, Hudson WH, Xie X, Ahmed R, Suthar MS. *Neutralizing Antibodies Against SARS-CoV-2 Variants After Infection and Vaccination*. JAMA. Published online March 19, 2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4388>

70 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>

71 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>

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

ricercatori hanno modificato il virus della variante Delta, riportando l'aminoacido presente 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 Alfa⁷².

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 modifiche⁷³.

Come si trasmette l'infezione?

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

- contatto diretto (fisico) tra una persona infetta e una non infetta: abbracci, baci, strette di mano e successivo contatto delle mani

con occhi, naso o bocca;

- contatto indiretto (fomite), ovvero per il tramite di oggetti o superfici inanimate contaminate da secrezioni di persone infette;
- goccioline grandi o droplets, che vengono espulse con la tosse, gli starnuti o parlando ad alta voce, e che di solito si depositano entro breve distanza (circa 1-2 metri) da chi le emette;
- goccioline fini o aerosol, che vengono emesse con la normale respirazione, che rimangono sospese nell'aria per lunghi periodi e possono quindi diffondersi a maggiore distanza, specialmente negli spazi chiusi e non adeguatamente ventilati⁷⁴.

Tra queste modalità, gli US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), nelle loro linee guida⁷⁵ 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*⁷⁶ 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,

72 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>

73 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>

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

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

76 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)

ma per la maggior parte dei virus respiratori⁷⁷.

Nel corso di un esperimento realizzato a Singapore è stata misurata la 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)⁷⁸.

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 giorni⁷⁹. 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 asintomatico⁸⁰. Una ricerca realizzata in Olanda⁸¹ su pazienti ricoverati in condizioni severe o critiche ha riscontrato dispersione (shedding) di virus infettante in media sino a 8 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi, mentre a 15 giorni dall'insorgenza dei sintomi è stata riscontrata presenza di virus infettivo in meno del 5% dei pazienti. Lo studio ha inoltre evidenziato che l'infettività è direttamente proporzionale alla carica virale del paziente, ed inversamente proporzionale alla quantità di anticorpi specifici. Un'altra ricerca effettuata in Catalogna su 314 persone positive al Covid-19, per un totale di 282 cluster di cui 90 con almeno un caso di trasmissione, ha messo in evidenza una correlazione diretta tra la carica virale dei casi indice e il rischio di trasmissione, nonché con la percentuale di casi secondari sintomatici⁸².

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 fomitì? E infine, il

tipo di infezione (nasale piuttosto che orale) può influenzare la gravità della malattia e la risposta immunitaria⁸³.

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-CoV⁸⁴. 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 ACE2⁸⁵.

Una delle modalità principali di trasmissione dell'infezione, secondo quanto emerge dalle ricerche epidemiologiche, è la cosiddetta "super-diffusione" (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 trasmissione⁸⁶. Nell'autunno 2020 nell'Università del Colorado sono stati raccolti oltre 72.000 campioni salivari di persone asintomatiche, dai quali sono emersi 1.405 casi positivi, la cui carica virale è stata messa a confronto con quella dei casi sintomatici. La distribuzione della carica virale era simile nei due gruppi di pazienti, ed in ambedue i gruppi appena il 2% degli individui ospitava il 90% dei virioni (cioè dei virus nella loro forma attiva e infettiva); il 99% dei virioni si concentrava nel 10% degli asintomatici e nel 14% dei sintomatici. Vi è dunque un numero limitato di individui che, per ragioni non del tutto chiare, agiscono da "super-trasportatori" e da "super-diffusori" del virus⁸⁷. 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 virali⁸⁸.

83 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>

84 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>

85 Sztain, T., Ahn, SH., 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>

86 S.S.Lakdawalaaand, 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>

87 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>

88 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>

77 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>

78 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>

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

80 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>

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

82 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)

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 recupero⁸⁹.

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 ravvicinato⁹⁰.

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 di ventilazione medio (1,7 litri al secondo per B1, 3,2 per B2) e dal tempo di esposizione, più elevato in B1⁹¹.

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 paese⁹².

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 aerazione⁹³.

89 Liguozhang, Alexsja 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>

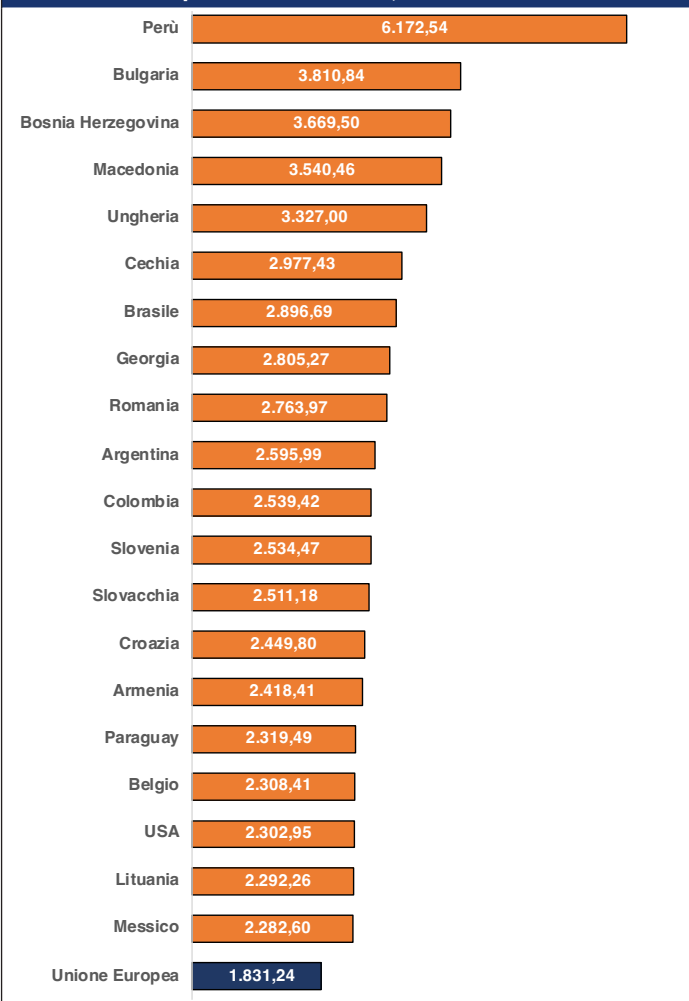
90 Anthea L. Katelaris, Jessica Wells, et al. *Epidemiologic Evidence for Airborne Transmission of SARS-CoV-2 during Church Singing, Australia, 2020*. Emerging Infectious Diseases, vol. 7, 6, June 2021. <https://doi.org/10.3201/eid2706.210465>

91 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>

92 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>

93 Parham Azimi, Zahra Keshavarz, et al. *Mechanistic transmission modeling of*

Decessi Covid-19 per milione di abitanti, 18 novembre 2021



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

Uno studio⁹⁴ 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

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>

94 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, ciaa1270, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1270>

la positività di due persone nel gruppo di controllo e di nessuna del gruppo del concerto⁹⁵. 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 sistema 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 pubblico⁹⁶.

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 persone sedute nei posti a fianco del caso indice⁹⁷.

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 umidità⁹⁸. 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 infezione⁹⁹. 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 virus¹⁰⁰. 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 2020¹⁰¹.

È stata dimostrata¹⁰² 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 studio¹⁰³ 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 studio¹⁰⁴ 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 adozione di misure igieniche e indossando la mascherina, l'allattamento al seno e il contatto pelle a pelle. Alle stesse conclusioni sono giunti diversi altri studi:

- su 62 bambini partoriti da 61 madri positive al Covid-19 in sei ospedali lombardi tra il 19 marzo e il 2 maggio 2020, tutti negativi al virus alla nascita, ospitati in camera con la madre, il 95% allattati al seno, soltanto uno a tre settimane di vita è risultato positivo al SARS-CoV-2¹⁰⁵;
- 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 positivi¹⁰⁶;
- 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

95 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)

96 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>

97 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>

98 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>

99 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>

100 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>

101 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>

102 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>

103 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>

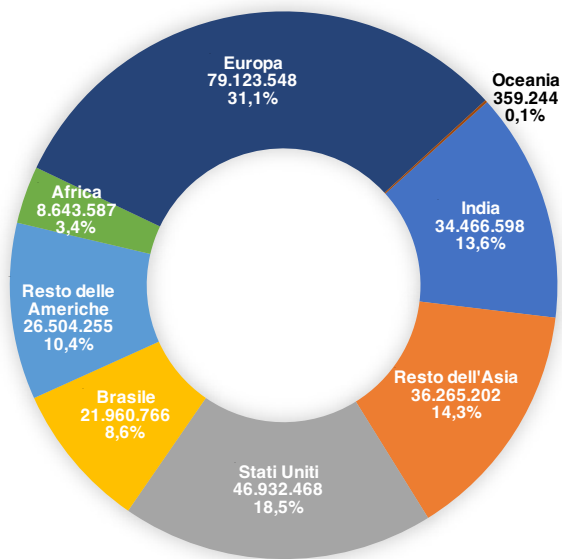
104 Christine M Salvatore, Jin-Young Han, K, et al. *Neonatal management and outcomes during the Covid-19 pandemic: an observation cohort study*. The Lancet, 23 luglio 2020. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30235-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30235-2)

105 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>

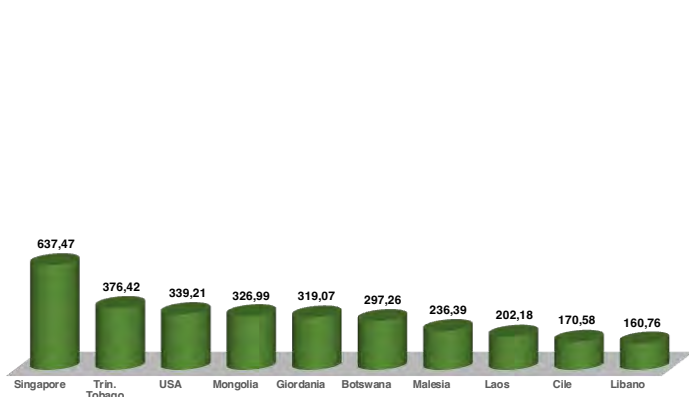
106 Noa Ofek Shlomai, Yair Kasirer, et al. *Neonatal SARS-CoV-2 Infections in Breastfeeding Mothers*. Pediatrics April 2021, e2020010918; <https://doi.org/10.1542/peds.2020-010918>

Distribuzione dei casi nel mondo e in Europa, 18 novembre 2021

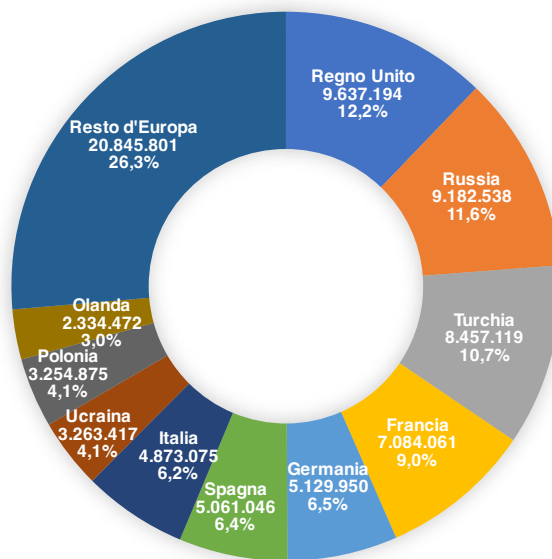
Totale casi positivi Mondo: 254.256.432



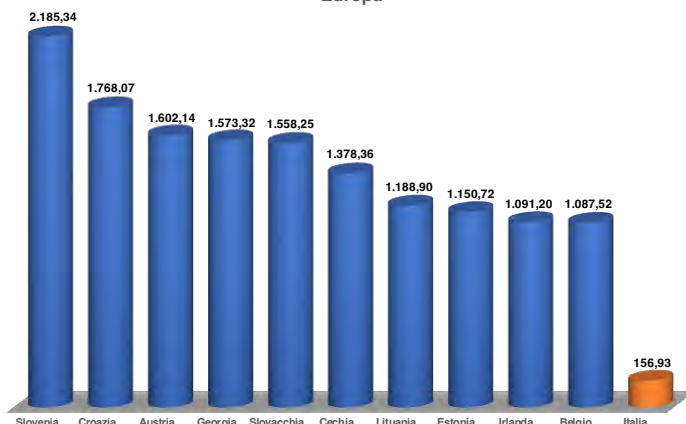
incidenza casi/100.000 abitanti negli ultimi 14 giorni paesi extraeuropei



Totale casi positivi Europa: 79.123.548



incidenza casi/100.000 abitanti negli ultimi 14 giorni Europa



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

madre a figlio degli anticorpi contro il virus¹⁰⁷. Sulla trasmissione degli anticorpi attraverso il cordone ombelicale e la placenta è stato realizzato uno studio¹⁰⁸ 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

107 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>
 108 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>

ne 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.

Gli anticorpi contro il virus possono trasferirsi ai neonati anche attraverso il latte materno. Uno studio dell'Ospedale Bambino Gesù e del Policlinico Umberto I di Roma ha seguito 21 bambini nati da madri positive al coronavirus al momento del parto. Due mesi dopo, i ricercatori, come previsto, hanno trovato nel sangue dei bambini gli anticorpi IgG passati tramite il latte materno, che hanno generato la cosiddetta immunità passiva, simile a quella conferita dagli anticorpi monoclonali. Ma i ricercatori hanno scoperto anche che gli anticorpi IgA presenti nel latte materno avevano attivato il sistema immunitario dei neonati, con un meccanismo simile a quello dei vaccini. Gli anticorpi IgA presenti nel latte materno, infatti, hanno attivato il sistema immunitario dei bambini alimentati al seno, che infatti

hanno evidenziato nella saliva un livello di anticorpi IgA autoprodotti notevolmente superiore a quello riscontrato nei bambini allattati artificialmente¹⁰⁹.

Una ricerca realizzata negli USA ha ampliato la prospettiva, mettendo a confronto il latte materno delle puerpere che avevano avuto l'infezione con quello delle vaccinate. Dall'analisi dei dati è emerso che mentre l'infezione è associata ad una rapida e robusta presenza di anticorpi IgA nel latte materno, stabile sino a 90 giorni dopo la diagnosi, la vaccinazione è associata a una maggiore presenza di anticorpi IgG, con concentrazioni maggiori subito dopo ogni dose di vaccino e l'inizio della diminuzione a partire da 90 giorni dopo la seconda dose. In entrambi i gruppi comunque il latte materno raccolto dopo l'infezione o la vaccinazione ha mostrato capacità di neutralizzazione nei confronti del SARS-CoV-2¹¹⁰.

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 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-19¹¹¹.

I bambini sono più soggetti all'infezione?

I dati epidemiologici ormai consolidati evidenziano che le persone in età pediatrica sviluppano l'infezione in maniera spesso asintomatica e sono comunque meno soggetti a forme gravi della malattia Covid-19. Una indagine condotta su sette nazioni (USA, UK, Francia, Germania, Italia, Spagna, Corea del Sud) per il periodo 1 marzo 2020-1 febbraio 2021 ha rilevato in totale 259 decessi per Covid-19 di età inferiore a 19 anni, pari allo 0,54% di tutti i decessi avvenuti nello stesso periodo in quella fascia di età. Il tasso di mortalità complessivo per Covid-19 nella fascia 0-19 anni è complessivamente dello 0,00019%¹¹².

Una rassegna¹¹³ 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);
- 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 adulti¹¹⁴.

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 anni¹¹⁵.

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 primo¹¹⁶ ha analizzato 1.116 casi pediatrici

109 Conti MG, Terreri S, Piano Mortari E, et al. *Immune Response of Neonates Born to Mothers Infected With SARS-CoV-2*. JAMA Netw Open. 2021;4(11):e2132563.

<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.32563>

110 Young BE, Seppo AE, Diaz N, et al. *Association of Human Milk Antibody Induction, Persistence, and Neutralizing Capacity With SARS-CoV-2 Infection vs mRNA Vaccination*. JAMA Pediatr. Published online November 10, 2021. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.4897>

111 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/jiab147>

112 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)

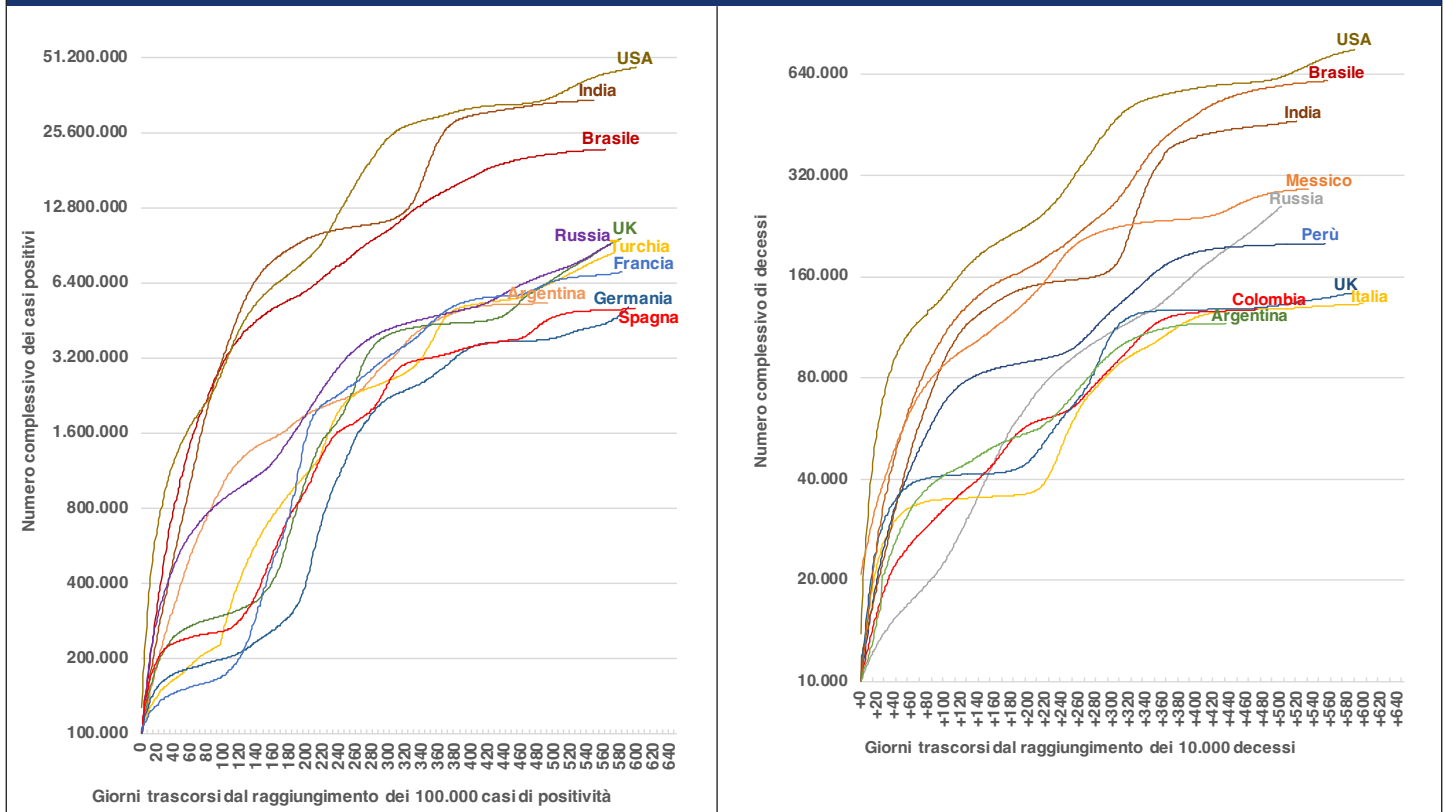
113 Zimmermann P, Curtis N., *Why is Covid-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections*. Arch Dis Child Epub ahead of print: 1 dicembre 2020. <https://www.doi.org/10.1136/archdischild-2020-320338>

114 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>

115 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>

116 Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, et al. *Characteristics and Outcomes*

Le dieci nazioni con più casi e decessi, 18 novembre 2021



Elaborazione su Dati OMS

trattati in 66 ospedali di 31 stati: poco più della metà di essi con Covid-19 acuta e gli stessi sintomi, perlopiù polmonari, che interessano la maggior parte degli adulti che si infettano; gli altri invece, dopo un decorso della malattia generalmente più lieve, avevano sviluppato la MIS-C. I ricercatori hanno trovato alcune somiglianze, ma anche notevoli differenze nei sintomi e nelle caratteristiche dei pazienti dei due gruppi. 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 studio¹¹⁷, 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%.

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>

117 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>

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 organi¹¹⁸. 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 malattia¹¹⁹.

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

118 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>

119 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>

emotivo¹²⁰. 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 maggioranza dei pazienti la malattia si è risolta positivamente, senza significativi strascichi a medio o lungo termine¹²¹.

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 loro¹²².

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 adulti¹²³. 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 adulto¹²⁴. 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 pediatrica¹²⁵.

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 simi-

li 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 positività¹²⁶.

Nonostante la chiusura delle scuole e il passaggio alla didattica a distanza sia stata una delle misure di contenimento adottate più frequentemente sin dai primissimi mesi della pandemia, le evidenze che emergono dagli studi più recenti sembrano ridimensionare il ruolo della scuola come driver dell'infezione. Una ricerca della Gakushin University di Tokyo ha dimostrato che la chiusura delle scuole in Giappone nella primavera 2020 non ha avuto alcun impatto sulla diffusione del Covid-19¹²⁷; un altro studio, promosso da tre università americane, ha evidenziato come nell'autunno dello stesso anno i tassi di incidenza del SARS-CoV-2 non sono risultati statisticamente diversi nelle contee dove la scuola era rimasta in presenza rispetto a quelle che erano passate alla didattica a distanza, con l'eccezione del Sud del Paese. Secondo i ricercatori fattori come le misure di mitigazione adottate o il livello di attività sociale hanno influito in misura molto maggiore sulla diffusione del virus¹²⁸.

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 scolastiche¹²⁹. 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 protezione¹³⁰. 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 controllo¹³¹.

cohort study of 12 million adults in England BMJ 2021; 372 :n628 <https://doi.org/10.1136/bmj.n628>

126 Dawood FS, Porucznik CA, Veguilla V, et al. Incidence Rates, Household 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>

127 Fukumoto, K., McClean, C.T. & Nakagawa, K. No causal effect of school closures in Japan on the spread of COVID-19 in spring 2020. Nat Med (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01571-8>

128 Ertem, Z., Schechter-Perkins, E.M., Oster, E. et al. The impact of school opening model on SARS-CoV-2 community incidence and mortality. Nat Med (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01563-8>

129 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>

130 Brandal Lin T, Ofiterova 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>

131 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,

120 Justin Penner, Omar Abdel-Mannan, et al. 6-month multidisciplinary follow-up and outcomes of patients with paediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS-TS) 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)

121 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>

122 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>

123 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>

124 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>

125 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

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 sorveglianza¹³².

Per quanto riguarda infine l'Italia, una ricerca ha analizzato i dati del Ministero della Pubblica Istruzione tra settembre e novembre 2020 - oltre 7,3 milioni di studenti, pari al 97% della popolazione scolastica complessiva - per concludere che la riapertura delle scuole non ha contribuito all'insorgenza della seconda ondata pandemica in Italia. L'incidenza tra gli studenti è stata infatti inferiore rispetto a quella osservata nella popolazione generale, 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 alunno¹³³.

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 Oxford¹³⁴ 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

contenuta¹³⁵.

Uno tra i primi studi sull'argomento è stato realizzato dall'Università di Padova e dall'Imperial College di Londra¹³⁶, 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 infetti¹³⁷.

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-sintomatica¹³⁸.

Il più completo studio epidemiologico sinora realizzato sulla trasmissione dell'infezione in ambito familiare¹³⁹ 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

February 08, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00024-9](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00024-9)

132 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>

133 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>

134 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>.

135 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>

136 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>

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

138 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>

139 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)

marzo a giugno 2020¹⁴⁰, 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 Berkeley¹⁴¹, 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 modello¹⁴² 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 viceversa)?

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 2020¹⁴³. E sempre a Hong Kong, tra febbraio ed agosto 2020¹⁴⁴, 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.

La facoltà di Veterinaria dell'Università di Hannover ha effettuato uno studio di sieroprevalenza tra oltre 2.000 gatti domestici di Germania, Regno Unito, Spagna e Italia durante la prima ondata pan-

140 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>

141 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>

142 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>

143 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>

144 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>

demica in Europa, ed ha riscontrato un tasso di sieroprevalenza del 4,4%, il che indica una più che probabile trasmissione da uomo a gatto¹⁴⁵. Una ricerca condotta in Olanda 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 animale¹⁴⁶.

In generale, le infezioni tra i più comuni animali di compagnia, cani e gatti, sono asintomatiche o debolmente sintomatiche, anche se uno studio condotto da un gruppo di ricercatori anglo-francesi ha descritto alcuni casi di cani e gatti sottoposti senza sintomi respiratori, che erano stati sottoposti a cure veterinarie per patologie cardiache come la miocardite, che sono risultati positivi alla variante Alfa¹⁴⁷.

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 studio¹⁴⁸ 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'uomo¹⁴⁹. A novembre 2020 nello Jutland, regione settentrionale della Danimarca 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 spike¹⁵⁰, 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 infezione¹⁵¹.

145 Schulz C, Martina B, et al. *SARS-CoV-2-specific antibodies in domestic cats during first COVID-19 wave, Europe*. Emerg Infect Dis. 2021 Dec. <https://doi.org/10.3201/eid2712.211252>

146 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/>

147 Ferasin, L, Fritz, M, Ferasin, H, Becquart, P, Corbet, S, Gouilh, M, et al. *Infection with SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 detected in a group of dogs and cats with suspected myocarditis*. Vet Rec. 2021;e944. <https://doi.org/10.1002/vetr.944>

148 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>

149 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>

150 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>

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

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'infezione¹⁵².

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.

Un gruppo di ricercatori USA ha combinato i tratti ecologici e biologici di molte specie animali, realizzando modelli tridimensionali delle interazioni tra la proteina ACE2 dell'ospite e la proteina spike del virus ed utilizzando un algoritmo di machine learning per prevedere le capacità zoonotiche di circa 5.400 specie animali. Tra le specie indicate come quelle più suscettibili di trasmissione, gran parte dei primati, ma anche i perissodattili (equini, rinoceronti, tapiri), gli scandenti (piccoli roditori simili agli scoiattoli), i Pelosi (bradipi e formichieri), i pangolini, gli artiodattili (cammelli e dromedari, suini, ovini, caprini, ippopotami, giraffe, cervi)¹⁵³.

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 coronavirus¹⁵⁴.

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 ricerca¹⁵⁵ 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 on-

152 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>

153 Ilya R. Fischhoff, Adrian A. Castellanos, et al. *Predicting the zoonotic capacity of mammals to transmit SARS-CoV-2*. Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences, Vol. 288, Issue 1963; 17 November 2021 <https://doi.org/10.1098/rspb.2021.1651>

154 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>

155 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)

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

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 3.800¹⁵⁶.

Per contenere il contagio da Covid-19 la normativa italiana¹⁵⁷ 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;
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 Italia¹⁵⁸ prevedono:

- casi positivi confermati: isolamento di almeno dieci giorni, di cui almeno gli ultimi tre in assenza di sintomi, seguito da test mo-

156 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>

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

158 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>

lecolare o antigenico negativo. In caso di perdurante positività oltre i dieci giorni, l'uscita dall'isolamento è possibile a 21 giorni dalla diagnosi, di cui almeno gli ultimi sette senza sintomi, senza la necessità di un tampone negativo finale, che è necessario solo nel caso in cui l'infezione sia stata causata (o si sospetti sia stata causata) dalla variante Beta;

- contatti stretti¹⁵⁹ dei casi positivi: quarantena di dieci giorni (sette giorni per chi 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;
- 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 ha completato il ciclo vaccinale, quarantena di dieci giorni seguita da un test molecolare o antigenico negativo.

I Ministeri della Salute e dell'Istruzione, in collaborazione con l'ISS e la Conferenza Stato-Regioni, al fine di favorire il massimo utilizzo possibile della didattica in presenza nell'anno scolastico 2021-22, hanno messo a punto misure specifiche per la gestione dei casi di positività nelle scuole primarie e secondarie. Al verificarsi di un caso positivo tra gli alunni o tra gli insegnanti, gli altri alunni e gli insegnanti vaccinati o negativizzati da meno di sei mesi devono effettuare soltanto un tampone nel momento in cui viene resa nota la positività (T0), all'esito negativo del quale possono riprendere le attività didattiche, ed un secondo tampone cinque giorni dopo (T5); la quarantena di dieci giorni è obbligatoria soltanto per gli insegnanti non vaccinati o negativizzati da oltre sei mesi. Se i casi positivi sono due, vanno in quarantena anche gli alunni non vaccinati; se i casi positivi sono tre o più, va in quarantena tutta la classe e tutti gli insegnanti che hanno svolto attività in compresenza con i casi positivi¹⁶⁰.

È utile indossare la mascherina?

Vi sono solide evidenze scientifiche¹⁶¹ 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 promosso¹⁶².

Le mascherine, sia di tipo medico quelle cosiddette "di comunità"¹⁶³,

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

160 Ministero della Salute, DG Prevenzione, *Indicazioni per l'individuazione e la gestione dei contatti di casi di infezione da SARS-CoV-2 in ambito scolastico. Versione del 28 ottobre 2021.* <https://bit.ly/300cHUA>

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

162 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>

163 Sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità è disponibile una pagina di FAQ sulle

non soltanto riducono il rischio di trasmettere l'infezione agli altri, ma, in caso di infezione, sembrerebbero anche ridurre la quantità di virus ricevuto da chi la indossa, con il risultato di avere infezioni meno pesanti o addirittura asintomatiche¹⁶⁴.

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 respiratorio¹⁶⁵.

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 stoffa¹⁶⁶.

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 raccomanda¹⁶⁷ 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 evidenziato¹⁶⁸ 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 mascherina¹⁶⁹.

mascherine e sul loro corretto utilizzo. <https://bit.ly/3iYqDBL>

164 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>

165 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>.

166 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>

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

168 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>

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

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 reinfectato nell'agosto 2020 a distanza di 142 giorni dalla prima infezione ad opera di un ceppo virale diverso da quello che aveva innescato la prima infezione¹⁷⁰. 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 deceduta¹⁷¹.

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%¹⁷². 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 sieronegativi¹⁷³. 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, Gamma¹⁷⁴. In Brasile è stata documentata anche la co-infezione ad opera di due differenti varianti del virus, una delle quali conteneva la mutazione E484K¹⁷⁵. 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 ondata¹⁷⁶. Per cercare di capire se un'infezione primaria è protettiva contro la reinfezione, e quanto tale protezione sia correlata con il livello di anticorpi presenti nel siero, un gruppo di ricercatori coreani ha condotto una ricerca sperimentale¹⁷⁷ su alcuni furetti che avevano già avuto una infezione da SARS-CoV-2, con diversi livelli di anticorpi neutralizzanti, e che sono stati reinfectati 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 studio¹⁷⁸ 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? L'evidenza che emerge dalle ricerche e da studi osservazionali suggerisce che, così come avviene per altri virus respiratori comuni, la risposta immunologica protettiva ha una durata variabile tra i 5 e i 12 mesi dall'infezione primaria, ma i marcatori della memoria immunitaria umorale e cellulo-mediata possono persistere per molti mesi e potrebbero contribuire a mitigare la malattia grave al momento della reinfezione. Anche i dati che emergono dalle infezioni nei vaccinati confermano una progressiva riduzione dell'immunità vaccinale, che può essere ulteriormente compromessa dall'emergere di varianti virali¹⁷⁹.

I dati che emergono dall'attività di ricerca sembrano confermare come l'immunità conferita da una precedente infezione non sia sufficientemente protettiva nei confronti di varianti virali diverse rispetto al ceppo che ha causato l'infezione. I ricercatori dell'Università di Adelaide hanno analizzato i campioni ematici di una quarantina di convalescenti da forme lievi di Covid-19, prelevati sei e dodici mesi dopo l'infezione. Dopo dodici mesi, più del 90% dei pazienti era an-

170 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>

171 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>

172 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)

173 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)

174 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>

175 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>

176 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)

177 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>

178 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>

179 Gregory Milne, Thomas Hames, et al. *Does infection with or vaccination against SARS-CoV-2 lead to lasting immunity?* The Lancet Resp. Med., Oct. 21, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00407-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00407-0)

cora sieropositivo, e l'88,9% mostrava cellule B di memoria specifiche per l'area RBD della proteina spike del virus. Nonostante questo però solo il 51,2% dei convalescenti ha evidenziato una capacità di neutralizzazione nei confronti del ceppo virale dal quale era stato infettato, percentuale che scende al 44,2% nei confronti della variante Alfa, al 16,2% nei confronti della Delta, all'11,6% nei confronti della Gamma e al 4,6% nei confronti della Beta. Dopo 12 mesi dall'infezione anche le cellule T specifiche sono risultate ancora presenti nella maggior parte dei sieri, ma la loro funzionalità nei confronti delle varianti è apparsa compromessa¹⁸⁰.

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 osservato¹⁸¹.

Anche la severità dell'infezione può influire sulla risposta immunitaria dopo il superamento della malattia. In uno studio¹⁸² 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 anticorpi¹⁸³.

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.¹⁸⁴ 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 vaccini¹⁸⁵. Una terza indagine ha seguito per alcuni mesi dopo la guarigione 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 betacoronavirus¹⁸⁶.

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 infettati¹⁸⁷. Un al-

183 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>

184 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>

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

186 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>

187 Wang, Z., Muecksch, F., Schaefer-Babajew, D. et al. *Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection*. Nature (2021).

180 Pablo Garcia-Valtanen, Christopher Martin Hope, et al. *COVID-19 convalescents exhibit deficient humoral and T cell responses to variant of concern Spike antigens at 12 month post-infection*. medRxiv, Nov. 11, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.11.08.21266035>

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

182 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>

tro 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 ampia¹⁸⁸.

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'infezione¹⁸⁹.

Oltre alla risposta anticorpale, è fondamentale il ruolo del sistema immunitario adattativo, i cui componenti fondamentali sono le cellule B (che producono gli anticorpi), le cellule T CD4+ e le cellule T CD8+. Questi tipi di cellule svolgono ruoli diversi, che è fondamentale studiare per capire l'immunità adattativa al SARS-CoV-2: le funzioni specifiche e la cinetica di queste risposte immunitarie adattative hanno infatti importanti implicazioni nella messa a punto dei vaccini contro il Covid-19 e nel verificare la memoria immunitaria contro la reinfezione¹⁹⁰. 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 umorale¹⁹¹. 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 severa¹⁹².

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 rispo-

ste 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 intensità¹⁹³. Tre ricerche, realizzate negli Stati Uniti, in Australia e in Italia¹⁹⁴, 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, accelerando la risposta immunitaria all'infezione da SARS-CoV-2¹⁹⁵. 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

<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>
188 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>

189 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>

190 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>

191 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>

192 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>

193 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>

194 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>

195 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>

i pazienti con Covid-19, variabile da poche settimane a decenni¹⁹⁶.

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 Salute¹⁹⁷.

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'ECDC¹⁹⁸, recepite in Italia dal Ministero della Salute¹⁹⁹, 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 stretto²⁰⁰ con un caso confermato, oppure aver vissuto o lavorato in una istituto residenziale per persone vulnerabili nel quale è confermata la trasmissione di Covid-19, oppure una radiografia evidenzia lesioni compatibili con il Covid-19);
- Caso confermato: qualunque persona che è risultata positiva al test per la ricerca dell'acido nucleico del virus SARS-CoV-2 (test molecolare) oppure ad un test per il rilevamento delle proteine virali (test antigenico) effettuato entro cinque giorni dalla comparsa dei sintomi o entro sette giorni dall'esposizione al virus.

Come viene diagnosticata la malattia Covid-19?

Il 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 progressiva-

mente 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 via²⁰¹. Il panorama dei test utilizzabili per la diagnosi dell'infezione è in continua evoluzione²⁰²; 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 aggiornato²⁰³ 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 dell'OMS²⁰⁴ 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 sottolineato²⁰⁵ 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 2021²⁰⁶ 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

196 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)

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

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

199 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>

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

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

201 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>

202 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>

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

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

205 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>

206 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>

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 autorizzato²⁰⁷ 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 documento²⁰⁸ 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-faringei²⁰⁹. 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%²¹⁰.

Le sperimentazioni effettuate in Italia hanno mostrato l'affidabilità dei campioni salivari se utilizzati nei test molecolari e nei test antigenici di laboratorio²¹¹, mentre nei test antigenici rapidi (cosiddetti POC, "point of care") hanno dato risultati non adeguati²¹². 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 accetta-

bili di sensibilità e specificità²¹³.

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 ricercatori²¹⁴, basta semplicemente soffiare in un boccaglio usa e getta collegato a un "campionatore di respiro ad alta precisione", che utilizzando algoritmi di machine learning restituisce il risultato in meno di un minuto. Alcuni ricercatori del Massachusetts Institute of Technology hanno realizzato una ricerca²¹⁵, 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 specificità²¹⁶. Secondo i risultati di una ricerca 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 molecolare²¹⁷, tanto che una quarantina di questi cani vengono regolarmente utilizzati dalle autorità doganali dell'emirato²¹⁸.

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 misu-

207 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>

208 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>

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

210 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>

211 Bordini 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>

212 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>.

213 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>

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

215 J. Laguarda, F. Huetto 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>.

216 Jendryn, 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>

217 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>

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

rare 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 "sieroneutralizzazione", questi test riescono inoltre a misurare il potere protettivo degli anticorpi. I test rapidi si basano invece su dispositivi di semplice utilizzo, che possono essere utilizzati anche al di fuori dei laboratori, ed hanno tempi medi di risposta di circa 15 minuti: sul dispositivo viene depositata una goccia di sangue o di siero/plasma, e la presenza di anticorpi viene visualizzata mediante la comparsa di una banda colorata o di un segnale fluorescente che viene letto con un piccolo apparecchio di rilevazione. Questi test rapidi, proprio per le loro caratteristiche tecniche, 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.

L'OMS raccomanda²¹⁹ 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.

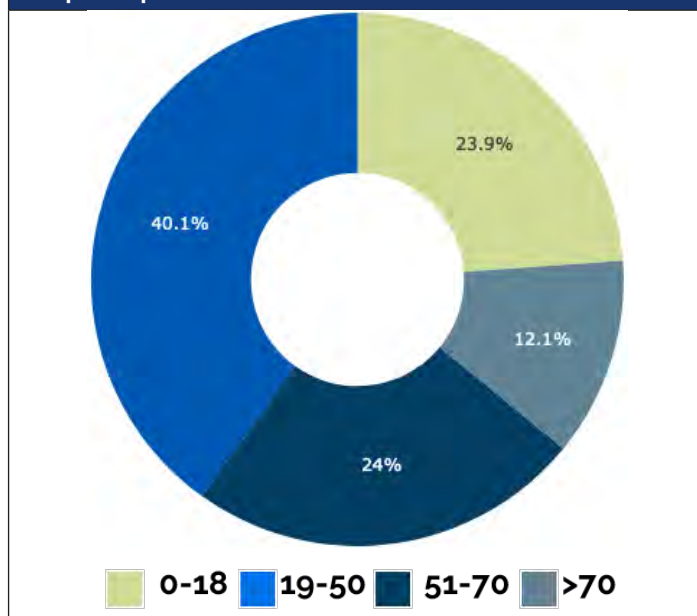
Chi viene colpito dalla malattia Covid-19?

Il sistema di sorveglianza dell'Istituto Superiore di Sanità sul Covid-19²²⁰ registra al 17 novembre 2021 4.885.010 casi positivi, con una età mediana di 45 anni, per il 51% di sesso femminile, con 147.942 casi positivi (3%) tra gli operatori sanitari. I casi registrati nei 30 giorni precedenti il 17 novembre sono 153.135, con una età mediana di 42 anni, il 47,6% di uomini e 2.736 casi (1,8%) tra gli operatori sanitari. Il 23,9% dei casi dell'ultimo mese riguarda persone di età sino a 18 anni, il 40,1% tra i 19 e i 50 anni, il 24% tra i 51 e i 70 anni, e il 12,1% oltre i 70 anni. Nei trenta giorni precedenti il 17 novembre si sono verificati 1.125 decessi per Covid-19.

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

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

Casi positivi per fasce di età in Italia 18 ottobre - 17 novembre



Elaborazioni Istituto Superiore di Sanità su 153.135 casi

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 17 novembre il tasso medio di letalità in Italia è del 2,7%: dello 0,01% tra 20 e 29 anni, 0,05% tra 30 e 39, 0,16% tra 40 e 49, 0,59% tra 50 e 59, 2,66% tra 60 e 69, 8,91% tra 70 e 79, 19,33% tra 80 e 89, e 27,32% per gli ultranovantenni. L'ultimo report dell'Istituto Superiore di Sanità su 131.891 pazienti deceduti in Italia dall'inizio della pandemia al 10 novembre 2021 evidenzia come i decessi tra le persone con meno di 50 anni rappresentino nel complesso l'1,3% del totale, contro il 3,7% della fascia 50-59 anni, il 10,4% della fascia 60-69 anni, il 25,1% della fascia 70-79 anni, il 40,1% della fascia 80-89 anni, e il 19,3% della fascia degli ultranovantenni²²¹.

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 pazienti²²².

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 Sanità²²³, 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

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

222 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)

223 Unim, B., Palmieri, L., Lo Noce, C. et al. *Prevalence of COVID-19-related*

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 infiammatori²²⁴.

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. Tra i 38.096 deceduti tra il 1 febbraio e il 5 ottobre 2021, 1.440, pari al 3,8%, avevano completato il ciclo vaccinale.

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 predispongono i pazienti allo sviluppo di forme severe di Covid-19 grave, ed ha aggiornato le raccomandazioni pratiche per la gestione dei pazienti, comprese le nuove opzioni di trattamento per i pazienti con Covid-19 e diabete²²⁵. 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 acuta²²⁶.

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

symptoms by age group. Aging Clin Exp Res (2021). <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01809-y>

224 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>

225 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)

226 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>

4,2 volte rispetto al gruppo di età che va da 0 a 18 anni²²⁷.

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, epilessia²²⁸.

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 2020²²⁹ 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. Secondo uno studio condotto dai ricercatori della Stanford University, 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 etnici²³⁰. Questa sproporzione è stata confermata da un altro studio²³¹ condotto negli Stati Uniti, dal quale è emerso che tra le contee più povere, quelle con una popolazione prevalentemente non bianca avevano un tasso di infezione circa otto volte superiore rispetto a quelle abitate prevalentemente da bianchi, e un tasso di fatalità maggiore di oltre nove volte.

L'aspetto razziale potrebbe quindi costituire un rischio aggiuntivo di infezione e di contrarre forme severe della malattia, ma accanto ad esso pesano anche le peggiori condizioni di vita e di lavoro, e la peggiore qualità dell'assistenza medica di cui soffrono spesso questi gruppi di popolazione. In Gran Bretagna una 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

227 Carla Demeterco-Berggren, Osagie Ebekozien, 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>

228 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>

229 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>

230 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>

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

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 neri²³².

Una rassegna di 68 ricerche sull'argomento condotta negli USA, per un totale di oltre 4,3 milioni di persone, ha evidenziato che rispetto ai bianchi gli afro-americani hanno un rischio maggiore di due volte e mezzo di contrarre l'infezione, gli ispanici addirittura tre volte e mezzo, ed anche effettuando un aggiustamento dei dati per tenere conto delle disparità socio-economiche e del livello di assistenza sanitaria di questi gruppi di popolazione rispetto ai bianchi, è risultato che gli afro-americani hanno comunque l'80% di probabilità in più di infettarsi, gli ispanici di circa due volte in più. Gli americani di origine asiatica hanno invece evidenziato un rischio quasi doppio di contrarre forme severe della malattia ma, curiosamente, un tasso di mortalità inferiore. Lo studio ha infine evidenziato che tanto peggiore è lo status socio-economico, tanto maggiori sono i tassi di mortalità²³³.

Altro fattore di rischio considerevole è l'obesità. Secondo i dati della World Obesity Federation²³⁴, nei paesi in cui meno della metà della 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 rispetto alle persone normopeso le persone obese abbiano un rischio maggiore del 91% di ospedalizzazione, e addirittura del 239% di essere sottoposti a ossigenoterapia²³⁵. Da una analisi dei CDC è emersa una relazione tra IMC²³⁶ 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 alti²³⁷. 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

232 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)

233 Magesh S, John D, Li WT, et al. *Disparities in COVID-19 Outcomes by Race, Ethnicity, and Socioeconomic Status: A Systematic-Review and Meta-analysis*. JAMA Netw Open. 2021;4(11):e2134147. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.34147>

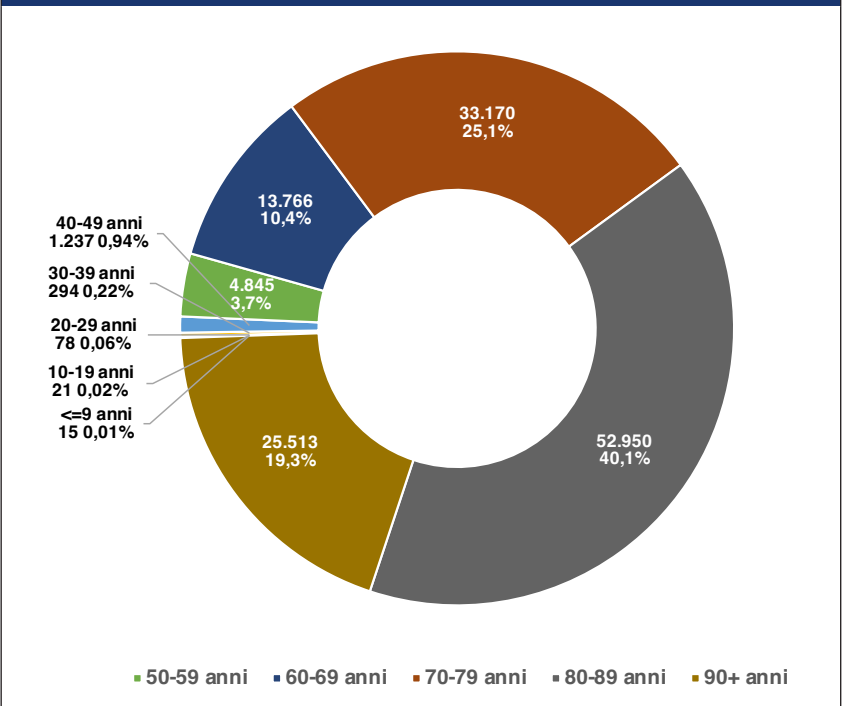
234 World Obesity Federation, *COVID-19 and Obesity: The 2021 Atlas* The cost of not addressing the global obesity crisis, March 2021. <https://bit.ly/3reTdUB>

235 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>

236 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.

237 Kompaniyets L, Goodman AB, Belay B, et al. *Body Mass Index and Risk*

Decessi per fasce di età in Italia, 10 novembre 2021



Dati Istituto Superiore di Sanità

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 anni²³⁸.

Tra le ragioni di questo maggior rischio per le persone obese, oltre alla frequente concomitanza di altri fattori di rischio, vi potrebbero essere anche ragioni specifiche. A seguito di autopsie ed esperimenti di laboratorio, i ricercatori dell'Università di Stanford hanno identificato due tipi di cellule del tessuto adiposo suscettibili di infezione da SARS-CoV-2, gli adipociti e i macrofagi, e hanno evidenziato che l'infezione di queste cellule genera la secrezione di mediatori infiammatori notoriamente associati al Covid-19 grave²³⁹.

I pazienti oncologici sono a particolare rischio di contrarre il Covid-19. Da una revisione della letteratura scientifica è emerso che i pazienti di cancro ai polmoni hanno un tasso di infezione sette volte superiore alla popolazione generale, un tasso di ospedalizzazione tre volte superiore, e un tasso di mortalità complessiva del 30% circa²⁴⁰.

Tra le ragioni che determinano questa maggiore fragilità dei pazienti oncologici vi è il fatto che le terapie alle quali si sottopongono spesso deprimono il sistema immunitario. I ricercatori dell'Anderson Cancer Center di Houston hanno comparato il decorso clinico di oltre mezzo

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>

238 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)

239 Giovanni J. Martínez-Colón, Kalani Ratnasiri, *SARS-CoV-2 infects human adipose tissue and elicits an inflammatory response consistent with severe COVID-19*. bioRxiv, oct. 25, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.10.24.465626>

240 s: Rolfo C, Meshulami N, et al. *Lung Cancer and SARS-CoV-2 infection:*

milione di persone con Covid-19 suddivise tra persone senza tumori, pazienti oncologici non trattati e pazienti oncologici che avevano effettuato negli ultimi tre mesi trattamenti come radioterapia o chemioterapia. Rispetto ai pazienti non oncologici, i pazienti oncologici non trattati hanno avuto un rischio simile o leggermente inferiore di decesso o di ventilazione meccanica; i pazienti oncologici trattati, invece, hanno evidenziato un significativo aumento di rischio di decesso e di ricorso a trattamenti invasivi, in particolare quelli con tumori solidi con metastasi, quelli con neoplasie ematiche, e quelli recentemente sottoposti a chemioterapia²⁴¹.

Uno studio retrospettivo condotto dalla Johns Hopkins University ha analizzato le cartelle cliniche elettroniche di oltre 220.000 adulti ospedalizzati per Covid-19, tra i quali oltre 16.000 (7%) assumevano farmaci immunosoppressivi a lungo termine per condizioni come malattie reumatologiche, trapianto di organi solidi e cancro (22%). Mettendo a confronto questo gruppo di pazienti con circa 30.000 pazienti che non assumevano questi farmaci, non si è riscontrato alcun legame tra la terapia immunosoppressiva a lungo termine e il rischio di morte in ospedale, mentre l'assunzione di farmaci immunosoppressivi è risultata legata a un rischio leggermente inferiore di ricorso alla ventilazione meccanica. Tra i 303 farmaci analizzati nello studio, nessuno è stato associato a un rischio maggiore di ventilazione meccanica invasiva o di morte, ad eccezione del rituximab, un anticorpo monoclonale utilizzato per il trattamento dei linfomi non Hodgkin delle cellule B e per alcune malattie reumatologiche autoimmuni²⁴².

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 dieci volte superiore²⁴³.

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 ospedaliera²⁴⁴. 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 te-

Identifying important knowledge gaps for investigation. Journal of Thoracic Oncology (2021), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.11.001>

241 Chavez-MacGregor M, Lei X, Zhao H, Scheet P, Giordano SH. *Evaluation of COVID-19 Mortality and Adverse Outcomes in US Patients With or Without Cancer.* JAMA Oncol. Published online October 28, 2021. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.5148>

242 Kathleen M Andersen, Benjamin A Bates, et al. *Long-term use of immunosuppressive medicines and in-hospital COVID-19 outcomes: a retrospective cohort study using data from the National COVID Cohort Collaborative.* The Lancet Rheumatology, nov. 15, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00325-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00325-8)

243 Chinn J, Sedighi 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>

244 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.

sta, ansia e stato mentale alterato²⁴⁵.

I disturbi del sonno e, in particolare, le apnee intermittenti o apnee notturne, costituiscono un fattore di rischio di peggioramento della malattia Covid-19. Uno studio realizzato tra gli aderenti all'assicurazione sanitaria Cleveland Clinic in Ohio e Florida ha individuato 5.400 assistiti con anomalie nella respirazione notturna, di cui poco meno di 2.000 con una infezione da SARS-CoV-2. Dall'esame del decorso clinico di questi pazienti è emerso che essi non hanno avuto l'infezione in percentuale maggiore, ma quelli che hanno contratto l'infezione hanno avuto un tasso di ospedalizzazione e di decesso superiore del 31% rispetto ai pazienti che non soffrivano di questi disturbi²⁴⁶.

Il Covid-19 è un fattore di rischio per infarto e ischemia. 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-19²⁴⁷. 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 ischemia²⁴⁸. Negli Stati Uniti l'analisi di un grande database di oltre 700 ospedali universitari ha permesso di analizzare i dati di oltre 80.000 persone che hanno avuto un infarto nel 2019 o 2020. Tra i circa 76.000 che hanno avuto l'attacco di cuore a casa, al lavoro, o in qualche altro contesto sociale, la mortalità in ospedale è stata del 15,2% tra quelli con Covid-19 contro l'11,2% dei pazienti senza Covid-19. Tra i circa 4.000 pazienti già ricoverati in ospedale quando si è verificato l'attacco di cuore, la mortalità tra i malati di Covid-19 è stata del 78,5% contro il 46,1% di quelli senza Covid-19²⁴⁹.

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%²⁵⁰.

2021;4(5):e2112131. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.12131>

245 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>

246 Pena Orbea C, Wang L, Shah V, et al. *Association of Sleep-Related Hypoxia With Risk of COVID-19 Hospitalizations and Mortality in a Large Integrated Health System.* JAMA Netw Open. 2021;4(11):e2134241. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.34241>

247 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>

248 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)

249 Saad M, Kennedy KF, Imran H, et al. *Association Between COVID-19 Diagnosis and In-Hospital Mortality in Patients Hospitalized With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction.* JAMA. October 29, 2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.18890>

250 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/

Tra le categorie a rischio di contrarre forme gravi di Covid-19 ci sono le persone affette da sindrome di Down o trisomia 21, causata dalla presenza di tre cromosomi 21 anziché due, che causa tra l'altro disregolazione immunitaria, differenze anatomiche nel tratto respiratorio superiore che rendono più frequenti le infezioni respiratorie, e un più alto tasso di comorbidità. Dal momento che i fattori pro-infiammatori giocano un ruolo centrale nelle forme severe e fatali di Covid-19, i pazienti down rappresentano una popolazione a rischio, come hanno dimostrato in un case report²⁵¹ i ricercatori dello Spallanzani, che hanno analizzato il decorso clinico di due pazienti Covid-19 con sindrome di Down. Una indagine condotta in Gran Bretagna²⁵² 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 generale²⁵³.

Le malattie mentali sono 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 schizofrenia²⁵⁴.

Oltre all'età ed alle comorbidità, anche la predisposizione genetica può contribuire a rendere più grave l'infezione. Una sezione del cromosoma 3 (3p21.31), ereditata dall'uomo di Neanderthal e presente in circa il 60% delle persone di origine asiatica e nel 15% di quelle di origine europea, è stata associata da più di una ricerca genetica ad un raddoppio del rischio di insufficienza respiratoria in caso di infezione da SARS-CoV-2²⁵⁵. Un gruppo di ricerca coordinato dall'Univer-

sità di Oxford, utilizzando un algoritmo di intelligenza artificiale per esaminare enormi quantità di dati genetici da centinaia di tipi diversi di cellule del corpo umano, ha scoperto che la causa di questa maggiore esposizione al rischio è l'alterazione del gene LZTFL1 (leucine zipper transcription factor-like 1), presente su quella regione del cromosoma 3²⁵⁶.

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-19²⁵⁷.

I ricercatori dell'Università di Starsburgo hanno analizzato 72 pazienti Covid-19 ospedalizzati sotto i 50 anni, tra cui 47 in condizioni critiche, e 22 volontari sani. Nessuno dei partecipanti allo studio aveva alcuna delle condizioni che aumentano il rischio di esiti negativi, come malattie cardiache o diabete. L'analisi genetica nei pazienti critici ha identificato cinque geni significativamente sovraregolati, soprattutto un gene chiamato ADAM9. Lo stesso profilo genetico è stato riscontrato in una seconda coorte di 154 pazienti Covid-19, tra cui 81 gravi. In successivi esperimenti di laboratorio, in cellule polmonari umane infettate con il coronavirus e nelle quali era stata inibita l'attività del gene ADAM9, il virus ha evidenziato maggiore difficoltà a replicarsi²⁵⁸.

Una spiegazione al diverso grado di severità con il quale si presenta 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-2²⁵⁹.

La rivista Cell ha pubblicato un'approfondita analisi sull'argomento²⁶⁰, 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

HIV/2021.1. <https://bit.ly/3euf3yU>

251 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>

252 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>

253 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>

254 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.lanpe.2021.100228>

255 Zeberg, H., Pääbo, S. *The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals*. Nature 587, 610–612 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2818-3>

The Severe Covid-19 GWAS Group, *Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure*. NEJM, oct. 15, 2020. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2020283>

Pairo-Castineira, E., Clohisey, S., Klaric, L. et al. *Genetic mechanisms of critical illness*

in COVID-19. Nature 591, 92–98 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03065-y>

256 Downes, D.J., Cross, A.R., Hua, P. et al. *Identification of LZTFL1 as a candidate effector gene at a COVID-19 risk locus*. Nat Genet (2021). <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00955-3>

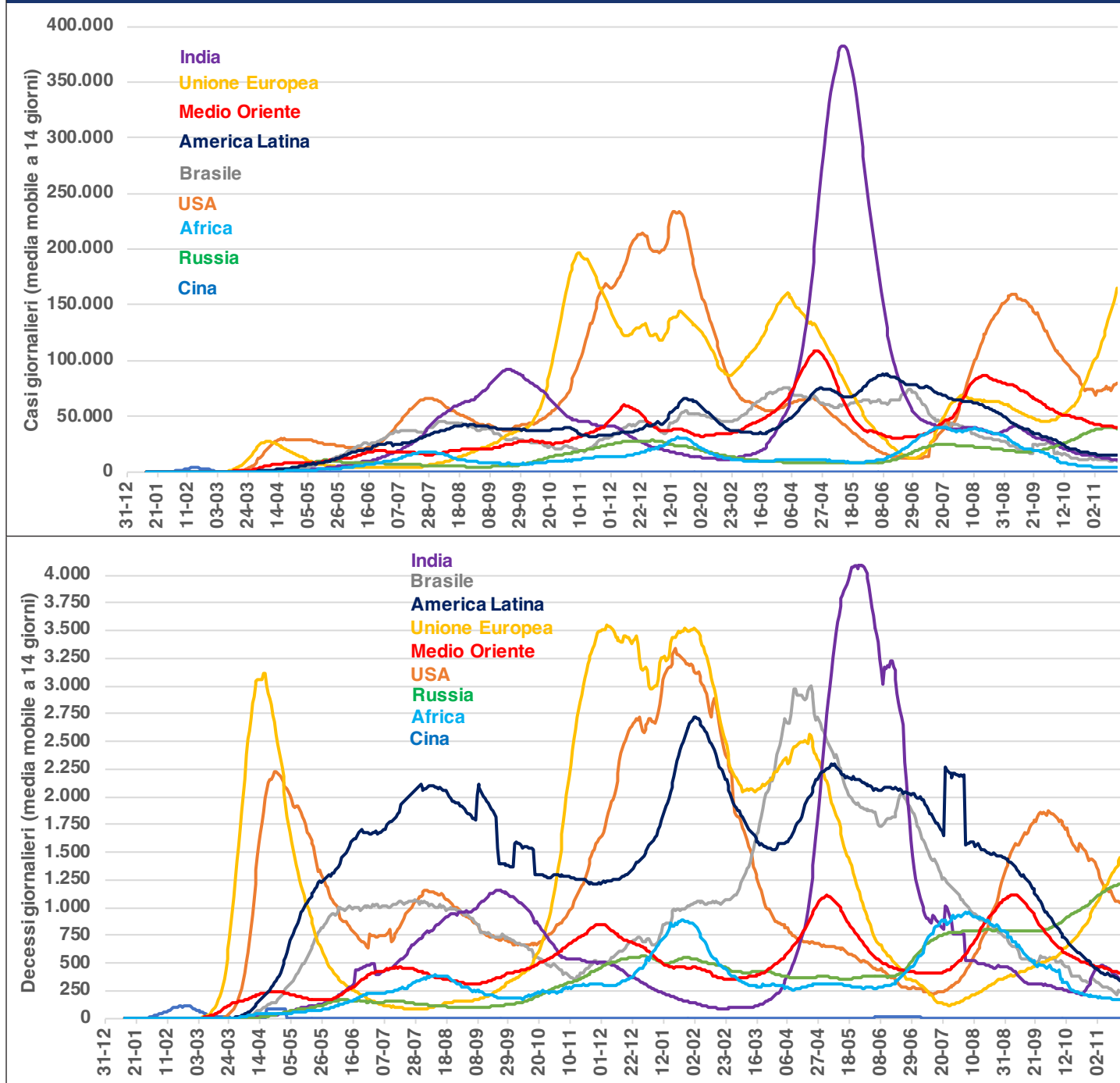
257 Immacolata Andolfo, Roberta Russo, et al. *Common variants at 21q22.3 locus influence MX1 and TMPRSS2 gene expression and susceptibility to severe COVID-19*, iScience, Vol. 24, Is. 4, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102322>

258 Raphael Carapito, Richard Li, et al. *Identification of driver genes for critical forms of COVID-19 in a deeply phenotyped young patient cohort*. Science translational medicine, oct 26, 2021. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abj7521>

259 Andreaskos, 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>

260 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>

Casi e decessi giornalieri nelle aree più colpite, 18 novembre 2021



Elaborazione su dati OMS

tia Covid-19.

Un gruppo di ricerca olandese²⁶¹ 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 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.

261 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>

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 facen-

dogli ignorare le cellule infette²⁶².

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-19²⁶³. 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 controllo²⁶⁴.

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 virale²⁶⁵. 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 malattia²⁶⁶.

Per contro, avviene che individui esposti al virus non risultino mai sieropositivi, facendo ipotizzare in questi casi una risoluzione dell'infezione nei primissimi stadi, senza la produzione di anticorpi. Una ricerca realizzata in Gran Bretagna suggerisce che ciò potrebbe essere dovuto da una memoria di precedenti infezioni da parte dei linfociti T, con un potenziale effetto incrociato nei confronti del SARS-CoV-2 in grado di controllare rapidamente la proliferazione virale e di far abortire l'infezione prima della attivazione delle difese anticorpali. Analizzando un gruppo di operatori sanitari che avevano avuto una consistente esposizione al virus ma che erano sempre risultati negativi sia ai test molecolari che alle analisi sierologiche, i ricercatori hanno riscontrato cellule T più forti e multi-specifiche, ed un livello più elevato di IFI27, una proteina associata alla risposta del sistema immunitario innato al virus²⁶⁷.

262 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>

263 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>

264 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>

265 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>

266 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>

267 Swadling, L., Diniz, M.O., Schmidt, N.M. et al. *Pre-existing polymerase-specific*

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

Una percentuale significativa 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”²⁶⁸. Esiste ormai una consistente letteratura su questa condizione²⁶⁹, 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 linee-guida²⁷⁰ 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 sonno²⁷¹.

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 depressione²⁷². 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

T cells expand in abortive seronegative SARS-CoV-2. *Nature* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04186-8>

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

269 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>

270 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>

271 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/>

272 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)

avuto prima. Infine, la probabilità di avere sintomi di long Covid è risultata più alta nei pazienti che avevano una malattia più grave, e leggermente più elevata tra le donne e i giovani adulti²⁷³. In Germania i ricercatori dell'Università di Dresda hanno estratto dai dati di 38 milioni di tedeschi, pari a circa il 45% della popolazione complessiva, circa 160.000 convalescenti Covid-19, di cui circa 12.000 bambini ed adolescenti, e hanno analizzato a più di tre mesi dall'infezione l'emergere di uno o più tra 13 profili diagnostici tra gli adulti e 10 tra i bambini, confrontandolo con un gruppo di controllo di non convalescenti con le stesse caratteristiche. Dall'analisi è emerso che sia tra i convalescenti adulti che tra i bambini i tassi di incidenza erano superiori di circa un terzo. Tra i bambini, li sintomi più frequenti erano fatica, malessere, tosse, mal di gola o al petto, mentre tra gli adulti i sintomi più diffusi sono risultati la perdita del gusto, la febbre, e la dispnea²⁷⁴.

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, dispnea²⁷⁵.

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 orali²⁷⁶. 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-emobolici²⁷⁷.

Uno studio britannico²⁷⁸ 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 comorbidità 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'infezione²⁷⁹. 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 associato con una maggiore probabilità di sequele neurologiche o disturbi neurodegenerativi a lungo termine²⁸⁰.

I medici del Mount Sinai Hospital di New York hanno seguito da aprile 2020 a maggio 2021 oltre 700 pazienti sopravvissuti al Covid, sia ospedalizzati che non, senza una storia pregressa di demenza o disturbi cognitivi. Il 20% aveva manifestato problemi a convertire i ricordi a breve termine in ricordi a lungo termine, il 18% a elaborare rapidamente le informazioni e il 16% aveva difficoltà nel pianificare, focalizzare l'attenzione, ricordare le istruzioni e destreggiarsi tra più compiti. Tra i pazienti che erano stati ricoverati le probabilità di avere disturbi cognitivi erano maggiori²⁸¹.

Tra le conseguenze della malattia Covid-19, specialmente delle sue forme più gravi, c'è la depressione. Una ricerca condotta dall'Università di Harvard e dal Massachusetts General Hospital su poco meno di 4.000 persone che avevano avuto l'infezione, ha rivelato che oltre il 52% mostrava i sintomi di un disordine depressivo. La probabilità di sviluppare stati depressivi è risultata maggiore negli uomini rispetto alle donne e nelle persone che hanno sofferto di emicrania durante la malattia, ma soprattutto sembra correlata alla maggiore severità della malattia sofferta e diminuisce con l'aumento dell'età²⁸².

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 settimane²⁸³.

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 studio²⁸⁴ basato su un questionario online

273 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>

274 Martin Roessler, alko Tesch, et al, *Post COVID-19 in children, adolescents, and adults: results of a matched cohort study including more than 150,000 individuals with COVID-19*. medRxiv, oct. 22, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.10.21.21265133>

275 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>

276 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>

277 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>

278 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>

279 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>

280 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)

281 Becker JH, Lin JJ, Doernberg M, et al. *Assessment of Cognitive Function in Patients After COVID-19 Infection*. JAMA Netw Open. 2021;4(10):e2130645. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.30645>

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

283 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)

284 Buonsenso, D., Espuny Pujol, F, et al. *Clinical Characteristics, Activity*

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 palpitazioni²⁸⁵.

Molte ricerche si stanno concentrando sulle possibili cause del Long-covid, sui fattori di rischio specifico 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 Covid²⁸⁶.

Nel corso di una indagine realizzata dalla Università luterana di Halle-Wittenberg sono stati arruolati circa 300 pazienti sopravvissuti al Covid-19, i due terzi dei quali avevano ancora sintomi di Long-Covid otto mesi dopo l'infezione. I ricercatori hanno verificato che i pazienti che manifestano sintomi persistenti continuano ad avere valori alterati di tre delle citochine (IL-1 β , IL-6 and TNF- α) i cui scompensi causano alcuni dei sintomi più critici (la cosiddetta "tempesta di citochine") nel corso delle fasi acute della malattia²⁸⁷.

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 Covid²⁸⁸.

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 ma-

gnetiche 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 paraipocampo, 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 anosmia²⁸⁹. La vaccinazione dei pazienti che soffrono di long Covid sembra alleviarne i sintomi. Uno studio dell'Università Sorbona di Parigi ha infatti analizzato l'effetto della vaccinazione su oltre 450 pazienti con 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 Covid²⁹⁰.

Le persone che si infettano da vaccinate non sembrano invece avere nei confronti dei sintomi tipici del long-Covid la stessa protezione che hanno nei confronti delle forme gravi ed acute della malattia: è quanto emerge da una ricerca dell'Università di Oxford ha esaminato i dati di quasi 20.000 pazienti statunitensi con Covid-19, la metà dei quali era stata vaccinata. Rispetto ai pazienti non vaccinati infatti le persone infettatesi dopo la vaccinazione, pur rimanendo più protette dalle manifestazioni acute della malattia, non hanno ricevuto altrettanta protezione nei confronti dei sintomi tipici del Long-Covid, come aritmia, dolore articolare, diabete di tipo 2, malattie del fegato, disturbi del sonno, dell'umore e dell'ansia²⁹¹.

Alle stesse conclusioni giunge una ricerca che ha analizzato circa 16.000 infezioni tra vaccinati della Veterans Health Administration negli USA. Rispetto alle persone senza evidenza di Covid-19, le persone con COVID-19 post-vaccino hanno evidenziato, a più di 30 giorni dall'infezione, un rischio maggiore di morte e di una vasta gamma di sintomi sia di tipo polmonare che di altra natura, come affaticamento, stati d'ansia e di depressione, disturbi della coagulazione, gastrointestinali, renali, metabolici, muscolo-scheletrici, neurologici²⁹².

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 tuttora 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 infet-

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>

285 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>

286 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>

287 Schultheiß, C., Willscher, E., et al. *From Online Data Collection to Identification of Disease Mechanisms: The IL-1 β , IL-6 and TNF- α Cytokine Triad Is Associated With Post-Acute Sequelae of COVID-19 in a Digital Research Cohort.* SSRN, nov. 15, 2021: <https://ssrn.com/abstract=3963839>

288 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>

289 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>

290 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>

291 Maxime Taquet, Quentin Dercon, Paul J Harrison, *Six-month sequelae of post-vaccination SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study of 10,024 breakthrough infections.* medRxiv, oct. 26, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.10.26.21265508>

292 Ziyad Al-Aly, Benjamin Bowe, Yan Xie, *Long Covid after Breakthrough COVID-19: the post-acute sequelae of breakthrough COVID-19.* Research Square, nov. 15, 2021. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1062160/v1>

tivologi intervistati dalla rivista Nature nel mese di gennaio 2021 ha risposto che con ogni probabilità il virus continuerà a circolare tra la popolazione umana²⁹³.

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 sostenuta²⁹⁴. 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 endemica²⁹⁵.

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 Nature²⁹⁶, 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 in-

293 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>

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

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

296 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>

dividuare 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 mesi²⁹⁷.

Esiste un vaccino?

"I vaccini non salvano vite. La vaccinazione sì"²⁹⁸. La realizzazione di un vaccino efficace è 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 "correlati di protezione" che consentano di valutare l'efficacia dei vaccini di seconda generazione, per i quali non sarà più possibile effettuare trial clinici con la somministrazione di placebo. 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 malattia²⁹⁹. 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.

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 DNA 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. 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 ri-

297 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)

298 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>

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

Candidati vaccini in fase clinica, 15 novembre 2021				
produttore	nazione	nome	tipo	status/trial clinici/bibliografia
Inovio Pharmaceuticals	USA	INO-4800	DNA	Fase 1/2/3 - NCT04336410 - NCT04447781 - NCT04642638 - ChiCTR2000040146 - ISRCTN15779782 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
Zydyus 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-NCT05074368-NCT05079633-NCT05077254-NCT05075538-NCT05081271-TCTR20211102003 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-ACRTRN12621000661875-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-EUCTR2021-005043-71-NL-NCT05077254-NCT05075538-NCT05075499-ACRTRN12621001465842-TCTR20211102006-TCTR20211027002-TCTR20211102003 Thomas et al. NEJM, sept 15 2021. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110345
PLA Academy of Military Sciences - Walvax Biotechnology	Cina	ARCoV	RNA	Fase 3 - ChiCTR2000034112 - ChiCTR2000039212 - ChiCTR2100041855-NCT04847102
Arcturus Therapeutics - Duke-NUS	USA - Singapore - Vietnam	Arct-021 Arct-154 Arct-165	RNA	Fase 2/3 - NCT04480957-NCT04668339-NCT05012943-NCT05037097-ISRCTN15779782 Low et al. medRxiv, July 2, 2021 https://doi.org/10.1101/2021.07.01.21259831
Sinovac	Cina	Coronavac	virus inatt.	Fase 3 - NCT04617483-NCT04456595-NCT04508075-NCT04352608-NCT04551547-NCT04383574-NCT04582344-NCT04651790-NCT04884685-ChiCTR2100045109-NCT04894227- NCT04911790-NCT04953325-NCT04962308-NCT04979949-NCT04992182-NCT04992260-NCT04993365-NCT05057169-NCT05079217-NCT05087368-NCT05077176-NCT05107557 Fadlyana et al. Vaccine., oct. 22, 2021. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.09.052
Beijing Institute of Biological Products - Sinopharm	Cina	BBIBP-CorV	virus inatt.	Fase 3-NCT04560881-NCT04510207-NCT04612972-ChiCTR2000034780-ChiCTR2000032459-NCT04917523-ChiCTR2100048665-NCT04984408-NCT04998240-TCTR20210920005-NCT05065879-NCT05075070-NCT05075083-NCT05104333-NCT05105295 Guo et al. EclinMed, July 6, 2021. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101010
Wuhan Institute of Biological Products - Sinopharm	Cina	Inactivated Vaccine	virus inatt.	Fase 3 - NCT04510207-NCT04612972-ChiCTR2000034780-ChiCTR2000031809-ChiCTR2000039000-NCT04885764-IRCT20210113050024N3-NCT05065892-NCT05075044-NCT05075057-NCT05104437 Guo et al. EclinMed, July 6, 2021. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101010
Bharat Biotech	India	COVAXIN/BBV152	virus inatt.	Fase 3 - NCT04471519 - NCT04641481 - CTRI/2020/09/027674 - CTRI/2020/11/028976-NCT04918797 Raches Ella et al., The Lancet, nov. 11, 2021. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02000-6
Institute of Medical Biology - Chinese Academy of Medical Sciences	Cina	Inactivated Vaccine	virus inatt.	Fase 3-NCT04412538-NCT04470609-NCT04659239-NCT04944381-NCT05033847
Research Institute for Biological Safety Problems	Kazakhstan	QazCovid-in	virus inatt.	JingPu et al. NEJM, apr 9 2021. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.04.006 Fase 3 - NCT04530357
Russian Academy of sciences - Chumacov Centre	Russia	CoviVac	virus inatt.	Zakarya et al. Eclinical Medicine, aug. 13, 2021. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101078
Shifa Pharmed	Iran	COVIran-Barekat	virus inatt.	Fase 3 - NCT05046548
Valneva	Francia	VLA2001-2101	virus inatt.	Fase 3 - IRCT20201202049567N1 - IRCT20201202049567N3-NCT05046548 Fase 3 - NCT04671017 - NCT04864561-ISRCTN73765130-NCT04956224 Lazarus et al. medRxiv, aug. 20, 2021. https://doi.org/10.1101/2021.08.13.21262021
Shenzen Kangtai Biological Products Ltd.	Cina	KCONVAC	virus inatt.	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-NCT05077176
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
Washington University-Bharat Biotech	USA-India	BBV154	vett. virale	Fase 2/3 - NCT04751682
Beijing Wantai Biological Pharmacy - Xiamen University	Cina	DelNS1-2019-nCoV-Rbd-OPT1	vett. virale	Fase 3 - ChiCTR2000037782 - ChiCTR2000039715 - NCT04809389-ChiCTR2100051391

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

Candidati vaccini in fase clinica, 15 novembre 2021					
produttore	nazione	nome	tipo	status/trial clinici/bibliografia	
Gamaleya Research Institute	Russia	Gam-Covid-Vac Sputnik V (2 dosi) Sputnik light (1 dose)	vett. virale	Fase 3 - NCT04530396-NCT04564716-NCT04436471-NCT04640233-NCT04437875-NCT04587219-NCT04642339-NCT04656613-NCT04962906-NCT04983537-NCT04988048-NCT05027672 Logunov et al. feb 2 2021. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8 Tukhvatulin et al. nov 02, 2021. https://doi.org/10.1016/j.lanepc.2021.100241	
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-NCT05074368-TCTR20210720002-NCT05087368-TCTR20211102006-TCTR20211102003	
Cansino Biological - Accademia di Scienze Mediche Militari di Pechino	Cina	Ad5-nCoV	vett. virale	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	
Johnson & Johnson - Janssen Vaccines and Prevention	USA - Olanda	Ad26.COVS.2	vett. virale	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-NCT05091307-NCT05075538-NCT05081271-NCT05109559	
FBRI SRC VB VECTOR	Russia	EpiVacCorona	proteine	Sadoff, et al. medRxiv, aug 26, 2021. https://doi.org/10.1101/2021.08.25.21262569 Fase 3 - NCT04527575	
Instituto Finlay de Vacunas	Cuba	SOBERANA 02	proteine	Ryzhikov et al. Infektsiya i immunitet, 2021. http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-ASB-1699 Fase 3 - RPCEC00000340 - RPCEC00000347 - RPCEC00000354	
Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología	Cuba	CIGB-66 - ABDALA	proteine	Toledo-Romani et al., medRxiv, nov. 06, 2021. https://doi.org/10.1101/2021.10.31.21265703	
Novavax	USA	NVX-CoV2373	proteine	Fase 3 - EUCTR2020-004123-16-GB-NCT04533399-NCT04368988-NCT04583995-NCT04611802-ISRCTN73765130-NCT04961541-NCT05029856	
Vaxxinity	USA	UB-612	proteine	Dunkle et al. medRxiv, oct. 10, 2021. https://doi.org/10.1101/2021.10.05.21264567 Fase 2/3 - NCT04545749 - NCT04683224 - NCT04967742	
Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical - Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	Cina	ZF2001	proteine	Fase 3 - NCT04466085 - NCT04445194 - NCT04550351 - NCT04646590 - ChiCTR2000035691 - ChiCTR2000040153-NCT04961359-ChiCTR2100050849-NCT05091411-NCT05109598	
Baylor college - Biological E.	USA - India	BECOV	proteine	Shilong et al. The Lancet Inf. Dis. march 24, 2021. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00127-4	
Sanofi Pasteur - GSK	Francia - UK	CoV2 preS dTM	proteine	Fase 3 - CTRI/2020/11/029032-CTRI/2021/08/036074 Fase 3 - NCT04537208 - NCT04762680 - NCT04904549	
Sichuan University - West China Hospital	Cina	vaccino ricombinante	proteine	Sridhar et al. medRxiv, oct.11, 2021. https://doi.org/10.1101/2021.10.08.21264302 Fase 3 - NCT04530656 - NCT04640402 - ChiCTR2000037518 - ChiCTR2000039994-NCT04882707-NCT04904471-NCT04950751	
Nanogen	Vietnam	Nanocovax	proteine	Fan-Yue Meng et al., Nature STTT, July 15, 2021. https://doi.org/10.1038/s41392-021-00692-3 Fase 3 - NCT04683484 - NCT04922788	
Clover Biopharmaceuticals - GSK - Dynavax	Cina - UK - USA	SCB-2019	proteine	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-NCT05087368	
SK Biosciences	Corea del Sud	GBP510	proteine	Peter Richmond et al. JID, sept 04, 2021. https://doi.org/10.1093/infdis/jiab447 Fase 3 - NCT04742738 - NCT04750343 - NCT04760743 - NCT05007951	
Livzon Mabpharm-Guangdong CDC	Cina	V-01	proteine	Fase 3 - ChiCTR2100045107 - ChiCTR2100045108 - NCT05050474-NCT05096832-NCT05096845	
Razi vaccine - Serum Research Institute National vaccine and serum institute Shionogi	Iran Cina Giappone	Razi Cov Pars protein vaccine S-268019	proteine	Liao et al. Em. Inf. Dis., July 1, 2021. https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1951126 Fase 3 - IRCT20201214049709N1/N2/N3	
Jiangsu Rec-Biotechnology Sinocelltech	Cina Cina	ReCOV SCTV01C	proteine	Fase 3 - NCT04869592 - NCT05069129 Fase 3 - jRCT2051200092	
Medicago - GSK - Dynavax	Canada - UK - USA	CoVLP	VLP	Fase 2/3 - NCT04818801-NCT05084989 Fase 1/2/3 - NCT05043311-NCT05043285 Fase 2/3 - NCT04450004 - NCT04636697 - NCT05040789-NCT05065619	
Israel Institute for Biological Research - Weizmann Institute	Israele	Brilife	vett. virale	Ward et al. Nat. Med., May 18, 2021. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01370-1 Gobeil et al. medRxiv, Oct 14, 2021, https://doi.org/10.1101/2021.05.14.21257248	
City of Hope Medical Center - NCI	USA	COH04S1	vett. virale	Fase 2 - NCT04608305 - NCT04990466 Fase 2 - NCT04639466 - NCT04977024 Fase 2 - NCT04764422	
Mahidol University - Icahn school of medicine	Thailandia - USA	NDV-HXP-S	vett. virale	Pitisuttithum et al. medRxiv, sept. 22, 2021. https://doi.org/10.1101/2021.09.17.21263758	
Tetherex Pharmaceuticals	USA	SC-Ad6-1	vett. virale	Fase 2 - NCT04839042-NCT05077267 Fase 2 - NCT04563702 - NCT05067933	
Vaxart	USA	VXA-CoV2-1	vett. virale	Moore, A.C. et al. bioRxiv, sept 6 2020. https://doi.org/10.1101/2020.09.04.283853	
Zhongyianke Biotech PREVENT-nCoV Consortium	Cina DK - DE - NL	Covid-19 vaccine ABNCov2	proteine VLP	Fase 2 - NCT04636333 - NCT04813562 Fase 2 - NCT04839146	

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

Candidati vaccini in fase clinica, 15 novembre 2021				
produttore	nazione	nome	tipo	status/trial clinici/bibliografia
Vaxine Pty - Cinnagen	Australia -Iran	Spikogen	proteine	Fase 2 - NCT04453852-IRCT20150303021315N23-NCT04944368-NCT05005559-IRCT20150303021315N24
Shanghai Zerun - Walvax	Cina	202-CoV	proteine	Fase 2 - NCT04982068-NCT04990544
Bagh'eiat-allah University	Iran	AmitisGen	proteine	Fase 2 - IRCT20210620051639N1 - IRCT20210620051639N2 Fase 2 - NCT04487210-NCT04695652-NCT04822025-NCT04951388-NCT05038618-NCT05048849-NCT05054621-ISRCTN15779782-NCT05079633-NCT05097053
Medigen Vaccine Biologics - NIAID - Dynavax	Taiwan - USA	MVC-COV1901	proteine	Hsieh et al. Lancet resp. med, oct.13, 2021. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00402-1
Scient. and Technol. Research Council GeneOne	Turchia	VLP vaccine	VLP	Fase 2 - NCT04818281 - NCT04962893
Takis - Rottapharm	Corea del Sud	GLS-5310	DNA	Fase 1/2 - NCT04673149-NCT05085639
Entos Pharmaceuticals	Italia	COVID-eVax	DNA	Fase 1/2 - EudraCT:2020-003734-20
Vaccibody	Canada	Covigenix VAX-001	DNA	Fase 1/2 - NCT04591184
Chulalongkorn University	Norvegia	VB10COV2	DNA	Fase 1/2 - NCT05069623
Gennova - HDT Bio	Thailandia	ChulaCov19	RNA	Fase 1/2 - NCT04566276
Daiichi Sankyo - University of Tokyo	India - USA	HGC019	RNA	Fase 1/2 - CTRI/2021/04/032688
Elixirgen - Fujita Health University	Giappone	DS-5670	RNA	Fase 1/2 - NCT04821674
Providence Therapeutics	USA - Giappone	EXG-5003	RNA	Fase 1/2 - NCT04863131
Eyegene	Canada	PTX-COVID19-B	RNA	Fase 2 - NCT04765436
KM Biologics	Corea del Sud	EG-COVID	RNA	Fase 1/2
IVAC Institute of Vaccines and Medical Biologicals	Giappone	KD-414	virus inatt.	Fase 1/2 - jRCT2071200106 - jRCT2071210081
Cellid - LG Chem	Vietnam	COVIVAC	virus inatt.	Fase 1/2 - NCT04830800
Ludwig-Maximilian University of Munchen - DZIF - IDT Biologika	Corea del Sud	AdCLD-CoV19	vett. virale	Fase 1/2 - NCT04666012 - NCT05047692
ImmunityBio - NantKwest	Germania	MVA-SARS-2-S	vett. virale	Fase 1/2 - NCT04569383-NCT04895449 Fase 1/2 - NCT04591717-NCT04710303-NCT04732468-NCT04843722-NCT04845191
Instituto Butantan	USA	hAd5-Covid-19	vett. virale	Peter Sieling et al. medRxiv, apr. 7, 2021. https://doi.org/10.1101/2021.04.05.21254940
Biocad	Brasile	NDV-HXP-S	vett. virale	Fase 1/2 - NCT04993209
Kentucky Bioprocessing	Russia	BCD-205	vett. virale	Fase 1/2 - NCT05037188
Instituto Finlay de Vacunas	USA	KBP-Covid-19	proteine	Fase 1/2 - NCT04473690
Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología	Cuba	FINLAY-FR-1 SOBERANA01	proteine	Fase 1/2 - RPCEC00000338-RPCEC00000332-RPCEC00000366-RPCEC00000391 Chang-Monteagudo et al. medRxiv, march 3 2021. https://doi.org/10.1101/2021.02.22.21252091
Akston Biosciences - University Medical Center Groningen	Cuba	CIGB-669 - MAMBISA	proteine	Fase 1/2 - RPCEC00000345
University of Saskatchewan	USA - Olanda	AKS-452	proteine	Fase 1/2 - NCT04681092
Eubiologics	Canada	COVAC-2	proteine	Fase 1/2 - NCT04702178
Sinopharm	Corea del Sud	EuCorVac-19	proteine	Fase 1/2 - NCT04783311
Research Institute for Biological Safety Problems	Cina	protein vaccine	proteine	Fase 1/2
St. Petersburg Research Institute Laboratorios Hipra	Kazakhstan	QazCoVac-P	proteine	Fase 1/2 - NCT04930003
University Hospital Tübingen	Russia	protein vaccine	proteine	Fase 1/2
PT Bio Farma	Spagna	protein vaccine	proteine	Fase 1/2 NCT05007509
The Institute of Human Stem Cells	Germania	CoVac-1	proteine	Fase 1/2 - NCT04546841-NCT04954469
VBI Vaccines	Indonesia	protein vaccine	proteine	Fase 1/2 - NCT05067894
SpyBiotech - Serum Institute of India	Russia	Betuvax-CoV-2	proteine	fase 1/2
Icosavax	USA - Canada	VBI-2902a	VLP	Fase 1/2 - NCT04773665
Aivita Biomedical	UK - India	RBD-HBsAg VLPs	VLP	Fase 1/2 - ACTRN12620000817943
Takeda	USA	IVX-411	VLP	Tiong Kit Tan et al. bioRxiv, aug 31 2020. https://doi.org/10.1101/2020.08.31.275701
Takeda	USA	AV-Covid-19	altro	Fase 1/2 - NCT04386252 - NCT05007496
Immunovative Therapies - Mirror Biologics	Giappone	TAK-919	altro	Fase 1/2 - NCT04677660
Shenzen Geno-Immune Medical Institute	Giappone	TAK-019	altro	Fase 1/2 - NCT04712110 Fase 1/2 - NCT04441047
Symvivo	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
BioNet - University of Sidney	Cina	LV-SMENP-DC	altro	Fase 1/2 - NCT04276896
Seancell	Canada	bacTRL-Spike	DNA	Fase 1 - NCT04334980
Hong King University - Immuno Cure	Thailandia - Australia	COVIGEN	DNA	Fase 1 - NCT04742842
Stemirna - Tibet Rhodiola Pharma	UK	COVIDITY	DNA	Fase 1 - NCT05047445
GlaxoSmithKline	Cina	DNA Vaccine	DNA	Fase 1 - NCT05102643
HDT Bio - Univ. of Washington	Cina	mRNACOV19D19	RNA	Fase 1 - ChiCTR2100045984-NCT04944381
MRC/UVRI - LSHTM	USA	CoV2 SAM (LNP)	RNA	Fase 1 - NCT04758962
Emergex Vaccines	USA	HDT-301	RNA	Fase 1 - NCT04844268
Koçak farma	Uganda-UK	LNP-nCOV	RNA	Fase 1 - NCT04934111
Scient. and Technol. Research Council	UK	saRNA-02	RNA	Fase 1 - NCT05113862
Codagenix - Serum Institute of India	Turchia	PEP-GNP	virus inatt.	Fase 1 - NCT04838080 - NCT05035238
PLA Academy of Military Sciences	Turchia	inactivated vaccine	virus inatt.	Fase 1 - NCT04866069
Meissa Vaccines	USA - India	COVI-VAC	virus atten.	Fase 1 - NCT04619628-ISRCTN15779782
Avi-Mex	Cina	Ad5-nCoV	vett. virale	Fase 1 - NCT04552366
CyanVac	USA	MV-014-212	vett. virale	Fase 1 - NCT04798001
McMaster University	Messico	Patiria	vett. virale	Fase 1 - NCT04871737
Gritstone Oncology - NIAID	USA	CVXGA1	vett. virale	Fase 1 - NCT04954287
Adimmune	Canada	Ad5/ChAd-triCoV	vett. virale	Fase 1 - NCT05094609
Walter Reed Army Institute of Research	USA	ChAdV68-	vett. virale-	Fase 1 - NCT04776317
OSE Immunotherapeutics	USA	SAM-LNP	RNA	Fase 1 - NCT04522089-NCT05104489
Baiya Phytopharm	USA	AdimirSC-2f	proteine	Fase 1 - NCT04784767
Yisheng Biopharma	Francia	SpFN	proteine	Fase 1 - NCT04885361
HK inno.N	Thailandia	CoVepiT	proteine	Fase 1 - NCT04953078
Oravax	Thailandia	SARS-CoV-2 Vax1	proteine	Fase 1 - ACTRN12621001009808
Shenzen Geno-Immune Medical Institute	Cina	YS-SC2-010	proteine	Fase 1 - NCT05113849
Syneos Health - Vaxform	Cina	IN-B009	proteine	Fase 1
EnGeneIC	Corea del Sud	MigVax-101	VLP	Fase 1
DreamTec Research Limited	Irlanda	aAPC	altro	Fase 1 - NCT04299724
	USA	CoV2-OGEN1	altro	Fase 1 - NCT04893512
	Australia	COVID-19-EDV	altro	Fase 1
	Cina	Oral Bact.vectored	altro	Fase 1 - NCT05057923

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

sorse, 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 che 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 tecnologia 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 333: 27 basati su DNA, 41 su RNA, 64 su vettore virale, 24 su virus attenuato o inattivato, 111 su proteine, 26 su particelle simil-virus (VLP), e 40 che utilizzano altre piattaforme o per i quali non si hanno dettagli. Dalle informazioni pubbliche disponibili risultano attualmente in fase clinica³⁰⁰ 124 candidati vaccini, come evidenziato nella tabella. La grande maggioranza dei vaccini 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 malattia³⁰¹.

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, che "forza" i recettori delle cellule umane consen-

tendo 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 virus³⁰². Sul sito dell'AIFA è disponibile una sezione FAQ³⁰³, nella quale vengono fornite tutte le informazioni utili sui vaccini attualmente approvati in Italia per la somministrazione. Nella realizzazione di molti di questi vaccini, come Spikevax, Comirnaty, Janssen e Novavax, è stata utilizzata una codifica della proteina spike del virus detta "prefusion", che contiene due mutazioni inserite artificialmente per preservarne la stabilità. Il team di ricerca che ha creato questa proteina stabilizzata, chiamata 2P, ne ha realizzato una versione ulteriormente perfezionata chiamata HexaPro, che contiene sei mutazioni anziché due, che ne aumentano stabilità e resistenza alle temperature elevate, e che potrebbe rendere i vaccini che la utilizzano più efficaci e facili da gestire³⁰⁴.

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 intervenute³⁰⁵. 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 virali³⁰⁶.

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 dovessero 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'uomo³⁰⁷. Un esperimento simile è stato realizzato dalla

302 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>

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

304 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>

305 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>

306 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>

307 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>

300 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>

301 Frances E. Lund, Troy D. Randall, *Scent 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)

Vaccini approvati per l'utilizzo, 18 novembre 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/3vWWvxB			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	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
Sputnik V (2 dosi) Sputnik light (1 dose) Gamaleya Institute				Russia, Bielorussia, Argentina, Bolivia, Serbia, Algeria, Palestina, Venezuela, Paraguay, Turkmenistan, Ungheria, Emirati Arabi, Iran, Guinea, Tunisia, Armenia, Messico, Nicaragua, Bosnia Herzegovina, Libano, Myanmar, Pakistan, Mongolia, Bahrain, Montenegro, Saint Vincent e Grenadine, 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
Vaxzevria AstraZeneca	15 febbraio 2021 https://bit.ly/3dcoTpv		29 gennaio 2021 https://bit.ly/2YnmGPK	UK, Argentina, El Salvador, Rep. Dominicana, India, Messico, Marocco, Nepal, Pakistan, Brasile, Ungheria, Thailandia, Bahrain, Ecuador, Filippine, Cile, Sudafrica, Kuwait, Vietnam, Corea del Sud, Australia, Nigeria, Arabia Saudita, Taiwan, Colombia, Canada, Malesia, Indonesia, Giappone, Nuova Zelanda
COVAXIN Bharat Biotech	3 novembre 2021 https://bit.ly/3q0hwrF			India, Zimbabwe, Filippine, Brasile, Vietnam
Coronavac Sinovac	1 giugno 2021 https://bit.ly/3iaEb0l			Indonesia, Brasile, Cile, Cina, Messico, Filippine, Thailandia, Malesia, Ucraina, Zimbabwe, Panama, Egitto, Sudafrica
Ad5-nCoV Cansino Biological				Messico, Pakistan, Cina, Ungheria, Cile, Argentina, Malesia, Ecuador, Indonesia
EpiVacCorona Vector Institute				Russia
CoviVac Chumacov Centre				Russia
Ad26.COV2.S Johnson & Johnson - Janssen	12 marzo 2021 https://bit.ly/3rHlgeq	27 febbraio 2021 https://bit.ly/3sxZUBo	11 marzo 2021 https://bit.ly/3cmAPCX	Bahrain, Canada, Svizzera, Thailandia, Sudafrica, Corea del Sud, Tunisia, Filippine, Gran Bretagna, Kuwait, Malesia, Ucraina, Nuova Zelanda, Vietnam, Zimbabwe, India, Indonesia
Inactivated vaccine Sinopharm - Wuhan ZF2001				Cina
Anhui Zhifei QazCovid-in				Uzbekistan, Cina, Indonesia
Res. Institute for Biol. Safety Problems KCONVAC				Kazakistan
Shenzen Kangtai COVIran-Barekat				Cina
Shifa Pharmed Soberana 02				Iran
Inst. Finlay de Vacunas ABDALA				Iran, Cuba, Nicaragua
CIGB MVC-COV1901				Cuba, Vietnam, Nicaragua
Medigen ZyCoV-D				Taiwan
Zyklus Cadila Vaxine Pty - Cinnagen				India
Spikogen Novavax				Iran
NVX-CoV2373				Indonesia, Filippine

Agenzie regolatorie e fonti giornalistiche

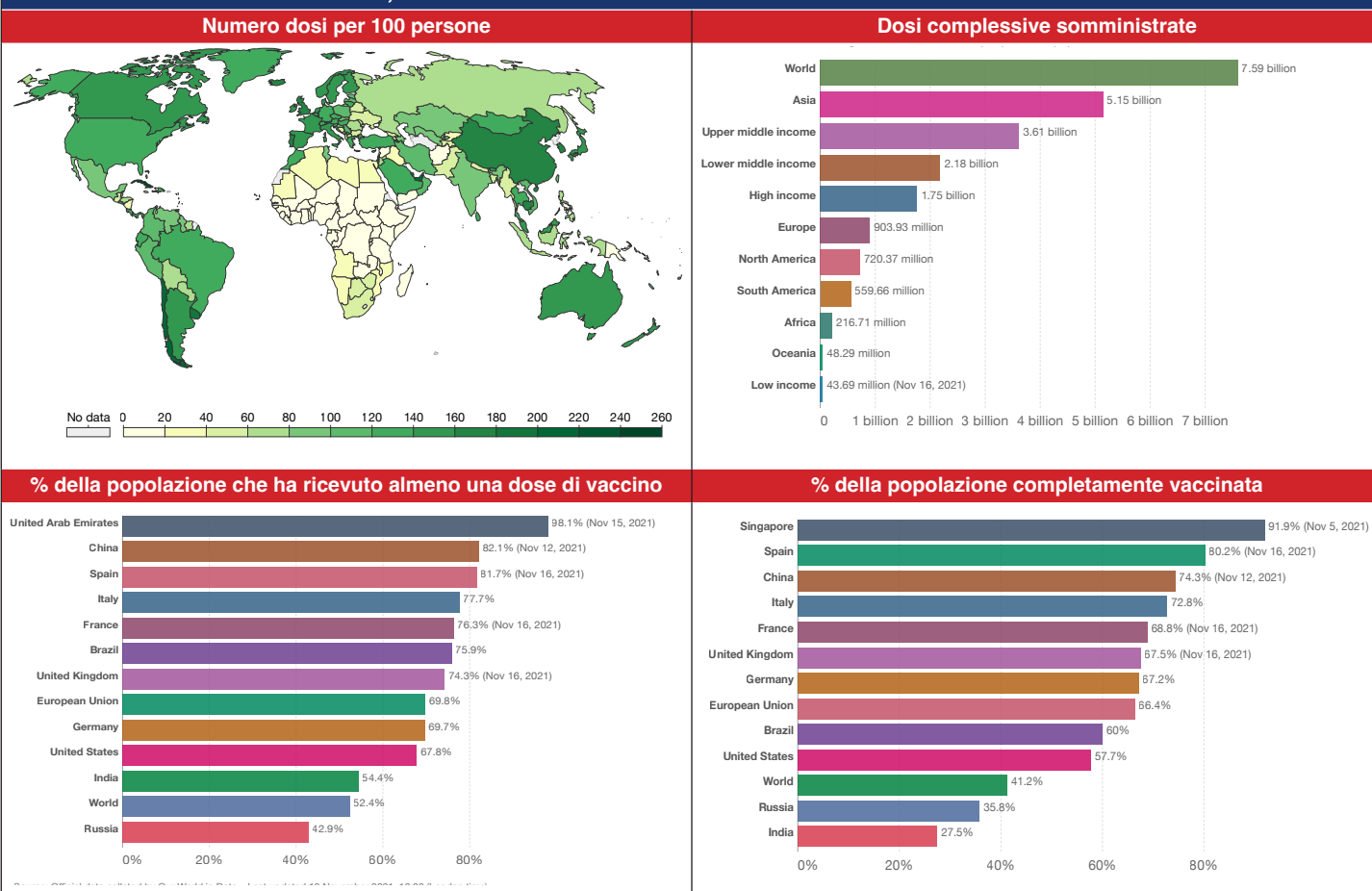
Rockefeller University di New York, i cui ricercatori hanno realizzato uno pseudovirus con una proteina spike “polimutante”, contenente cioè 20 mutazioni tra quelle osservate nelle varianti, in grado di eludere quasi completamente la capacità neutralizzante del plasma dei convalescenti e dei vaccinati 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 respiratori³⁰⁸.

308 Schmidt, F., Weisblum, Y., Rutkowska, M. et al. *High genetic barrier to*

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 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

SARS-CoV-2 polyclonal neutralizing antibody escape. Nature (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04005-0>

Andamento delle vaccinazioni nel mondo, 18 novembre 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>

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 da essi effettuate nei dieci anni precedenti, 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-19³⁰⁹. 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 MPR³¹⁰.

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 su-

309 Jennifer Monereo-Sánchez, Jurjen J. Luyckx, *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>

310 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>

periori di sepsi, infarto, trombosi venosa profonda, nonché maggiori probabilità di ammissione in terapia intensiva³¹¹.

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 naturale³¹². 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 superiore a quella che si ottiene in individui non precedentemente infettati dopo le due dosi vaccinali. In aggiunta a ciò, negli individui già infettati in passato la reattogenicità al vaccino è significativamente più alta³¹³. Due ricerche analoghe realizzate in Gran Bretagna hanno

311 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>

312 Shane Crotty, *Hybrid immunity*. *Science*, 25 Jun 2021 : 1392-1393. <https://doi.org/10.1126/science.abc2258>

313 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>

analizzato la risposta cellulare alla prima dose di vaccino Comirnaty in due differenti coorti di operatori sanitari. Dalle ricerche è emerso che la prima dose di vaccino somministrata agli operatori con un'infezione precedente ha potenziato notevolmente la risposta anticorpale e delle cellule B e T, anche nei confronti delle varianti virali, rispetto agli operatori che non avevano avuto una infezione precedente³¹⁴. 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 migliore capacità di neutralizzazione³¹⁵.

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 più potente e ad ampio spettro, 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 vaccinazione³¹⁶.

La vaccinazione successiva all'infezione naturale sembra inoltre allungare anche la durata della risposta immunitaria. Uno studio del Karo-

linska 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 testate³¹⁷.

Lo stesso meccanismo di potenziamento della risposta immunitaria potrebbe essere innescato dal cosiddetto "Mix and match" o "heterologous prime boost", ovvero la somministrazione di una seconda dose di vaccino diversa rispetto alla prima dose. 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 vaccino³¹⁸. Quattro differenti ricerche condotte in Germania sono giunte alle medesime conclusioni: la vaccinazione eterologa è sicura e immunogenica³¹⁹.

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 Vaxzevria³²⁰. 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 Vaxzevria³²¹. Uno studio realizzato dall'Università di Lione su oltre 13.000 operatori sanitari vaccinati col mix Vaxzevria/Comirnaty ha dimostrato che il mix fornisce una protezione migliore rispetto alla doppia dose di Comirnaty, neutralizza meglio tutte le varianti virali, ed è pertanto particolarmente indicato per le persone immunodepresse, che hanno una risposta più debole alla vaccinazione³²².

In un documento tecnico pubblicato il 22 luglio 2021 l'ECDC, dopo aver confermato che solo il completamento del ciclo vaccinale conferisce adeguata protezione, in special modo contro la variante Del-

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, 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 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>

314 Adrienn Angyal, Stephanie Longet, et al. *T-cell and antibody responses to first BNT162b2 vaccine dose in previously infected and SARS-CoV-2-naïve UK health-care workers: a multicentre prospective cohort study*. The Lancet Microbe, nov. 09, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00275-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00275-5)

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.eabh1282>

315 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>

316 Cho, A., Muecksch, F., 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>

317 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>

318 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)

319 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 Zanon, 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)

320 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>

321 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)

322 Pozzetto, B., Legros, V., Djebali, S. et al. *Immunogenicity and efficacy of heterologous ChAdOx1/BNT162b2 vaccination*. Nature (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04120-y>

ta, 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 superiore rispetto alla vaccinazione omologa, con una reattogenicità superiore ma comunque ben tollerata³²³.

In Italia è possibile somministrare una sola dose di vaccino a chi ha già avuto l'infezione, purché la vaccinazione avvenga entro i sei mesi dall'infezione e comunque non oltre 12 mesi dalla guarigione³²⁴. In merito 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 Vaxzevria³²⁵.

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 infettate³²⁶. 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-2³²⁷.

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 ospedali, lo Sheba Medical Centre di Ramat Gan (oltre 9.000 operatori), e lo Hadassah Hebrew University Medical Center di Gerusalemme (oltre 6.500 operatori)³²⁸. Nel primo la

riduzione delle infezioni totali nei vaccinati rispetto ai non vaccinati è stata del 75% tra 14 e 28 giorni dopo la prima dose. Nel secondo 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. 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 completato³²⁹. Lo studio SIREN realizzato in Gran Bretagna tra oltre 23.000 operatori sanitari di 104 ospedali pubblici ha stimato una efficacia del vaccino Comirnaty del 70% dopo 21 giorni dalla prima dose, e dell'85% dopo 7 giorni dalla seconda³³⁰.

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 vaccinate³³¹.

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, comorbilità, 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 dose³³².

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 morte³³³. Il Ministero della Salute israeliano ha stimato che la campagna nazionale di vaccinazione, tra il 20

323 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>

324 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>

325 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>

326 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>

327 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>

328 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, marc 23, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2101951>

329 Tamara Pilishvili, Ryan Gierke, et al. *Effectiveness of mRNA Covid-19 Vaccine among U.S. Health Care Personnel*. NEJM, sept.22, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2106599>

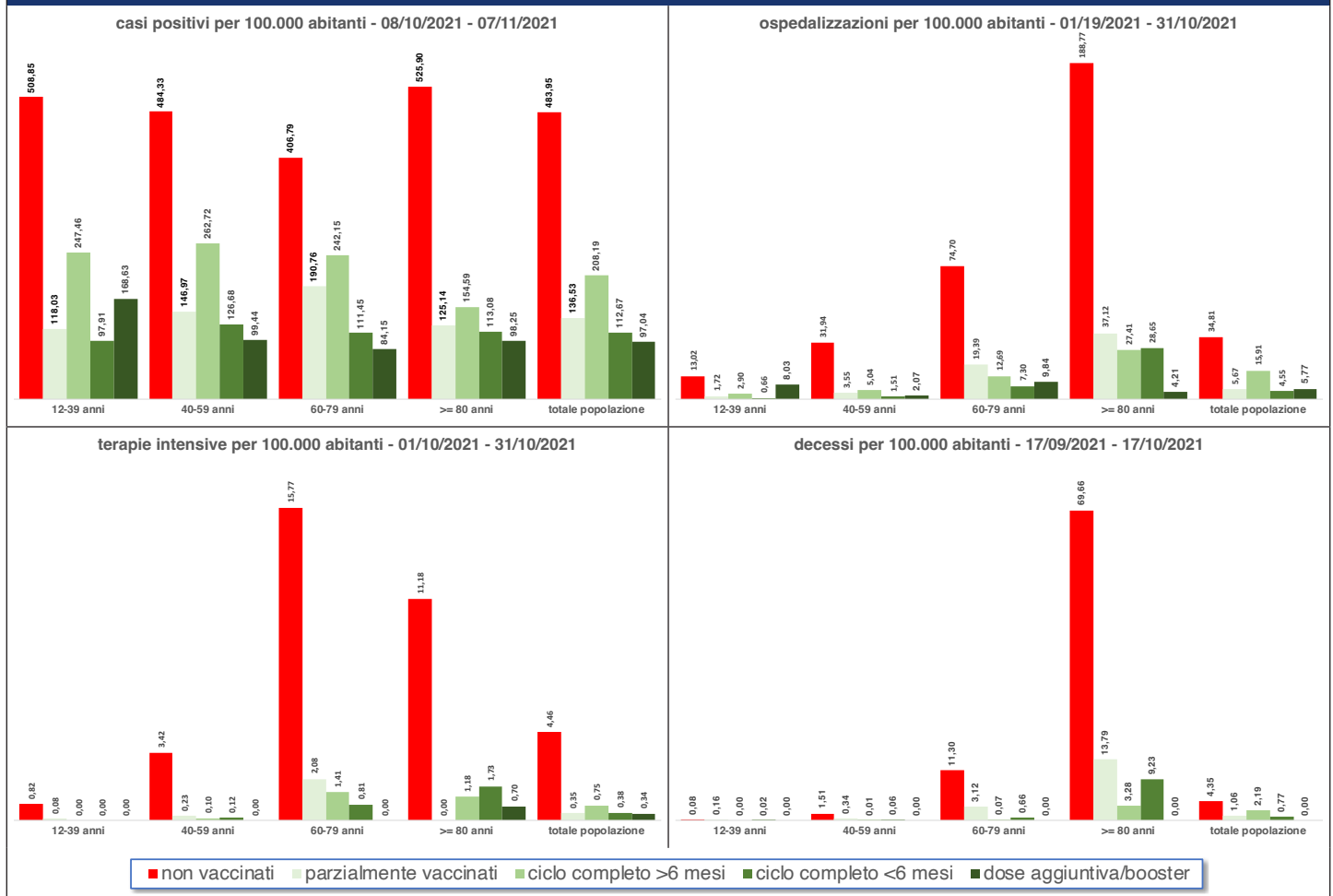
330 Victoria Jane Hall, Sarah Foulkes, et al. *COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study*. The Lancet, April 23, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00790-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00790-X)

331 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>

332 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>

333 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)

Efficacia della vaccinazione in Italia per fasce di età e status vaccinale, 10 novembre 2021



Elaborazione su dati Istituto Superiore di Sanità

dicembre 2020 e il 10 aprile 2021, ha evitato 158.665 casi positivi, 24.597 ospedalizzazioni di cui 17.432 per casi critici o severi, e 5.532 decessi³³⁴. Un analogo studio realizzato negli USA dallo U.S. Department of Health and Human Services sui circa 63 milioni di cittadini statunitensi con più di 65 anni o con condizioni di fragilità coperti dall'assicurazione medica Medicare ha stimato per il periodo gennaio-maggio 2021 una riduzione di 265.000 infezioni, 107.000 ricoveri ospedalieri, e 39.000 decessi³³⁵. Sempre negli USA, una analisi delle cartelle mediche di circa cinque milioni di persone coperte dall'assicurazione medica Kaiser Permanente 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 osservato³³⁶. I dati sull'efficacia vaccinale complessiva

negli 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 vaccinazione³³⁷. Limitatamente al vaccino Janssen, uno studio realizzato negli USA nel periodo 27 febbraio - 22 luglio 2021 ha permesso di stimare una efficacia del 73,4% ed una riduzione del numero delle infezioni tra i vaccinati di 3,7 volte rispetto ai non vaccinati³³⁸.

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 perso-

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

335 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>

336 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)

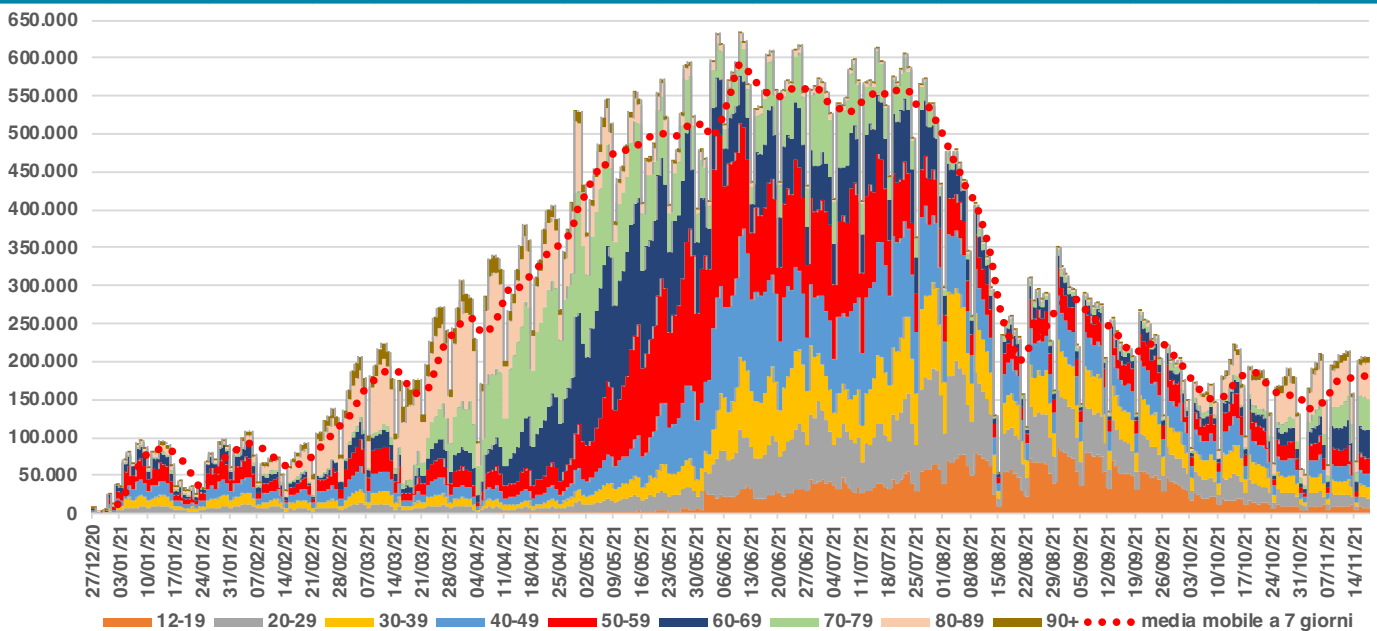
337 Self WH, Tenforde MW, Rhoads JP, et al. *Comparative Effectiveness of Moderna, Pfizer-BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalizations Among Adults Without Immunocompromising Conditions — United States, March–August 2021*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: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

338 Corchado-Garcia J, Zemmour D, Hughes T, et al. *Analysis of the Effectiveness of the Ad26.COV2.S Adenoviral Vector Vaccine for Preventing COVID-19*. JAMA Netw Open. 2021;4(11):e2132540. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.32540>

Andamento della campagna vaccinale in Italia, 18 novembre 2021

regione/P.A.	dosi			somministrazioni per fasce di età									rapporto popolazione/dosi	
	fornite	usate	%	12-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90+	abitanti	dosi/abitanti
Abruzzo	2.267.252	2.023.707	89,3%	134.670	216.630	233.176	298.624	347.586	308.781	255.581	184.666	43.993	1.285.256	157,5%
Basilicata	936.665	856.504	91,4%	60.614	91.612	97.270	123.442	151.662	137.046	101.416	75.607	17.835	547.579	156,4%
Calabria	2.902.284	2.688.854	92,6%	192.835	309.844	330.481	393.940	457.037	431.895	327.699	202.519	42.604	1.877.728	143,2%
Campania	9.179.717	8.471.053	92,3%	663.623	1.064.078	1.079.642	1.317.115	1.501.380	1.253.132	938.375	553.517	100.191	5.679.759	149,1%
Emilia Romagna	7.329.513	7.145.602	97,5%	473.574	751.967	827.211	1.098.514	1.249.515	970.476	860.805	731.508	182.032	4.445.549	160,7%
Friuli-V. Giulia	2.031.903	1.821.625	89,7%	112.066	196.373	200.410	265.372	321.880	252.226	242.693	187.088	43.517	1.198.753	152,0%
Lazio	10.332.623	9.051.544	87,6%	605.283	940.552	1.078.015	1.412.670	1.603.795	1.328.794	1.109.766	799.776	172.893	5.720.796	158,2%
Liguria	2.547.003	2.375.474	93,3%	131.605	225.781	233.145	319.514	426.416	357.260	341.612	273.050	67.091	1.509.805	157,3%
Lombardia	17.274.689	16.247.277	94,1%	1.201.567	1.845.495	2.025.356	2.569.822	2.762.410	2.178.966	1.872.867	1.472.986	317.808	9.966.992	163,0%
Marche	2.507.456	2.304.482	91,9%	141.805	239.929	254.078	344.366	397.869	338.056	297.435	233.726	57.218	1.501.406	153,5%
Molise	506.050	499.604	98,7%	31.545	48.706	51.997	69.811	85.779	81.506	63.896	52.985	13.379	296.547	168,5%
P.A. Bolzano	793.879	736.617	92,8%	50.119	90.610	91.974	112.287	134.944	100.537	82.240	60.538	13.368	533.715	138,0%
P.A. Trento	878.910	834.977	95,0%	60.665	103.731	99.419	120.047	143.136	118.763	97.869	71.623	19.724	544.745	153,3%
Piemonte	7.131.661	6.776.500	95,0%	418.654	703.708	725.600	964.955	1.170.907	971.985	884.437	770.591	165.663	4.273.210	158,6%
Puglia	6.876.206	6.253.575	90,9%	487.638	708.499	741.116	961.442	1.072.023	922.767	762.039	493.904	104.147	3.926.931	159,2%
Sardegna	2.751.776	2.563.431	93,2%	170.212	243.577	287.573	404.150	466.855	406.277	326.512	212.675	45.600	1.598.225	160,4%
Sicilia	7.649.473	6.947.374	90,8%	506.954	810.706	849.661	1.051.275	1.207.750	1.067.753	837.686	511.645	103.944	4.840.876	143,5%
Toscana	6.257.236	6.114.173	97,7%	401.508	618.510	692.607	930.390	1.070.872	822.583	767.539	645.426	164.738	3.668.333	166,7%
Umbria	1.469.397	1.396.951	95,1%	87.711	132.160	153.238	207.396	239.871	194.870	184.536	158.799	38.370	865.013	161,5%
Valle d'Aosta	191.150	183.610	96,1%	12.020	18.871	19.524	26.440	33.999	26.908	23.552	18.117	4.179	123.895	148,2%
Veneto	8.088.672	7.479.704	92,5%	506.582	819.469	843.359	1.137.351	1.361.868	1.062.475	926.430	669.681	152.489	4.852.453	154,1%
ITALIA	99.903.515	92.772.638	92,9%	6.451.250	10.180.808	10.914.852	14.128.923	16.207.554	13.333.056	11.304.985	8.380.427	1.870.783	59.257.566	156,6%

Somministrazioni giornaliere

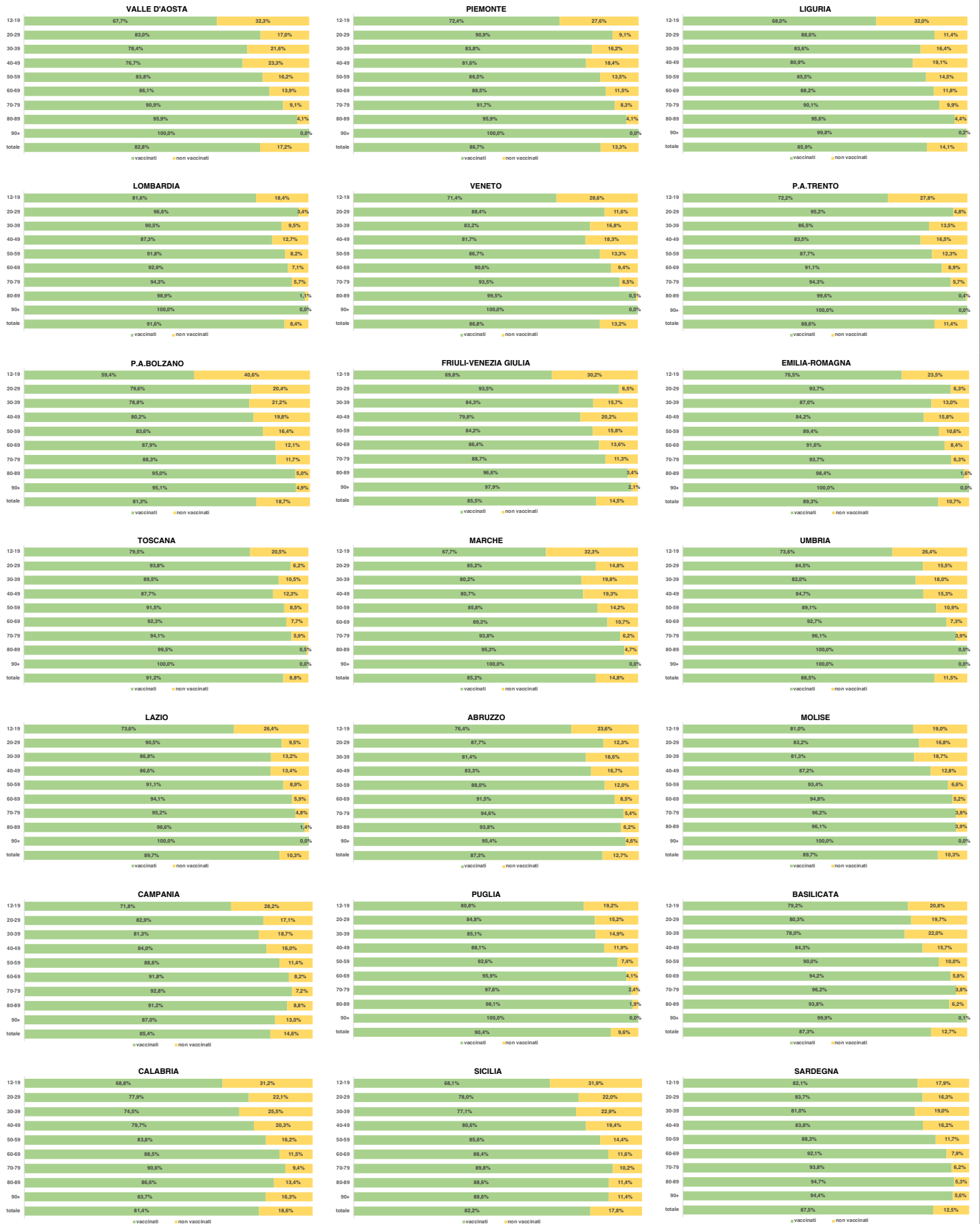


Personne vaccinate per fasce di età, in rapporto alla popolazione generale >12 anni

fascia di età	totale vaccinati			tot. popol.	12-19				20-29				30-39				40-49				50-59				60-69				70-79				80-89				90+			
	i dose	2 dosi	3 dosi		0,1%	1,5%	2,0%	2,2%	3,1%	6,4%	8,7%	39,3%	34,2%	0,1%	1,5%	2,0%	2,2%	3,1%	6,4%	8,7%	39,3%	34,2%	0,1%	1,5%	2,0%	2,2%	3,1%	6,4%	8,7%	39,3%	34,2%									
12-19	3.405.964	3.191.642	2.651	4.556.922	0,1%	1,5%	2,0%	2,2%	3,1%	6,4%	8,7%	39,3%	34,2%	0,1%	1,5%	2,0%	2,2%	3,1%	6,4%	8,7%	39,3%	34,2%	0,1%	1,5%	2,0%	2,2%	3,1%	6,4%	8,7%	39,3%	34,2%									
20-29	5.333.365	5.084.880	90.638	6.041.667	0,1%	1,5%	2,0%	2,2%	3,1%	6,4%	8,7%	39,3%	34,2%	0,1%	1,5%	2,0%	2,2%	3,1%	6,4%	8,7%	39,3%	34,2%	0,1%	1,5%	2,0%	2,2%	3,1%	6,4%	8,7%	39,3%	34,2%									
30-39	5.691.138	5.442.158	134.276	6.747.378	0,1%	1,5%	2,0%	2,2%	3,1%	6,4%	8,7%	39,3%	34,2%	0,1%	1,5%	2,0%	2,2%	3,1%	6,4%	8,7%	39,3%	34,2%	0,1%	1,5%	2,0%	2,2%	3,1%	6,4%	8,7%	39,3%	34,2%									
40-49	7.335.676	7.091.714	191.531	8.700.035	0,1%	1,5%	2,0%	2,2%	3,1%	6,4%	8,7%	39,3%	34,2%	0,1%	1,5%	2,0%	2,2%	3,1%	6,4%	8,7%	39,3%	34,2%	0,1%	1,5%	2,0%	2,2%	3,1%	6,4%	8,7%	39,3%	34,2%									
50-59	8.417.664	8.218.500	297.393	9.466.362	0,1%	1,5%	2,0%	2,2%	3,1%	6,4%	8,7%	39,3%	34,2%	0,1%	1,5%	2,0%	2,2%	3,1%	6,4%	8,7%	39,3%	34,2%	0,1%	1,5%	2,0%	2,2%	3,1%	6,4%	8,7%	39,3%	34,2%									
60-69	6.807.022	6.727.793	473.044	7.441.208	0,1%	1,5%	2,0%	2,2%	3,1%	6,4%	8,7%	39,3%	34,2%	0,1%	1,5%	2,0%	2,2%	3,1%	6,4%	8,7%	39,3%	34,2%	0,1%	1,5%	2,0%	2,2%	3,1%	6,4%	8,7%	39,3%	34,2%									
70-79	5.572.619	5.520.020	520.740	5.965.244	0,1%	1,5%	2,0%	2,2%	3,1%	6,4%	8,7%	39,3%	34,2%	0,1%	1,5%	2,0%	2,2%	3,1%	6,4%	8,7%	39,3%	34,2%	0,1%	1,5%	2,0%	2,2%	3,1%	6,4%	8,7%	39,3%	34,2%									
80-89	3.533.662	3.488.856	1.439.959	3.665.286	0,1%	1,5%	2,0%	2,2%	3,1%	6,4%	8,7%	39,3%	34,2%	0,1%	1,5%	2,0%	2,2%	3,1%	6,4%	8,7%	39,3%	34,2%	0,1%	1,5%	2,0%	2,2%	3,1%	6,4%	8,7%	39,3%	34,2%									
90+	817.833	795.408	278.637	815.140	0,1%	1,5%	2,0%	2,2%	3,1%	6,4%	8,7%	39,3%	34,2%	0,1%	1,5%	2,0%	2,2%	3,1%	6,4%	8,7%	39,3%	34,2%	0,1%	1,5%	2,0%	2,2%	3,1%	6,4%	8,7%	39,3%	34,2%									
totale	46.914.943	45.560.971	3.428.869	53.399.242	6,4%	12,1%	2,5%	12,1%	2,5%	12,1%	2,5%	12,1%	2,5%	12,1%	2,5%	12,1%	2,5%	12,1%	2,5%	12,1%	2,5%	12,1%	2,5%	12,1%	2,5%	12,1%	2,5%	12,1%	2,5%	12,1%										

Elaborazione su dati Governo italiano e ISTAT. Per "3 dosi" si intendono sia le dosi aggiuntive per i soggetti fragili che le dosi di richiamo o "booster"

Copertura vaccinale per regione, 18 novembre 2021



Percentuale della popolazione di età superiore ai 12 anni che ha ricevuto almeno una dose di vaccino. Elaborazione su dati Governo italiano e ISTAT

ne con oltre 80 anni di età³³⁹. 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%³⁴⁰. 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 Vaxzevria³⁴¹. 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 virale³⁴². 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 vaccinati³⁴³. In Qatar il programma nazionale di vaccinazione, basato su Comirnaty, è andato di pari passo con il progressivo affermarsi delle varianti Alfa e Beta, contro le quali l'efficacia del vaccino è stata rispettivamente dell'89,5% e del 75% contro qualsiasi tipo di infezione, e superiore al 97% per le forme gravi, critiche o fatali³⁴⁴. Dopo qualche mese, lo stesso gruppo di ricerca ha verificato l'efficacia della vaccinazione a mRNA contro la variante Delta, divenuta nel frattempo dominante. In circa 1,5 milioni di persone vaccinate tra il 20 dicembre 2020 e il 7 settembre 2021. L'efficacia contro l'infezione di qualunque tipo, sintomatica o asintomatica, è stata del 51,9% per il vaccino Comirnaty e del 73,1% per il vaccino Spikevax, mentre l'efficacia contro la malattia grave o il decesso è stata rispettivamente del 93,4% e del 96,1%³⁴⁵. Per quanto riguarda infine il rischio di malattia grave, ospedalizzazione e decesso, una analisi statistica su oltre 3 milioni di scozzesi completamente vaccinati al 18 agosto 2021 ha evidenziato tra i vaccinati un totale di 236 decessi, 230 dei quali in persone con altre patologie croniche. Nella fascia di età compresa tra 18 e 64 anni il tasso di mortalità per Covid-19 è stato pari a 0,80 decessi per 10.000 persone/anno tra i vaccinati contro 4,2 tra i non vaccinati; in quella compresa tra i 65 e i 79 anni di 4,2 contro 64,8; e tra gli ultra-ottantenni di 14 contro 420,1³⁴⁶.

339 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)

340 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)

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

342 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>

343 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>

344 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>

345 Tang, P., Hasan, M.R., Chemaitelly, H. et al. *BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the SARS-CoV-2 Delta variant in Qatar*. Nat Med (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01583-4>

346 Zoe Grange, Audrey Buelo, et al. *Characteristics and risk of COVID-19-related*

Negli USA è stata condotta una analisi su oltre 4,500 pazienti ospedalizzati, circa 2.000 dei quali per Covid-19. Solo il 15,8% dei ricoverati per Covid-19 è risultato vaccinato, contro il 54,8% di vaccinati tra i ricoverati per altre patologie; inoltre, tra i pazienti vaccinati ricoverati per Covid-19, il rischio di decesso o di passaggio alla ventilazione meccanica è risultato pari al 33% rispetto ai pazienti non vaccinati³⁴⁷. 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 comparabili³⁴⁸. 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 vaccinale³⁴⁹. L'efficacia dei vaccini in Italia è rilevata settimanalmente dall'Istituto Superiore di Sanità. Secondo l'ultimo rilevamento disponibile, relativo al periodo di prevalenza della variante Delta (5 luglio - 7 novembre), il completamento del ciclo di vaccinazione garantisce una protezione del 74,8% contro la diagnosi di positività, del 91,3% contro l'ospedalizzazione, del 94,7% contro il ricovero in terapia intensiva, del 91,5% contro il decesso. Tra il 17 settembre e il 17 ottobre vi sono stati 311 decessi tra 1,55 milioni di over 60 non vaccinati, contro 373 decessi tra i circa 16,2 milioni completamente vaccinati. In questa fascia di età, rispetto a chi ha effettuato la vaccinazione da meno di sei mesi o ha effettuato il richiamo, chi non è vaccinato ha un rischio maggiore di 4 volte di contrarre l'infezione rispetto a chi ha completato il ciclo vaccinale, di 8,5 volte di ospedalizzazione, di 16 volte di entrare in terapia intensiva, e di 10 volte di decesso³⁵⁰.

Uno studio realizzato da Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità e Fondazione Bruno Kessler ha stimato che dal 27 dicembre 2020 sino a tutto il 30 giugno 2021, il programma di vaccinazione COVID-19 ha permesso in Italia il ritorno a circa la metà dei contatti sociali registrati in epoca pre-pandemica; in assenza di vaccinazione, sarebbe stato possibile arrivare soltanto ad un terzo dei contatti, ma con il costo aggiuntivo di oltre 12.000 decessi. La ricerca ha inoltre dimostrato che l'effetto negativo della diffusione della variante Delta a luglio è stato interamente compensato dalle vaccinazione avvenute nei mesi di luglio e agosto 2021. La ricerca ha infine ipotizzato che il ritorno completo alle interazioni sociali del periodo pre-pandemico potrà essere raggiunto in sicurezza solo se si supererà la soglia del 90% della popolazione completamente vaccinata, compresi i bambini dai 5 anni in su³⁵¹.

Meno positivi, ma comunque significativi, sono i risultati delle cam-

death in fully vaccinated people in Scotland. The Lancet, oct. 28, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02316-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02316-3)

347 Tenforde MW, Self WH, Adams K, et al. *Association Between mRNA Vaccination and COVID-19 Hospitalization and Disease Severity*. JAMA. Published online November 04, 2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.19499>

348 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>

349 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>

350 Istituto Superiore di Sanità, *Epidemia COVID-19 - Aggiornamento nazionale, 10 novembre 2021*. <https://bit.ly/3kv5CCj>

351 Valentina Marziano, Giorgio Guzzetta, et al. *The effect of COVID-19 vaccination in Italy and perspectives for 'living with the virus'*. medRxiv, nov. 15, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.03.19.21253893>

pagne 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 su circa 10,2 milioni di persone vaccinate tra il 2 febbraio e il 1 maggio 2021. Tra coloro che avevano completato il ciclo di immunizzazione, l'efficacia del vaccino Coronavac è stata 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 decessi³⁵².

La vaccinazione di donne in gravidanza, bambini ed 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 successivi 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 testato (Comirnaty) 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, assolutamente in linea con l'efficacia stimata nella popolazione generale³⁵³. 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 vaccinazione³⁵⁴.

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 vaccinate³⁵⁵. Uno studio analogo condotto dall'Istituto norvegese di salute pubblica ha verificato che per le donne vaccinate durante il primo trimestre di gravidanza non vi è evidenza di un incremento del rischio di aborti spontanei³⁵⁶.

Sulla base di queste e di altre evidenze, i CDC hanno emesso una raccomandazione a vaccinarsi per tutte le donne che si trovano in stato interessante o che stanno pianificando una gravidanza³⁵⁷. 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 più elevato rispetto a quello che avviene in seguito all'infezione naturale durante la gravidanza. Un altro studio realizzato dall'Università di Harvard su 103 donne vaccinate, tra cui 30 in stato interessante e 16 in allattamento, 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 virali³⁵⁸.

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 settimane³⁵⁹.

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 sei³⁶⁰.

È fondamentale che le donne in gravidanza completino il ciclo vaccinale, perché una sola dose sembra non proteggerle adeguatamente. Una ricerca realizzata dalla Università di Harvard ha confrontato le risposte immunitarie ai vaccini mRNA di 84 donne incinte, 31 in allattamento e 16 donne di età simile non incinte e non in allattamento. Dopo la prima iniezione, tutte hanno sviluppato anticorpi contro il coronavirus, ma nelle donne incinte e in allattamento i livelli di anticorpi erano più bassi. Solo dopo la seconda dose i valori si sono allineati su valori comparabili a quelli delle donne non incinte e non in allattamento³⁶¹.

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'allattamento³⁶².

Sono positivi anche i risultati dei trial clinici su bambini e adolescenti

352 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>

353 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>

354 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>

355 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>

356 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>

357 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>

358 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>

359 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>

360 Morgan, John A.; Biggio, Joseph R. Jr. *Maternal Outcomes After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Vaccinated Compared With Unvaccinated Pregnant Patients*, Obstetrics & Gynecology: October 13, 2021 <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004621>

361 Caroline Atyeo, Elizabeth A. DeRiso, et al. *COVID-19 mRNA vaccines drive differential antibody Fc-functional profiles in pregnant, lactating, and nonpregnant women*. Science Translational Medicine, 19 Oct 2021. Vol 13, Issue 617. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abi8631>

362 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>

ti, 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%³⁶³.

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%³⁶⁴.

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 anni³⁶⁵. 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 luglio³⁶⁶.

Sia Pfizer che Moderna hanno promosso studi clinici sulla somministrazione a bambini di età inferiore dei rispettivi vaccini, con dosaggi ridotti. Per quanto riguarda il vaccino Comirnaty, la sperimentazione di fase 2/3 su oltre 2.200 soggetti di età compresa tra 5 e 11 anni ha evidenziato un profilo favorevole di sicurezza, l'assenza di effetti avversi rilevanti, ed una efficacia superiore al 90%³⁶⁷. I risultati della sperimentazione del vaccino Spikevax tra oltre 4.700 bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni, per il momento resi noti attraverso comunicati stampa, riportano una ottima tollerabilità del vaccino, un tasso di seroconversione superiore al 99%, ed una efficacia del 100% nei confronti della malattia sintomatica e dell'80% nei confronti dell'infezione³⁶⁸.

Sulla base delle evidenze emerse da questi studi, FDA e CDC hanno dato parere positivo alla somministrazione di Comirnaty ai bambini di età compresa tra i 5 e gli 11 anni³⁶⁹. Lo stesso ha fatto il ministero della salute israeliano³⁷⁰, e le autorità sanitarie di Arabia Saudi-

ta, Emirati Arabi e Bahrein. Tra la seconda metà di ottobre e l'inizio di novembre l'EMA ha avviato la valutazione del vaccino Comirnaty per i bambini tra 5 e 11 anni, e del vaccino Spikevax per i bambini tra 6 e 11 anni³⁷¹.

Per quanto riguarda gli altri vaccini autorizzati al di fuori dell'Europa e degli Stati Uniti, il vaccino Sinopharm è autorizzato per i bambini di età superiore a tre anni in Cina, Bahrain, Emirati Arabi e Argentina, il vaccino Sinovac in Cile, Ecuador e Indonesia per i bambini di età superiore ai sei anni, mentre a Cuba vengono usati i due vaccini nazionali approvati nei bambini di età superiore ai due anni.

La vaccinazione di pazienti fragili

Alcuni gruppi di popolazione particolarmente fragili per le patologie di cui soffrono e/o le terapie alle quali sono sottoposti possono rispondere in maniera insufficiente alla vaccinazione. Una ricerca coordinata dai CDC su circa 20.000 pazienti immunocompromessi a causa di patologie specifiche o delle terapie seguite, metà dei quali vaccinati, messi a confronto con circa 70.000 pazienti immunocompetenti, ha evidenziato come l'efficacia della vaccinazione a mRNA contro l'ospedalizzazione per Covid-19 sia pari al 77% nei pazienti immunocompromessi, contro il 90% delle persone senza deficit del sistema immunitario. La percentuale di efficacia varia notevolmente a seconda del tipo di patologia, dal 59% per i trapiantati all'81% per i pazienti con malattie reumatiche o infiammatorie³⁷².

Evidenze simili emergono da altre ricerche condotte su specifiche categorie di pazienti immunodepressi. 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 questi soggetti fragili, ma anche un basso livello di anticorpi prodotto³⁷³. 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 sani. 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 vaccino³⁷⁴.

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

363 Robert W. Frenck, 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>

364 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>

365 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>

366 Comunicato stampa, *AIFA approva l'utilizzo del vaccino Comirnaty per la fascia di età 12-15 anni*, 31 maggio 2021. <https://bit.ly/3uIgh5k>

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>

367 Emmanuel B. Walter, Kawsar R. Talaat, et al. *Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age*. NEJM, nov. 9, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116298>

368 Moderna Press Release, *Moderna Files to Expand the Conditional Marketing Authorization for its COVID-19 Vaccine in the European Union to Include Children Ages 6-11 Years*, nov. 09, 2021. <https://bit.ly/3H8qzNq>

369 FDA News release, *FDA Authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Emergency Use in Children 5 through 11 Years of Age*, Oct. 29, 2021. <https://bit.ly/3CyENnN>

CDC Media statement, *CDC Recommends Pediatric COVID-19 Vaccine for Children 5 to 11 Years*, nov. 2, 2021. <https://bit.ly/3wvmv7KX>

370 Israeli Ministry of Health press release, *Ministry of Health Director General Accepted the Recommendation to Vaccinate Children 5 to 11*, nov. 14, 2021. <https://bit.ly/3Ccn4wZ>

[ly/3Ccn4wZ](https://bit.ly/3Ccn4wZ)

371 EMA News release, *EMA starts evaluating use of COVID-19 vaccine Comirnaty in children aged 5 to 11*, oct. 18, 2021. <https://bit.ly/3F5IP7Y>

EMA News release, *EMA starts evaluating use of COVID-19 vaccine Spikevax in children aged 6 to 11*, nov. 10, 2021. <https://bit.ly/308dZwD>

372 Embi PJ, Levy ME, Naleway AL, et al. *Effectiveness of 2-Dose Vaccination with mRNA COVID-19 Vaccines Against COVID-19-Associated Hospitalizations Among Immunocompromised Adults — Nine States, January–September 2021*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Nov. 2 2021. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7044e3>

373 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>

374 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>

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 placebo³⁷⁵.

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 T³⁷⁶. Nonostante una risposta ai vaccini inferiore rispetto alla popolazione generale, la vaccinazione rimane, per questi pazienti, la migliore strategia di difesa contro il rischio di contrarre l'infezione. Su 306 pazienti con tumore toracico vaccinati e seguiti per circa cinque mesi dopo la vaccinazione da un gruppo di ricerca francese, soltanto sette hanno contratto una infezione sintomatica, che in tutti i casi si è risolta favorevolmente in breve tempo. Solo il 6% dei pazienti non ha sviluppato gli anticorpi contro il virus, ed un ulteriore 11% livelli intorno al 12,5% della media degli individui sani. Una terza dose di vaccino somministrata a una trentina di questi pazienti con insufficiente risposta anticorpale ha avuto una efficacia del 90% circa, riducendo a tre il numero di pazienti rimasti sieronegativi³⁷⁷.

Anche le persone che soffrono di malattie reumatiche e muscolo-scheletriche (per esempio Artrite Reumatoide, Sindrome Fibromialgica o Spondilite Anchilosante) sono a rischio, perché queste patologie hanno una forte componente infiammatoria per il cui 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 seguivano terapie a base di inibitori di IL-6, CTLA-4 o TFN-Alpha³⁷⁸. Alle stesse conclusioni

375 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/NEJMc2111462>

376 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>

377 Valérie Gounant, Valentine Marie Ferré, et al. *Efficacy of SARS-CoV-2 vaccine in thoracic cancer patients: a prospective study supporting a third dose in patients with minimal serologic response after two vaccine doses*. medRxiv, aug. 11, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.08.12.21261806>

378 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>

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 micofenolico³⁷⁹. 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 B³⁸⁰.

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 deceduti³⁸¹.

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 letto³⁸². 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%³⁸³.

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 maggiore³⁸⁴. Una ricerca dell'Università dell'Illinois ha evidenziato che queste infezioni sono caratterizzate da una elevata compartimentazione tissutale: in altre parole, nei vaccinati il virus è quasi sempre

379 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>

380 Parakkal Deepak, Wooseob 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>

381 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)

382 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>

383 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>

384 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>

presente soltanto nel tratto respiratorio superiore³⁸⁵. 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 60³⁸⁶.

I ricercatori della University of California San Francisco, sulla base dei dati di poco meno di 800.000 assistiti dalla Veterans Health Administration, hanno stimato che tra febbraio ed ottobre 2021 l'efficacia della vaccinazione contro l'infezione è scesa dall'87,9% al 48,1% complessivo, con un calo particolarmente significativo per il vaccino Janssen, passato dall'86,4% al 13,1%, mentre Spikevax è sceso dall'89,2% al 58% e Comirnaty dall'86,9% al 43,3%. L'efficacia contro il decesso è invece rimasta più elevata: tra le persone vaccinate con meno di 65 anni risultate positive dopo il 1 luglio, l'efficacia è stata dell'81,7% (73% per Janssen, 81,5% per Spikevax, 84,3% per Comirnaty), mentre per gli over 65 l'efficacia è stata del 71,6% (52,2% per Janssen, 75,5% per Spikevax, 70,1% per Comirnaty)³⁸⁷.

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 vaccinati³⁸⁸. 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 asintomatici³⁸⁹. 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 mutazioni rispetto alle varianti prevalenti nella popolazione generale, suggerendo la conclusione che la vaccinazione non favorisce lo sviluppo di varianti³⁹⁰.

385 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>

386 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)

387 Barbara A. Cohn, Piera M. Cirillo, et al. *SARS-CoV-2 vaccine protection and deaths among US veterans during 2021*. Science, nov. 4, 2021. <https://doi.org/10.1126/science.abm0620>

388 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>

389 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>

390 Francesca Colavita, Silvia Meschi, et al. *Virological and Serological Characterization of SARS-CoV-2 Infections Diagnosed After mRNA BNT162b2*

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 ECDC³⁹¹ 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 placebo³⁹².

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 mesi³⁹³. Sempre in Qatar, l'analisi di oltre 1,5 milioni di persone completamente vaccinate ha evidenziato che le persone che avevano avuto una infezione precedente alla vaccinazione con Comirnaty avevano un 38% di protezione ulteriore dalle reinfezioni rispetto a coloro che non si erano precedentemente infettati. Per i vaccinati con Spikevax, l'incremento di protezione è salito al 60%³⁹⁴.

Vaccination. medRxiv, sept 22, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.09.21.21263882>

391 ECDC. *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>

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

393 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>

394 Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Ayoub HH, et al. *Association of Prior SARS-CoV-2 Infection With Risk of Breakthrough Infection Following mRNA Vaccination in*

In Svezia sono state seguite per nove mesi, da gennaio a ottobre 2021, circa 850.000 persone vaccinate con Comirnaty, Vaxzevria o Spikevax, e dal confronto con altrettante persone non vaccinate è emerso che l'efficacia del vaccino contro l'infezione è scesa dal 92% al giorno 15-30 dopo la seconda dose al 47% al giorno 121-180, per ridursi al 23% dopo sette mesi. La protezione contro le forme severe di Covid-19 è scesa dall'89% al 42% dopo sei mesi. Nel complesso, i vaccini a mRNA e la vaccinazione eterologa Vaxzevria/mRNA hanno evidenziato una efficacia più duratura rispetto alla vaccinazione con doppia dose di Vaxzevria³⁹⁵.

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 con immunodeficienze³⁹⁶. 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 elevata³⁹⁷. 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, anche se a bassi livelli, in buona parte dei soggetti vaccinati per 6 mesi dopo il completamento del ciclo vaccinale³⁹⁸.

In Gran Bretagna i ricercatori dello University College di Londra hanno misurato l'andamento nel tempo del livello degli anticorpi contro la proteina Spike dopo la vaccinazione sia con Comirnaty che con Vaxzevria in un gruppo di circa 9.000 individui. Mettendo in correlazione le infezioni verificatesi dopo la vaccinazione con l'andamento del valore degli anticorpi, è stata fissata una soglia al di sotto della quale il rischio di infezione era considerato maggiore. Questa soglia è stata superata in media dopo 96 giorni dalla seconda dose dai vaccinati con Vaxzevria, dopo 257 giorni dai vaccinati con Comirnaty³⁹⁹.

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 neutralizzazione⁴⁰⁰.

*Qatar. JAMA. November 01, 2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.19623>
395 Nordström Peter, Ballin Marcel, Nordström Anna, *Effectiveness of Covid-19 Vaccination Against Risk of Symptomatic Infection, Hospitalization, and Death Up to 9 Months: A Swedish Total-Population Cohort Study*. SSRN, poct. 25, 2021. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3949410>*

396 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>

397 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>

398 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>

399 Robert William Aldridge, Alexei Yavlinisky, et al. *Waning of SARS-CoV-2 antibodies targeting the Spike protein in individuals post second dose of ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and risk of breakthrough infections: analysis of the Virus Watch community cohort*. MedRxiv, nov. 9, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.11.05.21265968>

400 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>

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 mesi⁴⁰¹.

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 mantenuta⁴⁰². In un esperimento realizzato dal NIH, dei macachi rhesus (macaca mulatta) sono stati immunizzati con dosi diverse del vaccino Spikevax, e successivamente infettati, con conseguente 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 superiori⁴⁰³.

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 tempo⁴⁰⁴. Una ricerca in vitro ha

401 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/3Bkxj5>

402 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>

403 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>

404 Peter B. Gilbert, David Montefiori, et al. *Immune Correlates Analysis of the*

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 vaccini⁴⁰⁵.

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-19⁴⁰⁶.

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 diminuivano, 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 riscontrata la produzione di cellule T CD4+ e CD8+ antigene-specifiche⁴⁰⁷.

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 che potrebbe avere la somministrazione a livello delle mucose, per via orale o intranasale, nel limitare la trasmissione⁴⁰⁸.

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 asintomatiche⁴⁰⁹. L'Università dell'Insubria ha promosso tra il 15 marzo e il 17 ago-

sto 2021 una attività di sorveglianza per circa 2.400 operatori sanitari completamente vaccinati degli ospedali del varesino, 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 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 test positivo, mentre i casi sintomatici si sono negativizzati dopo una media di 11 giorni. Nei casi asintomatici, infine, il livello degli anticorpi IgG è risultato mediamente doppio rispetto ai casi sintomatici⁴¹⁰. In uno studio simile condotto in Olanda 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, ed una dispersione virale significativamente inferiore⁴¹¹.

Le persone vaccinate, anche se contraggono l'infezione, hanno probabilità molto inferiori di trasmettere l'infezione. 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 vaccinate⁴¹². I ricercatori dell'Istituto Nazionale olandese di Salute Pubblica hanno stimato, per il periodo compreso tra il 1 febbraio e il 27 maggio 2021, che le persone vaccinate avevano il 75% in meno di probabilità di contrarre l'infezione da un familiare positivo, e viceversa che una persona che si infettava da vaccinata aveva il 71% di probabilità in meno di trasmettere l'infezione ad un proprio familiare⁴¹³. Un'altra ricerca olandese 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% in aggiunta alla protezione garantita dalla vaccinazione⁴¹⁴. In Svezia i ricercatori dell'Università di Umeå hanno analizzato oltre 1,8 milioni di persone appartenenti a circa 800.000 nuclei familiari nei quali almeno un componente era immune, vaccinato o con infezione pregressa. Le famiglie con un componente immune sono risultate avere 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

410 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>

411 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>

412 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>

413 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>

414 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>

mRNA-1273 COVID-19 Vaccine Efficacy Trial. medRxiv, Aug 10, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.08.09.21261290>

405 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>.

406 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.abc9853>

407 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>

408 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)

409 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>

al 97% con quattro componenti immuni⁴¹⁵.

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 Vaxzevria, valori che salgono 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 Vaxzevria⁴¹⁶. In uno studio analogo realizzato dall'Imperial College di Londra i ricercatori hanno concluso che i casi indice infettati con variante Delta generano un tasso di attacco secondario (SAR) del 25% se vaccinati, e del 38% se non vaccinati⁴¹⁷.

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 comorbilità. Il 40% di questi pazienti era in una condizione di immunocompromissione⁴¹⁸. 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 vaccino⁴¹⁹. 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 dose⁴²⁰.

L'aumento del tasso delle persone vaccinate ha quindi l'effetto di ridurre la circolazione del virus, proteggendo anche coloro che non

415 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>

416 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>

417 Anika Singanayagam, Seran Hakkı, et al. *Community transmission and viral load kinetics of the SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: a prospective, longitudinal, cohort study*. The Lancet Infectious diseases, oct. 29, 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00648-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00648-4)

418 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>

419 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>

420 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> ,

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 comunità⁴²¹.

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 popolazione⁴²². Secondo gli esperti del SAGE (Strategic Advisory Group of Expert 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, per le quali la somministrazione di una terza dose, anche con un vaccino eterologo, dovrebbe essere considerata come parte integrante dell'immunizzazione primaria⁴²³.

Un editoriale pubblicato su Lancet a settembre 2021 sottolineava che l'estensione del richiamo a tutta la popolazione era ancora prematura, dal momento che anche a parecchi mesi dalla vaccinazione i tassi di efficacia contro le forme più gravi della malattia rimangono molto elevati⁴²⁴.

Nonostante gli inviti dell'OMS, molte nazioni hanno avviato campagne di richiamo per ampie fasce della popolazione. In Israele un gruppo di ricerca coordinato dal Ministero della Salute israeliano, dopo aver stratificato tutta la popolazione vaccinata prima del 1 giugno per età e per data di completamento del ciclo vaccinale (Comirnaty), ha riscontrato un significativo incremento dei casi sintomatici tra le persone che avevano completato l'immunizzazione a gennaio o febbraio, in particolar modo per gli over 60⁴²⁵; si è deciso quindi 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 progres-

421 Milman, O., Yelin, I., Aharony, 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>

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

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

424 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)

425 Yair Goldberg, Micha Mandel, et al. *Waning immunity of the BNT162b2 vaccine: A nationwide study from Israel*. NEJM, oct. 27, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114228>

siva perdita di efficacia della vaccinazione. Due ricerche effettuate dopo la somministrazione delle dosi booster ne hanno dimostrato l'efficacia. Nella prima 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 era ridotto di undici volte, quello di malattia severa di quasi venti volte⁴²⁶. Nella seconda ricerca circa 700.000 persone che avevano ricevuto la terza dose sono state confrontate con altrettante, con le medesime caratteristiche demografiche, che avevano ricevuto solo due dosi da oltre cinque mesi. L'efficacia del vaccino a sette giorni dalla terza dose è stata stimata nel 93% nei confronti dell'ospedalizzazione, del 92% contro la malattia severa, e dell'81% contro il decesso, in aggiunta alla protezione residua conferita dall'immunizzazione primaria⁴²⁷.

Numerose sono ormai le 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 sintomatiche⁴²⁸. Uno studio realizzato da alcune università USA in collaborazione 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 rilevamento⁴²⁹. Per contro, il follow-up a sei mesi dei volontari che hanno partecipato alla fase 3 del vaccino Comirnaty, pur evidenziando un

426 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>

427 Noam Barda, Noa Dagan, et al. *Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study*. The Lancet, Oct. 29, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02249-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02249-2)

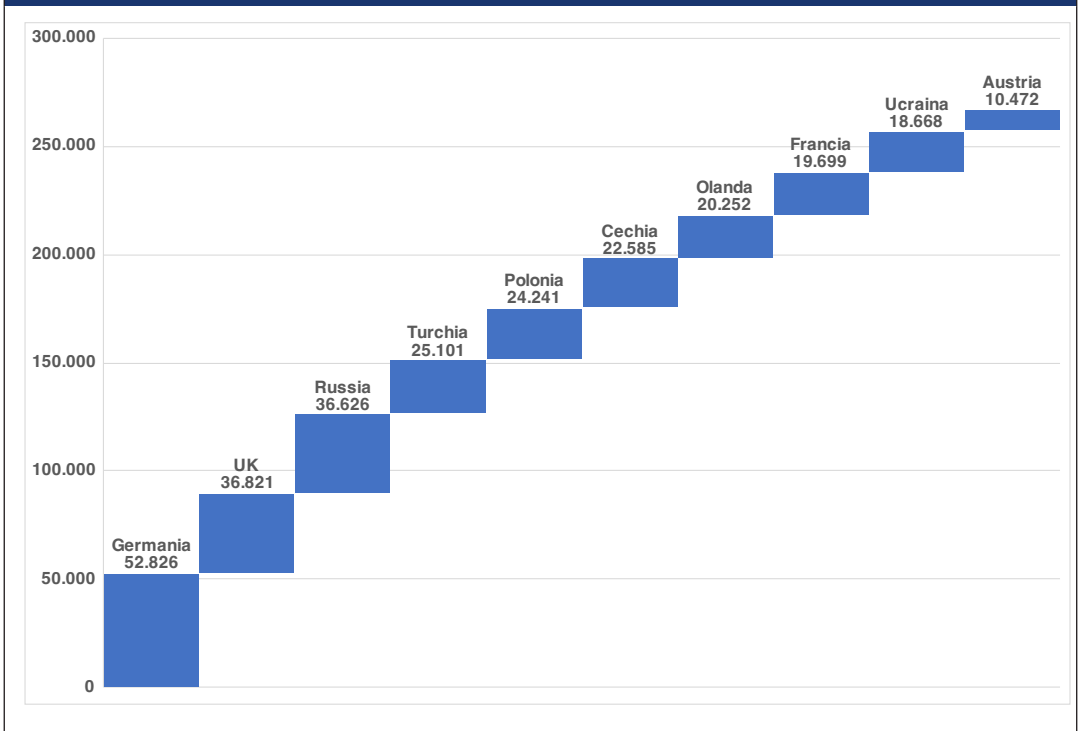
428 Tenforde MW, Self WH, Naioti EA, et al. *Sustained Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Associated Hospitalizations Among Adults — United States, March–July 2021*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 18 August 2021. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7034e2>

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>

429 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>

Prime 10 nazioni per numero di nuovi casi, 18 novembre 2021



Dati OMS

certo declino di efficacia, ha comunque garantito un tasso di protezione superiore al 91% contro la malattia sintomatica, e del 97% contro le forme severe⁴³⁰.

Sempre in riferimento al vaccino Comirnaty, la University of California Santa Cruz ha elaborato alcuni scenari epidemiologici a partire dai dati disponibili sulla correlazione tra livello degli anticorpi neutralizzanti e protezione dall'infezione e sul livello di decadimento della protezione col passare dei mesi. Negli scenari che prevedevano la somministrazione delle terze dosi il numero di riproduzione Rt si è ridotto dal 21% al 66% a seconda del livello di copertura primaria. Dai dati emerge quindi che, mentre la vaccinazione primaria è prioritaria per ridurre gli effetti della malattia, la somministrazione di una terza dose in contesti con elevati tassi di vaccinazione primaria ha un notevole effetto nel ridurre la trasmissione complessiva del virus⁴³¹.

Negli USA FDA e CDC raccomandano 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 superiore ai 18 anni che siano o rischio di contrarre il Covid-19 in forma severa o che vivano o lavorino in contesti ad alto rischio di contatto col virus, come gli operatori sanitari o gli insegnanti. Per tutti coloro che hanno ricevuto il vaccino monodose Janssen dai 18 anni in su FDA e CDC raccomandano una seconda dose ad almeno due mesi dalla prima. I richiami possono essere fatti anche in modalità "mix and match", ovvero utilizzando per il richiamo un vaccino diverso da quello con il quale è stato completato il primo ciclo⁴³².

430 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>

431 Billy J Gardner, A. Marm Kilpatrick, *Third doses of COVID-19 vaccines reduce infection and transmission of SARS-CoV-2 and could prevent future surges in some populations*. medRxiv, oct. 26, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.10.25.21265500>

432 CDC News Release, *CDC Expands Eligibility for COVID-19 Booster Shots*, Oct. 21, 2021. <https://bit.ly/3C9nnya>

A questo riguardo una ricerca realizzata dal NIH ha valutato la risposta ad una dose di richiamo ricevuta 12 settimane dopo la vaccinazione primaria da 458 persone, 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 in cui si utilizzi un vaccino diverso rispetto a quello utilizzato per il ciclo primario. Nello specifico, per chi era stato immunizzato con il vaccino Janssen, gli anticorpi neutralizzanti sono aumentati di 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 Spikevax⁴³³.

Alle stesse conclusioni è giunto uno studio dell'Erasmus Center di Rotterdam, che ad una platea di oltre 400 operatori sanitari vaccinati con Janssen ha somministrato un richiamo con lo stesso vaccino, oppure con Comirnaty, con Spikevax, o con un placebo. Tutte le vaccinazioni di richiamo, sia omologhe che eterologhe, hanno determinato un aumento degli anticorpi e della risposte delle cellule T rispetto alla vaccinazione primaria, con un incremento significativamente maggiore per il richiamo effettuato con Spikevax⁴³⁴.

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 dose⁴³⁵.

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'organo⁴³⁶.

L'EMA considera opportuna una dose aggiuntiva di vaccino a mRNA per le persone con il sistema immunitario gravemente indebolito, da

somministrarsi almeno 28 giorni dopo la seconda dose. Per quanto riguarda invece la popolazione generale, l'EMA ha concluso che una dose aggiuntiva 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 mRNA⁴³⁷.

In accordo con le indicazioni EMA, 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 organo⁴³⁸. Per quanto riguarda i richiami o dosi "booster", da somministrare almeno sei mesi dopo il completamento del ciclo vaccinale primario e sempre utilizzando uno dei due vaccini a mRNA (per Spikevax usando una dose ridotta), 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 il 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 60;
- (dal 1 dicembre 2021) gli over 40⁴³⁹.

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-19⁴⁴⁰.

Per coloro che hanno effettuato da almeno sei mesi la vaccinazione con il vaccino monodose Janssen, il Ministero della Salute, seguendo le indicazioni del CTS dell'AIFA, ha indicato la possibilità di ricevere una dose aggiuntiva eterologa con uno dei due vaccini a mRNA auto-

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

EMA News, *Spikevax: EMA recommendation on booster*, oct. 25, 2021. <https://bit.ly/3EiX3C8>

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

439 Ministero della Salute, DG prevenzione sanitaria, *Aggiornamento delle indicazioni sulla somministrazione di dosi "booster" nell'ambito della campagna di vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19*, 11 novembre 2021. <https://bit.ly/3kv57II>

Ministero della Salute, DG prevenzione sanitaria, *aggiornamento vaccini utilizzabili per le dosi "booster" nell'ambito della campagna di vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19*, 29 ottobre 2021. <https://bit.ly/3FbhykE>

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

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>

440 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>

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>

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

433 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>

434 R.S.G. Sablerolles, W.J.R. Rietdijk, et al. *Immunogenicity and reactogenicity of booster vaccinations after Ad26.COV2.S priming*. medRxiv, oct. 22, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.10.18.21264979>

435 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>

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

rizzati, e con il dosaggio indicato per le dosi booster⁴⁴¹. Il Ministero della Salute ha infine previsto che coloro che sono stati vaccinati all'estero con un vaccino non autorizzato dall'EMA possono, anche ai fini dell'acquisizione del green pass, effettuare un richiamo con un vaccino a mRNA (Spikevax o Comirnaty), nel dosaggio indicato per le dosi booster, a partire da 28 giorni e sino a 180 giorni dopo il completamento del ciclo primario. Dopo i 180 giorni o in caso di ciclo primario non completato, è possibile procedere con un nuovo ciclo vaccinale completo con vaccino a m-RNA⁴⁴².

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 3⁴⁴³. 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-2⁴⁴⁴.

Una buona parte delle reazioni avverse più comuni può essere determinata anche dal cosiddetto "effetto nocebo": l'effetto indesiderato, in questi casi, è di origine psicosomatica e viene causato non dalla medicina in sé, ma dalle aspettative negative che il paziente ha nei confronti di essa, dovute a precedenti esperienze dirette o indirette, a sfiducia o a stati d'ansia nei confronti della terapia. Un gruppo di ricerca al quale hanno partecipato le Università di Firenze e Torino ha effettuato una revisione sistematica di tutti gli studi di fase 3 condotti per i vaccini Comirnaty, Spikevax e Janssen, mettendo in evidenza come una significativa percentuale di reazioni avverse, sia localizzate (dolore nel sito dell'iniezione, mialgia) che di tipo sistematico (febbre, dolori articolari, mal di testa) si sia verificata anche tra coloro che avevano ricevuto il placebo⁴⁴⁵.

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

te classificabili come reazioni allergiche entro 3 ore dalla vaccinazione, pari allo 0,06%, tutte risolte 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 eccipienti 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 gravi⁴⁴⁶. Questi dati sono confermati da una ricerca realizzata dall'Università di Harvard, che ha analizzato l'iter vaccinale di circa 53.000 operatori sanitari dell'area di Boston, lo 0,9% dei quali aveva una storia di gravi allergie. Nel complesso, in questi soggetti la percentuale di reazioni allergiche alla vaccinazione a mRNA è stata maggiore, come prevedibile, ma non tale da impedire il completamento del ciclo vaccinale⁴⁴⁷. 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 disponibili⁴⁴⁸, 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 4.301 sono sicuramente correlabili 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 il vaccino Vaxzevria e Janssen e una rara forma tromboembolica in soggetti di età 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'eparina⁴⁴⁹.

446 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>

447 Li L, Robinson LB, Patel R, et al. *Association of Self-reported High-Risk Allergy History With Allergy Symptoms After COVID-19 Vaccination*. JAMA Netw Open. 2021;4(10):e2131034. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.31034>

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

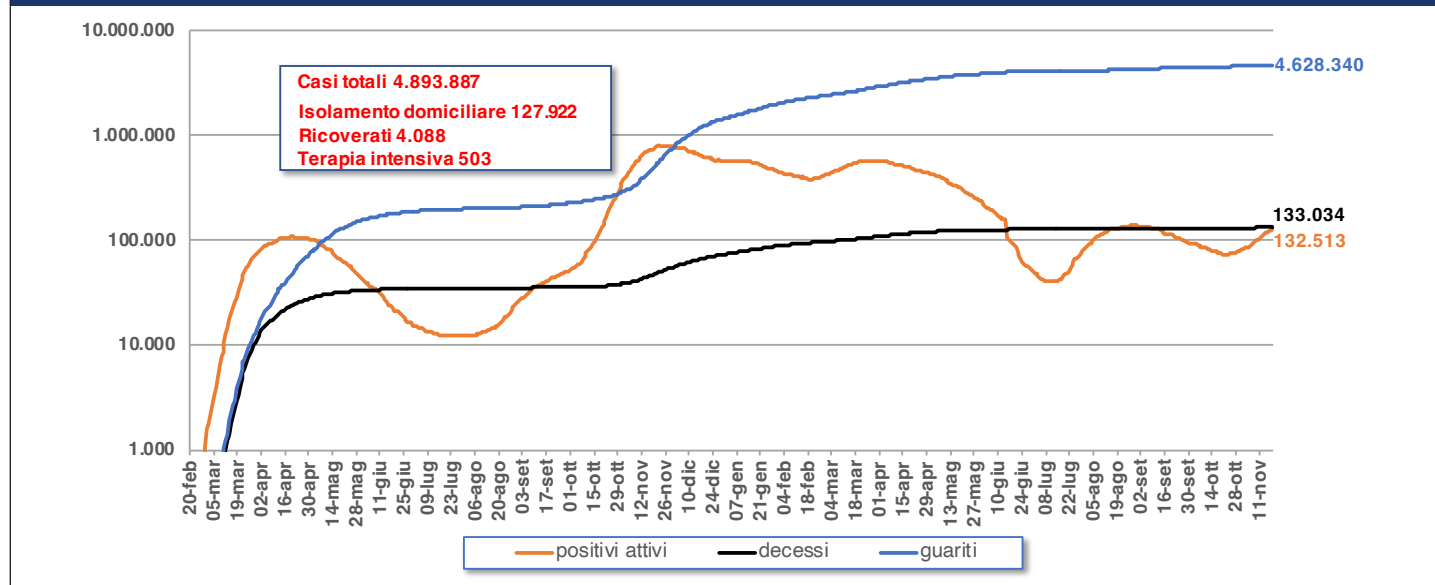
449 Rizk JG, Gupta A, Sardar P, et al. *Clinical Characteristics and Pharmacological Management of COVID-19 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia With Cerebral Venous Sinus Thrombosis: A Review*. JAMA Cardiol. Published online August 10, 2021. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.3444>

Hyunh, A., Kelton, J.G., Arnold, D.M. 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*

L'epidemia in Italia, 18 novembre 2021



Dati: Ministero della Salute - Protezione Civile

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 attesi⁴⁵⁰.

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 comunemente largamente superiori ai rischi in contesti di bassa, media ed elevata prevalenza del virus⁴⁵¹, 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 la prima⁴⁵².

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 somministrazioni⁴⁵³.

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-19⁴⁵⁴.

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 tra gli immunizzati con il vaccino AstraZeneca un incremento del rischio di sviluppare eventi di porpora trombocitopenica immune, una malattia autoimmune 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 somministrate⁴⁵⁵. E la comparsa di alcuni casi di sindrome da perdita capillare (CLS) tra i vaccinati con i vaccini Vaxzevria e Janssen ha indotto l'EMA a emanare due raccomandazioni⁴⁵⁶ affinché la CLS sia inserita come possibile effetto collaterale di questi vaccini, e che essi non vengano utilizzati su persone che han-

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

Nina H. Schultz, Ingvild H. Sørsvoll, 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>

450 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>

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

452 EMA News Release, *Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 13-16 September 2021.* <https://bit.ly/3EvgdFY>

453 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>

454 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>

455 Simpson, C.R., Shi, T., Vasileiou, E. et al. *First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombotic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland.* Nat Med (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01408-4>

456 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>

no 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.

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 perlopiù benigno. 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 hanno mostrato risultati normali di ecocardiogramma sul follow-up da uno a 13 giorni dopo la dimissione dall'ospedale⁴⁵⁷. 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 recupero⁴⁵⁸.

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 seconda⁴⁵⁹. 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 anni⁴⁶⁰.

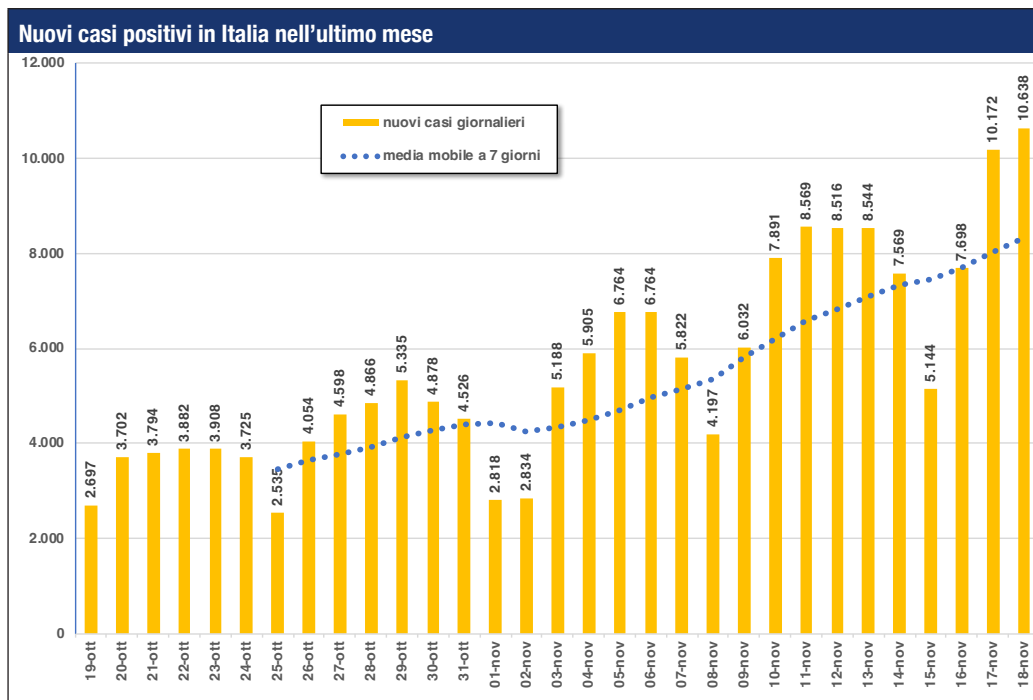
457 Dionne A, Sperotto F, Chamberlain S, et al. *Association of Myocarditis With BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine in a Case Series of Children*. JAMA Cardiol. Published online August 10, 2021. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.3471>

458 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>

459 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>

460 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>



Dati: Ministero della Salute - Protezione Civile

Sulla base di queste e di altre evidenze, l'EMA ha segnalato⁴⁶¹ 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 rivestimento protettivo delle fibre nervose, con conseguente debolezza muscolare o, nei casi più gravi, paralisi. Negli Stati Uniti la FDA ha annunciato⁴⁶² 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 vaccini⁴⁶³.

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 col-

461 EMA news, *Comirnaty and Spikevax: possible link to very rare cases of myocarditis and pericarditis*, July 9, 2021. <https://bit.ly/2VqsqR>

462 FDA News Release, *Coronavirus (COVID-19) Update: July 13, 2021*. <https://bit.ly/3ibcwuv>

463 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>

pito 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 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 emerso 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 significativo⁴⁶⁴.

In conclusione, a sottolineare l'elevatissima sicurezza dei vaccini, almeno di quelli utilizzati negli USA, uno studio condotto dai CDC ha analizzato i dati della mortalità su un campione di circa 11 milioni di persone, 6,5 milioni delle quali vaccinate e 4,5 non vaccinate, nel periodo dicembre 2020-luglio 2021, dai quali è emerso che i vaccinati hanno avuto tassi di mortalità non-Covid-19 significativamente più bassi rispetto alle persone non vaccinate⁴⁶⁵.

L'equità nell'accesso ai vaccini

“Nessuno è al sicuro sinché non siamo tutti al sicuro”: è il titolo di un editoriale pubblicato su Science⁴⁶⁶ 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 Vaxzevria. 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 la capacità di produrre vaccini è in grado di soddisfare la domanda globale, ma nei paesi ad alto reddito si discute della terza dose, mentre in quelli a basso reddito a settembre 2021 solo l'1,9% della popolazione era stato vaccinato.

Per favorire un accesso il più equo possibile a diagnostici, medicinali e vaccini contro il Covid-19 l'OMS ha lanciato nell'aprile 2020 il programma ACT Accelerator, che si propone di accelerare lo sviluppo, la produzione e l'accesso equo a test, trattamenti e vaccini contro il Covid-19. Alla fine di ottobre 2021 l'OMS ha definito il nuovo piano strategico annuale del programma, finalizzato a:

- supportare in 91 paesi a basso reddito l'obiettivo di vaccinare il 70% degli adulti vaccinati entro metà 2022;
- assistere i 144 paesi membri del Diagnostic Consortium nel realizzare l'obiettivo minimo di 1 test al giorno ogni 1.000 persone;
- garantire a 120 milioni di pazienti nei paesi a medio e basso reddito l'accesso ai medicinali attuali e futuri, compreso l'ossigeno;
- fornire dispositivi di protezione individuale a 2,7 milioni di operatori sanitari dei paesi a medio e basso reddito;

La realizzazione entro il settembre 2022 di questi obiettivi, per i quali l'OMS ha indicato un budget di 23,4 miliardi di dollari, permet-

464 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)

465 Xu S, Huang R, Sy LS, et al. *COVID-19 Vaccination and Non-COVID-19 Mortality Risk — Seven Integrated Health Care Organizations, United States, December 14, 2020–July 31, 2021*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 22 October 2021. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7043e2>

466 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>

terebbe di risparmiare sino a 5 milioni di perdite umane e un danno economico per l'economia globale nell'ordine dei 5.300 miliardi di dollari⁴⁶⁷.

All'interno dell'iniziativa ACT-Accelerator assume particolare rilievo 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 di Joe Biden⁴⁶⁸.

In un editoriale pubblicato su JAMA a gennaio 2021⁴⁶⁹ dal titolo “Ripristinare la diplomazia dei vaccini”, si ricorda 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 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 2022⁴⁷⁰. 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 infine che un'espansione rapida, equa ed uniforme della vaccinazione in tutti i paesi rallenterà l'emergere di nuove varianti e accelererà la crescita 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,

467 WHO, *ACT-Accelerator Strategic Plan & Budget*, October 2021 to September 2022. <https://bit.ly/3pLzw92>

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

469 Hotez PJ, Narayan KMV. *Restoring Vaccine Diplomacy*. JAMA. Published online May 28, 2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7439>

470 News release, WHO, *UN set out steps to meet world COVID vaccination targets*, October 7, 2021. <https://bit.ly/3AoBTQS>

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 congiunta⁴⁷¹ 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 Cattolica⁴⁷² e, limitatamente ai vaccini Covid-19, anche dagli Stati Uniti⁴⁷³, 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 ancora giunte ad alcuna conclusione.

Ma la sospensione dei brevetti, da sola, non sarebbe sufficiente. Un editoriale pubblicato da Science sottolinea come il modello "caritatevole" alla base dell'iniziativa COVAX, che punta sulle donazioni di vaccini da parte dei paesi ricchi a quelli più poveri, non abbia funzionato, dal momento che alla fine di ottobre 2021 sono stati distribuiti appena 372 milioni di dosi contro l'obiettivo di due miliardi entro la fine del 2021. Per realizzare una maggiore equità, secondo le autrici dell'editoriale, sarebbe necessaria non soltanto una sospensione temporanea dei diritti di proprietà intellettuale relativi ai vaccini Covid-19 (brevetti, marchi di fabbrica, diritti di proprietà, segreti commerciali non coperti da brevetti), ma facilitare anche il trasferimento delle tecnologie e delle competenze necessarie. Nell'ottobre 2020 Moderna dichiarò che durante la pandemia non avrebbe fatto valere il rispetto dei propri brevetti sui vaccini⁴⁷⁴, ma successivamente si rifiutò di trasferire ad altri produttori le conoscenze necessarie per produrre in proprio: una decisione molto criticata, tanto più che il vaccino Moderna è stato sviluppato in gran parte con finanziamenti pubblici. Secondo l'ex direttore della chimica di Moderna, Suhaib Siddiqi, con l'opportuna condivisione di tecnologia e know-how molti produttori dei paesi in via di sviluppo sarebbero in grado di produrre vaccini mRNA entro tre o quattro mesi. La Johnson & Johnson utilizza una fabbrica sudafricana per l'infialamento dei vaccini da spedire in Europa, ma non ha fornito alla stessa fabbrica le competenze necessarie per poter produrre vaccini per il continente africano⁴⁷⁵.

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 laureati⁴⁷⁶.

Nel mese di aprile 2021 è stata condotta una indagine sull'accettazione del vaccino nelle quattro maggiori aree metropolitane degli USA (New York, Los Angeles, Chicago, Dallas), attraverso un questionario di 36 domande. Più del 20% degli intervistati si è detto non disponibile a vaccinarsi, esprimendo dubbi sull'efficacia e la sicurezza del vaccino e mettendo in dubbio la gravità della malattia. Un livello socio-economico inferiore e opinioni politiche conservatrici sono risultati più frequentemente associate alla riluttanza. Al contrario, chi aveva avuto la malattia o aveva avuto un membro della famiglia malato è risultato più propenso ad accettare la vaccinazione⁴⁷⁷.

Per quanto riguarda più specificamente l'Unione Europea, da una analisi condotta ad aprile 2021 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 governo⁴⁷⁸. 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 etniche e nei gruppi con uno status socio-economico più basso⁴⁷⁹. 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 Russia⁴⁸⁰.

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"⁴⁸¹. 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

476 Sieglar 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>

477 El-Mohandes, A., White, T.M., Wyka, K. et al. *COVID-19 vaccine acceptance among adults in four major US metropolitan areas and nationwide*. Sci Rep 11, 21844 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00794-6>

478 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>

479 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>

480 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>

481 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>

processo di sviluppo e di produzione⁴⁸².

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 pazienti⁴⁸³ trattamento del Covid-19 e sui farmaci disponibili⁴⁸⁴, riportate in forma sintetica anche sul British Medical Journal⁴⁸⁵, 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/imdevimab) 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.

In Europa, l'EMA mantiene sul proprio sito un quadro aggiornato dei farmaci raccomandati per l'autorizzazione, in fase di valutazione o in fase di analisi dei dati (rolling review)⁴⁸⁶. Questa la situazione attuale:

- Raccomandati per l'autorizzazione: gli anticorpi monoclonali specifici per SARS-CoV-2 Regikrona (Regdanvimab) e Ronapreve (casirivimab/imdevimab);
- in fase di valutazione: Kineret (anakinra), Olumiant (baricitinib), Roactemra (tocilizumab), farmaci antinfiammatori e immunomodulatori;
- in fase di analisi dei dati: anticorpi monoclonali specifici per SARS-CoV-2 Evushield (tixagevimab/cilgavimab) e sotrovimab; molnupiravir, farmaco antivirale a somministrazione orale.

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 AIFA⁴⁸⁷. Il Ministero della Salute ha emanato a novembre 2020, ed aggiornato ad aprile 2021, una circolare⁴⁸⁸ sulla gestione domiciliare

482 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>

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

484 WHO, *Therapeutics and Covid-19*, 24 september 2021. <https://bit.ly/3dSM2Nj>

485 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>

486 EMA, *COVID-19 treatments: under evaluation*. <https://bit.ly/3CeAHQJ>

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

488 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>

dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2. nella circolare vengono indicati gli strumenti di monitoraggio domiciliare, tra cui il pulsossimetro, viene individuato un "Early Warning Score" che in base a determinati parametri clinici permette di quantificare la gravità del quadro clinico e la sua evoluzione, e vengono forniti i principi di gestione della terapia farmacologica a domicilio:

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

La circolare del ministero ricorda inoltre l'assoluta assenza di evidenze a supporto di farmaci come l'idrossiclorochina 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'AIFA⁴⁸⁹.

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 domiciliare⁴⁹⁰.

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

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

490 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)

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

nali (362), antimicrobici, da soli o in associazione con altri medicinali (287), anticoagulanti (140)⁴⁹¹.

In Italia l'AIFA, a seguito del decreto legge cosiddetto "CuraItalia"⁴⁹², 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 corso⁴⁹³. 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 inibita⁴⁹⁴.

I medicinali che vengono testati in tutto il mondo contro il Covid-19 sono principalmente 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 o immunomodulatori, che agiscono cercando di attenuare la reazione sproporzionata del sistema immunitario (la cosiddetta "tempesta di citochine") nei casi di polmonite da Covid-19⁴⁹⁵.

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 trial⁴⁹⁶ 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

⁴⁹⁴ 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.abi4708>

⁴⁹⁵ 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)

⁴⁹⁶ 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>

⁴⁹¹ 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).

⁴⁹² Decreto legge n. 18 del 17 marzo 2020, art. 17. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, Serie Generale, n. 70 del 17 marzo 2020.

⁴⁹³ <https://www.aifa.gov.it/emergenza-Covid-19>

che 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 controllato⁴⁹⁷ 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 remdesivir⁴⁹⁸.

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 ospedale⁴⁹⁹. L'approvazione è stata concessa sulla base di tre studi randomizzati controllati, tra cui lo studio ACTT-1, finanziato dal NIAID, che ha evidenziato⁵⁰⁰, 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 stu-

497 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)

498 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., Oct. 18, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00384-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00384-2)

499 FDA News release, *FDA Approves First Treatment for COVID-19*, oct. 22, 2021. <https://bit.ly/3nhSwuc>

500 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>

dio, 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 giorni⁵⁰¹.

Vari altri trial clinici su questo farmaco hanno confermato che i benefici di questo farmaco per i pazienti ospedalizzati con Covid-19 sono modesti⁵⁰². Ciò nonostante, 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 supplementare⁵⁰³. In Italia l'AIFA ha comunicato⁵⁰⁴ 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 invasiva⁵⁰⁵.

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 osservazionale⁵⁰⁶ pubblicato e poi rapidamen-

501 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>

502 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>

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>

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)

503 <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.

504 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>

505 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)

506 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)

te 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 farmaco⁵⁰⁷. 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 ospedalizzati⁵⁰⁸.

L'OMS, nelle sue linee guida sui medicinali per la prevenzione del Covid-19, ha espresso una "forte raccomandazione" contro l'utilizzo di questo farmaco per la prevenzione della malattia⁵⁰⁹. 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 suicidi⁵¹⁰. In Italia l'AIFA, anche a seguito di una sentenza del Consiglio di Stato⁵¹¹, 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 label⁵¹². 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 sperimentazio-

ni 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 aveva mostrato promettente attività contro il virus in vitro e in modelli animali. Un trial randomizzato condotto in Egitto⁵¹³, 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 placebo⁵¹⁴. 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 pazienti⁵¹⁵. Una revisione sistematica pubblicata nel luglio 2021, che ha raccolto i dati di 14 studi completati, non ha portato ad alcun risultato conclusivo circa l'utilità dell'ivermectina: né tra i pazienti ospedalizzati, né tra i pazienti ambulatoriali, né infine se usata a scopo profilattico⁵¹⁶. Sia l'OMS che l'EMA hanno raccomandato⁵¹⁷ 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 superiore⁵¹⁸.

Vi sono evidenze di una certa efficacia nei confronti del Covid di una classe di farmaci - gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) - utilizzati per il trattamento della depressione e dei disturbi d'ansia. Il trial nazionale brasiliano TOGETHER ha riscontrato risultati incoraggianti nell'utilizzo della fluvoxamina: tra i

507 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>

508 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>

509 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>

510 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>

511 Ordinanza del Consiglio di Stato n. 7097/2020 pubblicata l'11 dicembre 2020. 512AIFA, idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19 - Update del 22 dicembre 2020. <https://bit.ly/3nKWRnu>

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

514 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>

515 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>

516 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>

517 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>

518 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>

I principali farmaci approvati, non approvati e in fase di valutazione per il trattamento del Covid-19							
farmaco (nome commerciale)	produttore	tipologia	OMS	USA (FDA)	Europa (EMA)	Italia (AIFA)	riferimenti
Remdesivir (Veklury)	Gilead Sciences	antivirale	✗	✓	✓	✓	https://doi.org/10.1136/bmj.m3379 https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184 https://bit.ly/3nhSwuc https://bit.ly/30vGtRI https://bit.ly/3cb6uaQ
lopinavir/ritonavir (Kaletra)	AbbVie	antivirale	✗			✗	https://doi.org/10.1136/bmj.m3379 https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184 https://bit.ly/3cb6uaQ
interferon b-1a (Avonex, Rebif, CinnoVex, Plegridy)	vari	antivirale	✗				https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184
Molnupiravir (Lagevrio)	Merck Sharp & Dohme	antivirale		⌚	⌚		https://bit.ly/3DCO1Qj https://bit.ly/3CxEXLH
PF-07321332 (Paxlovid)	Pfizer	antivirale		⌚			https://bit.ly/3kMnkI3
corticosteroidi: desametasone, idrocortisone, prednisone, metilprednisolone	vari	antinfiammatorio	✓		✓	✓	https://doi.org/10.1136/bmj.m3379 https://bit.ly/3qKWWfb https://bit.ly/3cb6uaQ
tocilizumab (Roactemra)	Roche	immunomodulatore	✓	✓	⌚	✓	https://doi.org/10.1136/bmj.m3379 https://bit.ly/3wOGHyR https://bit.ly/3omj7pk https://bit.ly/3cb6uaQ
sarilumab (Kevzara)	Sanofi	immunomodulatore	✓			✓	https://doi.org/10.1136/bmj.m3379 https://bit.ly/3cb6uaQ
anakinra (Kineret)	Swedish Orphan Biovitrum	immunomodulatore			⌚	✓	https://bit.ly/3omj7pk https://bit.ly/3cb6uaQ
Baricitinib (Olumiant)	Eli Lilly	immunomodulatore		✓	⌚	✓	https://bit.ly/3wPBqQF https://bit.ly/3omj7pk https://bit.ly/3cb6uaQ
casirivimab/imdevimab (Ronapeve)	Roche	anticorpo monoclonale	✓	✓	✓	✓	https://doi.org/10.1136/bmj.m3379 https://bit.ly/3kwjAUG https://bit.ly/3a74U8q https://bit.ly/3cb6uaQ https://bit.ly/3Cw4ndO
Regikrona (Regdanvimab)	Celltrion	anticorpo monoclonale			✓		https://bit.ly/3kwjAUG
tixagevimab/cilgavimab (Evushield)	AstraZeneca	anticorpo monoclonale			⌚		https://bit.ly/3omj7pk
Sotrovimab	GSK	anticorpo monoclonale		✓	⌚	✓	https://bit.ly/3jCupEU https://bit.ly/3omj7pk https://bit.ly/3Cw4ndO
Bamlanivimab/etesevimab	Eli Lilly	anticorpo monoclonale		✓	✗	✓	https://bit.ly/3tLsn83 https://bit.ly/3mECdXS https://bit.ly/3Cw4ndO
idrossiclorochina (Plaquenil)	Sanofi	antimalarico	✗	✗		✗	https://doi.org/10.1136/bmj.m3379 https://bit.ly/3cf6uXl https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184 https://bit.ly/3cb6uaQ
ivermectina	vari (farmaco a brevetto scaduto)	vermifugo	✗	✗	✗	✗	https://doi.org/10.1136/bmj.m3379 https://bit.ly/3qDI7Lr https://bit.ly/3ceZLgY https://bit.ly/3CoRfFQ

✗ non approvato-sconsigliato ✓ approvato ⌚ in fase di analisi. Fonti: OMS, FDA, EMA, AIFA, fonti giornalistiche

pazienti trattati con il farmaco l'11% hanno avuto bisogno di un ricovero ospedaliero, contro il 16% del gruppo del placebo, con 17 decessi nel gruppo della fluvoxamina contro 25 nel gruppo del placebo⁵¹⁹. Uno studio retrospettivo condotto dalle università di California San Francisco e Stanford, ha evidenziato che l'assunzione di fluvoxamina o fluoxetina ha ridotto il rischio di mortalità del 26%, mentre per i pazienti che assumevano altri farmaci SSRI la riduzione della mortalità non è stata statisticamente significativa⁵²⁰.

519 Gilmar Reis, Eduardo Augusto dos Santos Moreira-Silva, et al. *Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial*. The Lancet Global Health, oct. 27, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00448-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00448-4)

520 Oskotsky T, Maric I, Tang A, et al. *Mortality Risk Among Patients With COVID-19 Prescribed Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants*. JAMA Netw Open. 2021;4(11):e2133090. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.33090>

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 furetti⁵²¹, animali spesso utilizzati nelle ricerche sui patogeni respiratori perché i loro polmoni sono molto simili a quelli dell'uomo. In un altro esperimento

521 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>

to⁵²² si è osservato che comuni colluttori orali a base di cloruro di cetilpiridinio, Etil lauroil arginato e povidone iodio (PVP-I) riescono ad eliminare il virus nelle colture cellulari, anche se 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 fenofibrico, 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 virus⁵²³.

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 Paxlovid (PF-07321332) e somministrato per via orale, ha dato buoni risultati sia in vitro, dove ha evidenziato attività antivirale contro tutti i coronavirus umani, sia sui modelli animali, mostrando capacità protettiva delle cellule polmonari, sia infine nei test sull'uomo di fase 1, nei quali è stata testata la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica del farmaco⁵²⁴. La sperimentazione clinica di fase 2-3 su pazienti non ospedalizzati a rischio di progressione verso forme severe della malattia ha evidenziato, sulla base dei dati provvisori comunicati da Pfizer con un comunicato stampa, una riduzione dell'89% rispetto ai pazienti trattati con il placebo del rischio di ospedalizzazione/decesso nei pazienti positivi con forme lievi o moderate di Covid-19 ma con fattori di rischio di progressione verso forme severe. Sono inoltre in corso altri due studi di fase 2/3, nei quali il farmaco è stato somministrato rispettivamente a pazienti positivi non a rischio e come profilassi per persone esposte al contatto con il virus⁵²⁵. Il 16 novembre 2021 la Pfizer ha presentato alla FDA la richiesta per l'approvazione dell'uso emergenziale del farmaco⁵²⁶.

Alla stessa classe di farmaci appartiene il Molnupiravir o Lagevrio (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 il virus a RNA utilizzano per replicarsi, ha dato risultati positivi nei test in vitro e sui furetti⁵²⁷, e i risultati provvisori di uno studio clinico di

522 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>

523 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>

524 Dafydd R. Owen Charlotte M. N. Allerton, et al. *An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19*. Science, nov. 2, 2021. <https://doi.org/10.1126/science.abc4784>

525 Pfizer News release, *Pfizer's Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment Candidate Reduced Risk of Hospitalization or Death by 89% in Interim Analysis of Phase 2/3 EPIC-HR Study*. Nov. 5, 2021. <https://bit.ly/3EXZZ7s>

526 Pfizer News release, *Pfizer Seeks Emergency Use Authorization for Novel COVID-19 Oral Antiviral Candidate*, nov. 16, 2021. <https://bit.ly/3kMnk13>

527 Cox, R.M., Wolf, J.D. & Plempner, R.K. *Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in*

Decessi Covid-19 per 100.000 abitanti in Italia, 18 novembre 2021

Valle d'Aosta	385,00
Lombardia	343,82
Friuli Venezia Giulia	326,76
Emilia-Romagna	307,93
Liguria	294,34
Piemonte	277,50
P.A. Trento	254,06
Veneto	245,07
P.A. Bolzano	228,77
ITALIA	224,50
Marche	208,20
Toscana	200,66
Abruzzo	200,19
Puglia	175,02
Umbria	170,63
Molise	169,62
Lazio	155,71
Sicilia	147,18
Campania	143,65
Basilicata	113,96
Sardegna	105,18
Calabria	78,50

Elaborazione su dati ISTAT e Ministero della Salute - Protezione Civile

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 farmaco⁵²⁸. Sulla base di questi risultati, la Gran Bretagna ha approvato, il 4 novembre 2021, l'uso del Lagevrio (nome commerciale del molnupiravir) per il trattamento di forme lievi o moderate di Covid-19 in persone con almeno un fattore di rischio di sviluppare forme severe della malattia, come obesità, età avanzata (>60 anni), diabete mellito o malattie cardiache⁵²⁹. La Merck ha presentato sia alla FDA che all'EMA la richiesta di autorizzazione per l'approvazione del farmaco⁵³⁰. L'EMA ha inoltre comunicato

ferrets. Nat Microbiol (2020). <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00835-2>

528 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>

529 MHRA Press Release, *First oral antiviral for COVID-19, Lagevrio (molnupiravir), approved by MHRA*, nov. 04, 2021. <https://bit.ly/3BK8Zvb>

530 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/3DCO1Qj>

EMA news release, *COVID-19: EMA starts rolling review of molnupiravir*, October

che, oltre alla procedura di rolling review per la concessione dell'autorizzazione al commercio, sta analizzando i dati disponibili al fine di fornire supporto alle nazioni europee che decidessero di utilizzare il farmaco prima dell'approvazione completa, in situazioni di potenziale emergenza⁵³¹.

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 mortalità⁵³².

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'infezione⁵³³. 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-19⁵³⁴.

Una sperimentazione che ha dato buoni risultati in vitro e nei modelli animali è quella dei cosiddetti TIPS (Therapeutic Interfering Particles). Si tratta di particelle innocue per l'uomo ma in grado di replicarsi tramite lo stesso apparato cellulare utilizzato dal virus, riducendone in questo modo la capacità di moltiplicarsi nell'organismo. Nei porcellini d'India queste particelle, somministrate per via intranasale, hanno ridotto di 100 volte la replicazione del virus nei polmoni, dimostrandosi efficaci anche come trattamento profilattico e mantenendo la loro efficacia anche contro le varianti virali⁵³⁵.

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 realizza-

to 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 terapeutico⁵³⁶.

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 screening⁵³⁷ 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 animali⁵³⁸.

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 placebo⁵³⁹. 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 ventila-

536 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/s41556-021-00710-0>

537 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>

538 Li, Z., Wang, Z., Dinh, P.U.C. et al. *Cell-mimicking nanodecoys neutralize SARS-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>

539 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>

25, 2021. <https://bit.ly/3CxEXLH>

531 EMA News release, *COVID-19: EMA and Heads of Medicines Agencies update on molnupiravir*, nov. 11, 2021. <https://bit.ly/3odwzfo>

532 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>

533 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>

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

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

535 Sonali Chaturvedi, Gustavo Vasen, et al. *Identification of a Therapeutic Interfering Particle — a single-administration SARS-CoV-2 antiviral intervention with a high barrier to resistance*. Cell, nov 9, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.11.004>

zione, 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 respiratorio⁵⁴⁰. Sulla base di queste evidenze, anche l'EMA ha approvato l'utilizzo del desametasone per il trattamento di pazienti che richiedono ossigeno o ventilazione meccanica⁵⁴¹. 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 mortalità⁵⁴². 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 febbrili⁵⁴³. 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%⁵⁴⁴. 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-19⁵⁴⁵.

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 RECOVERY⁵⁴⁶ 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.

Altri studi condotti sul tocilizumab e sul sarilumab, per i pazienti in

condizioni severe o critiche, hanno dato risultati contrastanti⁵⁴⁷: 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 2020⁵⁴⁸. 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 meccanica⁵⁴⁹. 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 concesso⁵⁵⁰ 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 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 avverse⁵⁵¹. 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

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

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

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

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

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

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

548 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>

549 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>

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

551 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>

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

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

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

543 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)

544 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)

545 European Medicine Agency, *Insufficient data on use of inhaled corticosteroids to treat COVID-19*, may 27, 2021. <https://bit.ly/3wEv9g3>

546 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)

è stata riscontrata una riduzione della mortalità⁵⁵². Uno studio osservazionale realizzato in Spagna⁵⁵³ 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 terapeutica⁵⁵⁴. L'EMA ha avviato la valutazione dell'estensione di utilizzo di questo farmaco per il trattamento di pazienti ospedalizzati Covid-19 di età superiore ai dieci anni che richiedono la somministrazione di ossigeno supplementare⁵⁵⁵.

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 cura⁵⁵⁶.

A seguito delle evidenze emerse da questi e da altri studi, in Italia l'AIFA ha inserito dapprima il tocilizumab⁵⁵⁷, e successivamente sarilumab, baricitinib e anakinra⁵⁵⁸, 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

decessi⁵⁵⁹. 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 deceduti⁵⁶⁰.

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 trascorse 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 trattati⁵⁶¹.

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 dosi⁵⁶².

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 superiore⁵⁶³.

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

552 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)

553 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>

554 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>

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

556 Evdokia 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>

557 AIFA, *Utilizzo di tocilizumab per la terapia dei pazienti affetti da COVID-19*, 18 giugno 2021. <https://bit.ly/3j4xtK3>

558 AIFA, *AIFA rende disponibili i medicinali anakinra, baricitinib e sarilumab per il trattamento del COVID-19*, 28 settembre 2021. <https://bit.ly/3j4xtK3>

559 Jean-Claude Tardif, Nadia Bouabdallaoui, Philippe L 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)

560 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)

561 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>

562 Spyropoulos AC, Goldin M, Gianni 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>

563 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>

terapia⁵⁶⁴.

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'infezione⁵⁶⁵, 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-19⁵⁶⁶.

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 milioni 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-19⁵⁶⁷.

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 studio⁵⁶⁸ 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 meccanica⁵⁶⁹. La stessa

564 News Release, RECOVERY trial finds aspirin does not improve survival for patients hospitalised with COVID-19, June 8, 2021. <https://bit.ly/3ANkySw>

565 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>

566 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>

567 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>

568 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>

569 Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. Effect of Convalescent Plasma on Organ Support-Free Days in Critically Ill Patients With COVID-19: A

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 malattia⁵⁷⁰. 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 pazienti trattati in termini di riduzione del rischio di peggioramento respiratorio o di morte nei primi trenta giorni di ricovero⁵⁷¹.

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. I primi due anticorpi monoclonali specifici contro il SARS-CoV-2 hanno ottenuto l'approvazione per l'uso in emergenza da parte della FDA americana già nel novembre 2020⁵⁷². 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 imdevimab⁵⁷³. I risultati del trial clinico 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 sintomi⁵⁷⁴.

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,

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/NEJMoa2103784>

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*, May 14, 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>

570 FDA In Brief: FDA Updates Emergency Use Authorization for COVID-19 Convalescent Plasma to Reflect New Data, Feb 4, 2021. <https://bit.ly/37Yz11o>

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

572 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>

573 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>

574 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>

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 significative⁵⁷⁵. 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-2⁵⁷⁶.

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 1,3⁵⁷⁷. 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. progioni o case di riposo)⁵⁷⁸.

Il secondo anticorpo monoclonale approvato dalla FDA a novembre 2020, 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 ambulatoriali⁵⁷⁹, 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 secondo⁵⁸⁰ il farmaco si è rivelato privo di efficacia sui pazienti ospedalizzati, tanto che lo studio è stato interrotto prima del completamento⁵⁸¹. Nel terzo studio, denominato BLAZE-1, l'associazione

575 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>

576 WHO, *Therapeutics* cit. <https://bit.ly/3dSM2Nj>

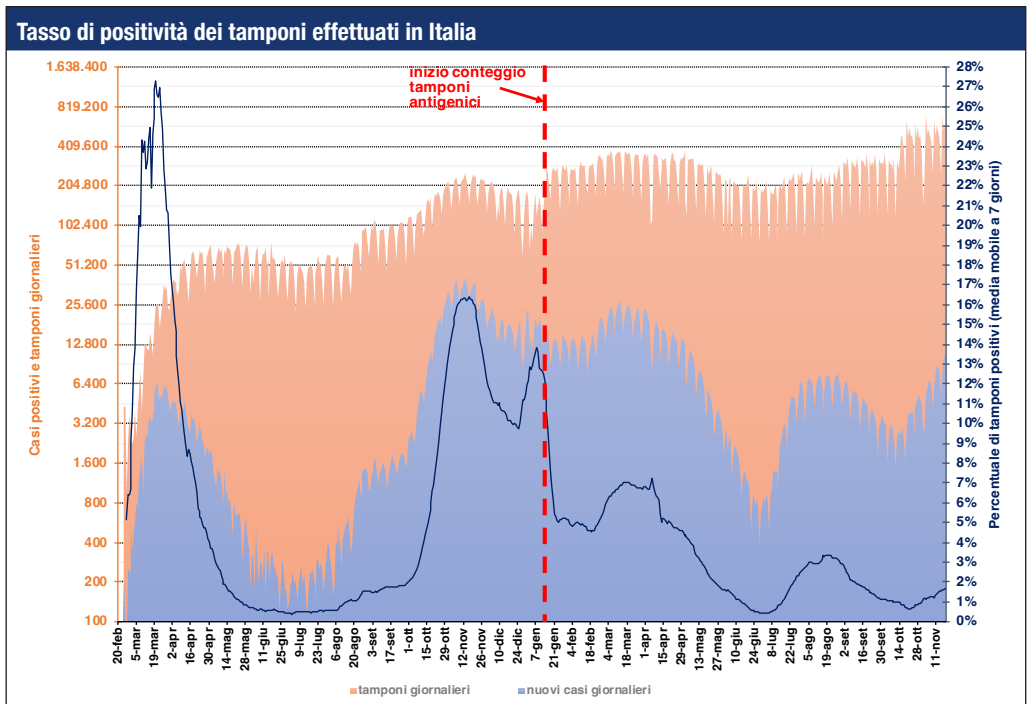
577 Meagan P. O'Brien, Eduardo Forleo-Neto, et al. *Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19*. NEJM, aug. 4, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109682>

578 FDA authorizes REGEN-COV monoclonal antibody therapy for post-exposure prophylaxis (prevention) for COVID-19, July 31, 2021. <https://bit.ly/3xybNcx>

579 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>

580 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>

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



Elaborazione su dati Ministero della Salute - Protezione Civile

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 placebo⁵⁸².

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 ridurne l'efficacia. Un gruppo di ricercatori ha mappato⁵⁸³ tutte le mutazioni dell'area RBD (Receptor binding domain) della proteina spike del virus, verificando se queste mutazioni possano influenzare la capacità di legarsi al RBD sia del cocktail di Regeneron che del LY-CoV016 di Lilly. Oltre a scoprire alcune mutazioni aminoacidiche che sfuggono ai due farmaci, la mappatura ha permesso di identificare mutazioni virali emerse in un paziente persistentemente infetto trattato con il 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 diffuse⁵⁸⁴. Sem-

582 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>

583 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>

584 Richard Copin, Alina Baum, *The monoclonal antibody combination REGEN-*

bra 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 Regeneron⁵⁸⁵. Sulla base di queste evidenze la FDA il 9 febbraio 2021 ha concesso l'autorizzazione piena 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 malattia⁵⁸⁶. 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 decesso⁵⁸⁷. Per questo cocktail tuttavia la costante evoluzione della situazione, con l'emergere di nuove varianti, come Beta e Gamma, ha evidenziato in molteplici ricerche una progressiva perdita di efficacia⁵⁸⁸.

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 all'inizio di marzo 2021 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 malattia⁵⁸⁹. Successivamente, il 2 novembre l'EMA ha comunicato di avere interrotto la rolling review del cocktail Lilly su richiesta dell'azienda⁵⁹⁰, e l'11 novembre ha racco-

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>

585 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>

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

587 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>

588 Perna 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>

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>

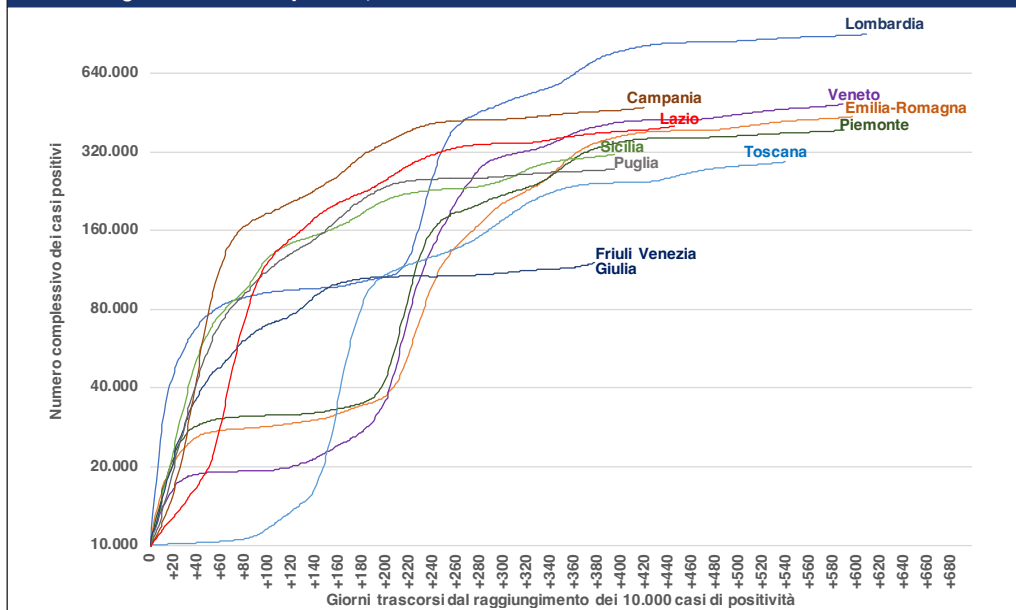
589 EMA News, *EMA issues advice on use of antibody combination (bamlanivimab / etesevimab)*, Mar 05, 2021. <https://bit.ly/2VK9CFy>

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>

590 EMA News, *EMA ends rolling review of the antibodies bamlanivimab and etesevimab for COVID-19 following withdrawal by Lilly*, Nov. 2, 2021. <https://bit.ly/3mECdXS>

Le dieci Regioni italiane con più casi, 18 novembre 2021



Dati Ministero della Salute - Protezione Civile

mandato l'autorizzazione del cocktail Regeneron 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 malattia⁵⁹¹.

L'EMA ha inoltre approvato nella stessa data un secondo anticorpo monoclonale, CT-P59 o regdanvimab, prodotto per l'Europa dalla filiale ungherese della società farmaceutica coreana Celltrion, 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 malattia⁵⁹². La sperimentazione di fase 2/3 di questo monoclonale, 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 rispetto al placebo di 3,4-6,4 giorni⁵⁹³.

Un terzo anticorpo monoclonale approvato da varie agenzie regolatorie è il VIR-7831 (sotrovimab), al quale è stato dato il nome commerciale Xevudy, 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 mutazioni⁵⁹⁴. I risultati di un trial clinico per il trattamento precoce del Covid-19 con il sotrovimab in adulti ad alto rischio di ospedalizzazione ha evidenzia-

[ly/3mECdXS](https://bit.ly/3mECdXS)

591 EMA News release, *COVID-19: EMA recommends authorisation of two monoclonal antibody medicines*, Nov. 11, 2021. <https://bit.ly/3kwjAUG>

592 EMA News release, *cit.*, Nov. 11, 2021. <https://bit.ly/3kwjAUG>

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

594 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>

to una riduzione dell'85% del rischio di ricovero e decesso⁵⁹⁵. Dopo aver fornito il 21 maggio 2021 l'EMA ha annunciato di aver ricevuto da GSK la richiesta di autorizzazione del farmaco per trattare adulti e adolescenti con Covid-19 che non richiedono somministrazione di ossigeno e che sono a rischio di sviluppare forme severe della malattia⁵⁹⁶. Il 26 maggio il farmaco ha ricevuto l'autorizzazione all'utilizzo in emergenza negli USA da parte della FDA⁵⁹⁷.

In Italia il Ministero della Salute, in attesa dell'autorizzazione piena da parte dell'EMA, ha autorizzato in via temporanea tre anticorpi monoclonali, affidandone la distribuzione al Commissario straordinario per l'emergenza e il monitoraggio dell'utilizzo all'AIFA: casirivimab/imdevimab, bamlanivimab/etesevimab e sotrovimab. La somministrazione è consentita ai 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. 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 autorizzati⁵⁹⁸. L'AIFA ha infine revocato l'autorizzazione all'utilizzo del bamlanivimab in monoterapia⁵⁹⁹.

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'infezione⁶⁰⁰. 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. L'utilizzo degli anticorpi monoclonali mantiene una considerevole efficacia anche nel trattamento delle infezioni post-vaccinali, soprattutto nei pazienti con più comorbidità e ad alto rischio di complicazioni. In una ricerca realizzata negli USA dalla Mayo Clinic su una coorte

di circa 1.400 persone con infezione post-vaccino, 107 (7,7%) hanno richiesto l'ospedalizzazione entro quattro settimane dalla diagnosi di positività, con un tasso di ricoveri significativamente maggiore tra i pazienti che avevano più comorbidità. Il 2,6% dei pazienti trattati con i monoclonali (circa il 90% con Roche e il resto con Lilly) ha avuto bisogno del ricovero ospedaliero, contro il 10,7% di quelli non trattati. Nel complesso, la somministrazione di monoclonali a questi pazienti ha ridotto del 77% il rischio di ospedalizzazione⁶⁰¹.

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 Gamma⁶⁰². 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 potenza di neutralizzazione mostrata da questo anticorpo, che permette di utilizzare un dosaggio più basso rispetto ad altri trattamenti analoghi attualmente in uso.
- 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 AstraZeneca⁶⁰³. 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-19⁶⁰⁴. 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 sintomi⁶⁰⁵. AstraZeneca ha presentato a FDA la richiesta per una autorizzazione di uso emergenziale di AZD7442 per la profilassi delle forme sintomatiche di Covid-19⁶⁰⁶, e l'EMA ha avviato la rolling review del farmaco⁶⁰⁷. Al momento il Bahrein è l'unica nazione che ha autorizzato l'uso

595 Anil Gupta, Yaneicy Gonzalez-Rojas, et al. *Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab*. NEJM, oct. 27, 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107934>

596 EMA News release, *EMA receives application for marketing authorisation for Xevudy (sotrovimab) for treating patients with COVID-19*, nov. 18, 2021. <https://bit.ly/30E10CM>

EMA News release, *EMA issues advice on use of sotrovimab (VIR-7831) for treating COVID-19*, may 21, 2021. <https://bit.ly/3wquHSH>

597 FDA News release, *Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19*, may 26, 2021. <https://bit.ly/3jCupEU>

598 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>

599 AIFA, *Determina n. DG/557/2021 del 6 maggio 2021*. G.U. n. 108 del 7 maggio 2021. <https://bit.ly/3hQC5Tt>

600 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>

601 Dennis M Bierle, Ravindra Ganesh, et al. *Monoclonal Antibody Treatment of Breakthrough COVID-19 in Fully Vaccinated Individuals with High-Risk Comorbidities*, The Journal of Infectious Diseases, 2021;, jia570, <https://doi.org/10.1093/infdis/jia570>

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

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

604 AstraZeneca news release, *AZD7442 PROVENT Phase III prophylaxis trial met primary endpoint in preventing COVID-19*, Aug 20, 2021. <https://bit.ly/3iBk2QK>

605 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>

606 AstraZeneca news release, *AZD7442 request for Emergency Use Authorization for COVID-19 prophylaxis filed in US*, October 5, 2021. <https://bit.ly/3uN126H>

607 EMA News release, *EMA starts rolling review of Evusheld (tixagevimab and cilgavimab)*, october 14, 2021. <https://bit.ly/3BW7ivE>

emergenziale di questo farmaco⁶⁰⁸.

- 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 2021⁶⁰⁹.

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, Delta, Epsilon, Iota, Kappa⁶¹⁰;
- Una ricerca alla quale ha preso parte anche l'Ospedale Sacco-Fatebenefratelli 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 umani⁶¹¹;
- 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 tetraivalenti, 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 virali⁶¹²;
- 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 virali⁶¹³.

608 Reuters, *Bahrain authorizes AstraZeneca's anti-COVID drug for emergency use*, nov. 14, 2021. <https://reut.rs/2YL3nY>

609 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>

610 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>

611 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>

612 Shane Mierscha, Zhijie Li, et al. *Tetravalent 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>

613 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*

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 attivi 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 efficaci⁶¹⁴.

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'"incastrò" 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 passare 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 umane⁶¹⁵.

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 rapporto⁶¹⁶ 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,

a highly conserved epitope. Immunity, Aug. 19, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.08.016>

614 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>

615 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>

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

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"⁶¹⁷, 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 minacce 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 documento⁶¹⁸, pubblicato il 30 settembre 2021, rileva come la varian-

617 Global Health Summit, *The Rome Declaration*, may 21, 2021. <https://bit.ly/346WjA7>

618 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>

te 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 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 2021⁶¹⁹, 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 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 nu-

619 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/3AZEjW5>

619 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/3AZEjW5>

mero 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 ufficiali⁶²⁰.

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 orientale⁶²¹. 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 popolazione⁶²². La seconda edizione del rapporto OMS sull'impatto di Covid-19 sui sistemi sanitari⁶²³, 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 state dirottate verso il contrasto del Covid-19; dall'altro, molte persone hanno avuto difficoltà ad accedere ai servizi, soprattutto nel conte-

620 World health statistics 2021: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2021. <https://bit.ly/3hPIAuw>

621 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/dyab207>

622 Clarke J M, Majeed A, Beaney T. *Measuring the impact of covid-19* BMJ 2021; 373 :n1239 <https://doi.org/10.1136/bmj.n1239>

623 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>

sto nel contesto dei lockdown dovuti alla pandemia⁶²⁴.

Lo stesso trend si osserva per quanto riguarda le vaccinazioni infantili essenziali. L'ultimo rapporto disponibile, realizzato da OMS e UNICEF⁶²⁵, 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.

Tra il 2000 e il 2020, le campagne di vaccinazione contro il morbillo hanno ridotto la mortalità del 94%, salvando oltre 30 milioni di persone, perlopiù bambini, dalla morte. Dopo una costante diminuzione tra il 2000 e il 2016, l'incidenza del morbillo è tornata a salire tra il 2017 e il 2019 e si è successivamente ridotta nuovamente nel 2020. Secondo un rapporto congiunto di OMS e CDC, tuttavia, nel 2020 22 milioni di bambini hanno mancato la prima dose vaccinale, tre in più dell'anno precedente, e 24 campagne vaccinali programmate in 23 paesi sono state rimandate, lasciando oltre 93 milioni di persone a rischio⁶²⁶.

Secondo i più recenti dati UNICEF⁶²⁷, 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'UNICEF⁶²⁸, 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

624 World Health Organization, *Global tuberculosis report 2021*. Geneva: 2021.

Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://bit.ly/3BOef1O>

625 WHO news, *COVID-19 pandemic leads to major backsliding on childhood vaccinations, new WHO, UNICEF data shows*, July 15, 2021. <https://bit.ly/3hTmeTL>

626 WHO news release, *Global progress against measles threatened amidst COVID-19 pandemic*, nov. 10, 2021. <https://bit.ly/3C8iMv0>

Dixon MG, Ferrari M, Antoni S, et al. *Progress Toward Regional Measles Elimination — Worldwide, 2000–2020*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70:1563–1569.

DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7045a1>

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

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

93% dei paesi del mondo, secondo una indagine⁶²⁹ dell'OMS condotta tra giugno ad agosto 2020 in 130 paesi di tutti i continenti. L'indagine evidenzia l'impatto devastante del Covid-19 sull'accesso ai servizi di salute mentale e sottolinea l'urgente necessità di maggiori finanziamenti per questi servizi, che in tutto il mondo sono generalmente sottofinanziati. Il lutto, l'isolamento, la perdita di reddito e la paura stanno innescando condizioni di salute mentale o esacerbando quelle esistenti, con l'effetto di veder crescere il consumo di alcol e droghe, insonnia e ansia. Nel frattempo, il Covid-19 è esso stesso causa di complicazioni neurologiche e mentali, come delirio, agitazione, e persino ictus. Le persone con disturbi mentali, neurologici o da abuso di sostanze, sono anche più vulnerabili all'infezione da SARS-CoV-2, e sono soggette ad un rischio maggiore di esiti gravi e di morte.

Un report di Eurofond, l'agenzia europea per il miglioramento delle condizioni di vita e di lavoro, ha segnalato per quanto riguarda i 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 nazionali⁶³⁰.

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 sviluppo⁶³¹.

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 mondiale⁶³². Il Programma di Sviluppo delle Nazio-

ni Unite (UNDP) in un report pubblicato nel mese di luglio 2020⁶³³ 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 rapporto⁶³⁴, accompagnato da un articolo su *Lancet*⁶³⁵, 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".

work. Seventh edition, 25 gennaio 2021. <https://bit.ly/36cmfM2>

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

634 WHO regional office for Europe, *Drawing light from the pandemic: A new strategy for health and sustainable development*, settembre 2021. <https://bit.ly/3hzwWkA>

635 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)

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

630 D. Ahrendt et al. cit.. <https://doi.org/10.2806/76802>

631 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>

632 International Labor Association, *ILO Monitor: COVID-19 and the world of*

Indicatori dell'epidemia per regione, 18 novembre 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		
Veneto	306	55	18.267	18.628	8	11.892	465.809	496.329	7.362.151	8.020.394	15.382.545	383,89	317.005,54
Lombardia	584	56	17.845	18.485	8	34.269	858.153	910.907	11.647.306	7.567.097	19.214.403	185,46	192.780,36
Lazio	606	81	12.962	13.649	4	8.908	386.136	408.693	6.078.730	4.543.771	10.622.501	238,59	185.682,22
Campania	296	24	12.897	13.217	3	8.159	458.295	479.671	5.663.868	1.975.927	7.639.795	232,70	134.509,14
Emilia-Romagna	456	45	11.529	12.030	10	13.689	416.703	442.422	6.402.847	3.724.069	10.126.916	270,61	227.799,00
Sicilia	345	43	9.346	9.734	3	7.125	299.782	316.641	3.458.391	3.666.878	7.125.269	201,08	147.189,66
Toscana	268	41	7.236	7.545	4	7.361	281.040	295.946	4.934.663	2.687.483	7.622.146	205,68	207.782,28
Piemonte	296	30	6.524	6.850	8	11.858	372.856	391.564	3.757.016	5.055.546	8.812.562	160,30	206.228,15
Friuli Venezia Giulia	189	23	5.140	5.352	2	3.917	115.086	124.355	2.341.561	1.240.176	3.581.737	446,46	298.788,57
P.A. Bolzano	71	9	3.975	4.055	1	1.221	78.176	83.452	699.705	1.768.438	2.468.143	759,77	462.445,87
Puglia	152	15	3.639	3.806	1	6.873	266.042	276.721	3.010.384	1.527.093	4.537.477	96,92	115.547,66
Calabria	124	10	3.655	3.789	1	1.474	85.156	90.419	1.127.348	247.885	1.375.233	201,79	73.239,20
Marche	64	22	3.429	3.515	0	3.126	112.989	119.630	1.448.298	246.496	1.694.794	234,11	112.880,46
Abruzzo	90	11	3.128	3.229	0	2.573	79.678	85.480	1.540.277	1.221.107	2.761.384	251,23	214.850,89
Liguria	97	12	2.464	2.573	0	4.444	111.264	118.281	1.771.257	1.087.419	2.858.676	170,42	189.340,74
Sardegna	42	10	2.012	2.064	1	1.681	73.756	77.501	1.348.482	891.868	2.240.350	129,14	140.177,38
Umbria	40	7	1.529	1.576	1	1.476	63.509	66.561	1.220.767	1.130.123	2.350.890	182,19	271.775,11
Basilicata	22	2	913	937	0	624	29.659	31.220	469.665	25.268	494.933	171,12	90.385,68
P.A. Trento	27	5	867	899	0	1.384	48.267	50.550	738.297	695.052	1.433.349	165,03	263.122,93
Molise	5	1	289	295	0	503	14.137	14.935	281.283	13.030	294.313	99,48	99.246,66
Valle d'Aosta	8	1	276	285	0	477	11.847	12.609	114.837	147.078	261.915	230,03	211.400,78
ITALIA	4.088	503	127.922	132.513	55	133.034	4.628.340	4.893.887	65.417.133	47.482.198	112.899.331	223,62	190.523,07

Elaborazione su dati Ministero della Salute - Protezione Civile e Istat

In un report dell'ottobre 2020⁶³⁶, 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 studio⁶³⁷ dell'OECD (Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico) sostiene che la chiusura delle scuole in tutto il mondo nel corso del 2020 ha portato a perdite di apprendimento che avranno un impatto economico duraturo sia sugli studenti interessati che su ogni nazione. Lo studio suggerisce che gli studenti colpiti dalle chiusure potrebbero attendersi un reddito inferiore di circa il 3% per tutta la loro vita lavorativa, mentre per le nazioni, la minore crescita a lungo termine legata a tali perdite potrebbe produrre un PIL annuale inferiore mediamente dell'1,5% in media per il resto del secolo. Nelle aree più povere del mondo la recessione economica può trasformarsi velocemente in carenza dei mezzi di sussistenza primaria. In una dichiarazione congiunta, l'OMS, la FAO (Fondo mondiale per l'agricoltura e l'alimentazione) e il WTO (Organizzazione mondiale per il commercio) hanno sottolineato come la disponibilità di cibo per milioni di persone in tutto il mondo dipenda dal commercio internazionale. Man mano che le nazioni adottano misure volte a fermare l'accelerazione della pandemia di Covid-19, è necessario minimizzare i potenziali impatti sulle catene di approvvigionamento alimentare, per evitare di innescare fenomeni distorsivi quali l'aumento dei prezzi e la penuria di generi alimentari di prima necessità, con effetti particolar-

636 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>

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

mente 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 guida⁶³⁸ 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 comorbilità, e di curare particolarmente l'igiene nei luoghi di detenzione per prevenire il diffondersi dell'epidemia.

La crisi pandemica sta avendo infine un pesante impatto socio-politico. L'adozione da parte dei governi di misure eccezionali per contenere la diffusione del virus ha portato ad inevitabili compressioni

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

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 risoluzione⁶³⁹ con la quale sottolinea che “anche in uno stato di emergenza pubblica, i principi fondamentali dello Stato di diritto, della democrazia e del rispetto dei diritti fondamentali devono prevalere e che tutte le misure di emergenza, le deroghe e le limitazioni sono soggette a tre condizioni generali, ovvero la necessità, la proporzionalità in senso stretto e la temporaneità”.

La Civil Liberties Union for Europe, ONG con sede a Berlino che monitora lo stato dei diritti civili nei paesi dell'Unione Europea, ha pubblicato un report⁶⁴⁰ 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, 18 novembre) i casi confermati totali in Italia sono 4.893.887, compresi 133.034 decessi e 4.628.340 persone guarite. Sui 132.513 casi attualmente positivi, 127.922 (96,5%) si trovano in isolamento domiciliare, 4.088 (3,1%) sono ricoverati con sintomi lievi o medi, e 503 (0,4%) sono ricoverati in terapia intensiva. Il 14,1% dei casi attualmente positivi si trova in Veneto, seguono Lombardia (13,9%), Lazio (10,3%) e Campania (10%). In Lombardia si sono registrati 34.269 decessi, il 25,8% del totale; seguono l'Emilia-Romagna (13.689, 10,3%), e il Veneto (11.892, 8,9%).

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 ospedalieri⁶⁴¹. L'ultimo report disponibile, relativo alla settimana tra il 5 e l'11 novembre, e che fotografa le infezioni avvenute nella seconda metà di ottobre, segnala per la quarta settimana consecutiva un peggioramento degli indicatori epidemiologici: l'incidenza è passata infatti da 53 a 78 casi settimanali per 100.000 abitanti, con un aumento dei casi del 48,5%, contro il +14% della settimana precedente. Il tasso di trasmissibilità Rt nazionale è in aumento a 1,21 rispetto all'1,15% della settimana precedente, rimanendo al di sopra della soglia epidemica per la seconda settimana consecutiva. Il profilo complessivo di rischio è classificato basso per la Calabria e moderato per tutte le altre regioni, con il Friuli-Venezia Giulia a rischio di progressione ad uno scenario peggiore nel caso in cui il trend degli indicatori epidemiologici dovesse rimanere negativo. Solo Molise, Basilicata, Puglia e Sardegna si trovano al di sopra dei 50 casi settimanali

639 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>

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

641 Ministero della Salute, *Monitoraggi Covid-19*, <https://bit.ly/3mqUBiq>

per 100.000 abitanti; i valori più elevati sono quelli della Provincia di Bolzano (316) e del Friuli-Venezia Giulia (233). L'incidenza più bassa si registra in Molise (29,7) e Basilicata (29,4).

La Regione che nella settimana considerata ha fatto registrare il maggior numero di casi positivi è stata la Lombardia (5.660 casi, +67%); seguono il Veneto (5.596, +53%), il Lazio (5.132, +43%), la Campania (4.928, +31%) e l'Emilia-Romagna (3.897, +56%). Il numero più basso di casi, 73, è stato registrato in Valle d'Aosta.

Nove Regioni o Pp.Aa. nella settimana considerata sono riuscite ad effettuare per tutti i casi positivi una regolare indagine epidemiologica, contro le otto della settimana precedente, e in ulteriori dieci regioni, contro le 11 della settimana precedente, sono stati tracciati almeno il 95% dei casi. La Regione con il livello di tracciamento più basso è il Veneto con l'85,4% dei casi tracciati. In significativa crescita, da 8.326 a 11.001, il numero dei casi non associati a catene di trasmissione note, mentre è in diminuzione dal 35% al 34% la percentuale di casi positivi individuati attraverso l'attività di tracciamento, ed aumenta dal 47% al 48% la percentuale dei casi rilevati attraverso la comparsa dei sintomi. Stabile al 18% la percentuale di casi rilevati tramite attività di screening.

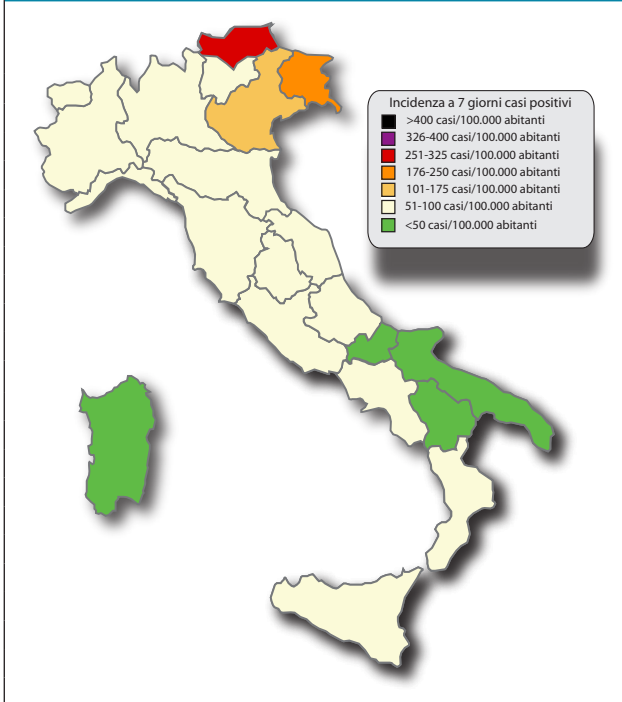
Nel complesso, i casi positivi diagnosticati nella settimana compresa tra il 5 e l'11 novembre sono stati 46.731, in aumento del 48,5% rispetto alla settimana precedente. Nella settimana oggetto di analisi sono stati effettuati 3.448.381 tamponi tra molecolari e antigenici, in significativo aumento (+18%) rispetto alla settimana precedente, con un tasso di positività in aumento dall'1,1% all'1,4%.

L'indice di trasmissione nazionale (Rt), che viene calcolato sui casi sintomatici, è risultato in aumento da 1,15 a 1,21, per la seconda settimana di fila al di sopra della soglia epidemica. A livello regionale, l'indice è rimasto stabile ($\pm 0,4$ rispetto alla settimana precedente) in sette regioni, ed è aumentato in tutte le altre. L'indice Rt risulta inferiore a 1 soltanto in Molise (0,93). Il valore più elevato, 1,42 in Provincia di Bolzano.

La pressione sul sistema assistenziale continua ad aumentare, seppur rimanendo su livelli sostenibili, ma è in alcune regioni sono stati avvicinati o superati i valori soglia. Il livello di occupazione dei posti letto è passato infatti dal 5,3% al 6,1% nelle aree mediche e dal 4% al 4,4% nei reparti di terapia intensiva. I valori più elevati di occupazione per i posti letto nelle aree mediche si registrano in Calabria (11,3%) e nella provincia di Bolzano (13,6%), contro un valore soglia del 15%. Il valore soglia del 10% per le terapie intensive è stato invece raggiunto nelle Marche (10%) e superato in Friuli-Venezia Giulia (10,9%). Nel corso della settimana 5 - 11 novembre il numero dei ricoverati nei reparti ospedalieri è aumentato del 15,2%, con 3.509 ricoverati contro 3.045 della settimana precedente, mentre i ricoverati in terapia intensiva all'11 novembre erano 422, il 10,2% rispetto a sette giorni prima. Nella settimana considerata vi sono stati 244 nuovi ingressi in terapia intensiva contro i 189 della settimana precedente.

In conclusione, il monitoraggio della settimana 5 - 11 novembre evidenzia un ulteriore marcato peggioramento degli indicatori epidemiologici per la quarta settimana consecutiva, con incidenza e Rt in significativo aumento. La situazione dei servizi ospedalieri è in lieve peggioramento, e cominciano ad affiorare situazioni di criticità in alcune regioni. L'incidenza settimanale è molto al di sopra del valore di sicurezza di 50 casi settimanali per 100.000 abitanti e richiede un attento monitoraggio della situazione, anche alla luce della recrudescenza dell'epidemia in molti paesi dell'Europa orientale. Una più elevata copertura vaccinale, il completamento dei cicli di vaccinazione

Fase 2: monitoraggio regionale 5 - 11 novembre 2021



Regione/Pa	incidenza per 100.000 abitanti	Trend	Rt medio 14 gg [intervallo di confidenza]	Trend	% occupazione aree mediche	T.I.
Abruzzo	74,8	★	1,30 [0,99-1,65]	↔	6,2%	3,3%
Basilicata	29,4	↑	1,40 [0,49-2,48]	↑	6,6%	1,6%
Calabria	64,8	↑	1,15 [0,72-1,57]	↔	11,3%	5,3%
Campania	86,8	↑	1,28 [1,05-1,48]	↑	8,3%	2,3%
Emilia-Romagna	87,7	↑	1,19 [1,04-1,33]	↑	4,6%	4,5%
Friuli-V. Giulia	233,0	↑	1,56 [1,24-1,89]	↑	9,9%	10,9%
Lazio	89,7	↑	1,27 [1,07-1,42]	↔	8,3%	5,7%
Liguria	78,8	↑	1,18 [1,00-1,36]	↑	6,0%	4,0%
Lombardia	56,8	↑	1,14 [1,00-1,28]	↔	6,4%	2,9%
Marche	88,1	↑	1,16 [0,87-1,45]	↑	7,2%	10,0%
Molise	29,7	↑	0,93 [0,11-2,12]	↑	3,4%	2,6%
Piemonte	58,9	↑	1,09 [0,94-1,22]	↔	4,2%	3,7%
P.A. Bolzano	316,3	↑	1,42 [1,12-1,64]	↑	13,6%	6,3%
P.A. Trento	76,0	↑	1,39 [1,00-1,97]	↑	3,9%	2,2%
Puglia	40,8	↑	1,25 [0,87-1,63]	↔	5,7%	3,6%
Sardegna	32,3	↑	1,17 [0,64-1,67]	↑	2,9%	3,9%
Sicilia	66,6	↑	1,08 [0,89-1,31]	↔	8,9%	5,6%
Toscana	71,9	↑	1,21 [1,10-1,32]	↑	5,4%	4,2%
Umbria	67,1	↑	1,27 [0,90-1,76]	↑	5,1%	4,7%
Valle d'Aosta	58,9	↑	1,12 [0,57-1,77]	↑	6,0%	0,0%
Veneto	115,3	↑	1,17 [1,05-1,30]	↑	3,8%	5,2%
ITALIA	78,0	↑	1,21 [1,08-1,31]	↑	6,1%	4,4%

Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità - Cabina di Regia ai sensi del DM Salute 5 maggio 2020

ne ed il mantenimento di una elevata risposta immunitaria attraverso le dosi di richiamo nelle categorie indicate dalle disposizioni ministeriali, rappresentano gli strumenti principali per prevenire un ulteriore aumento della circolazione del virus sostenuta da varianti emergenti. È infine necessario il capillare tracciamento e contenimento dei dati, e continuare a mantenere elevata l'attenzione e rispettare le misure ed i comportamenti più appropriati per prevenire l'aumento della diffusione virale. Le misure di distanziamento, l'uso delle mascherine e l'igiene delle mani rimangono la migliore barriera contro il virus e la contemporanea circolazione di altri virus respiratori come l'influenza. 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 ottobre 2020 e il 30 settembre 2021 (ultimi dati ISTAT disponibili), il numero complessivo dei decessi è stato pari a 723.549, corrispondente ad un incremento del 12,1% rispetto alla media del quinquennio 2015-2019. Nel mese di settembre 2021 si sono registrati 49.960 decessi, l'1,3% in più rispetto a settembre 2020, il 7,3% in più rispetto alla media del quinquennio 2015-2019. Dall'analisi dei dati sulla mortalità complessiva pubblicati dall'Istat⁶⁴², e relativi al periodo 1 gennaio 2020-30 settembre 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%;

⁶⁴² Istat, *Decessi e cause di morte: cosa produce l'Istat*, aggiornamento al 18 novembre 2021. <https://www.istat.it/it/archivio/240401>

- 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);

- il trimestre maggio-luglio 2021 è stato caratterizzato da un progressivo riallineamento del numero complessivo dei decessi con la media del quinquennio 2015-2019;
- i mesi di agosto e settembre 2021 hanno invece registrato un significativo incremento della mortalità concentrato nelle regioni del Mezzogiorno: Campania +9%, Sardegna +14%, Puglia +17%, Calabria +20%, Sicilia +21%. Significativo in questo bimestre anche l'incremento della mortalità in Toscana (+11%) e Umbria (+12%).

Quali misure sono state prese in Italia?

Il 31 gennaio 2020 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 sociali⁶⁴³.

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 ri-

643 Decreto legge dell'8 ottobre 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n. 241 dell'8 ottobre 2021. Legge n. 133 del 24 settembre 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n. 235 del 1 ottobre 2021. Decreto Legge del 21 settembre 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n. 226 del 21 settembre 2021. Legge n. 126 del 16 settembre 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, n. 224 del 18 settembre 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. 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.

petto dei protocolli di regolamentazione sottoscritti dal Governo, dai Ministeri competenti e dalle Parti Sociali finalizzati al contenimento della diffusione dell'epidemia⁶⁴⁴;

- 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 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. Sul sito del Governo Italiano è possibile avere una situazione aggiornata della classificazione epidemiologica di ciascuna regione e delle limitazioni in vigore⁶⁴⁵.

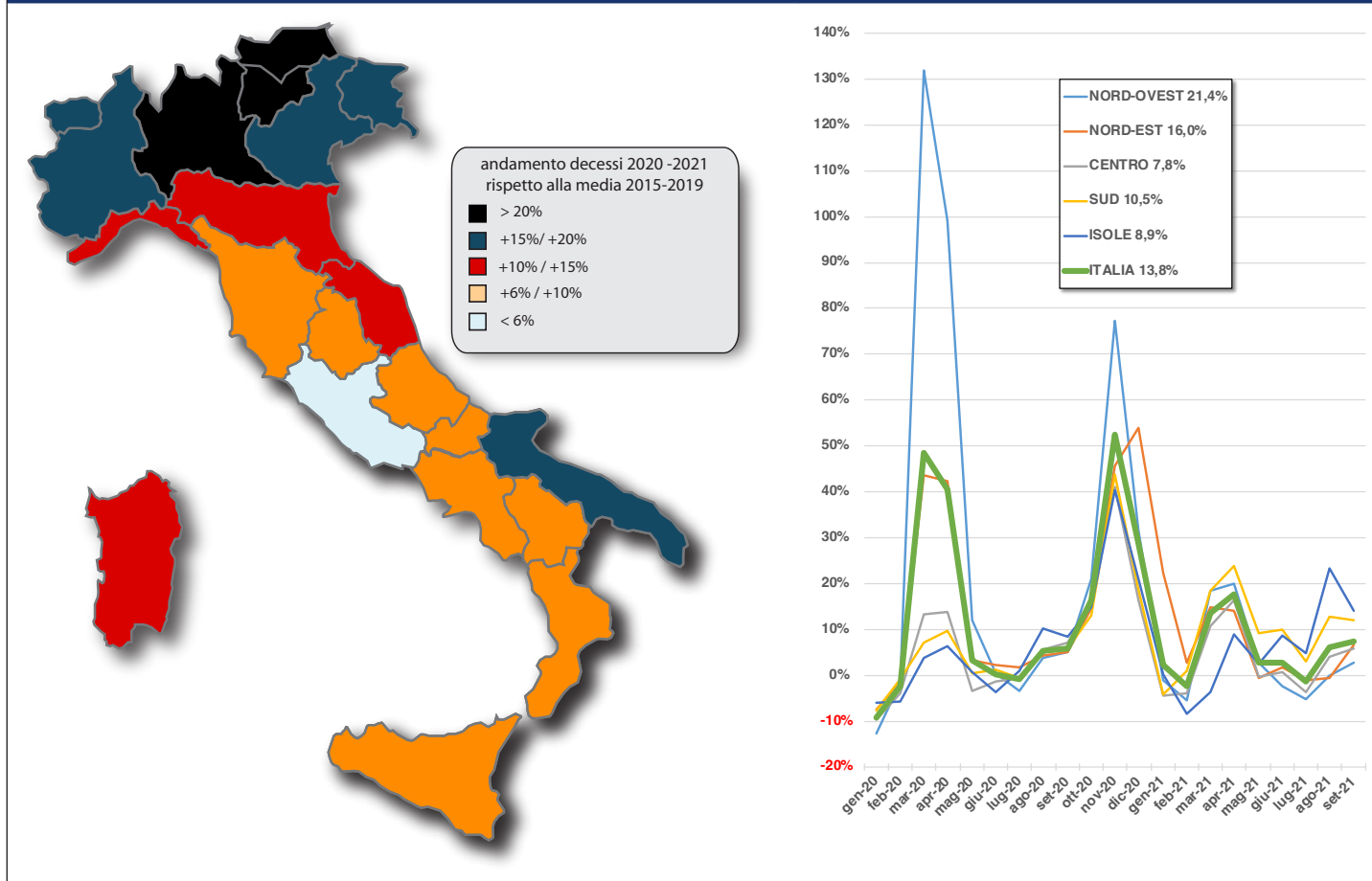
In conformità alle linee guida dell'Unione Europea, l'Italia ha adottato un certificato verde (green pass) Covid-19, pienamente operativo dal 1 luglio, che attesta una delle seguenti condizioni:

- 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 circola-

644 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.

645 Governo Italiano, Presidenza del Consiglio dei Ministri, *COVID-19 – Domande frequenti sulle misure adottate dal Governo*. <https://bit.ly/3nwE0xE>

Mortalità in eccesso in Italia nel 2020-2021 rispetto alla media 2015-2019



Elaborazione su dati ISTAT

re 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 (sino 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 qualunque titolo svolgono attività lavorativa o formativa presso le pubbliche amministrazioni;
- lavoro privato (sino 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 (sino 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 i consulenti, i periti e gli altri ausiliari che non fanno 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);
- università, istituzioni di alta formazione ad esse collegate e 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;
- Obbligo di vaccinazione 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, nonché sino al 31 dicembre 2021 per 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;
- 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 numero massimo di persone ammesse contemporaneamente nel locale;
- l'accesso a parchi, ville e giardini pubblici è condizionato al rispetto del divieto di assembramento e del rispetto della distanza interpersonale di almeno un metro; è consentito l'accesso ai minori, anche accompagnati da familiari o baby sitter, ad aree gioco all'interno di parchi, ville e giardini pubblici, per svolgere attività ludica o ricreativa all'aperto nel rispetto delle linee guida⁶⁴⁶;
- 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 religiose⁶⁴⁷;
- 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 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 svolgano 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 protocolli⁶⁴⁸.
- 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 protocolli⁶⁴⁹.
- 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 relazio-

⁶⁴⁶ 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.

⁶⁴⁷ protocolli da 1 a 7 in allegato al Dpcm del 4 marzo 2021.

⁶⁴⁸ *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.

⁶⁴⁹ I protocolli per le discoteche si trovano all'allegato 9 del Dpcm del 4 marzo 2021.

ne 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 nazionali⁶⁵⁰;
- Sono consentite, anche al chiuso, le feste conseguenti a cerimonie civili o religiose, nel rispetto dei protocolli e delle linee guida nazionali⁶⁵¹ 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 nazionali⁶⁵²;
- 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 nazionali⁶⁵³. 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 nazionali⁶⁵⁴;
- Sono consentite le attività dei parchi tematici o di divertimento, nel rispetto dei protocolli e delle linee guida nazionali⁶⁵⁵;
- 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 sco-

650 *Linee guida per la ripresa delle attività economiche e sociali*, Cit..

651 *Linee guida per la ripresa delle attività economiche e sociali*, Cit.

652 *Linee guida per la ripresa delle attività economiche e sociali*, Cit.

653 *Linee guida per la ripresa delle attività economiche e sociali*, Cit..

654 *Linee guida per la ripresa delle attività economiche e sociali*, Cit.

655 *Linee guida per la ripresa delle attività economiche e sociali*, Cit.

lastiche, 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 nazionali⁶⁵⁶ 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 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 nazionali⁶⁵⁷. 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 supera-

656 *Linee guida per la ripresa delle attività economiche e sociali*, Cit.

657 *Linee guida per la ripresa delle attività economiche e sociali*, Cit.

Decessi in Italia 1 ottobre 2020 - 30 settembre 2021 a confronto con la media 2015-2019

Regione	decessi totali annui		andamento % decessi 2020/2021 su media 2015-2019												
	media 2015-19	ott. 2020 sett. 2021	totale	ottobre 2020	novembre 2020	dicembre 2020	gennaio 2021	febbraio 2021	marzo 2021	aprile 2021	maggio 2021	giugno 2021	luglio 2021	agosto 2021	agosto 2021
Piemonte	53.748	61.841	15,1%	25,2%	99,8%	40,5%	-3,0%	-8,8%	19,2%	24,7%	0,5%	-5,7%	-7,7%	-0,8%	3,6%
Valle d'Aosta	1.481	1.700	14,8%	39,7%	143,4%	28,3%	-7,2%	-3,7%	-0,9%	31,7%	-5,9%	-19,1%	-23,9%	7,5%	14,7%
Lombardia	99.749	112.623	12,9%	18,1%	68,2%	28,7%	-0,4%	-4,3%	22,9%	19,3%	5,4%	-0,1%	-4,0%	1,6%	2,6%
Trentino-A. Adige	9.547	11.413	19,5%	20,7%	77,4%	64,0%	18,5%	16,5%	11,0%	8,7%	-3,5%	9,6%	0,7%	1,5%	4,0%
Veneto	49.573	57.465	15,9%	13,7%	45,9%	72,7%	27,4%	-3,2%	8,6%	11,7%	-0,4%	1,3%	-0,5%	-1,7%	6,6%
Friuli-V. Giulia	14.774	17.522	18,6%	13,1%	59,8%	68,9%	35,4%	6,0%	30,4%	21,7%	-8,1%	-5,4%	-1,3%	-6,7%	2,3%
Liguria	22.108	23.886	8,0%	22,4%	60,0%	23,4%	2,1%	-2,7%	-1,8%	11,7%	-2,5%	-4,3%	-2,8%	-5,4%	0,0%
Emilia-Romagna	50.903	57.013	12,0%	15,0%	35,8%	29,9%	14,1%	5,1%	17,2%	14,9%	1,9%	2,7%	-2,1%	1,8%	8,2%
Toscana	44.311	49.156	10,9%	18,5%	45,4%	17,7%	-4,0%	-3,7%	12,6%	20,7%	5,0%	4,2%	-2,6%	10,1%	12,6%
Umbria	10.545	11.876	12,6%	11,8%	47,5%	17,8%	0,5%	17,3%	14,8%	12,9%	-0,2%	2,8%	6,8%	10,3%	13,4%
Marche	17.863	20.256	13,4%	8,2%	32,3%	25,1%	11,3%	8,0%	22,5%	20,3%	2,7%	6,3%	1,3%	12,9%	2,9%
Lazio	58.928	60.908	3,4%	17,2%	39,3%	12,7%	-10,1%	-11,3%	5,2%	12,7%	-5,5%	-4,1%	-8,0%	-4,0%	0,4%
Abruzzo	15.353	16.443	7,1%	6,6%	35,1%	16,4%	-4,0%	-1,4%	15,4%	6,6%	-1,4%	3,4%	-2,2%	1,8%	9,8%
Molise	3.897	4.418	13,4%	14,8%	38,1%	21,9%	-1,6%	8,3%	26,6%	12,5%	2,5%	8,6%	2,7%	6,6%	16,6%
Campania	55.518	62.265	12,2%	20,3%	53,8%	15,1%	-8,4%	-2,1%	17,4%	23,1%	8,2%	8,3%	-1,6%	9,4%	9,0%
Puglia	39.835	47.824	20,1%	8,9%	49,2%	28,8%	5,1%	9,9%	27,7%	38,8%	16,0%	12,1%	8,6%	18,0%	16,4%
Basilicata	6.493	7.032	8,3%	17,2%	33,7%	22,5%	-2,9%	-5,9%	4,9%	10,8%	3,9%	9,0%	1,3%	2,3%	6,3%
Calabria	20.517	22.220	8,3%	4,0%	17,0%	8,6%	-11,6%	-5,8%	7,7%	15,3%	8,9%	15,3%	8,5%	24,5%	13,9%
Sicilia	53.639	58.875	9,8%	10,9%	37,8%	19,2%	1,0%	-9,5%	-4,2%	9,0%	3,6%	9,7%	3,7%	26,5%	14,0%
Sardegna	16.836	18.813	11,7%	27,3%	48,5%	27,0%	-2,1%	-4,7%	-2,3%	9,0%	-0,8%	5,9%	8,4%	13,6%	14,9%
NORD-OVEST	177.087	200.050	13,0%	21,0%	77,3%	31,6%	-1,0%	-5,4%	18,4%	20,1%	2,9%	-2,5%	-5,2%	0,0%	2,7%
NORD-EST	124.798	143.413	14,9%	14,7%	45,8%	54,0%	22,3%	2,8%	14,9%	14,0%	-0,6%	1,7%	-1,2%	-0,7%	6,6%
CENTRO	131.647	142.196	8,0%	16,0%	41,1%	16,4%	-4,4%	-3,8%	10,8%	16,4%	-0,4%	0,6%	-3,7%	4,2%	5,9%
SUD	141.613	160.202	13,1%	12,9%	43,8%	18,6%	-4,2%	0,9%	18,3%	23,7%	9,1%	9,9%	3,0%	12,8%	12,0%
ISOLE	70.475	77.688	10,2%	14,9%	40,4%	21,1%	0,3%	-8,4%	-3,8%	9,0%	2,6%	8,8%	4,8%	23,4%	14,2%
ITALIA	645.620	723.549	12,1%	16,3%	52,5%	28,8%	2,1%	-2,5%	13,6%	17,7%	2,9%	2,9%	-1,2%	6,1%	7,3%

Elaborazione su dati ISTAT

mento 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 autonome⁶⁵⁸;
- 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 nazionali⁶⁵⁹;
- Le attività delle strutture ricettive sono esercitate a condizione che sia assicurato il mantenimento del distanziamento nelle aree comuni, garantendo comunque la distanza di sicurezza di un metro negli spazi comuni, e nel rispetto dei principi contenuti nei protocolli adottati dalle regioni o dalla Conferenza delle regioni⁶⁶⁰;
- 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 protocol-

658 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.

659 *Linee guida per la ripresa delle attività economiche e sociali*, Cit.

660 *Linee guida per la ripresa delle attività economiche e sociali*, Cit.

li adottati dalle regioni o dalla Conferenza delle regioni⁶⁶¹;

- 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

661 *Linee guida per la ripresa delle attività economiche e sociali*, Cit.

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 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 necessità⁶⁶², sia negli esercizi di vicinato sia nelle medie e grandi strutture di vendita, anche comprese nei centri commerciali, ferme restando le chiusure nei giorni festivi e prefestivi. Sono chiusi i mercati, salvo le attività dirette alla vendita di soli generi alimentari. Restano aperte edicole, tabaccai, farmacie e parafarmacie;
- Sono sospese le attività dei servizi di ristorazione (fra cui bar, pub, ristoranti, gelaterie, pasticcerie), ad eccezione delle attività delle mense e del catering aziendali. È consentita la ristorazione con consegna a domicilio; la ristorazione con asporto è consentita sino alle 18 per le attività con codice Ateco 56.3 (Bar e esercizi simili senza cucina) e fino alle ore 22,00 per le altre attività, con divieto di consumazione sul posto o nelle adiacenze. Restano comunque aperti gli esercizi di somministrazione di alimenti e bevande siti nelle aree di servizio e rifornimento carburante situate lungo le autostrade, negli ospedali e negli aeroporti, con obbligo di assicurare in ogni caso il rispetto della distanza interpersonale di almeno un metro;
- Sono sospese le attività di servizi alla persona (es. parrucchieri, barbieri, estetisti, tatuatori), salvo quelle espressamente consentite⁶⁶³;
- 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 pandemico⁶⁶⁴ 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 possesso⁶⁶⁵. Ai fini del rilascio del green pass, l'Italia

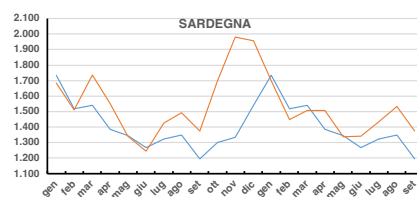
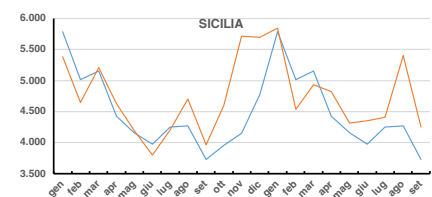
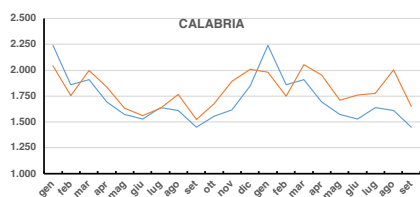
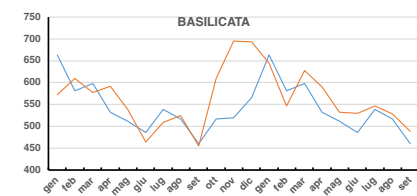
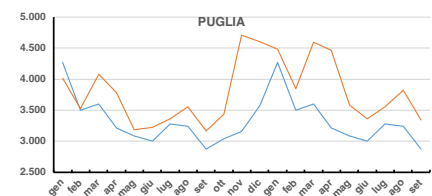
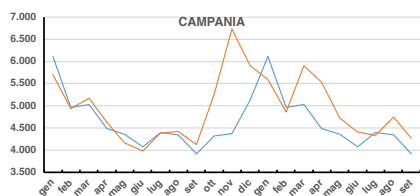
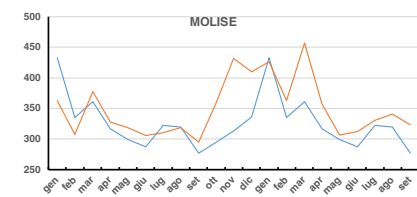
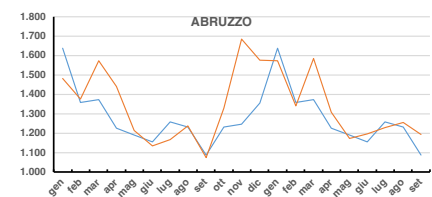
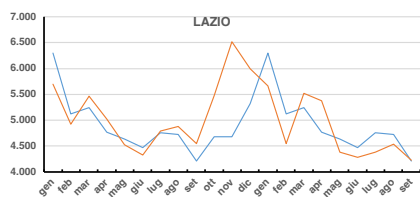
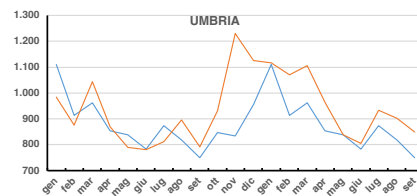
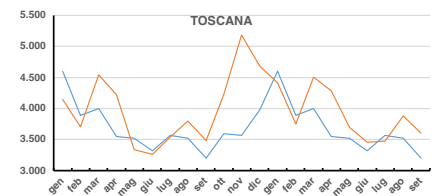
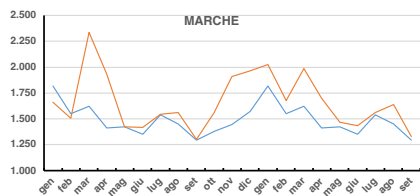
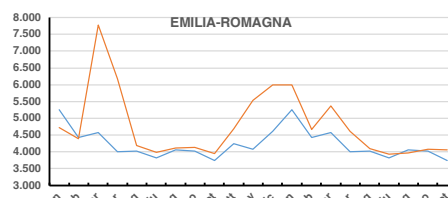
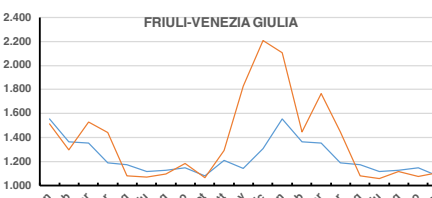
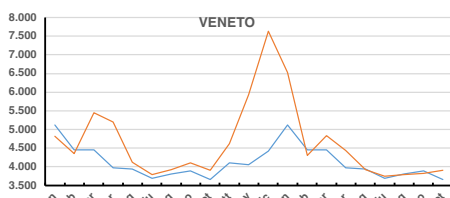
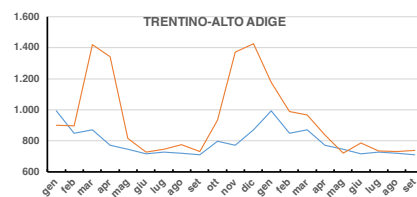
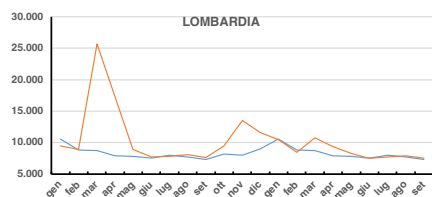
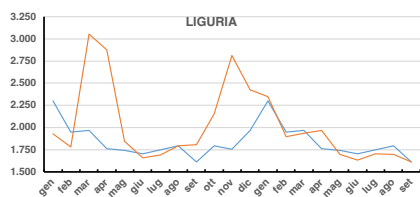
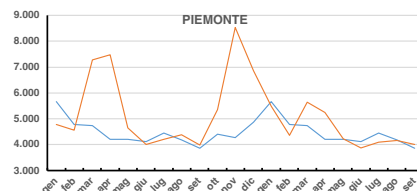
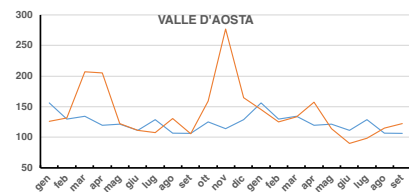
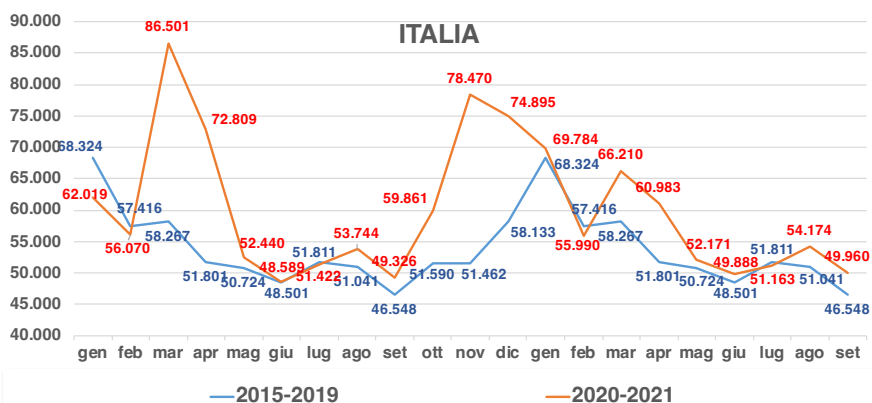
662 Le attività commerciali ammesse sono contenute nell'allegato 23 al Dpcm del 2 marzo 2021.

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

664 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>

665 European Commission Press Release, *EU Digital COVID Certificate: European Parliament and Council reach agreement on Commission proposal*, May 20, 2021.

Andamento dei decessi in Italia suddivisi per regione, gennaio 2020 - settembre 2021



In rosso il valore del 2020-2021, in blu la media 2015-2019. Elaborazione su dati ISTAT

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'EMA⁶⁶⁶.

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 vaccinazioni⁶⁶⁷.

La normativa vigente in Italia sino al 15 dicembre 2021⁶⁶⁸ 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; Le certificazioni rilasciate dalle competenti autorità della Repubblica di San Marino e dello Stato della Città del Vaticano a seguito di una vaccinazione anti SARS-CoV-2 validata dall'EMA e di avvenuta guarigione, sono considerate equivalenti a quelle italiane;
- (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 conti-

<https://bit.ly/3ysNT3Q>

666 Ministero della Salute, DG Prevenzione Sanitaria, *Equivalenza di vaccini anti SARS-CoV-2/COVID somministrati all'estero*, 23 settembre 2021. <https://bit.ly/3CLbrT8>

667 *Digital Documentation of COVID-19 Certificates: Vaccination Status - Technical 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>

668 Ordinanza del 22 ottobre 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 254 del 23 ottobre 2021; Ordinanza del 28 settembre 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale*, n. 233 del 29 settembre 2021; Dpcm del 2 marzo 2021, *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, n. 52 del 2 marzo 2021, S.O. n. 17*.

nente 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. Chi fa ingresso in Italia da questi Paesi deve presentare al vettore all'imbarco il Passenger Locator Form in formato digitale o cartaceo, e il Green Pass o un certificato equipollente. 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) Arabia Saudita, Australia, Bahrein, Canada, Cile, Emirati Arabi Uniti, Giappone, Giordania, Kosovo, Israele, Kuwait, Nuova Zelanda, Qatar, Ruanda, 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, Singapore, Stati Uniti d'America, Ucraina, Uruguay; Taiwan, Regioni amministrative speciali di Hong Kong e di Macao. I viaggiatori in arrivo da questi paesi devono 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. Per i passeggeri in arrivo da Canada, Giappone e Stati Uniti possono inoltre presentare la certificazione di avvenuta guarigione. I passeggeri devono inoltre presentare la certificazione 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;
- 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 struttu-

re 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»;
- agli ingressi di atleti, tecnici, giudici, commissari di gara e accompagnatori, rappresentanti della stampa estera per la partecipazione alle competizioni sportive che, nelle 48 ore antecedenti all'ingresso nel territorio nazionale, si sono sottoposti ad un test molecolare o antigenico, con esito negativo.

Ai fini dell'ingresso in Italia, i bambini di età inferiore ai sei anni sono esentati dall'effettuazione dei tamponi.

Il Ministero degli Esteri, sul proprio sito, ha predisposto un questionario interattivo⁶⁶⁹ 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, ot-

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

tenere tutte le indicazioni utili e conosce 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.

“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. In effetti 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 pubblicato⁶⁷⁰ una serie di suggerimenti per individuare, contrastare e bloccare la diffusione di queste notizie.

Le teorie complottiste hanno buon gioco a diffondersi anche per la provvisorietà del consenso scientifico attorno a temi sui quali la conoscenza si aggiorna giorno per giorno come è avvenuto durante la pandemia. I cospirazionisti invece propongono una realtà semplice, immaginando un mondo dove il male è causato da individui potenti che nascondono attività e intenti malvagi. Queste fantasie sono alimentate dalla natura fluida della scienza, che non può dare certezze definitive ma soltanto evidenze provvisorie che si aggiornano in continuazione; vengono così messe in dubbio l'affidabilità e le motivazioni di coloro che nei governi, nelle agenzie regolatorie, nelle istituzioni filantropiche e nelle aziende farmaceutiche finanziano la ricerca di base e sviluppano, forniscono e regolano l'accesso pubblico ai trattamenti medici, compresi i vaccini. Filtrando il mondo attraverso queste lenti distorte, durante la pandemia i cospirazionisti hanno manipolato le dichiarazioni e le azioni di esperti di salute pubblica come Anthony Fauci negli Stati Uniti, su argomenti che vanno dall'indossare le mascherine ai trattamenti Covid-19, dalla sicurezza dei vaccini al finanziamento della ricerca sui coronavirus. Comprendere i meccanismi mentali sui quali fanno presa queste teorie, in particolare la necessità della gente meno informata di avere una visione del mon-

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

do rassicurante nel quale ci sia una netta distinzione tra il bene e il male, dovrebbe aiutarci a identificare strategie per salvaguardare meglio sia l'affidabilità della scienza sanitaria che la fiducia del pubblico in essa⁶⁷¹.

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 sostiene⁶⁷² 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 sicuri⁶⁷³.

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 disinformazione⁶⁷⁴.

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 Sputnik⁶⁷⁵. 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

671 Jamieson, K.H. *How conspiracists exploited COVID-19 science*. Nat Hum Behav (2021). <https://doi.org/10.1038/s41562-021-01217-2>

672 Ahmed, I. *Dismantling the anti-vaxx industry*. Nat Med 27, 366 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01260-6>

673 Brian Deer, *Andrew Wakefield: the fraud investigation*. <https://bit.ly/38NCd0k>

674 CCDH, *The Anti-Vaxx playbook*, Washington-London, 2020. <https://www.counterhate.com/playbook>

675 <https://twitter.com/sputnikvaccine/status/1385580036162560002>

globali complesse come il terrorismo, gli attacchi cibernetici e gli armamenti nucleari, e dovrebbe riferire al segretario generale dell'ONU che dovrebbe valutare il pieno impatto dell'aggressione anti-vaccini e proporre misure proporzionali alla minaccia⁶⁷⁶.

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"⁶⁷⁷.

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 debunking⁶⁷⁸.

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 sessuale⁶⁷⁹. 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 avvocato⁶⁸⁰.

676 Peter Hotez, *COVID vaccines: time to confront anti-vax aggression*. Nature 592, 661 (2021). <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01084-x>

677 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>

678 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>

679 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>

680 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>